

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 543 064**

51 Int. Cl.:

C07D 213/30 (2006.01)

C07D 213/61 (2006.01)

C07D 213/74 (2006.01)

C07D 307/42 (2006.01)

C07D 307/56 (2006.01)

C07D 333/16 (2006.01)

A61K 31/4427 (2006.01)

A61K 31/341 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.03.2011** **E 11714878 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2015** **EP 2550252**

54 Título: **Compuestos de 1-(2-fenoximetilheteroaril)piperidina y piperazina**

30 Prioridad:

22.03.2010 US 316090 P

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

14.08.2015

73 Titular/es:

THERAVANCE BIOPHARMA R&D IP, LLC
(100.0%)

901 Gateway Boulevard
South San Francisco, CA 94080, US

72 Inventor/es:

STANGELAND, ERIC L.;
PATTERSON, LORI JEAN y
ZIPFEL, SHEILA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 543 064 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de 1-(2-fenoximetilheteroaril)piperidina y piperazina

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos de 1-(2-fenoximetilheteroaril)piperidina y 1-(2-fenoximetilheteroaril)piperazina que tienen actividad como inhibidores de la recaptación de serotonina (5-HT) y norepinefrina (NE). La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos, y a procedimientos y productos intermedios para preparar tales compuestos. La invención encuentra utilidad en procedimientos de uso de tales compuestos para el tratamiento de un trastorno del dolor, tal como el dolor neuropático, y otras dolencias.

Estado de la técnica

El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con un daño tisular real o potencial o descrito en términos de dicho daño (Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), Terminología de dolor). El dolor crónico persiste más allá del dolor agudo o más allá del tiempo previsto para que una lesión se cure (Sociedad Americana del Dolor. "Control del dolor en el contexto de la atención primaria." 2006:15). El dolor neuropático es el dolor iniciado o producido por una lesión o disfunción primaria en el sistema nervioso. El dolor neuropático periférico se produce cuando la lesión o disfunción afecta al sistema nervioso periférico y el dolor neuropático central cuando la lesión o disfunción afecta al sistema nervioso central (IASP).

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

Los IRSN, como la duloxetina y la venlafaxina, a menudo se usan como terapia de primera línea para el tratamiento del dolor neuropático. Estos agentes inhiben la recaptación tanto de la serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) como de la norepinefrina (NE) mediante la unión a los transportadores de serotonina y norepinefrina (SERT y NET, respectivamente). Sin embargo, tanto la duloxetina como la venlafaxina poseen una afinidad más alta por el SERT que por el NET (Vaishnavi y col., (2004) Biol. Psychiatry 55(3):320-322).

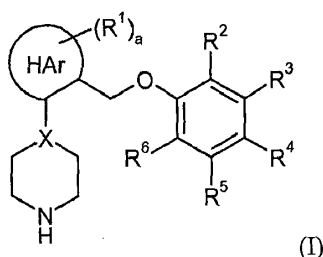
Los estudios preclínicos sugieren que la inhibición tanto del SERT como del NET puede ser necesaria para un tratamiento con eficacia máxima del dolor neuropático y otros estados de dolor crónico (Jones y col., (2006) Neuropharmacology 51(7-8):1172-1180; Vickers y col., (2008) Bioorg. Med. Chem. Lett. 18:3230-3235; Fishbain y col., (2000) Pain Med. 1(4):310-316; y Mochizuki (2004) Human Psychopharmacology 19:S1S-S19). Sin embargo, en los estudios clínicos, se ha descrito que la inhibición del SERT está relacionada con las náuseas y otros efectos secundarios (Greist y col., (2004) Clin. Ther, 26(9): 1446-1455). Por lo tanto, es esperable que los agentes terapéuticos con una afinidad por SERT y NET más equilibrada o una afinidad por NET ligeramente superior sean particularmente útiles para el tratamiento del dolor crónico y produciendo menos efectos secundarios, tales como náuseas.

Por lo tanto, existe una necesidad de nuevos compuestos que sean útiles para el tratamiento del dolor crónico, tal como el dolor neuropático. En particular, existe una necesidad de nuevos compuestos que sean útiles en el tratamiento del dolor crónico y que posean efectos secundarios reducidos, tales como las náuseas. También existe una necesidad de nuevos compuestos de acción dual que inhiban tanto el SERT como el NET con una afinidad elevada (por ejemplo, $pK_i \geq 7,0$ o $K_i \leq 100$ nM) y con una inhibición equilibrada (por ejemplo, una proporción de la K_i de unión a SERT/NET de 0, 1 a 100). Gray et al, Bioorg & Med Chem Lett, 19(23) 6604-6607 divulgan éteres de arilpiperazina y de piperidina como inhibidores de la recaptación de norepinefrina y agonistas parciales 5-HT_{1A}.

Sumario de la invención

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

Un aspecto de la invención se refiere a compuestos de fórmula I:



en la que: X es -CH- o -N-; HAr es como se define en la reivindicación 1; a es 0 o 1; R¹ es halo o trifluorometilo; y R²⁻⁶ son independientemente hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, -CF₃, alquililo C₂₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -OCF₃, alquileno C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, alquilen C₀₋₁-fenilo, -O-alquilen C₀₋₃-fenilo -alquilen C₀₋₆-OH, -CN, -COOH, -CHO, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, -CH₂SH, -S-alquilo C₁₋₆, alquilen C₁₋₄-S-alquilo C₁₋₄ o -NO₂; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

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

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

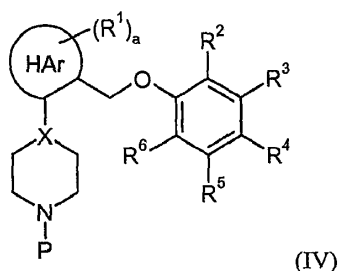
La invención permite un procedimiento para inhibir la recaptación de serotonina en un mamífero, que comprende la administración al mamífero de una cantidad inhibidora del transportador de serotonina de un compuesto de la invención; un procedimiento para inhibir la recaptación de norepinefrina en un mamífero, que comprende la administración al mamífero de una cantidad inhibidora del transportador de la norepinefrina de un compuesto de la invención, y un procedimiento para inhibir la recaptación de serotonina y la recaptación de norepinefrina en un mamífero, que comprende la administración al mamífero de una cantidad inhibidora del transportador de la serotonina y del transportador de la norepinefrina de un compuesto de la invención.

Entre los compuestos de fórmula I, los compuestos de particular interés son aquellos con una constante de inhibición (pK_i) del SERT y del NET mayor o igual a aproximadamente 5,0; y en otra realización que tiene una pK_i en el SERT y en el NET mayor o igual a aproximadamente 7,0. En otra realización, los compuestos de interés poseen una actividad equilibrada de SERT y NET, es decir, poseen el mismo valor de pK_i ± 0, 5 para SERT y NET. Compuestos adicionales de especial interés son aquellos que poseen valores de pCl₅₀ de inhibición de la recaptación de serotonina mayores o iguales a aproximadamente 7, 0 y valores de pCl₅₀ de inhibición de la recaptación de norepinefrina mayores o iguales a aproximadamente 7,0.

Como los compuestos de la invención poseen una actividad inhibidora de la recaptación de serotonina y actividad inhibidora de la recaptación de norepinefrina, tales compuestos también son útiles como herramientas de investigación. De acuerdo con ello, la invención encuentra utilidad en los procedimientos de uso de los compuestos de la invención como herramientas de investigación, que comprende la realización de ensayos biológicos que usan un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención también pueden usarse para evaluar nuevos compuestos químicos en un procedimiento para evaluar un compuesto de prueba en un ensayo biológico, que

comprende: (a) realizar un ensayo biológico con un compuesto de prueba para proporcionar un primer valor del ensayo, (b) realizar el ensayo biológico con un compuesto de la invención para proporcionar un segundo valor de ensayo; en el que la etapa (a) se realiza antes, después o de forma concurrente a la etapa (b), y (c) comparar el valor del primer ensayo del paso (a) con el valor del segundo ensayo de la etapa (b). Los ejemplos de ensayos biológicos incluyen un ensayo de recaptación de serotonina y un ensayo de recaptación de norepinefrina; o en un procedimiento para estudiar un sistema o muestra biológica, lo que comprende los transportadores de serotonina, transportadores de norepinefrina o ambos, comprendiendo el procedimiento: (a) poner en contacto el sistema o muestra biológica con un compuesto de la invención, y (b) determinar los efectos causados por el compuesto en el sistema o muestra biológica.

- 10 La invención también se refiere a procedimientos e intermedios útiles para la preparación de los compuestos de la invención. De acuerdo con ello, un aspecto de la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de compuestos de fórmula I, comprendiendo el procedimiento la desprotección de un compuesto de fórmula IV:



- 15 o de una sal del mismo, en la que P es un grupo protector de amino para proporcionar los compuestos de fórmula I, en la que X, HAr, a, y de R¹ a R⁶ son como se han definido para la fórmula I. En otros aspectos, la invención se refiere a nuevos intermedios usados en tales procedimientos.

- 20 Otro aspecto más de la invención se refiere a los compuestos de la invención para su uso en terapia, el uso de compuestos de la invención para la fabricación de medicamentos, especialmente para la fabricación de medicamentos útiles para tratar trastornos dolorosos, trastornos depresivos, trastornos afectivos, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, 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. Otros aspectos y realizaciones de la invención se divulgan en el presente documento.

Descripción detallada de las definiciones de la invención

- 25 Cuando se describen los compuestos, composiciones y procedimientos y procedimientos de la invención, los siguientes términos tienen los siguientes significados, excepto cuando se indique lo contrario. Adicionalmente, como se usa en el presente documento, las formas del singular "un", "uno" y "el/la" incluyen las correspondientes formas del plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Con los términos "que comprende", "que incluye" y "que tiene" se pretende que sean inclusivos y que signifiquen que puede haber elementos adicionales distintos de los elementos enumerados. A menos que se indique otra cosa, debe entenderse que todos los números que expresan cantidades de ingredientes, propiedades, tales como el peso molecular, las condiciones de reacción etc. usadas en el presente documento están modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". De acuerdo con esto, los números citados en el presente documento son aproximaciones que pueden variar en función de las propiedades deseadas que se busca obtener mediante la presente invención. Como mínimo y no como intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de las reivindicaciones, cada número debería interpretarse al menos a la luz de los dígitos significativos indicados y aplicando las técnicas de redondeo habituales.

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

- 45 Cuando se pretende un número específico de átomos de carbono para un término particular usado en el presente documento, el número de átomos de carbono se muestra seguidamente al término como un subíndice. Por ejemplo, el término "alquilo C₁₋₆" significa un grupo alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono, y el término "alquilen C₁₋₄" significa un grupo alquilen que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, en el que los átomos de carbono están en cualquier configuración aceptable.

- 50 El término "alquilen" significa un grupo hidrocarburo saturado divalente que puede ser lineal o ramificado. A no ser que se defina de otro modo, tales grupos alquilen normalmente contienen de 0 a 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, alquilen C₀₋₁, alquilen C₀₋₂, alquilen C₀₋₃, alquilen C₀₋₆, alquilen C₁₋₄, alquilen C₂₋₄ y alquilen C₁₋₆. Los grupos alquilen representativos incluyen, a modo de ejemplo, metileno, (-CH₂-), etileno (-CH₂-CH₂-), propileno (-CH₂-CH₂-CH₂-), -CH₂(CH₃)-CH₂-, o -CH₂-CH₂(CH₃)-, butileno (-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, -CH₂(CH₃)-CH₂-CH₂-, -CH₂-

$\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2(\text{CH}_3)\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{-}$, o $\text{-CH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-}$, y pentileno. Debe entenderse que cuando el término alquileo incluye cero carbonos, tal como alquileo C_{0-1} , alquileo C_{0-3} o alquileo C_{0-6} , tales términos pretenden incluir la ausencia de átomos de carbono, es decir el grupo alquileo no está presente, excepto por un enlace covalente unido a los grupos separados por el término alquileo.

- 5 El término "alquinilo" significa un grupo hidrocarburo monovalente insaturado que puede ser lineal o ramificado y que posee al menos uno, normalmente 1, 2 o 3, enlaces triples carbono-carbono. A no ser que se defina de otro modo, tales grupos alquinilo normalmente contienen de 2 a 10 átomos de carbono e incluyen, por ejemplo, alquinilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-6} , y alquinilo C_{3-10} . Los grupos alquinilo representativos incluyen, a modo de ejemplo, etinilo, *n*-propinilo, *i*-butinilo, *n*-but-2-ino y *n*-hex-3-ino.

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

Como se usa en el presente documento, la frase "de la fórmula", "que tiene la fórmula" o "que tiene la estructura" no pretende ser limitante y se usa del mismo modo en el que el término "que comprende" se usa habitualmente.

- 15 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material que no es inaceptable ni a nivel biológico ni de otro modo cuando se usa en la invención. Por ejemplo, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un material que puede incorporarse en una composición y administrarse a un paciente sin causarle efectos biológicos inaceptables o interactuar de una forma inaceptable con otros componentes de la composición. Tales materiales farmacéuticamente aceptables normalmente cumplen las normas necesarias de las pruebas toxicológicas y de fabricación e incluyen los materiales identificados ingredientes inactivos adecuados por la Food and Drug Administration de EE.UU.

- 20 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" significa una sal preparada a partir de una base o un ácido que es aceptable para administrar a un paciente, tal como un mamífero (por ejemplo, sales que tienen una seguridad aceptable en mamíferos para un régimen de dosificación dado). Sin embargo, se debe entender que las sales incluidas en la invención no es necesario que sean sales farmacéuticamente aceptables, tales como sales de los compuestos intermedios que no se pretende administrar a un paciente. Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden obtener a partir de bases inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables y a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables. Además, cuando un compuesto de fórmula I contiene un resto básico, tal como una amina, y un resto ácido, tal como un ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones y se incluyen en el término "sal" tal y como se usa en el presente documento. Las sales derivadas de bases inorgánicas farmacéuticamente aceptables incluyen sales de amonio, calcio, cobre, férrico, ferroso, litio, magnesio, sales mangánicas, manganosas, de potasio, de sodio y de cinc. Entre las sales derivadas de bases orgánicas inocuas farmacéuticamente aceptables se incluyen sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, incluidas aminas sustitutas, aminas cíclicas y aminas de origen natural, tales como arginina, betaína, cafeína, colina, *N,N'*-dibenciletilendiamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, *N*-etil-morfolina, *N*-etilpiperidina, glutamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, isopropilamina, lisina, metilglucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaina, purinas, teobromina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina y trometamina. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de los ácidos bórico, carbónico, hidrácido (bromhídrico, clorhídrico, fluorhídrico o yodhídrico), nítrico, fosfórico, sulfámico y sulfúrico. Las sales derivadas de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables incluyen sales de ácidos hidroxilo alifáticos (por ejemplo, los ácidos cítrico, glucónico, glicólico, láctico, lactobiónico, málico y tartárico), ácidos monocarboxílicos alifáticos (por ejemplo, los ácidos acético, butírico, fórmico, propiónico y trifluoroacético), aminoácidos (por ejemplo, ácidos aspártico y glutámico), ácidos carboxílicos aromáticos (por ejemplo, los ácidos benzoico, *p*-clorobenzoico, difenilacético, gentísico, hipúrico y trifenilacético), ácidos hidroxilo aromáticos (por ejemplo, los ácidos *o*-hidroxibenzoico, *p*-hidroxibenzoico, 1-hidroxinaftalen-2-carboxílico y 3-hidroxinaftalen-2-carboxílico), ascórbico, dicarboxílico (por ejemplo, los ácidos fumárico, maleico, oxálico y succínico), ácidos glucurónico, mandélico, mícico, nicotínico, orótico, pamoico, pantoténico, sulfónico (por ejemplo, los ácidos bencenosulfónico, alcanforsulfónico, edisílico, etanosulfónico, isetiónico, metanosulfónico, naftalensulfónico, naftalen-1,5-disulfónico, naftalen-2,6-disulfónico y *p*-toluenosulfónico) y ácido xinafoico.

- 50 El término "solvato" significa un complejo o un agregado formado por una o más moléculas de un soluto, por ejemplo un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una o más moléculas de un disolvente. Dichos solvatos son habitualmente sólidos cristalinos que presentan una proporción molar sustancialmente fija entre soluto y disolvente. Los disolventes representativos incluyen, a título de ejemplo, agua, metanol, etanol, isopropanol, ácido acético y similares. Cuando el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato.

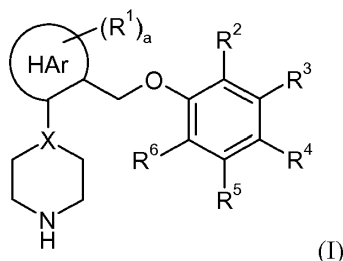
- 55 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" significa una cantidad suficiente para efectuar un tratamiento cuando se administra a un paciente en necesidad del mismo, es decir, la cantidad de fármaco necesaria para obtener el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz para el tratamiento del dolor neuropático es una cantidad de compuesto necesaria para, por ejemplo, reducir, suprimir, eliminar o prevenir los síntomas del dolor neuropático o para tratar la causa subyacente del dolor neuropático. Por otro lado, el término "cantidad eficaz" significa una cantidad suficiente para obtener el resultado deseado, que no necesariamente debe ser un resultado terapéutico. Por ejemplo, cuando se estudia un sistema que comprende un transportador de

norepinefrina, una "cantidad eficaz" puede ser la cantidad necesaria para inhibir la recaptación de norepinefrina.

El término "tratar" o "tratamiento" como se usa en el presente documento significa la forma de tratar o el tratamiento de una enfermedad o afección médica (tal como el dolor neuropático) en un paciente, tal como un mamífero (en particular un ser humano), que incluye uno o más de los siguientes: (a) prevenir la aparición de la enfermedad o afección médica, es decir, el tratamiento profiláctico de un paciente; (b) mejorar la enfermedad o afección médica, es decir, eliminar o causar la regresión de la enfermedad o afección médica en un paciente; (c) suprimir la enfermedad o afección médica, es decir, ralentizar o detener el desarrollo de la enfermedad o afección médica en un paciente; o (d) aliviar los síntomas de la enfermedad o afección médica en un paciente. Por ejemplo, la expresión "tratar el dolor neuropático" incluiría la prevención de la aparición de dolor neuropático, la mejora del dolor neuropático, la supresión del dolor neuropático y el alivio de los síntomas del dolor neuropático. El término "paciente" pretende incluir los mamíferos, tales como seres humanos, que tienen necesidad de tratamiento o de prevención de una enfermedad, que actualmente están siendo tratados para la prevención de una enfermedad o el tratamiento de una enfermedad o afección médica específica, así como los sujetos de prueba en los que tales compuestos de la invención se están evaluando o se están usando en un ensayo, por ejemplo un modelo animal.

Con el resto de términos que se usan en el presente documento se pretende que posean su significado habitual como lo entenderán los expertos en la materia a la que se refieren.

En un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Como se usa en el presente documento, la expresión "compuesto de la invención" o "compuestos de la invención" incluye todos los compuestos incluidos en las fórmulas I, II, III y IV, así como las especies expresadas por las fórmulas Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih y Ii y el resto de subespecies de dichas fórmulas. Además, cuando un compuesto de la invención contiene un grupo básico o ácido (por ejemplo, grupos amino o carboxilo), el compuesto puede existir como un base libre, ácido libre, un zwitterión o en forma de varias sales. Todas estas formas de sal están incluidas dentro del alcance de la invención. De acuerdo con ello, los expertos en la materia reconocerán que la referencia a los compuestos en el presente documento, por ejemplo, la referencia a un "compuesto de la invención" o a un "compuesto de fórmula I" incluye un compuesto de fórmula I así como las sales farmacéuticamente aceptables de este compuesto, a no ser que se indique de otro modo. Además, los solvatos también se incluyen dentro del alcance de la presente invención.

Los compuestos de la invención, así como los compuestos usados en su síntesis, también pueden incluir los compuestos marcados con isótopos, es decir, en los que uno o más átomos se han enriquecido con átomos con una masa atómica diferente de la masa atómica que se encuentra predominantemente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen, por ejemplo, pero sin limitaciones, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{36}Cl y ^{18}F . Son de particular interés los compuestos de fórmula I enriquecidos con tritio o carbono 14, que pueden usarse, por ejemplo, en estudios de distribución en los tejidos, los compuestos de fórmula I enriquecidos en deuterio especialmente en el punto de metabolización que dan como resultado, por ejemplo, compuestos con una mayor estabilidad metabólica, y los compuestos de fórmula I enriquecidos con un isótopo emisor de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , que puede usarse, por ejemplo, en estudios de tomografía de emisión de positrones (PET).

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

Muchos inhibidores combinados de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) son más selectivos para el SERT que para el NET. Por ejemplo, milnacipran, duloxetine y venlafaxina muestran una selectividad de 2,5 veces,

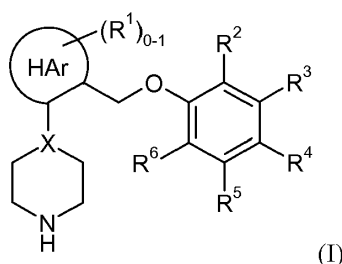
10 veces y 100 veces (medida como pK_i) para el SERT sobre el NET, respectivamente. Algunos, sin embargo, son menos selectivos, como la bicifadina, que posee una pK_i en el SERT de 7,0 y una pK_i en el NET de 6,7. Dado que puede ser deseable evitar los compuestos selectivos, en una realización de la invención los compuestos poseen una actividad frente a SERT y NET más equilibrada, es decir, poseen el mismo valor de pK_i en SERT y en NET $\pm 0,5$.

- 5 Los compuestos descritos en el presente documento normalmente se han denominado usando la característica AutoNom del programa informático disponible comercialmente MDL[®] ISIS/Draw (Symyx, Santa Clara, California).

Realizaciones representativas

- 10 Se pretende que los siguientes sustituyentes y valores proporcionen ejemplos representativos de diversos aspectos t realizaciones de la invención. Se pretende que estos valores representativos definan e ilustran adicionalmente dichos aspectos y realizaciones y no se pretende excluir otras realizaciones ni limitar el alcance de la invención. A este respecto, con la representación de que se prefiere un valor o sustituyente concreto no se pretende excluir de ningún modo otros valores o sustituyentes de la invención a menos que se indique específicamente.

En un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de fórmula I:



- 15 El número entero a puede ser cero o 1. Por lo tanto, en una realización no hay grupos R^1 presentes. En otra realización, hay un grupo R^1 seleccionado de halo y trifluorometilo.

- Los grupos R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 son independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-6} , $-CF_3$, alquinilo C_{2-6} , $-O$ -alquilo C_{1-6} , $-OCF_3$, alquilen C_{0-1} -fenilo, $-O$ -alquilen C_{0-3} -fenilo, $-O$ -alquilen C_{0-6} -OH, $-CN$, $-COOH$, $-CHO$, $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)O$ -alquilo C_{1-4} , $-CH_2SH$, $-S$ -alquilo C_{1-6} , alquilen C_{1-4} - S -alquilo C_{1-4} o $-NO_2$. Cada grupo R es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} .

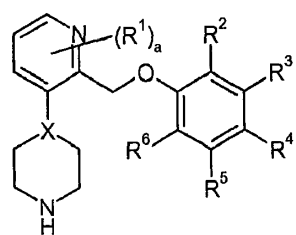
- En algunas realizaciones de la invención, una o más posiciones en el anillo fenilo están sustituidos con un resto que no es hidrógeno. Por ejemplo, una de tales realizaciones se puede describir afirmando que " R^2 es un resto no hidrógeno". Se entiende que esto significa que R^2 puede ser cualquiera de los restos no hidrógeno definidos en la fórmula I, es decir halo, alquilo C_{1-6} , $-CF_3$, alquinilo C_{2-6} , $-O$ -alquilo C_{1-6} , $-OCF_3$, alquilen C_{0-1} -fenilo, $-O$ -alquilen C_{0-3} -fenilo, $-O$ -alquilen C_{0-6} -OH, $-CN$, $-COOH$, $-CHO$, $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} , $-C(O)O$ -alquilo C_{1-4} , $-CH_2SH$, $-S$ -alquilo C_{1-6} , alquilen C_{1-4} - S -alquilo C_{1-4} y $-NO_2$.

- Los ejemplos de grupos halo incluyen flúor, cloro, bromo y yodo. Los ejemplos de grupos alquilo C_{1-6} incluyen $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, y $-CH(CH_3)_2$. Los ejemplos de grupos alquinilo C_{2-6} incluyen $-CH=CH_2$. Los ejemplos de grupos $-O$ -alquilo C_{1-6} incluyen $-OCH_3$, $-O-CH_2CH_3$ y $-OCH(CH_3)_2$. Los ejemplos de grupos alquilen- C_{1-4} - O -alquilo C_{1-4} incluyen $-CH_2OCH_3$ y $-CH_2OCH_2CH_3$. Los ejemplos de grupos alquilen C_{0-1} -fenilo incluyen fenilo y bencilo. Los ejemplos de grupos alquilen C_{0-3} -fenilo incluyen $-O$ -fenilo y $-O$ -bencilo. Los ejemplos de grupos alquilen C_{0-6} incluyen $-OH$ y $-CH_2OH$. Los ejemplos de grupos $-C(O)$ -alquilo C_{1-6} incluyen $-C(O)CH_3$ y $-C(O)CH_2CH_3$. Los ejemplos de grupos $-C(O)O$ -alquilo C_{1-4} incluyen $-C(O)OCH_3$, $-C(O)OCH_2CH_3$, y $-C(O)OCH(CH_3)_2$. Los ejemplos de grupos $-S$ -alquilo C_{1-6} incluyen $-SCH_3$. Los ejemplos de grupos alquilen C_{1-4} - S -alquilo C_{1-4} incluyen $-CH_2-S-CH_3$.

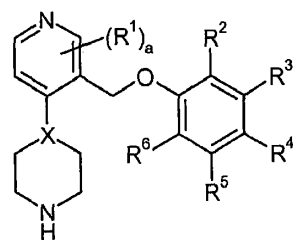
- 35 En una realización concreta, R^2 es hidrógeno o halo (por ejemplo, flúor o cloro). En una realización, R^3 es hidrógeno o halo (por ejemplo, flúor o cloro). En otra realización más, R^4 es hidrógeno o halo (por ejemplo, flúor o cloro). En otra realización, R^5 es hidrógeno o halo (por ejemplo, flúor). En otra realización más, R^6 es hidrógeno o halo (por ejemplo, flúor o cloro).

El grupo "X" es $-CH-$ o $-N-$. En una realización concreta, el grupo "X" es $-CH-$.

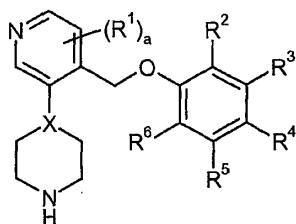
- 40 En una realización de la invención, el anillo "HAr" es 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo o 5-piridilo, que puede estar representado como las fórmulas Ia-Ie, respectivamente:



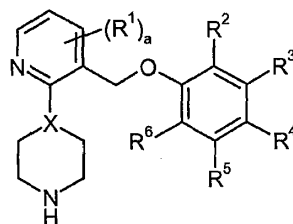
(Ia)



(Ib)

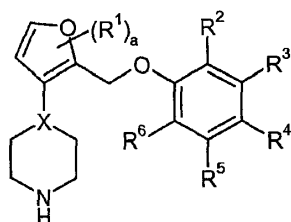


(Ic)

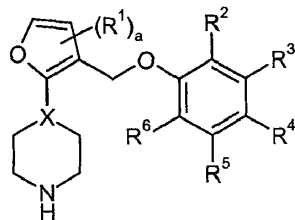


(Id)

En otra realización de la invención, el anillo "HAr" es 2-furilo o 4-furilo, que puede estar representado como las fórmulas Ie o Ig, respectivamente:

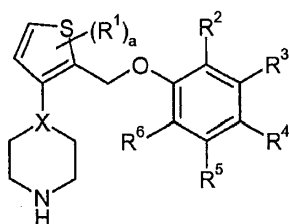


(Ie)

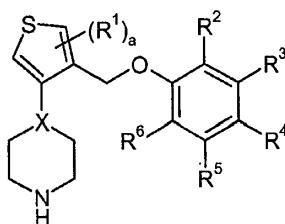


(Ig)

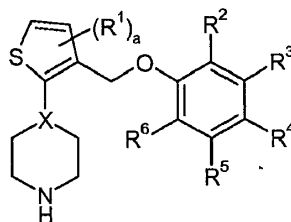
En otra realización más de la invención, el anillo "HAr" es 2-tienilo, 3-tienilo o 4-tienilo, que puede estar representado como las fórmulas Ih-Il, respectivamente:



(Ih)



(Ii)



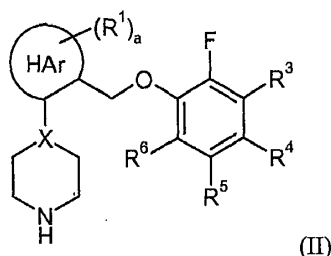
(Il)

En una realización, R₂₋₆ son independientemente hidrógeno o halo. Los ejemplos de combinaciones incluyen:

R²-R⁶ son hidrógeno;

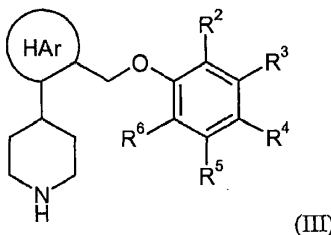
R^2 es flúor y R^3 - R^6 son hidrógeno;
 R^2 es hidrógeno, R^3 es cloro y R^4 - R^6 son hidrógeno;
 R^2 es flúor, R^3 - R^5 son hidrógeno y R^6 es flúor;
 R^2 es flúor, R^3 - R^5 son hidrógeno y R^6 es cloro;
 R^2 es cloro, R^3 - R^5 son hidrógeno y R^6 es cloro;
 R^2 es cloro, R^3 - R^5 son hidrógeno y R^6 es flúor;
 R^2 y R^3 son flúor, R^4 y R^5 son hidrógeno y R^6 es flúor;
 R^2 es flúor, R^3 es hidrógeno, R^4 es flúor, R^5 es hidrógeno y R^6 es flúor;
 R^2 es flúor, R^3 es hidrógeno, R^4 es cloro, R^5 es hidrógeno y R^6 es flúor; y
 R^2 es flúor, R^3 y R^4 son hidrógeno, R^5 es flúor y R^6 es cloro. En un aspecto, estas realizaciones tienen fórmulas (Ia) - (II).

En una realización particular, los compuestos de la invención tienen la fórmula II:



en la que: X, HAr, a, R^1 , y de R^3 a R^6 son como se define para la fórmula I; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización específica de la fórmula II: X es -CH-; a es 0; y R^{3-6} son independientemente hidrógeno o halo.

En una realización particular, los compuestos de la invención tienen la fórmula III:



en la que: HAr y de R^2 a R^6 son como se define para la fórmula I; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización específica de la fórmula III, R_{2-6} son independientemente hidrógeno o halo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Procedimientos generales de síntesis

Los compuestos de la invención pueden prepararse a partir de materiales de partida disponibles fácilmente usando los siguientes procedimientos generales, los procedimientos que se indican en los Ejemplos o usando otros procedimientos, reactivos y materiales de partida conocidos para los expertos en la materia. Aunque los siguientes procedimientos pueden ilustrar una realización particular de la invención, se entiende que otras realizaciones de la invención se pueden preparar de forma similar usando el mismo procedimiento o similares, o usando otros procedimientos, reactivos y materiales de partida conocidos para los expertos en la materia. También se debe apreciar que aunque se proporcionan las condiciones típicas o preferibles (es decir, temperaturas de reacción, tiempos, proporciones molares de los reactivos, disolventes, presiones, etc.) también pueden usarse otras condiciones de procedimiento a no ser que se indique de otro modo. Mientras las condiciones de reacción óptimas normalmente variarán dependiendo de varios parámetros de reacción como los reactivos, disolventes y cantidades particulares usados, los expertos en la materia pueden determinar fácilmente las condiciones de reacción adecuadas usando los procedimientos de optimización habituales.

Adicionalmente, tal como resultará evidente para los expertos en la materia, pueden resultar necesarios o deseados grupos protectores convencionales para evitar que determinados grupos funcionales experimenten reacciones no deseadas. La elección de un grupo protector adecuado para un grupo funcional particular así como las condiciones y reactivos adecuados para la protección y desprotección de tales grupos funcionales son bien conocidos en la materia. Pueden usarse grupos protectores distintos a los ilustrados en los procedimientos descritos en el presente documento, si se desea. Por ejemplo, se describen numerosos grupos protectores, su introducción y eliminación en T. W. Greene and G. M. Wuts, Protecting Groups in Organic Synthesis, tercera edición, Wiley, Nueva York, 1999, y las referencias que se citan en éste.

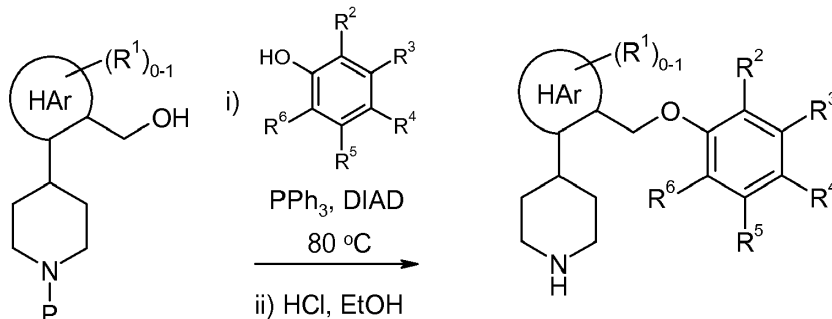
Más concretamente, en los esquemas siguientes, P representa un "grupo protector amino", una expresión que se usa en el presente documento con el significado de un grupo protector adecuado para evitar reacciones no deseadas en un grupo amino. Los grupos protectores amino representativos incluyen, pero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

- Los diluyentes o disolventes inertes adecuados para su uso en estos esquemas incluyen, a modo de ilustración y sin limitaciones, tetrahidrofurano (THF), acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), tolueno, diclorometano (DCM) y cloroformo (CHCl₃).

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

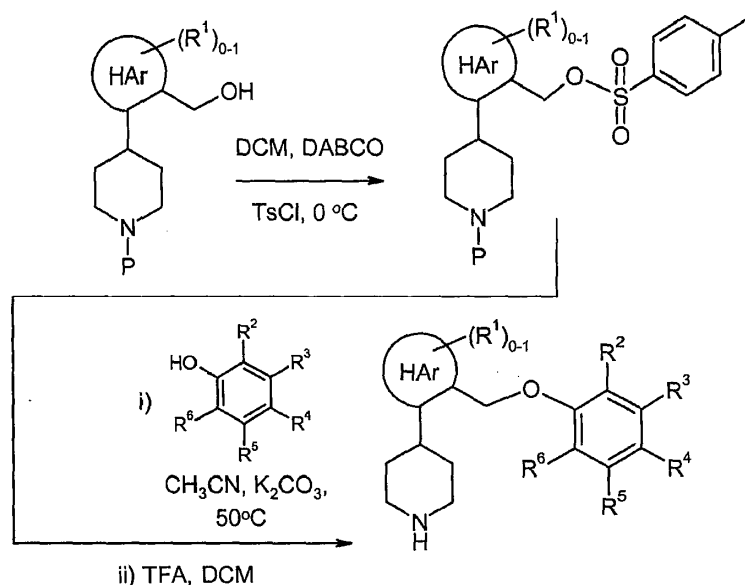
- A modo de ilustración, se pueden preparar los compuestos de la invención mediante el esquema A, B o C, que se detallan en los ejemplos.

Esquema A



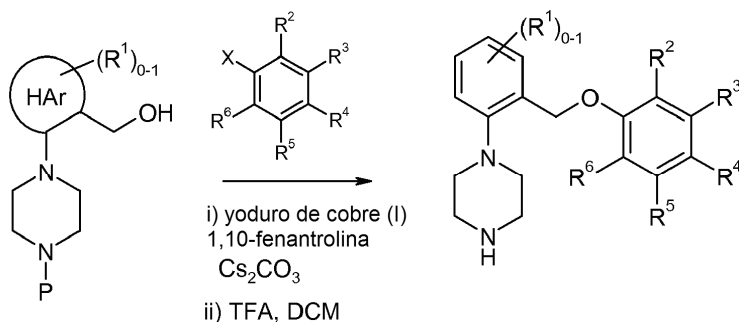
- Los compuestos de la invención se pueden preparar usando la reacción de acoplamiento de Mitsunobu (Mitsunobu y Yamada (1967) M. Bull. Chem. Soc. JPN. 40:2380-2382), seguido de la desprotección de la amina, tal como se muestra en el Esquema A. Esta reacción se lleva a cabo típicamente usando condiciones de acoplamiento estándar de Mitsunobu, usando un sistema redox que contiene un azodicarboxilato tal como azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) o azodicarboxilato de dietilo (DEAD), y un catalizador de fosfina tal como trifetilfosfina (PPh₃).

Esquema B



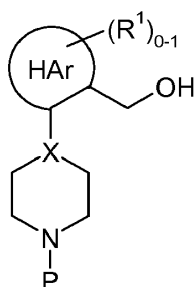
El procedimiento del Esquema B implica primero convertir el grupo hidroxilo en un grupo saliente. Los grupos salientes representativos incluyen los grupos cloro, bromo y yodo; grupos éster sulfónico, tales como mesilato, tosilato, brosilato, nosilato, y similares; y grupos aciloxi, tales como acetoxi o trifluoroacetoxi. Por ejemplo, el alcohol puede sufrir tosilación con un reactivo apropiado tal como cloruro de *p*-toluenosulfonilo (TsCl) en una base adecuada tal como DABCO (1,4-diazabicyclo [2,2,2] octano o trietilendiamina), para formar el éster de tosilato. Véase, por ejemplo, Hartung y col., (1997) Synthesis 12:1433-1438. Este éster de tosilato se acopla después con el fenol deseado mediante desplazamiento nucleofílico. A continuación, la amina protegida se desprotege para dar un compuesto de la invención.

Esquema C

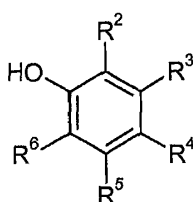


El procedimiento del Esquema C implica acoplar primero el material de partida con el fenilo sustituido deseado (en el que X es O-SO₂-CF₃ (es decir, triflato) o yoduro) en condiciones de reacción de Ullmann modificadas. La reacción de Ullmann modificada se lleva a cabo típicamente en presencia de un catalizador de yoduro de cobre (I) / 1,10-fenantrolina y una base tal como carbonato de cesio, en un disolvente apropiado tal como tolueno o DMF. A continuación, el producto resultante se desprotege para dar un compuesto de la invención. Esta última etapa se lleva a cabo en condiciones de desprotección estándar, que variarán dependiendo del grupo protector usado. Por ejemplo, la eliminación del grupo BOC se puede realizar usando ácido trifluoroacético y diclorometano. El compuesto triflato o está disponible comercialmente o se sintetiza fácilmente mediante técnicas que son bien conocidas en la materia.

El material de partida:



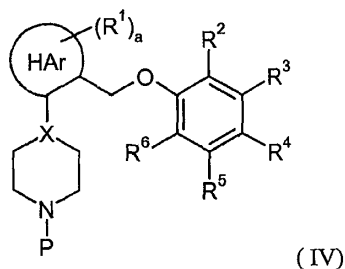
en el que X es carbono se puede preparar mediante técnicas que son bien conocidas en la materia y la síntesis de cada grupo HAr de ejemplo se representa en las Preparaciones. El material de partida, en el que X es nitrógeno se puede preparar, por ejemplo, mediante técnicas descritas en Louërat y col., (2005) Tetrahedron 61(20):4761-4768, Romero y col., (1994) J. Med. Chem. 37(7):999-1014, y Tran y col., (2007) J. Med. Chem. 50(25):6356-6366. El compuesto de fenol:



o bien está disponible comercialmente o se sintetiza fácilmente mediante técnicas que son bien conocidas en la materia.

- 10 Si se desea, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I o II pueden prepararse poniendo en contacto la forma de ácido o base libre de un compuesto de fórmula I o II, respectivamente, con una base o ácido farmacéuticamente aceptable.

Algunos de los intermedios descritos en el presente documento se cree que son nuevos y, en consecuencia, tales compuestos se proporcionan como aspectos adicionales de la invención, incluyendo, por ejemplo, compuestos de fórmula IV:



o una sal del mismo, en la que P representa un grupo protector de amino, seleccionado de los mencionados anteriormente, particularmente *t*-butoxicarbonilo (Boc) en el que X, HAr, a, y R¹⁻⁶ son como se define para las fórmulas I, II, o III. En una realización de la invención, los compuestos de la invención se pueden preparar mediante desprotección de compuestos de fórmula IV para proporcionar compuestos de fórmula I, II, o III, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Detalles adicionales respecto a condiciones de reacción específicas y otros procedimientos para preparar compuestos representativos de la invención o intermedios de los mismos se describen en los ejemplos que se indican más adelante.

Utilidad

Los compuestos de la invención poseen actividad inhibidora de la recaptación de serotonina y de la norepinefrina. Por lo tanto, es esperable que estos compuestos posean una utilidad terapéutica como inhibidores combinados de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). En una realización, los compuestos de la invención poseen un nivel igual o aproximadamente igual de actividad inhibidora de la recaptación de serotonina que de recaptación de norepinefrina.

La constante de inhibición (K_i) de un compuesto es la concentración de ligando en un ensayo de unión a radioligando que ocuparía un 50 % de los transportadores si no hubiera radioligando presente. Los valores de K_i

pueden determinarse a partir de los estudios de unión de radioligando con ^3H -nisoxetina (para el transportador de norepinefrina, NET) y ^3H -citalopram (para el transportador de serotonina, SERT), como se describe en el Ensayo 1. Estos valores de K_i se derivan de los valores de Cl_{50} en el ensayo de unión usando la ecuación de Cheng-Prusoff y la K_d del radioligando (Cheng & Prusoff (1973) Biochem. Pharmacol. 22(23):3099-3108). Los valores de Cl_{50} funcional pueden determinarse en los ensayos de inhibición funcional de la captación descritos en el Ensayo 2. Estos valores de Cl_{50} pueden convertirse en valores de K_i usando la ecuación de Cheng-Prusoff y la K_m del transmisor de ese transportador. No obstante, cabe destacar que las condiciones del ensayo de captación descritas en el Ensayo 2 son tales que los valores de Cl_{50} son muy similares a los valores de K_i , sería deseable una conversión matemática, ya que la concentración de neurotransmisor (5-HT o NE) usada en el ensayo está muy por debajo de su K_m para el transportador respectivo.

Una medida de afinidad de un compuesto por SERT o NET es la constante de inhibición (pK_i) para la unión al transportador. El valor de pK_i es el logaritmo negativo en base 10 de la K_i . Los compuestos de la invención de particular interés son aquellos que tienen una pK_i para el SERT superior o igual a aproximadamente 5,0; y en otra realización particular superior o igual a aproximadamente 7,0. Los compuestos de la invención de particular interés también incluyen aquellos que tienen una pK_i para el NET superior o igual a aproximadamente 5,0; y en otra realización particular superior o igual a aproximadamente 7,0. En otra realización, los compuestos de interés muestran una pK_i para el SERT y para el NET superior o igual a aproximadamente 7,0. En otra realización, los compuestos de interés muestran una actividad en SERT y NET equilibrada, es decir tienen el mismo valor de pK_i tanto para el SERT como para el NET $\pm 0,5$. Dichos valores pueden determinarse mediante técnicas que son bien conocidas en la materia, así como con los ensayos descritos en el presente documento.

En una realización, los compuestos de la invención muestran una pK_i para NET ≥ 7 y: una K_i para SERT/ K_i para NET dentro del intervalo de 0, 1 a 100, una K_i para SERT/ K_i para NET dentro del intervalo de 0, 3 a 100, una K_i para SERT/ K_i para NET dentro del intervalo de 0, 3 a 10 o una K_i para SERT/ K_i para NET dentro del intervalo de 0, 1 a 30.

Otra medida de la inhibición de la recaptación de serotonina y norepinefrina es el valor de pCl_{50} . En una realización, los compuestos de interés muestran un valor de pCl_{50} de inhibición de la recaptación de serotonina superior o igual a aproximadamente 7,0 y un valor de pCl_{50} de inhibición de la recaptación de norepinefrina superior o igual a aproximadamente 7,0. En una realización en particular, los compuestos de interés muestran un valor de pCl_{50} de inhibición de la recaptación de serotonina superior o igual a aproximadamente 7,0 y un valor de pCl_{50} de inhibición de la recaptación de norepinefrina superior o igual a aproximadamente 7,0. En una realización en particular, los compuestos de la invención tienen valores de pCl_{50} equilibrados, es decir tienen el mismo valor de $\text{pCl}_{50} \pm 0,5$ tanto para SERT como para NET.

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

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

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

Ejemplos de ensayos para la determinación de la actividad inhibidora de la recaptación de serotonina y/o de norepinefrina de los compuestos de la invención incluyen, a modo de ilustración y no como limitación, los ensayos que miden la unión a SERT y NET, por ejemplo, como se describe en el Ensayo 1 y en Tsuruda y col., (2010) Journal of Pharmacological and Toxicological Methods 61(2):192-204. Además, es útil entender el nivel de unión a DAT y la captación en un ensayo como el que se describe en el Ensayo 1. Otros ensayos secundarios útiles incluyen los ensayos de captación de neurotransmisor para medir la inhibición de la captación de serotonina y norepinefrina en células que expresan el respectivo transportador recombinante humano o de rata (hSERT, hNET o hDAT) como se describe en el Ensayo 2, y los ensayos de captación de neurotransmisor y de unión de radioligando *ex vivo* que se usan para determinar la ocupación *in vivo* de SERT, NET y DAT en tejidos, como se ha descrito en el Ensayo 3. Otros ensayos que son útiles para evaluar las propiedades farmacológicas de los compuestos de prueba incluyen aquellos que se indican en el Ensayo 4. Ejemplos de ensayos *in vivo* incluyen la prueba de la pata en formalina descrita en el Ensayo 5, que es un predictor fiable de la eficacia clínica del tratamiento del dolor neuropático, y el

modelo de ligación del nervio espinal descrito en el Ensayo 6. Los ensayos anteriormente mencionados son útiles para determinar la utilidad terapéutica, por ejemplo, la actividad de alivio del dolor neuropático, de los compuestos de la invención. Otras propiedades y utilidades de los compuestos de la invención pueden demostrarse usando varios ensayos *in vitro* e *in vivo* bien conocidos para los expertos en la materia.

- 5 Es esperable que los compuestos de la invención sean útiles para el tratamiento y/o la prevención de afecciones médicas en las que la regulación de la función del transportador de monoaminas esté implicada, en particular las afecciones mediadas o que responden a la inhibición de la recaptación de serotonina y de norepinefrina. Por lo tanto, es esperable que los pacientes que sufren una enfermedad o trastorno que se trata mediante la inhibición del transportador de la serotonina y/o de la norepinefrina pueden tratarse administrando una cantidad terapéuticamente
- 10 eficaz de un inhibidor de la recaptación de serotonina y de norepinefrina de la invención. Tales afecciones médicas incluyen, a modo de ejemplo: trastornos dolorosos tales como el dolor neuropático, fibromialgia y dolor crónico, trastornos depresivos tales como depresión mayor; trastornos afectivos como trastorno de ansiedad; trastorno de hiperactividad con déficit de atención; trastornos cognitivos tales como la demencia; incontinencia urinaria por estrés; dolor lumbar crónico y osteoartritis.
- 15 La cantidad de agente activo administrado por dosis o la cantidad total diaria administrada puede determinarse o puede determinarse en base a un paciente individual teniendo en cuenta numerosos factores, incluidas la naturaleza y la gravedad del estado del paciente, la afección que se va a tratar, la edad, el peso y el estado de salud general del paciente, la tolerancia del paciente al agente activo, la vía de administración, las consideraciones farmacológicas tales como los perfiles de actividad, eficacia, farmacocinética y toxicología del agente activo y cualquier agente
- 20 secundario que se vaya a administrar, y similares. El tratamiento de un paciente que sufre una enfermedad o afección médica (tal como el dolor neuropático) puede iniciarse con una dosis predeterminada o una dosis determinada por el facultativo responsable del tratamiento, y continuará durante el periodo de tiempo necesario para evitar, reducir, suprimir o aliviar los síntomas de la enfermedad o afección médica. Normalmente se monitorizará a los pacientes que se sometan a dicho tratamiento en base a una rutina para determinar la eficacia de la terapia. Por ejemplo, en el tratamiento del dolor neuropático, una medida de la eficacia del tratamiento puede implicar la evaluación de la calidad de vida del paciente, por ejemplo, las mejoras en el patrón de sueño del paciente, asistencia
- 25 al trabajo, capacidad de hacer ejercicio y estar ambulatorio, etc. También pueden usarse escalas de dolor, que funcionan basándose en puntos, para ayudar a evaluar el nivel de dolor de un paciente. Los indicadores para el resto de las enfermedades y afecciones descritas en el presente documento son bien conocidos para los expertos en la materia y están fácilmente disponibles para el facultativo al cargo del tratamiento. La monitorización continua del facultativo asegurará que se está administrando la cantidad óptima de agente activo en cualquier momento dado, así como facilitará la determinación de la duración del tratamiento. Esto es de particular importancia cuando también se están administrando otros agentes secundarios, ya que su selección, dosificación y duración de la terapia también puede requerir ajustes. De este modo, el régimen de tratamiento y el programa de dosificación puede
- 30 ajustarse a lo largo del curso de la terapia de manera se administre la menor cantidad de agente activo que muestre la eficacia deseada y, además, que se mantenga la administración solo durante el tiempo necesario para tratar de forma exitosa la enfermedad o afección médica.
- 35

Trastornos del dolor

- 40 Se ha demostrado que los IRSN poseen un efecto beneficioso sobre el dolor, tal como la neuropatía diabética dolorosa (duloxetina, Goldstein y col., (2005) Pain 116:109-118; venlafaxina, Rowbotham y col., (2004) Pain 110:697-706), fibromialgia (duloxetina, Russell y col., (2008) Pain 136(3):432-444; milnacipran, Vitton y col., (2004) Human Psychopharmacology 19:S27-S35), y la migraña (venlafaxina, Ozyalcin y col., (2005) Headache 45(2):144-152). Por lo tanto, una realización de la invención encuentra utilidad en un procedimiento para el tratamiento de un trastorno de dolor, que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un
- 45 compuesto de la invención. Normalmente, la cantidad terapéuticamente eficaz será la cantidad que es suficiente para aliviar el dolor. Ejemplos de trastornos dolorosos incluyen, a modo de ilustración, dolor agudo, dolor persistente, dolor crónico, dolor inflamatorio y dolor neuropático. Más específicamente, estos incluyen el dolor asociado o causado por: artritis, dolor lumbar, incluido el dolor lumbar crónico; cáncer, incluido el dolor relacionado con tumores (por ejemplo, dolor óseo, dolor de cabeza, dolor facial o dolor visceral) y el dolor asociado con la terapia del cáncer
- 50 (por ejemplo, síndrome posterior a la quimioterapia, síndrome del dolor posquirúrgico crónico y síndrome posterior a la radiación); síndrome del túnel carpiano; fibromialgia; dolores de cabeza, incluidos dolores de cabeza por tensión crónicos; inflamación asociada con polimialgia; artritis reumatoide y osteoartritis; migraña; dolor neuropático, incluido el síndrome del dolor regional complejo; dolor general; dolor postoperatorio; dolor en el hombro; síndromes de dolor central, incluido el dolor posterior a una apoplejía y el dolor asociado con lesiones en la médula espinal y esclerosis
- 55 múltiple; dolor del miembro fantasma; dolor asociado con la enfermedad de Parkinson y dolor visceral (por ejemplo, síndrome del intestino irritable). Es de particular interés el tratamiento del dolor neuropático, que incluye neuropatía periférica diabética (NPD), neuropatía relacionada con el VIH, neuralgia postherpética (NPH) y la neuropatía periférica inducida por la quimioterapia. Cuando se usa para tratar trastornos dolorosos, tal como el dolor neuropático, los compuestos de la invención pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos,
- 60 incluidos anticonvulsivos, antidepresivos, relajantes musculares, AINE, agonistas opiáceos, antagonistas opiáceos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, bloqueantes de los canales de sodio y simpaticolíticos. En el presente documento se describen ejemplos de compuestos dentro de estas clases.

Trastornos depresivos

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

Trastornos afectivos

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

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

Trastornos cognitivos

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

Otros trastornos

También se ha demostrado que los IRSN son eficaces para el tratamiento de la incontinencia urinaria por estrés (Dmochowski (2003) Journal of Urology 170(4): 1259-1263). Por lo tanto, otra realización de la invención encuentra utilidad en un procedimiento para el tratamiento de la incontinencia urinaria por estrés, que comprende la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención. Cuando se usan para tratar la incontinencia urinaria por estrés, los compuestos de la invención se pueden administrar en combinación con otros agentes terapéuticos, incluyendo anticonvulsivos. En el presente documento se describen ejemplos de compuestos dentro de estas clases.

La duloxetine, un IRSN, se encuentra en ensayos clínicos para evaluar su eficacia en el tratamiento del síndrome de fatiga crónica y recientemente se ha demostrado que es eficaz en el tratamiento de la fibromialgia (Russell y col., (2008) Pain 136(3):432-444). Los compuestos de la invención, debido a su capacidad para inhibir SERT y NET, se espera que también tengan esta utilidad, y otra realización de la invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento del síndrome de fatiga crónica, que comprende la administración a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

Se ha demostrado que la sibutramina, un inhibidor de la recaptación de dopamina y norepinefrina, es útil en el tratamiento de la obesidad (Wirth y col., (2001) JAMA 286(11):1331-1339). Los compuestos de la invención, debido a su capacidad para inhibir NET, se espera que también tengan esta utilidad, y otra realización de la invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de la obesidad, que comprende la administración a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

Se ha demostrado que la desvenlafaxina, un IRSN, alivia los síntomas vasomotores asociados con la menopausia (Deecher y col., (2007) Endocrinology 148(3):1376-1383). Los compuestos de la invención, debido a su capacidad para inhibir SERT y NET, se espera que también tengan esta utilidad, y otra realización de la invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de los síntomas vasomotores asociados con la menopausia, que comprende la administración a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

Herramientas de investigación

Dado que los compuestos de la invención poseen ambas actividades de inhibición de la recaptación de serotonina e inhibición de la recaptación de norepinefrina, dichos compuestos son también útiles como herramientas de investigación para la investigación o el estudio de sistemas o muestras biológicos que tengan transportadores de serotonina o norepinefrina. Cualquier sistema o muestra biológico adecuado que tiene transportadores de serotonina o norepinefrina se puede usar en dichos estudios que se pueden realizar tanto *in vitro* como *in vivo*. Los sistemas o muestras biológicos representativos adecuados para dichos estudios incluyen, entre otros, células, extractos celulares, membranas plasmáticas, muestras tisulares, órganos aislados, mamíferos (tales como ratones, ratas, cobayas, conejos, perros, cerdos, seres humanos y etc.) y similares, siendo los mamíferos de interés particular. La recaptación de serotonina en un mamífero puede inhibirse mediante la administración de una cantidad de inhibidora de la recaptación de serotonina de un compuesto de la invención o la recaptación de norepinefrina en un mamífero puede inhibirse mediante la administración de una cantidad inhibidora de la recaptación de norepinefrina de un compuesto de la invención. Los compuestos de la invención también pueden usarse como herramientas de investigación mediante la realización de ensayos biológicos usando dichos compuestos.

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

Además, los compuestos de la invención pueden usarse como herramientas de investigación para la evaluación de otros compuestos químicos y, por lo tanto, también son útiles en ensayos de detección selectiva para descubrir, por ejemplo, nuevos compuestos que tienen tanto actividad inhibidora de la recaptación de serotonina como actividad inhibidora de la recaptación de norepinefrina. De esta manera, los compuestos de la invención se usan como patrones en un ensayo para permitir la comparación de los resultados obtenidos con un compuesto de prueba y con compuestos de la invención para identificar los compuestos de prueba que tienen una actividad inhibidora de la recaptación de serotonina aproximadamente igual o superior, si los hay. Por ejemplo, los datos de recaptación para un compuesto prueba o un grupo de compuestos prueba se comparan con los datos de la recaptación de un compuesto de la invención para identificar los compuestos prueba que tienen las propiedades deseadas, por ejemplo, los compuestos prueba que tienen actividad de inhibición de la recaptación aproximadamente igual o superior a un compuesto de la invención, en su caso. Este aspecto de la invención comprende, como formas de realización separadas, tanto la generación de datos para comparación (usando los ensayos adecuados) como el análisis de los datos de la prueba para identificar los compuestos de ensayo de interés. Por lo tanto, un compuesto prueba se puede evaluar en un ensayo biológico, mediante un procedimiento que comprende las etapas de: (a) realizar un ensayo biológico con un compuesto de prueba para proporcionar un primer valor del ensayo; (b) realizar el ensayo biológico con un compuesto de la invención para proporcionar un segundo valor de ensayo; en el que la etapa (a) se realiza antes, después o de forma concurrente a la etapa (b), y (c) comparar el valor del primer ensayo

del paso (a) con el valor del segundo ensayo de la etapa (b). Los ejemplos de ensayos biológicos incluyen ensayos de recaptación de serotonina y norepinefrina.

Composiciones y formulaciones farmacéuticas

Los compuestos de la invención se administran habitualmente a un paciente en forma de una composición o formulación farmacéutica. Dichas composiciones farmacéuticas se pueden administrar al paciente mediante cualquier vía de administración aceptable incluidas, entre otras, los modos de administración oral, rectal, vaginal, nasal, inhalado, tópica (incluida la transdérmica) y parenteral. Además, los compuestos de la invención pueden administrarse, por ejemplo, por vía oral, en dosis múltiples al día (por ejemplo, dos veces, tres veces o cuatro veces al día), en una sola dosis diaria, en una dosis dos veces al día, en una sola dosis semanal, y así sucesivamente. Se entenderá que cualquier forma de los compuestos de la invención (es decir, base libre, sal farmacéuticamente aceptable, solvato etc.) que sea adecuada para el modo particular de administración, se puede usar en las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento.

Por consiguiente, en una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de la invención. Las composiciones pueden comprender otros agentes terapéuticos y/o de formulación, si se desea. Cuando se habla de composiciones, el "compuesto de la invención" puede también denominarse en el presente documento el "agente activo", para distinguirlo de otros componentes de la formulación, tal como el vehículo. Por lo tanto, se entiende que la expresión "agente activo" incluye compuestos de fórmula I así como las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de dicho compuesto.

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

En las composiciones farmacéuticas de la invención se puede usar cualquier vehículo o excipiente convencional. La elección de un vehículo o excipiente particular, o combinaciones de vehículos o excipientes, dependerá del modo de administración que se esté usando para tratar a un paciente particular o del tipo de enfermedad o afección médica. En este sentido, la preparación de una composición adecuada para un modo de administración particular se encuentra dentro del alcance de los expertos en las técnicas farmacéuticas. Además, los vehículos o excipientes usados en dichas composiciones están disponibles comercialmente. A modo de ilustración adicional, las técnicas de formulación convencionales se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª Edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (2000); and H.C. Ansel y col., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7ª Edición, Lippincott Williams & White, Baltimore, Maryland (1999).

Ejemplos representativos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, los siguientes: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa, tal como celulosa microcristalina y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; goma tragacanto en polvo; malta, gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras supositorios; aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de tamponamiento, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones de tampón fosfato; gases propelentes comprimidos tales como clorofluorocarbonos e hidrofluorocarbonos; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en las composiciones farmacéuticas.

Las composiciones farmacéuticas se preparan normalmente mezclando completa e íntimamente o fundiendo el agente activo con un vehículo farmacéuticamente aceptable y uno o más ingredientes opcionales. La mezcla uniformemente combinada resultante se puede conformar o cargar en comprimidos, cápsulas, píldoras, botes, cartuchos o dispensadores usando procedimientos y equipos convencionales.

En una realización, las composiciones farmacéuticas son adecuadas para administración oral. Un régimen de dosificación de ejemplo sería una forma de dosificación oral administrada una vez o dos veces al día. Las composiciones adecuadas para la administración oral pueden estar en forma de cápsulas, comprimidos, píldoras, pastillas, sellos, grageas, polvos, gránulos; soluciones o suspensiones en un líquido acuoso o no acuoso;

emulsiones líquidas aceite en agua o de agua en aceite; o elixires o jarabes; conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del agente activo.

Cuando está destinada para administración oral en una forma de dosificación sólida (es decir, como cápsulas, comprimidos o píldoras), la composición comprenderá típicamente el agente activo y uno o mas vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato sódico o fosfato dicálcico. Las formas de dosificación sólidas pueden comprender también: cargas o expansores, tales como almidones, celulosa microcristalina ciclodextrinas, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; humectantes, tales como glicerol; agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos y carbonato sódico; agentes retardantes de la solución, tal como parafina; aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como alcohol cetílico y/o monoestearato de glicerol; absorbentes, tales como caolín y/o arcilla bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico, y/o mezclas de los mismos; agentes colorantes y agentes tampón.

En las composiciones farmacéuticas también puede haber presentes agentes de liberación, agentes humectantes, agentes de revestimiento, edulcorantes, agentes aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes. Los agentes de recubrimiento de ejemplo para comprimidos, cápsulas o píldoras incluyen los usados para revestimientos entéricos, tales como acetato ftalato de celulosa, acetato ftalato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, copolímeros de éster ácido metacrílico y ácido metacrílico, acetato de trimetilato de celulosa, carboximetilcelulosa, acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa. Ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: Antioxidantes hidrosolubles, tales como ácido ascórbico, clorhidrato de cisteína, bisulfato sódico, metabisulfato sódico y sulfito sódico; antioxidantes solubles en aceite, tal como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado, lecitina, galato de propilo y alfa-tocoferol; y agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético, sorbitol, ácido tartárico y ácido fosfórico.

Las composiciones se pueden formular también para proporcionar una liberación lenta o controlada del agente activo usando, a título de ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables; u otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden contener agentes opacificantes y pueden formularse de modo que liberen solo el agente activo o, preferentemente, en una porción determinada del tracto gastrointestinal, opcionalmente de un modo retardado. Ejemplos composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. El agente activo también pueden estar en forma microencapsulada, si es adecuado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

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

Cuando se destinan para la administración oral, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden envasar en forma de dosificación unitaria. La expresión "forma de dosificación unitaria" se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada para administrar a un paciente, es decir, cada unidad contiene una cantidad predeterminada del agente activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado tanto solo como junto con una o más unidades adicionales. Por ejemplo, dichas formas de dosificación unitarias pueden ser cápsulas, comprimidos o píldoras.

En otra realización, las composiciones de la invención son adecuadas para la administración por inhalación y típicamente estarán en forma de un polvo o aerosol. Dichas composiciones se administran generalmente usando dispositivos de liberación bien conocidos, tales como un nebulizador, polvo seco o inhalador de dosis medida. Los dispositivos nebulizadores producen un flujo de aire de alta velocidad que hace que la composición se pulverice como una niebla que es transportada al tracto respiratorio de un paciente. Una formulación en forma de nebulizador de ejemplo comprende el agente activo disuelto en un vehículo para formar una solución, o micronizado y combinado con un vehículo para formar una suspensión de partículas micronizadas de tamaño respirable. Los inhaladores de polvo seco administran el agente activo como un polvo de flujo libre que se dispersa en una corriente de aire durante la inspiración del paciente. Una formulación de polvo seco de ejemplo comprende el agente activo mezclado en seco con un excipiente tal como lactosa, almidón, manitol, dextrosa, ácido poliláctico, polilactida-co-glicólido, y combinaciones de los mismos. Los inhaladores de dosis medidas descargan una cantidad medida del agente activo usando gas propelente comprimido. Una formulación de dosis medida de ejemplo comprende una solución o suspensión del agente activo en un propelente licuado, como un clorofluorocarbono o hidrofluoroalcano. Los componentes opcionales de dichas formulaciones incluyen codisolventes, tales como etanol o pentano, y

tensioactivos, tales como trioleato de sorbitán, ácido oleico, lecitina y glicerina. Dichas composiciones se preparan típicamente añadiendo hidrofluoroalcano enfriado o presurizado a un recipiente adecuado que contiene el agente activo, etanol (si está presente) y el tensioactivo (si está presente). Para preparar una suspensión, el agente activo se microniza y después se combina con el propelente. Alternativamente, se puede preparar una formulación en suspensión secando por pulverización un recubrimiento de tensioactivo sobre partículas micronizadas del agente activo. La formulación se carga después en un bote de aerosol, que forma una porción del inhalador.

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

Los compuestos de la invención se pueden administrar también por vía transdérmica usando sistemas de y liberación transdérmica y excipientes conocidos. Por ejemplo, el compuesto se puede mezclar con potenciadores de la permeabilidad, tales como propilenglicol, monolaurato de macrogol, azacloalcan-2-onas y similares, e incorporar en un parche o un sistema de liberación similar. Si se desea, en dichas composiciones transdérmicas se pueden usar excipientes adicionales, incluidos agentes gelificantes, emulsionantes y tampones.

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

Un compuesto de la invención puede mezclarse físicamente con el segundo agente activo para formar una composición que contiene ambos agentes; o cada agente puede estar presente en composiciones separadas y diferentes que se administran al paciente simultáneamente o secuencialmente. Por ejemplo, un compuesto de la invención se puede combinar con un segundo agente activo usando procedimientos y equipos convencionales para formar una combinación de agentes activos que comprende un compuesto de la invención y un segundo agente activo. Además, los agentes activos se pueden combinar con un vehículo farmacéuticamente aceptable para formar una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, un segundo agente activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En esta realización, los componentes de la composición normalmente se mezclan o combinan para crear una mezcla física. La mezcla física se administra después en una cantidad terapéuticamente eficaz usando cualquiera de las rutas descritas en el presente documento.

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

Como alternativa, la combinación puede administrarse por diferentes vías de administración, es decir, uno por vía oral y el otro por inhalación.

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

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

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

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

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

Los agentes contra el Parkinson representativos incluyen, pero no se limitan a: amantadina, apomorfina, bengtropina, bromocriptina, carbidopa, difenhidramina, entacopona, levodopa, pergolida, pramipexol, ropinirol, selegilina, tolcapona, trihexifenidilo, y combinaciones de los mismos.

Los inhibidores dobles de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) representativos incluyen, pero no se limitan a: bicifadina, desvenlafaxina, duloxetina, milnacipran, nefazodona, venlafaxina y combinaciones de los mismos.

Los agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINE) representativos incluyen, pero no se limitan a: acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, alclofenaco, alminoprofeno, amfenaco, amiprilosa, amoxiprina, anirolaco, apazona, azapropazona, benorilato, benoxaprofeno, bezpiperilona, properamol, ácido buclórico, carprofeno, clidanaco, diclofenaco, diflunisal, diftalona, enolicam, etodolaco, etoricoxib, fenbufeno, fenclofenaco, ácido fenclozónico, fenoprofeno, fentiazaco, feprazona, ácido flufenámico, flufenisal, fluprofeno, flurbiprofeno, furofenaco, ibufenaco, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, isoxepaco, isoxicam, ketoprofeno, ketorolaco, lofemizol, lornoxicam, meclofenamato, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, mesalamina, miroprofeno, mofebutazona, nabumetona, naproxeno, ácido niflúmico, nimesulida, nitroflurbiprofen, olsalazina, oxaprozina, oxpinaco, oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicam, pirprofeno, pranoprofeno, salsalato, sudoxicam, sulfasalazina, sulindac, suprofen, tenoxicam, tiopinaco, ácido tiaprofénico, tioxaprofeno, ácido tolfenámico, tolmetina, triflumidato, zidometacina, zomepirac, y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el AINE se selecciona de etodolaco, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolaco, meloxicam, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, y combinaciones de los mismos. En una realización particular, el AINE se selecciona de ibuprofeno, indometacina, nabumetona, naproxeno (por ejemplo, naproxeno sódico), y combinaciones de los mismos.

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

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

Los agonistas (analgésicos opioides) y antagonistas de opioides representativos incluyen, pero no se limitan a: buprenorfina, butorfanol, codeína, dihidrocodeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levalorfan, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, nalbufina, nalmefeno, nalorfina, naloxona, naltrexona, nalorfina, oxicodona,

oximorfona, pentazocina, propoxifeno, tramadol, y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, el agonista opioide se selecciona de codeína, dihidrocodeína, hidrocodona, hidromorfona, morfina, oxicodona, oximorfona, tramadol, y combinaciones de los mismos.

5 Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) representativos incluyen, pero no se limitan a: citalopram y el metabolito de citalopram desmetilcitalopram, dapoxetina, escitalopram (por ejemplo, oxalato de escitalopram), fluoxetina y el metabolito de la fluoxetina desmetilnorfluoxetina, fluvoxamina (por ejemplo, maleato de fluvoxamina), paroxetina, sertralina y el metabolito de sertralina demetilsertalina, y combinaciones de los mismos. En ciertas realizaciones, el ISRS se selecciona de citalopram, paroxetina, sertralina, y combinaciones de los mismos.

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

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

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

Ejemplos de cápsulas de gelatina dura para administración oral

Un compuesto de la invención (50 g), lactosa secada por pulverización (440 g) y estearato de magnesio (10 g) se mezclan completamente. Después, la composición resultante se carga en cápsulas de gelatina dura (500 mg de composición por cápsula).

20 Como alternativa, un compuesto de la invención (20 mg) se mezcla completamente con almidón (89 mg), celulosa microcristalina (89 mg) y estearato de magnesio (2 mg). Después, la mezcla se pasa a través de un filtro del N° 45 US de abertura de malla y se cargan en una cápsula de gelatina dura (200 mg de la composición por cápsula).

Ejemplo de formulación de cápsulas de gelatina para administración oral

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

Como alternativa, un compuesto de la invención (40 mg) se mezcla completamente celulosa microcristalina (Avicel PH 103; 259,2 mg) y estearato de magnesio (0,8 mg). Después, la mezcla se carga en una cápsula de gelatina (Tamaño n° 1, blanca, opaca) (300 mg de composición por cápsula).

30 *Ejemplo de formulación de comprimidos para administración oral*

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

35 Como alternativa, un compuesto de la invención (250 mg) se mezcla completamente celulosa microcristalina (400 mg), dióxido de silicio ahumado (10 mg) y ácido esteárico (5 mg). A continuación, la mezcla se comprime para formar comprimidos (665 mg de composición por comprimido).

40 Como alternativa, un compuesto de la invención (400 mg) se mezcla completamente con almidón de maíz (50 mg), croscarmelosa sódica (25 mg), lactosa (120 mg) y estearato de magnesio (5 mg). A continuación, la mezcla se comprime para formar un comprimido ranurado (600 mg de composición por comprimido).

Ejemplo de formulación de suspensión para administración oral

45 Los siguientes ingredientes se mezclan para formar una suspensión que contiene 100 mg del agente activo por 10 ml de la suspensión.

Ingredientes	Cantidad
Compuesto de la invención	1,0 g
Ácido fumárico	0,5 g
Cloruro sódico	2,0 g
Metilparaben	0,15 g
Propilparaben	0,05 g

Azúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solución del 70 %	12,85 g
Veegum® K (silicato de magnesio aluminio)	1,0 g
Aromatizante	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c.s. hasta 100 ml

Formulación inyectable de ejemplo para administración mediante inyección

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

Composiciones de ejemplo para administración mediante inhalación

- 10 Compuesto de la invención (0, 2 mg) se microniza y después se mezcla con lactosa (25 mg). Esta mezcla se carga a continuación en un cartucho de gelatina para inhalación. El contenido del cartucho se administra usando, por ejemplo, un inhalador de polvo seco.

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

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

Ejemplos

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

Los siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados a menos que se indique otra cosa y cualquier abreviatura usada en el presente documento y no definida tiene su significado estándar:

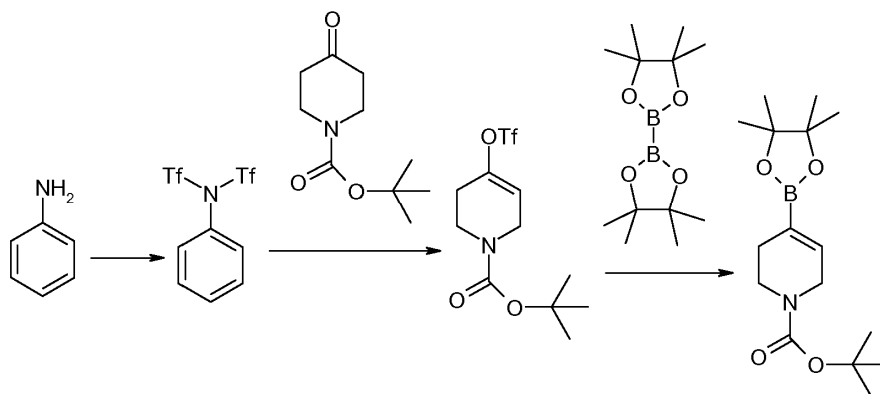
AcOH	ácido acético
BSA	seroalbúmina bovina
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano o trietilendiamina
DCM	diclorometano (es decir, cloruro de metileno)
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DMAP	N,N-dimetilpiridin-4-amina
DMEM	Medio Eagle modificado de Dulbecco
DPPF	1,1'-bis(difenilfosfano)ferroceno
DMSO	dimetilsulfóxido
EDC	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida clorhidrato
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
FBS	suero bovino fetal
hDAT	transportador de dopamina humano
HEPES	Ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazinaetanosulfónico
hNET	transportador de norepinefrina humana
hSERT	transportador de serotonina humano
5-HT	5-hidroxitriptamina
Me	metilo
MeCN	acetonitrilo (CH ₃ CN)
MeOH	Metanol
Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	Diclorobis(trifenilfosfina)paladio, (II)
PBS	solución salina tamponada con fosfato

(continuación)

PE	éter de petróleo
PPh ₃	trifenilfosfina
Tf	triflato o trifluorometanosulfonato (-S(O) ₂ -CF ₃)
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TsCl	Cloruro de <i>p</i> -toluenosulfonilo o cloruro de 4-metilbencenosulfonilo

Cualquier otra abreviatura usada en el presente documento pero no definida tiene su significado estándar, generalmente aceptado. A menos que se indique lo contrario, todos los materiales, tales como reactivos, materiales de partida y disolventes, se adquirieron de proveedores comerciales (tales como Sigma-Aldrich, Fluka, Riedel-de Haën, y similares) y se usaron sin purificación adicional.

Preparación 1

Éster *t*-butilico de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2)dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico

A una solución de fenilamina (75,0 g, 805,3 mmol, 1,0 eq.) en DCM (550 ml) en nitrógeno se añadió trietilamina (280 ml, 2,0 mol, 2,5 eq.) en varios lotes. Esta solución se enfrió hasta -78 °C, después se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (270 ml, 1,6 mol, 2,0 eq.). La solución resultante se agitó durante 2 horas al tiempo que se mantenía la temperatura a -78 °C en un baño de EtOH/ N₂ líquido. La solución resultante se agitó al tiempo que se dejó que la temperatura aumentara hasta la temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, después se lavó con 10 % de HCl (3 x 300 ml). Después, la capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (3x300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se concentraron *al vacío*. El producto bruto se purificó mediante recristalización en MeOH para dar *N*-fenil-bis(trifluorometanosulfonimida) (140 g) como un sólido rosa.

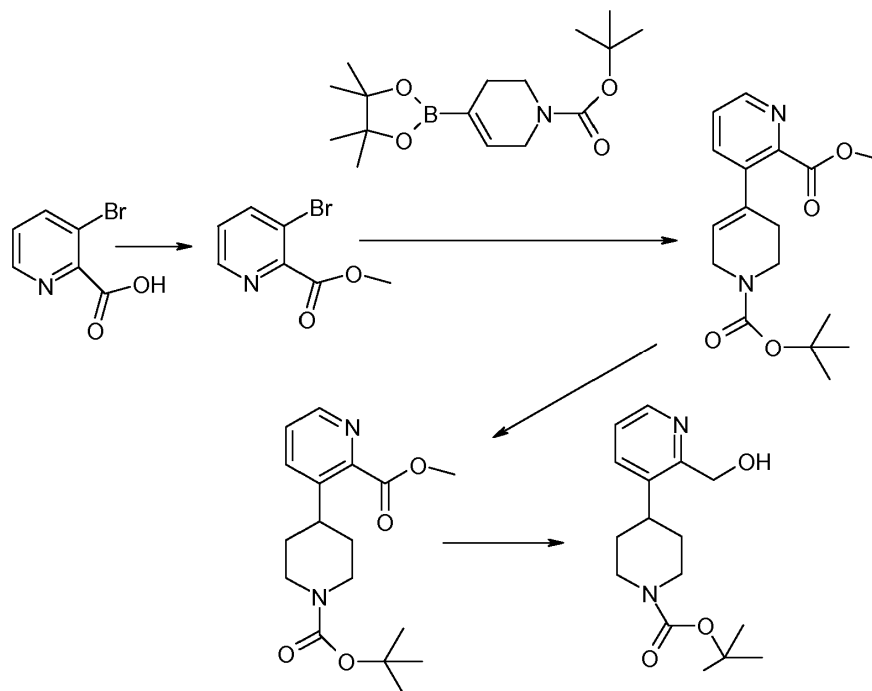
Gota a gota se añadió *n*-butil-litio (188 ml) a una solución de diisopropilamina (47,6 g, 470,3 mmol, 1,2 eq.) en THF (550 ml), a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante una hora a -78 °C. A esto le siguió la adición de una solución de éster *t*-butilico de ácido 4-oxopiperidin-1-carboxílico (84,4 g, 423,6 mmol, 1,1 eq.) en THF (400 ml), que se añadió gota a gota con agitación a -78 °C. La solución resultante se agitó durante dos horas a -60 hasta -70 °C. Después se añadió una solución de *N*-fenil-bis(trifluorometano-sulfonimida) (140,0 g, 391,98 mmol, 1,0 eq.) en THF (300 ml) gota a gota con agitación a -78 °C. La solución resultante se agitó durante dos horas a -60 hasta -70 °C, después se agitó continuamente mientras se dejaba que la temperatura alcanzara la temperatura ambiente. Después, la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF (300 ml) y se lavó con NaHCO₃ al 5 % (2 x 400 ml) y 15 % NaHSO₄ (2 x 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con Na₂CO₃ (2 x 100 ml) y NaCl acuoso saturado (200 ml), después se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc / PE (1:10) para producir 4-(trifluorometilsulfoniloxi)-5,6-dihidropiridina-1(2H)-carboxilato de *t*-butilo (92,0 g) como aceite de color amarillo.

A una solución de 4,4,5,5,4',4',5',5'-octametil-[2,2']bi[[1,3,2]dioxaborolanil] (72,8 g, 286,7 mmol, 1,2 eq.) en 1,4-dioxano (1000 ml) en nitrógeno se añadió DPPF (6,0 g, 10,8 mmol, 0,05 eq.). Después se añadió PdCl₂/DPPF/CHCl₃ (6,7 g, 7,9 mmol, 0,03 eq.), seguido de la adición de acetato de potasio (76,0 g, 774,4 mmol, 3,3 eq.). A la mezcla se añadió 4-(trifluorometilsulfoniloxi)-5,6-dihidropiridin-1(2H)-carboxilato de *t*-butilo (78,0 g, 235,4 mmol, 1,0 eq.). La solución resultante se agitó durante la noche mientras que la temperatura se mantuvo a 80 °C en un baño de aceite. Después, la mezcla se enfrió hasta 20 °C con un baño de agua / hielo. A continuación, la mezcla se filtró y la torta

del filtro se lavó con EtOAc y el filtrado se lavó con NaCl acuoso saturado (3x500 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc / PE (1:20) para dar el compuesto del título (65,0 g) como un sólido blanco.

Preparación 2

5 Éster *t*-butílico de ácido 2-Hidroximetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']-bipiridinil-1'-carboxílico



A una solución de ácido 3-bromopiridin-2-carboxílico (4,7 g, 23,4 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (50 ml) se añadió H₂SO₄ (1,2 ml, 23,4 mmol, 1,0 eq.). La solución resultante se agitó durante 14 horas mientras que la temperatura se mantuvo a reflujo en un baño de aceite. La mezcla enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y el pH se ajustó a 10 con Na₂CO₃ (5 mol/l). La solución resultante se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (1x100 ml) y NaCl acuoso saturado (2 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc / PE (1:20) para dar éster metílico de ácido 3-bromopiridin-2-carboxílico (4,0 g) como un líquido amarillo.

El éster metílico de ácido 3-bromopiridin-2-carboxílico (4,0 g, 18,6 mmol, 1,0 eq.) se combinó con una solución de éster *t*-butílico de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (5,8 g, 18,6 mmol, 1,0 eq.) en THF (100 ml) en nitrógeno. Se añadió una solución de Na₂CO₃ (7,9 g, 74,5 mmol, 4,0 eq.) en agua (37 ml), seguido de la adición de PdCl₂(PPh₃)₂ (650 mg, 930 μmol, 0,05 eq.). La solución resultante se agitó durante 14 horas mientras que la temperatura se mantuvo a reflujo en un baño de aceite. La solución resultante se diluyó con EtOAc (100 ml), después se lavó con NaCl acuoso saturado (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc / PE (1:20) para dar éster 2-metílico éster 1'-*t*-butílico de ácido 3',6'-dihidro-2'H-[3,4']bipiridinil-2,1'-dicarboxílico (3,8 g) como un aceite incoloro.

RMN de H: (300 MHz, CDCl₃, ppm) 8,67-8,64 (1H, dd, *J* = 4,5 Hz), 7,60-7,63 (1H, dd, *J* = 7,8 Hz), 7,42-7,46 (1H, t, *J* = 7,8 Hz), 5,62 (1H, t), 4,06-4,07 (2H, d, *J* = 2,4 Hz), 3,96 (3H, s), 3,67-3,69 (2H, t, *J* = 12,1 Hz), 2,40 (2H, m), 1,52 (9H, s).

El éster 2-metílico éster 1'-*t*-butílico de ácido 3',6'-dihidro-2'H-[3,4']bipiridinil-2,1'-dicarboxílico (3,8 g, 11,0 mmol, 1,0 eq.) se disolvió en MeOH (100 ml) y el matraz se lavó y se mantuvo en hidrógeno a 1 atm. A la mezcla se añadió Pd(OH)₂/C (1,7 g, 2,2 mmol, 0,2 eq.). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos se filtraron y la mezcla restante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc / PE (1:1) para dar éster 2-metílico éster 1'-*t*-butílico de ácido 3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-2,1'-dicarboxílico (2,2 g) como un sólido blanco.

RMN de H: (300 MHz, CDCl₃, ppm) 8,59-8,58 (1H, dd, *J* = 4,5 Hz), 7,72-7,75 (1H, dd, *J* = 8,1 Hz), 7,41-7,45 (1H, t, *J* = 8,1 Hz), 4,26 (2H, m), 4,01 (3H, s), 3,41-3,50 (1H, t), 2,82-2,90 (2H, t, *J* = 24,3 Hz), 1,84-1,89 (2H, t, *J* = 12,9 Hz), 1,54-1,67 (2H, t), 1,47 (9H, s).

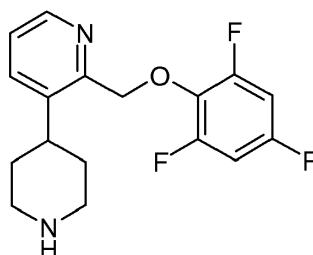
Una solución de éster 2-metílico éster 1'-*t*-butílico de ácido 3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-2,1'-dicarboxílico

(1,9 g, 5,9 mmol, 1,0 eq.) en THF (50 ml) se mantuvo en nitrógeno. A la mezcla se añadió NaBH_4 (1,1 g, 29,5 mmol, 5,0 eq.), seguido de la adición gota a gota de MeOH (15 ml), mientras se agitaba a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La solución resultante se diluyó con EtOAc (150 ml). La mezcla resultante se lavó con una solución saturada de NH_4Cl (1x100 ml), después con NaCl acuoso saturado (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc / PE (1:1) para dar el compuesto del título (860 mg) como un sólido blanco. EM m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$, 293; hallado 293.

RMN de H: (300 MHz, CDCl_3 , ppm) 8,46-8,47 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 7,57-7,60 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,25-7,29 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 4,87 (2H, s), 4,28 (2H, m), 2,80-2,88 (2H, m), 2,63-2,69 (1H, t, $J = 12$ Hz), 1,68-1,78 (2H, m), 1,60-1,65 (2H, t, $J = 12,3$ Hz), 1,51 (9H, s).

Ejemplo 1

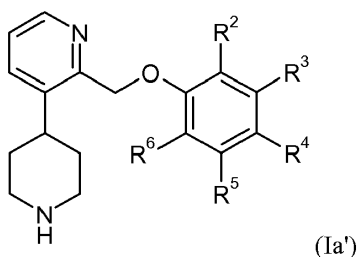
2-(2,4,6-Trifluorofenoximetil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro[3,4']bipiridinilo



PPh_3 (28,9 mg, 0,1 mmol, 1,1 eq.) y éster *t*-butílico de ácido 2-hidroximetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico (29,2 mg, 0,1 mmol, 1,0 eq.) se disolvieron en tolueno (533 μl). Se añadió 2,4,6-trifluorofenol (14,8 mg, 0,1 mmol, 1,0 eq.), seguido de la adición de DIAD (23,6 μl , 0,1 mmol, 1,2 eq.) en tolueno (5 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 3 horas, después se concentró usando un evaporador. A continuación el material se disolvió en HCl 1,25 M en EtOH (1,5 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El material se concentró de nuevo usando un evaporador, después se disolvió en AcOH: H_2O 1:1, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa, para dar el compuesto del título como una sal de TFA (37,9 mg, 100 % de pureza). EM m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}$, 323,13; hallado, 323,0.

Ejemplo 2

Siguiendo los procedimientos descritos en los Esquemas y / o en los ejemplos anteriores y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 2-1 a 2-9, que tienen la fórmula Ia':



(Ia')

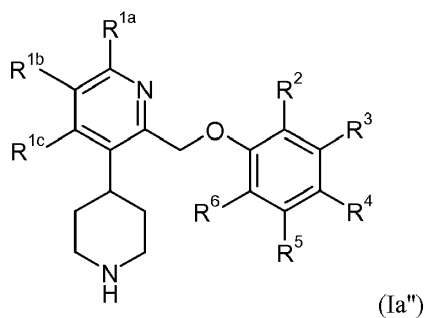
Ej.	R^2	R^3	R^4	R^5	R^6	Fórmula	EM m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$	
							calculado	hallado
1	H	H	H	H	H	$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$	269,16	269,2
2	F	H	H	H	H	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}$	287,15	287,2
3	H	Cl	H	H	H	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{ClN}_2\text{O}$	303,12	303,0
4	F	H	H	H	F	$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}$	305,14	305,0

(continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	EM <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
							calculado	hallado
5	F	H	H	H	Cl	C ₁₇ H ₁₈ ClFN ₂ O	321,11	321,0
6	Cl	H	H	H	Cl	C ₁₇ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O	337,08	337,0
7	F	F	H	H	F	C ₁₇ H ₁₇ F ₃ N ₂ O	323,13	323,0
8	F	H	Cl	H	F	C ₁₇ H ₁₇ ClF ₂ N ₂ O	339,10	339,0
9	F	H	H	F	Cl	C ₁₇ H ₁₇ ClF ₂ N ₂ O	339,10	339,0

Ejemplo 3

5 Siguiendo los procedimientos descritos en los Esquemas y / o en los ejemplos anteriores y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 3-1 a 3-47, que tienen la fórmula Ia^{''}:



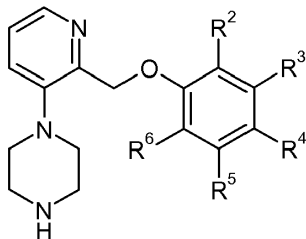
Ej.	R ^{1a}	R ^{1b}	R ^{1c}	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
1	H	H	H	F	H	H	H	Br
2	H	H	H	F	Cl	H	H	F
3	H	H	H	F	H	Br	H	Cl
4	H	H	H	F	H	F	H	Cl
5	H	H	H	F	Me	H	H	F
6	F	H	H	F	H	H	H	H
7	H	F	H	F	H	H	H	H
8	H	H	F	F	H	H	H	H
9	F	H	H	F	H	H	H	F
10	H	F	H	F	H	H	H	F
11	H	H	F	F	H	H	H	F
12	F	H	H	F	H	H	H	Cl
13	H	F	H	F	H	H	H	Cl
14	H	H	F	F	H	H	H	Cl
15	F	H	H	F	F	H	H	F

(continuación)

Ej.	R1a	R1b	R1c	R2	R3	R4	R5	R6
16	H	F	H	F	F	H	H	F
17	H	H	F	F	F	H	H	F
18	F	H	H	F	H	F	H	F
19	H	F	H	F	H	F	H	F
20	H	H	F	F	H	F	H	F
21	F	H	H	F	H	H	F	Cl
22	H	F	H	F	H	H	F	Cl
23	H	H	F	F	H	H	F	Cl
24	-CF ₃	H	H	F	H	H	H	Cl
25	H	-CF ₃	H	F	H	H	H	Cl
26	H	H	-CF ₃	F	H	H	H	Cl
27	-CF ₃	H	H	F	F	H	H	F
28	H	-CF ₃	H	F	F	H	H	F
29	H	H	-CF ₃	F	F	H	H	F
30	-CF ₃	H	H	F	H	F	H	F
31	H	-CF ₃	H	F	H	F	H	F
32	H	H	-CF ₃	F	H	F	H	F
33	F	F	H	F	H	H	H	F
34	F	H	F	F	H	H	H	F
35	H	F	F	F	H	H	H	F
36	F	F	H	F	H	H	H	Cl
37	F	H	F	F	H	H	H	Cl
38	H	F	F	F	H	H	H	Cl
39	F	F	H	F	H	F	H	F
40	F	H	F	F	H	F	H	F
41	H	F	F	F	H	F	H	F
42	F	F	H	F	F	H	H	F
43	F	H	F	F	F	H	H	F
44	H	F	F	F	F	H	H	F
45	F	F	H	F	H	H	F	Cl
46	F	H	F	F	H	H	F	Cl
47	H	F	F	F	H	H	F	Cl

Ejemplo 4

Siguiendo los procedimientos descritos en los Esquemas y / o en los ejemplos anteriores (por ejemplo usando la reacción de Ullmann) y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 4-1 a 4-15, que tienen la fórmula Ia''':



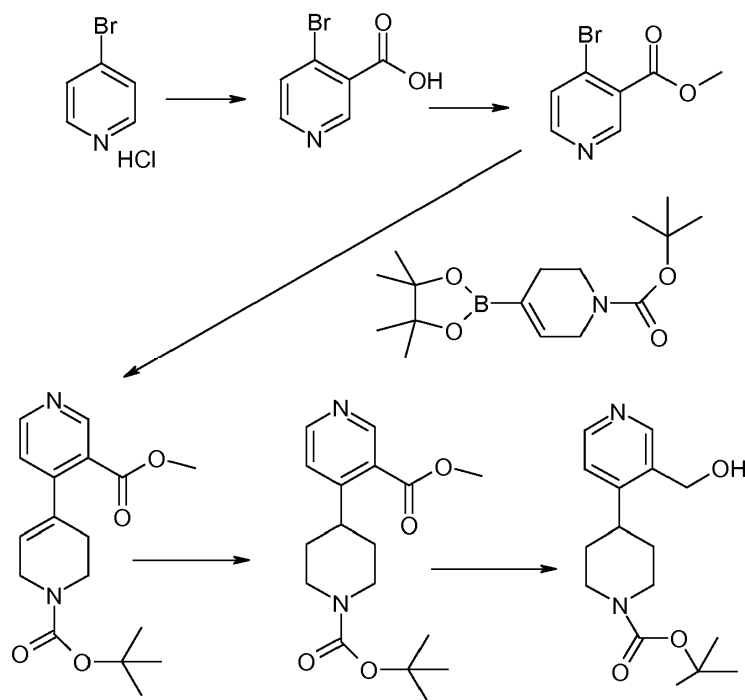
(Ia''')

5

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
1	F	H	F	H	F
2	H	H	H	H	H
3	F	H	H	H	H
4	H	Cl	H	H	H
5	F	H	H	H	F
6	F	H	H	H	Cl
7	Cl	H	H	H	Cl
8	F	F	H	H	F
9	F	H	Cl	H	F
10	F	H	H	F	Cl
11	F	H	H	H	Br
12	F	Cl	H	H	F
13	F	H	Br	H	Cl
14	F	H	F	H	Cl
15	F	Me	H	H	F

Preparación 3

Éster *t*-butilico de ácido 3'-hidroximetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[4,4']bipiridinil-1-carboxílico



Gota a gota se añadió butil-litio (82,0 ml, 205,6 mmol, 2,0 eq.) a una solución de diisopropilamina (20,8 g, 205,6 mmol, 2,0 eq.) en THF (100 ml), a -78°C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 1 hora a aproximadamente -60 a -50°C . La solución resultante se añadió gota a gota a una solución de clorhidrato de 4-bromopiridina (20,0 g, 102,9 mmol, 1,0 eq.) en THF (100 ml) a -78°C . La solución resultante se agitó durante 2 horas. Se introdujo gas dióxido de carbono en el recipiente de reacción durante 30 minutos. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después, la reacción se inactivó con agua (100 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml) y las capas acuosas se combinaron. El pH de la solución se ajustó a 3-4 con HCl 1 N para obtener ácido 4-bromonicotínico (16,8 g) como un sólido blanco. Es m/z : $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 202.

RMN de H: (300 MHz, DMSO, ppm): 8,88 (1H, s), 8,53 (1H, d, $J = 5,4$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 5,4$ Hz).

A una solución de ácido 4-bromonicotínico (16,8 g, 83,2 mmol, 1,0 eq.) en DCM (250 ml) a 0°C se añadió DMAP (1,0 g, 8,2 mmol, 0,1 eq.). Gota a gota se añadió MeOH (2,7 g, 83,7 mmol, 1,0 eq.) con agitación a 0°C . Después se añadió EDC (16,8 g, 87,6 mmol, 1,1 eq.). La solución resultante se agitó durante 3 horas a 0°C . Después, la reacción se inactivó con agua (100 ml). La solución resultante se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (3 x 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío para dar el éster metílico de ácido 4-bromonicotínico (8,2 g) como un aceite amarillo.

Una solución de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1,3 g, 1,9 mmol, 0,05 eq.) en THF (250 ml) se agitó durante 10 minutos en nitrógeno. Se añadió éster *t*-butilico de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (11,7 g, 37,8 mmol, 1,0 eq.) y la solución resultante se agitó durante 10 minutos. Se añadieron éster metílico de ácido 4-bromonicotínico (8,2 g, 38,0 mmol, 1,0 eq.) en THF (100 ml) y NaHCO_3 (16,1 g, 151,9 mmol, 4,0 eq.) en H_2O (76 ml) y la solución resultante se agitó durante 6 horas mientras que la temperatura se mantuvo a 72°C en un baño de aceite. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y después la reacción se inactivó con agua (50 ml). La solución resultante se extrajo con EtOAc (150 ml). La capa orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (3 x 200 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc / PE (1:5) para dar éster 3'-metílico éster 1-*t*-butílico de ácido 3,6-dihidro-2H-[4,4']bipiridinil-1,3'-dicarboxílico (8,7 g) como un sólido blanco. Es m/z : $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 319.

RMN de H: (300 MHz, CDCl_3 , ppm): 9,05 (1H, s), 8,67 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 7,17 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 5,64 (1H, s), 4,07 (2H, m), 3,92 (3H, s), 3,66 (2H, m), 2,35 (2H, s), 1,52 (9H, s).

Una solución de $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (5,2 g, 7,4 mmol, 0,3 eq., 20 %) en EtOAc (100 ml) se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente en nitrógeno. Se añadió éster 3'-metílico éster 1-*t*-butílico de ácido 3,6-dihidro-2H-[4,4']bipiridinil-1,3'-dicarboxílico 8,7 g, 27,3 mmol, 1,0 eq.). Se introdujo gas hidrógeno en el recipiente de reacción (a 1 atm) y la solución se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y la mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc / PE (1:5) para dar éster 3'-metílico éster 1-*t*-butílico de ácido 3,4,5,6-tetrahidro-2H-[4,4']bipiridinil-1,3'-dicarboxílico (6,7 g) como un aceite incoloro.

RMN de H: (300 MHz, CDCl_3 , ppm): 9,04 (1H, s), 8,66 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 7,3 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 4,14 (2H, m), 3,96

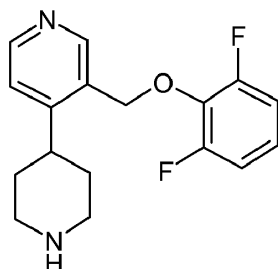
(3H, s), 3,67 (1H, m), 2,86 (2H, m), 2,08 (2H, m), 1,85 (2H, m), 1,29 (9H, m).

Se añadió una solución de 4-(1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il)nicotinato de metilo (2,6 g, 8,1 mmol, 1,0 eq.) en THF (50 ml) gota a gota a una solución de de hidruro de litio y aluminio (617 mg, 16,3 mmol, 2,0 eq.) en THF (100 ml) a 0 °C en atmósfera de nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 0,5 horas mientras que la temperatura se mantuvo a 0 °C en un baño de hielo/sal. Después, la reacción se inactivó con agua (0,6 ml) y 15 % de NaOH (1,8 ml). La mezcla se agitó durante 10 minutos. Los sólidos se filtraron y lavaron con EtOAc (30 ml). El filtrado se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc/MeOH (10:1) para dar el compuesto del título (1,6 g) como un sólido blanco. Es *m/z*: [M+H]⁺ 293.

RMN de H: (300 MHz, CDCl₃, ppm): 8,47 (1H, s), 8,42 (1H, d, *J* = 5,1 Hz), 7,38 (1H, d, *J* = 5,4 Hz), 4,75 (2H, s), 4,25 (2H, m), 3,17 (1H, m), 2,92 (2H, m), 1,76 (2H, m), 1,63 (2H, m), 1,50 (9H, s).

Ejemplo 5

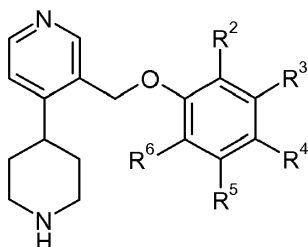
3'-(2,6-Difluorofenoximetil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro[4,4']bipiridinilo



PPh₃ (28,9 mg, 0,1 mmol, 1,1 eq.) y éster *t*-butilico de ácido 3'-hidroximetil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-[4,4']bipiridinil-1-carboxílico (29,2 mg, 0,1 mmol, 1,0 eq.) se disolvieron en tolueno (533 µl). Se añadió 2,6-difluorofenol (13,0 mg, 0,1 mmol, 1,0 eq.), seguido de la adición de DIAD (23,6 µl, 0,1 mmol, 1,2 eq.) en tolueno (5 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 4 horas, después se concentró usando un evaporador. A continuación el material se disolvió en HCl 1,25 M en EtOH (1,0 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El material se concentró de nuevo usando un evaporador, después se disolvió en AcOH: H₂O 1:1, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa, para dar el compuesto del título como una sal de TFA (13,8 mg, 100 % de pureza). EM *m/z*: [M+H]⁺ calcd. para C₁₇H₁₈F₂N₂O, 305,14; hallado, 305,2.

Ejemplo 6

Siguiendo los procedimientos descritos en los Esquemas y / o en los ejemplos anteriores y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 6-1 a 6-9, que tienen la fórmula Ib':



(Ib')

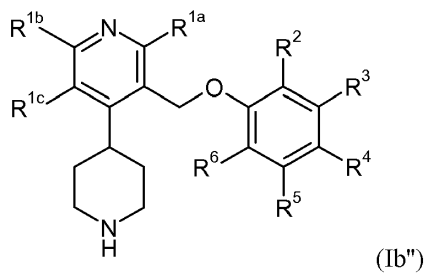
Ej.	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	EM (<i>m/z</i>): [M+H] ⁺	
							calculado	hallado
1	H	H	H	H	H	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O	269,16	269,2
2	F	H	H	H	H	C ₁₇ H ₁₉ FN ₂ O	287,15	287,2
3	H	Cl	H	H	H	C ₁₇ H ₁₉ ClN ₂ O	303,12	303,0
4	F	H	H	H	Cl	C ₁₇ H ₁₈ ClFN ₂ O	321,11	321,0

(continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	EM (m/z): [M+H] ⁺	
							calculado	hallado
5	Cl	H	H	H	Cl	C ₁₇ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O	337,08	337,0
6	F	F	H	H	F	C ₁₇ H ₁₇ F ₃ N ₂ O	323,13	323,0
7	F	H	F	H	F	C ₁₇ H ₁₇ F ₃ N ₂ O	323,13	323,0
8	F	H	Cl	H	F	C ₁₇ H ₁₇ ClF ₂ N ₂ O	339,10	339,0
9	F	H	H	F	Cl	C ₁₇ H ₁₇ ClF ₂ N ₂ O	339,10	339,0

Ejemplo 7

- 5 Siguiendo los procedimientos descritos en los Esquemas y / o en los ejemplos anteriores y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 7-1 a 7-47, que tienen la fórmula Ib^{''}:



Ej.	R ^{1a}	R ^{1b}	R ^{1c}	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
1	H	H	H	F	H	H	H	Br
2	H	H	H	F	Cl	H	H	F
3	H	H	H	F	H	Br	H	Cl
4	H	H	H	F	H	F	H	Cl
5	H	H	H	F	Me	H	H	F
6	F	H	H	F	H	H	H	H
7	H	F	H	F	H	H	H	H
8	H	H	F	F	H	H	H	H
9	F	H	H	F	H	H	H	F
10	H	F	H	F	H	H	H	F
11	H	H	F	F	H	H	H	F
12	F	H	H	F	H	H	H	Cl
13	H	F	H	F	H	H	H	Cl
14	H	H	F	F	H	H	H	Cl
15	F	H	H	F	F	H	H	F
16	H	F	H	F	F	H	H	F

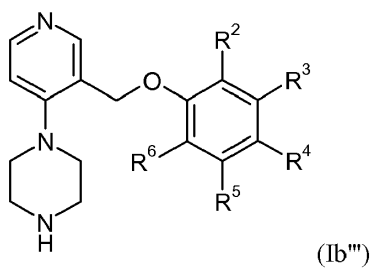
(continuación)

Ej.	R1a	R1b	R1c	R2	R3	R4	R5	R6
17	H	H	F	F	F	H	H	F
18	F	H	H	F	H	F	H	F
19	H	F	H	F	H	F	H	F
20	H	H	F	F	H	F	H	F
21	F	H	H	F	H	H	F	Cl
22	H	F	H	F	H	H	F	Cl
23	H	H	F	F	H	H	F	Cl
24	-CF ₃	H	H	F	H	H	H	Cl
25	H	-CF ₃	H	F	H	H	H	Cl
26	H	H	-CF ₃	F	H	H	H	Cl
27	-CF ₃	H	H	F	F	H	H	F
28	H	-CF ₃	H	F	F	H	H	F
29	H	H	-CF ₃	F	F	H	H	F
30	-CF ₃	H	H	F	H	F	H	F
31	H	-CF ₃	H	F	H	F	H	F
32	H	H	-CF ₃	F	H	F	H	F
33	F	F	H	F	H	H	H	F
34	F	H	F	F	H	H	H	F
35	H	F	F	F	H	H	H	F
36	F	F	H	F	H	H	H	Cl
37	F	H	F	F	H	H	H	Cl
38	H	F	F	F	H	H	H	Cl
39	F	F	H	F	H	F	H	F
40	F	H	F	F	H	F	H	F
41	H	F	F	F	H	F	H	F
42	F	F	H	F	F	H	H	F
43	F	H	F	F	F	H	H	F
44	H	F	F	F	F	H	H	F
45	F	F	H	F	H	H	F	Cl
46	F	H	F	F	H	H	F	Cl
47	H	F	F	F	H	H	F	Cl

Ejemplo 8

Siguiendo los procedimientos descritos en los Esquemas y / o en los ejemplos anteriores (por ejemplo usando la

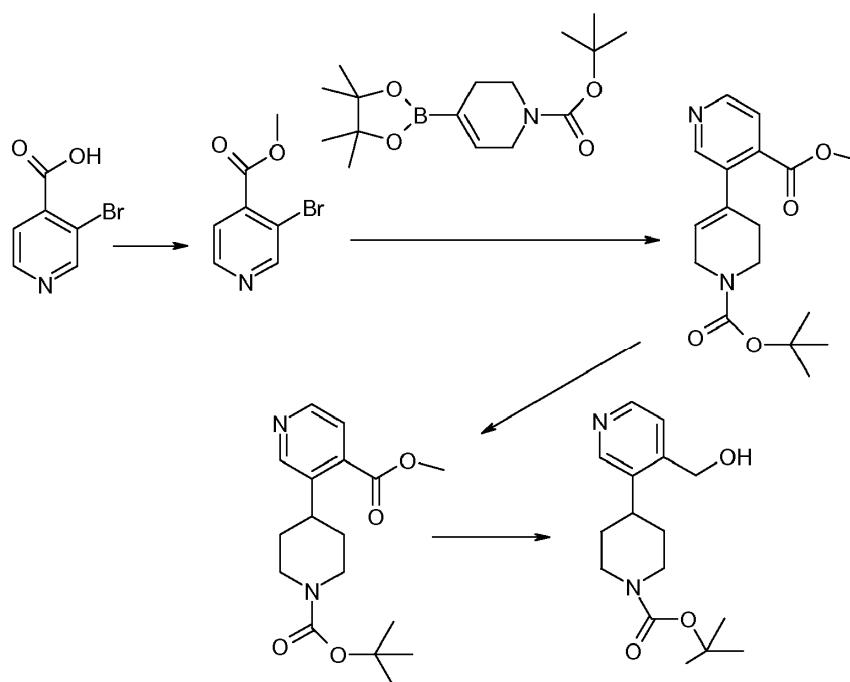
reacción de Ullmann) y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 8-1 a 8-15, que tienen la fórmula Ib''':



Ej.	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
1	F	H	H	H	F
2	H	H	H	H	H
3	F	H	H	H	H
1	F	H	H	H	F
2	H	H	H	H	H
3	F	H	H	H	H
4	H	Cl	H	H	H
5	F	H	H	H	Cl
6	Cl	H	H	H	Cl
7	F	F	H	H	F
8	F	H	F	H	F
9	F	H	Cl	H	F
10	F	H	H	F	Cl
11	F	H	H	H	Br
12	F	Cl	H	H	F
13	F	H	Br	H	Cl
14	F	H	F	H	Cl
15	F	Me	H	H	F

5 Preparación 4

Éster *t*-butilico de ácido 4-Hidroximetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']-bipiridinil-1'-carboxílico



A una solución de ácido 3-bromoisonicotínico (9,7 g, 48,3 mmol, 1,0 eq.) en MeOH (150 ml) se añadió H₂SO₄ (2,5 ml, 48,3 mmol, 1,0 eq.). La solución resultante se agitó durante 14 horas mientras que la temperatura se mantuvo a reflujo en un baño de aceite. Después, la mezcla enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (200 ml). El pH de la solución se ajustó a 10 con Na₂CO₃. La solución resultante se extrajo con EtOAc (100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (1 x 200 ml) y NaCl acuoso saturado (2 x 100 ml). La mezcla se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc / PE (1:20) para dar éster metílico de ácido 3-bromoisonicotínico (4,4 g) como un líquido incoloro.

A una solución de éster *t*-butílico de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (6,3 g, 20,5 mmol, 1,0 eq.) en THF (120 ml) en nitrógeno se añadió PdCl₂(PPh₃)₂ (0,7 g, 1,03 mmol, 0,05 eq.). A esto se añadió éster metílico de ácido 3-bromoisonicotínico (4,4 g, 20,5 mmol, 1,0 eq.). A esto le siguió la adición de una solución de Na₂CO₃ (8,7 g, 82,1 mmol, 4,0 eq.) en agua (41 ml). La solución resultante se agitó durante 14 horas mientras que la temperatura se mantuvo a reflujo en un baño de aceite. La solución resultante se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con NaCl acuoso saturado (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc / PE (01:10:00) para dar éster 4-metílico éster 1'-*t*-butílico de ácido 3',6'-dihidro-2'H-[3,4']bipiridinil-4,1'-dicarboxílico (5,6 g) como un aceite amarillo.

RMN de H: (300 MHz, CDCl₃, ppm): 8,65 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 8,54 (1H, s), 7,65 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 5,65 (1H, m), 4,08 (2H, m), 3,90 (3H, s), 3,65 (2H, m), 2,34 (2H, m), 1,51 (9H, s).

A una solución de éster 4-metílico éster 1'-*t*-butílico de ácido 3',6'-dihidro-2'H-[3,4']bipiridinil-4,1'-dicarboxílico (500 mg, 1,2 mmol, 1,0 eq.) en EtOAc (15 ml) mantenida en hidrógeno a 1 atm. se añadió Pd(OH)₂/C (0,4 g). La solución resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se filtraron los sólidos. La mezcla resultante se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc / PE (1:3) para dar éster 4-metílico éster 1'-*t*-butílico de ácido 3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-4,1'-dicarboxílico (240 mg) como un líquido incoloro.

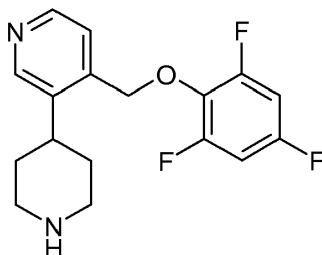
RMN de H: (300 MHz, CDCl₃, ppm): 8,70 (1H, s), 8,59 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,61 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 4,27 (2H, m), 3,96 (3H, s), 3,47 (1H, m), 2,82 (2H, m), 1,88 (2H, m), 1,73 (2H, m), 1,51 (9H, s).

Una solución de éster 4-metílico éster 1'-*t*-butílico de ácido 3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-4,1'-dicarboxílico (3,3 g, 8,2 mmol, 1,0 eq.) en THF (50 ml) se añadió, gota a gota, a una solución de LiAlH₄ (590 mg, 15,5 mmol, 1,5 eq.) en THF (50 ml) a 0 °C en nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 10 minutos a 0 °C. Después, la reacción se inactivó con agua (0,6 ml) y 15 % de NaOH (1,8 ml). Se filtraron los sólidos. La mezcla se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc / PE (1:1) para dar el compuesto del título (1,8 g) como un sólido blanco. EM *m/z*: [M+H]⁺ calcd. para C₁₆H₂₅N₂O₃, 293; hallado 293.

RMN de H: (300 MHz, CDCl₃, ppm): 8,49 (2H, s), 7,42 (1H, d, *J* = 4,8 Hz), 4,82 (2H, s), 4,29 (2H, m), 2,88 (2H, m), 2,82 (2H, t), 1,78 (2H, m), 1,72 (2H, m), 1,51 (9H, s).

Ejemplo 9

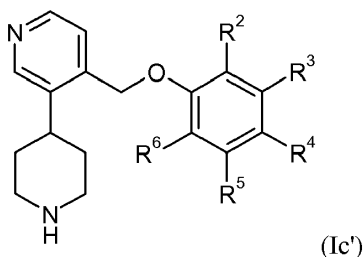
4-(2,4,6-Trifluorofenoximetil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro[3,4']bipiridinilo



PPh₃ (28,9 mg, 0,1 mmol, 1,1 eq.) y éster *t*-butílico de ácido 4-hidroximetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[3,4']bipiridinil-1'-carboxílico (29,2 mg, 0,1 mmol, 1,0 eq.) se disolvieron en tolueno (533 µl). Se añadió 2,4,6-trifluorofenol (14,8 mg, 0,1 mmol, 1,0 eq.), seguido de la adición de DIAD (23,6 µl, 0,1 mmol, 1,2 eq.) en tolueno (5 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 4 horas, después se concentró usando un evaporador. A continuación el material se disolvió en HCl 1,25 M en EtOH (1,0 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El material se concentró de nuevo usando un evaporador, después se disolvió en AcOH: H₂O 1:1, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa, para dar el compuesto del título como una sal de TFA (30,4 mg, 100 % de pureza). EM *m/z*: [M+H]⁺ calcd. para C₁₇H₁₇F₃N₂O, 323,13; hallado, 323,0.

Ejemplo 10

Siguiendo los procedimientos descritos en los Esquemas y / o en los ejemplos anteriores y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 10-1 a 10-9, que tienen la fórmula Ic':

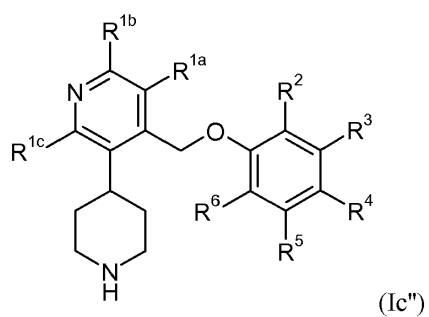


(Ic')

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	EM <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
							calculado	hallado
1	H	H	H	H	H	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O	269,16	269,2
2	F	H	H	H	H	C ₁₇ H ₁₉ FN ₂ O	287,15	287,2
3	F	H	H	H	F	C ₁₇ H ₁₈ F ₂ N ₂ O	305,14	305,2
4	F	H	H	H	Cl	C ₁₇ H ₁₈ ClFN ₂ O	321,11	321,0
5	Cl	H	H	H	Cl	C ₁₇ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O	337,08	337,0
6	H	Cl	H	H	H	C ₁₇ H ₁₉ ClN ₂ O	303,12	303,0
7	F	F	H	H	F	C ₁₇ H ₁₇ F ₃ N ₂ O	323,13	323,2
8	F	H	Cl	H	F	C ₁₇ H ₁₇ ClF ₂ N ₂ O	339,10	339,0
9	F	H	H	F	Cl	C ₁₇ H ₁₇ ClF ₂ N ₂ O	339,10	339,0

Ejemplo 11

Siguiendo los procedimientos descritos en los Esquemas y / o en los ejemplos anteriores y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 11-1 a 11-47, que tienen la fórmula Ic'':



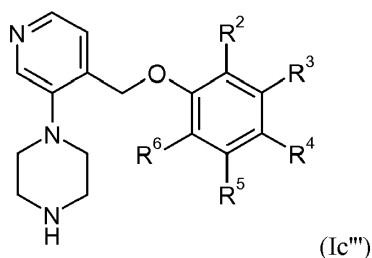
Ej.	R ^{1a}	R ^{1b}	R ^{1c}	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
1	H	H	H	F	H	H	H	Br
2	H	H	H	F	Cl	H	H	F
3	H	H	H	F	H	Br	H	Cl
4	H	H	H	F	H	F	H	Cl
5	H	H	H	F	Me	H	H	F
6	F	H	H	F	H	H	H	H
7	H	F	H	F	H	H	H	H
8	H	H	F	F	H	H	H	H
9	F	H	H	F	H	H	H	F
10	H	F	H	F	H	H	H	F
11	H	H	F	F	H	H	H	F
12	F	H	H	F	H	H	H	Cl
13	H	F	H	F	H	H	H	Cl
14	H	H	F	F	H	H	H	Cl
15	F	H	H	F	F	H	H	F
16	H	F	H	F	F	H	H	F
17	H	H	F	F	F	H	H	F
18	F	H	H	F	H	F	H	F
19	H	F	H	F	H	F	H	F
20	H	H	F	F	H	F	H	F
21	F	H	H	F	H	H	F	Cl
22	H	F	H	F	H	H	F	Cl
23	H	H	F	F	H	H	F	Cl
24	-CF ₃	H	H	F	H	H	H	Cl
25	H	-CF ₃	H	F	H	H	H	Cl
26	H	H	-CF ₃	F	H	H	H	Cl
27	-CF ₃	H	H	F	F	H	H	F

(continuación)

Ej.	R ^{1a}	R ^{1b}	R ^{1c}	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
28	H	-CF ₃	H	F	F	H	H	F
29	H	H	-CF ₃	F	F	H	H	F
30	-CF ₃	H	H	F	H	F	H	F
31	H	-CF ₃	H	F	H	F	H	F
32	H	H	-CF ₃	F	H	F	H	F
33	F	F	H	F	H	H	H	F
34	F	H	F	F	H	H	H	F
35	H	F	F	F	H	H	H	F
36	F	F	H	F	H	H	H	Cl
37	F	H	F	F	H	H	H	Cl
38	H	F	F	F	H	H	H	Cl
39	F	F	H	F	H	F	H	F
40	F	H	F	F	H	F	H	F
41	H	F	F	F	H	F	H	F
42	F	F	H	F	F	H	H	F
43	F	H	F	F	F	H	H	F
44	H	F	F	F	F	H	H	F
45	F	F	H	F	H	H	F	Cl
46	F	H	F	F	H	H	F	Cl
47	H	F	F	F	H	H	F	Cl

Ejemplo 12

5 Siguiendo los procedimientos descritos en los Esquemas y / o en los ejemplos anteriores (por ejemplo usando la reacción de Ullmann) y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 12-1 a 12-15, que tienen la fórmula Ic^{'''}:

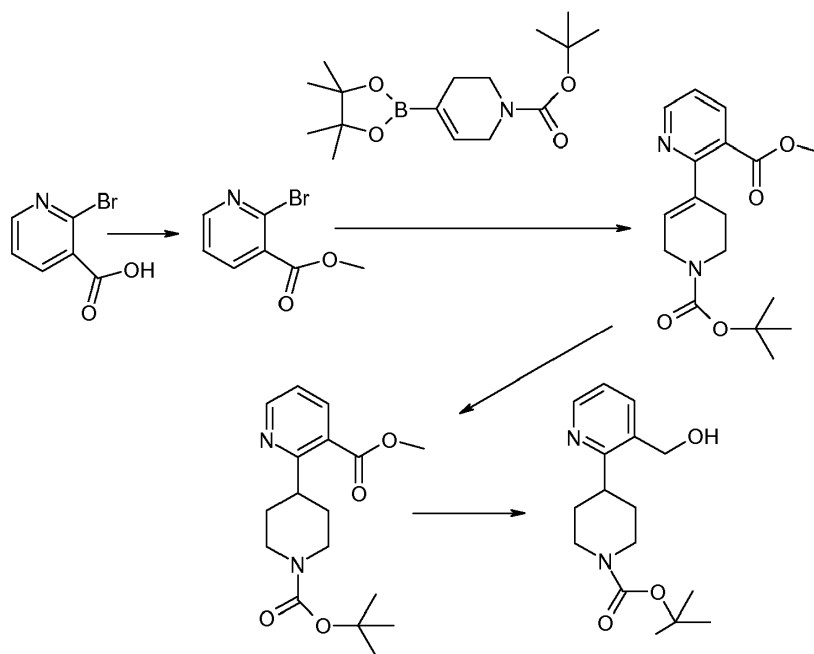


Ej.	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
1	F	H	F	H	F
2	H	H	H	H	H

(continuación)

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
3	F	H	H	H	H
4	F	H	H	H	F
5	F	H	H	H	Cl
6	Cl	H	H	H	Cl
7	H	Cl	H	H	H
8	F	F	H	H	F
9	F	H	Cl	H	F
10	F	H	H	F	Cl
11	F	H	H	H	Br
12	F	Cl	H	H	F
13	F	H	Br	H	Cl
14	F	H	F	H	Cl
15	F	Me	H	H	F

Preparación 5

Éster *t*-butílico de ácido 3-Hidroximetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'H-[2,4']-bipiridinil-1'-carboxílico

- 5 A una solución de ácido 2-bromonicotínico (1,5 g, 7,43 mmol, 1,00 eq.) en MeOH (20 ml) se añadió H₂SO₄ (0,6 ml). La solución resultante se agitó durante 5 horas mientras que la temperatura se mantuvo a reflujo en un baño de aceite. La mezcla enfrió hasta la temperatura ambiente y se concentró al vacío. La solución resultante se diluyó con EtOAc (50 ml) y el pH de la solución se ajustó a 10 con Na₂CO₃ (20 %). La capa orgánica resultante se lavó con agua (1 x 50 ml) y NaCl acuoso saturado (2 x 100 ml), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró al vacío para dar el éster metílico de ácido 2-bromonicotínico (1,1 g) como un líquido amarillo.
- 10

El éster metílico de ácido 2-bromonicotínico (7,1 g, 33,0 mmol, 1,0 eq.) se combinó con una solución de éster *t*-butílico de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (10,2 g, 33,0 mmol, 1,0 eq.) en THF (330 ml) en nitrógeno. Se añadió una solución de Na₂CO₃ (14 g) en agua (66 ml), seguido de la

adición de $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (1,2 g, 1,7 mmol, 0,05 eq.). La solución resultante se agitó durante 32 horas mientras que la temperatura se mantuvo a reflujo en un baño de aceite. Después, la solución se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con NaCl acuoso saturado (2 x 300 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc / PE (1:10) para dar éster 3-metilico éster 1'-*t*-butílico de ácido 3',6'-dihidro-2'-H-[2,4']bipiridinil-3,1'-dicarboxílico (6,0 g) como un aceite amarillo.

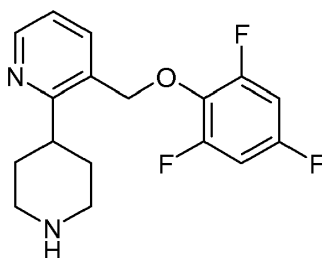
A una solución de éster 3-metilico éster 1'-*t*-butílico de ácido 3',6'-dihidro-2'-H-[2,4']bipiridinil-3,1'-dicarboxílico (2,0 g, 6,3 mmol, 1,0 eq.) en PE (220 ml) y EtOAc (50 ml) se añadió $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (690 mg). Se introdujo gas hidrógeno (1 atm.) en el recipiente de reacción y la solución se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y la mezcla restante se concentró *al vacío*. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc / PE (1:8) para dar éster 3-metilico éster 1'-*t*-butílico de ácido 3',4',5',6'-tetrahidro-2'-H-[2,4']bipiridinil-3,1'-dicarboxílico (1,2 g) como un aceite incoloro.

A una solución de éster 3-metilico éster 1'-*t*-butílico de ácido 3',4',5',6'-tetrahidro-2'-H-[2,4']bipiridinil-3,1'-dicarboxílico (1,0 g, 3,1 mmol, 1,0 eq.) en THF (40 ml) en nitrógeno se añadió NaBH_4 (0,6 g, 15,8 mmol, 5 eq.). Esta mezcla se enfrió hasta 0 - 5 °C y gota a gota se añadió MeOH (8 ml). La solución resultante se agitó durante 2,5 horas a temperatura ambiente. La solución se diluyó con EtOAc (50 ml), después se lavó con NH_4Cl saturado (1 x 100 ml) y NaCl acuoso saturado (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc / PE (1:5) para dar éster *t*-butílico de ácido 3-hidroximetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'-H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (0,4 g) como un sólido blanco. EM *m/z*: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$, 293; hallado 293.

RMN de H: (300 MHz, CDCl_3 , ppm): 8,52 (1H, m), 7,26 (1H, d, $J = 7,5$), 7,17 (1H, m), 4,80 (2H, s), 4,28 (2H, s), 3,11 (1H, m), 3,03 (2H, m), 2,06 (3H, m), 1,74 (2H, m), 1,48 (9H, s).

Ejemplo 13

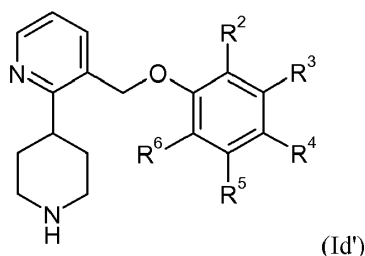
3-(2,4,6-Trifluorofenoximetil)-1',2',3',4',5',6'-hexahidro[2,4']bipiridinilo



PPh_3 (28,9 mg, 0,1 mmol, 1,1 eq.) y éster *t*-butílico de ácido 3-hidroximetil-3',4',5',6'-tetrahidro-2'-H-[2,4']bipiridinil-1'-carboxílico (29,2 mg, 0,1 mmol, 1,0 eq.) se disolvieron en tolueno (533 μl). Se añadió 2,4,6-trifluorofenol (14,8 mg, 0,1 mmol, 1,0 eq.), seguido de la adición de DIAD (23,6 μl , 0,1 mmol, 1,2 eq.) en tolueno (5 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 4 horas, después se concentró usando un evaporador. A continuación el material se disolvió en HCl 1,25 M en EtOH (1,0 ml), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El material se concentró de nuevo usando un evaporador, después se disolvió en AcOH: H_2O 1:1, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa, para dar el compuesto del título como una sal de TFA (12,8 mg, 97 % de pureza). EM *m/z*: $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. para $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$, 323,13; hallado, 323,2.

Ejemplo 14

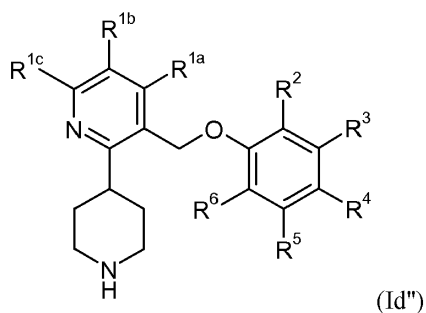
Siguiendo los procedimientos descritos en los Esquemas y / o en los ejemplos anteriores y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 14-1 a 14-9, que tienen la fórmula Id':



Ej.	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	EM m/z: [M+H] ⁺	
							calculado	hallado
1	H	H	H	H	H	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O	269,16	269,2
2	F	H	H	H	H	C ₁₇ H ₁₉ FN ₂ O	287,15	287,2
3	H	Cl	H	H	H	C ₁₇ H ₁₉ ClN ₂ O	303,12	303,0
4	F	H	H	H	F	C ₁₇ H ₁₈ F ₂ N ₂ O	305,14	305,0
5	F	H	H	H	Cl	C ₁₇ H ₁₈ ClFN ₂ O	321,11	321,0
6	Cl	H	H	H	Cl	C ₁₇ H ₁₈ Cl ₂ N ₂ O	337,08	337,0
7	F	F	H	H	F	C ₁₇ H ₁₇ F ₃ N ₂ O	323,13	323,0
8	F	H	Cl	H	F	C ₁₇ H ₁₇ ClF ₂ N ₂ O	339,10	339,0
9	F	H	H	F	Cl	C ₁₇ H ₁₇ ClF ₂ N ₂ O	339,10	339,0

Ejemplo 15

5 Siguiendo los procedimientos descritos en los Esquemas y / o en los ejemplos anteriores y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 15-1 a 15-48, que tienen la fórmula Id'':



Ej.	R ^{1a}	R ^{1b}	R ^{1c}	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
1	H	H	H	F	H	H	H	Br
2	H	H	H	F	H	F	H	F
3	H	H	H	F	Cl	H	H	F
4	H	H	H	F	H	Br	H	Cl
5	H	H	H	F	H	F	H	Cl
6	H	H	H	F	Me	H	H	F
7	F	H	H	F	H	H	H	H
8	H	F	H	F	H	H	H	H
9	H	H	F	F	H	H	H	H
10	F	H	H	F	H	H	H	F
11	H	F	H	F	H	H	H	F

(continuación)

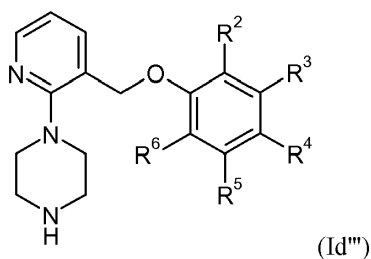
Ej.	R ^{1a}	R ^{1b}	R ^{1c}	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
12	H	H	F	F	H	H	H	F
13	F	H	H	F	H	H	H	Cl
14	H	F	H	F	H	H	H	Cl
15	H	H	F	F	H	H	H	Cl
16	F	H	H	F	F	H	H	F
17	H	F	H	F	F	H	H	F
18	H	H	F	F	F	H	H	F
19	F	H	H	F	H	F	H	F
20	H	F	H	F	H	F	H	F
21	H	H	F	F	H	F	H	F
22	F	H	H	F	H	H	F	Cl
23	H	F	H	F	H	H	F	Cl
24	H	H	F	F	H	H	F	Cl
25	-CF ₃	H	H	F	H	H	H	Cl
26	H	-CF ₃	H	F	H	H	H	Cl
27	H	H	-CF ₃	F	H	H	H	Cl
28	-CF ₃	H	H	F	F	H	H	F
29	H	-CF ₃	H	F	F	H	H	F
30	H	H	-CF ₃	F	F	H	H	F
31	-CF ₃	H	H	F	H	F	H	F
32	H	-CF ₃	H	F	H	F	H	F
33	H	H	-CF ₃	F	H	F	H	F
34	F	F	H	F	H	H	H	F
35	F	H	F	F	H	H	H	F
36	H	F	F	F	H	H	H	F
37	F	F	H	F	H	H	H	Cl
38	F	H	F	F	H	H	H	Cl
39	H	F	F	F	H	H	H	Cl
40	F	F	H	F	H	F	H	F
41	F	H	F	F	H	F	H	F
42	H	F	F	F	H	F	H	F
43	F	F	H	F	F	H	H	F
44	F	H	F	F	F	H	H	F

(continuación)

Ej.	R ^{1a}	R ^{1b}	R ^{1c}	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
45	H	F	F	F	F	H	H	F
46	F	F	H	F	H	H	F	Cl
47	F	H	F	F	H	H	F	Cl
48	H	F	F	F	H	H	F	Cl

Ejemplo 16

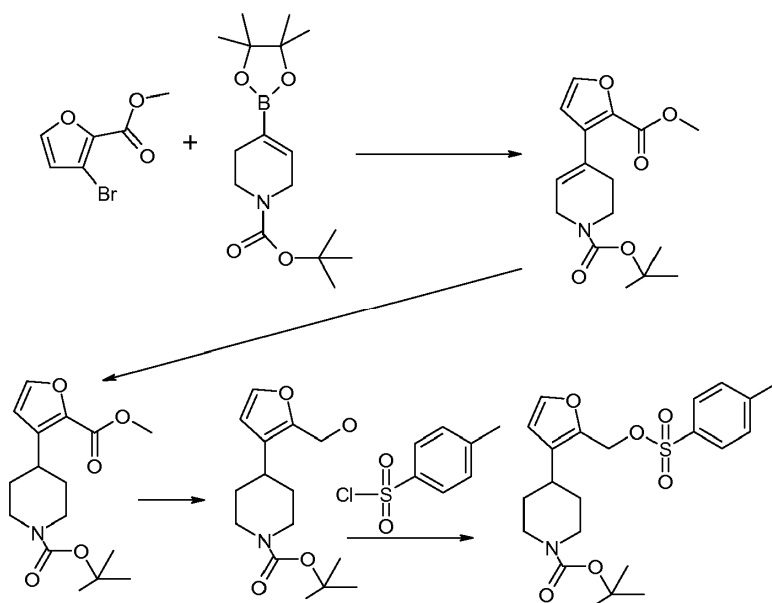
5 Siguiendo los procedimientos descritos en los Esquemas y / o en los ejemplos anteriores y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 16-1 a 16-16, que tienen la fórmula Id''':



Ej.	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
1	F	H	F	H	F
2	H	H	H	H	H
3	F	H	H	H	H
4	H	Cl	H	H	H
5	F	H	H	H	F
6	F	H	H	H	Cl
7	Cl	H	H	H	Cl
8	F	F	H	H	F
9	F	H	Cl	H	F
10	F	H	H	F	Cl
11	F	H	H	H	Br
12	F	H	F	H	F
13	F	Cl	H	H	F
14	F	H	Br	H	Cl
15	F	H	F	H	Cl
16	F	Me	H	H	F

Preparación 6

Éster *t*-butílico de ácido 4-[2-(tolueno-4-sulfoniloximetil)furan-3-il]piperidina-1-carboxílico



El éster metílico de ácido 3-bromofuran-2-carboxílico (2,0 g, 9,8 mmol, 1,0 eq.), éster *t*-butílico de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (3,1 g, 10 mmol, 1,0 eq.), THF (100 ml) y Na_2CO_3 (20 ml, 40 mmol, 4,0 eq.) se combinaron. La mezcla resultante se desgasificó y se purgó con nitrógeno (3x). Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,2 g, 0,3 mmol, 0,03 eq.) y la mezcla se desgasificó y se purgó de nuevo con nitrógeno ((3x), después se calentó a 80 °C durante la noche. Después, la mezcla se enfrió y se separaron las capas. La capa de THF se diluyó con EtOAc (100 ml), se lavó con NaCl acuoso saturado (50 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . El material se filtró y se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se purificó por cromatografía con PE / EtOAc (50: 1 a 10: 1) para dar éster *t*-butílico de ácido 4-(2-metoxycarbonilfuran-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (2,1 g) como un sólido blanco.

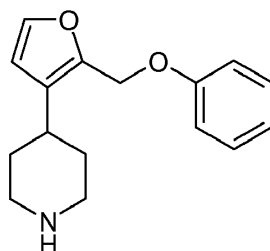
Una solución de éster *t*-butílico de ácido 4-(2-metoxycarbonilfuran-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (2,1 g, 6,8 mmol, 1,0 eq.) y Ni Raney (1,0 g) en MeOH (150 ml) se desgasificó y se purgó con hidrógeno (3x). La mezcla se hidrogenó (1 atm) durante 2 días, después se purgó con nitrógeno, se filtró y se lavó con MeOH (50 ml). El filtrado se concentró para dar éster *t*-butílico de ácido 4-(2-metoxycarbonilfuran-3-il)piperidin-1-carboxílico (2,0 g) como un aceite incoloro.

Una solución de éster *t*-butílico de ácido 4-(2-metoxycarbonilfuran-3-il)piperidin-1-carboxílico (2,0 g, 6,5 mmol, 1,0 eq.) en THF (60 ml) se añadió a una solución de LiAlH_4 (490 mg, 13 mmol, 2,0 eq.) en THF (100 ml) a -30 °C. La solución resultante se agitó durante 1 hora y se dejó calentar a 0 °C, después se agitó durante 1 hora a 0 °C. Se añadió agua (0,5 ml) gota a gota para inactivar la reacción. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se añadió NaOH al 15 % (0,5 ml) y agua (1,5 ml). Los sólidos se filtraron y la torta del filtró se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado se concentró y el residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía con PE / EtOAc (10: 1 ~ 5: 1), y después mediante HPLC preparativa para dar éster *t*-butílico de ácido 4-(2-hidroximetilfuran-3-il) piperidin-carboxílico (1,1 g) como un aceite amarillo.

El éster *t*-butílico de ácido 4-(2-hidroximetilfuran-3-il)piperidin-1-carboxílico (0,3 g, 1,1 mmol, 1,0 eq.) se disolvió en DCM (5,7 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió DABCO (132 mg, 1,2 mmol, 1,1 eq.), seguido de TsCl (224 mg, 1,2 mmol, 1,1 eq.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 90 minutos, después se diluyó con EtOAc (500 ml) y se lavó con agua (2 x 250 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró mediante evaporación rotatoria para producir el compuesto del título (340 mg), que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 17

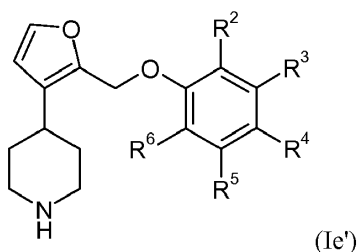
4-(2-Fenoximetilfuran-3-il)piperidina



- 5 El éster *t*-butilico de ácido 4-[2-(tolueno-4-sulfoniloximetil)furan-3-il]piperidin-1-carboxílico (65 mg, 0,15 mmol, 1,0 eq.) se disolvió en MeCN (770 µl) y se añadió a una mezcla de carbonato potásico (32 mg, 230 µmol, 1,6 eq.) y fenol (21,1 mg, 224 µmol, 1,5 eq.). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante la noche. Después, la mezcla se enfrió y se separaron los sólidos. El sobrenadante se combinó con TFA (12 µl, 160 µmol, 1,0 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución se concentró usando un evaporador, luego se disolvió en 1:1 de AcOH:H₂O (5,0 ml) y después 2,0 ml adicionales de AcOH, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una sal de TFA ((1,4 mg, 88 % de pureza). EM *m/z*: [M+H]⁺ calcd. para C₁₆H₁₉NO₂, 258,14; hallado, 258,2.

Ejemplo 18

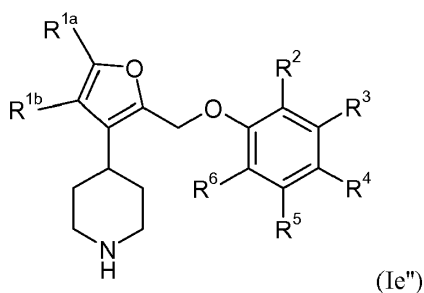
- 10 Siguiendo los procedimientos descritos en los Esquemas y / o en los ejemplos anteriores y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 18-1 a 18-3, que tienen la fórmula le':



Ej.	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	EM <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
							calculado	hallado
1	Cl	H	H	H	Cl	C ₁₆ H ₁₇ Cl ₂ NO ₂	326,06	326,0
2	H	Cl	H	H	H	C ₁₆ H ₁₈ ClNO ₂	292,10	292,0
3	F	H	H	H	F	C ₁₆ H ₁₇ F ₂ NO ₂	294,12	294,2

15 Ejemplo 19

Siguiendo los procedimientos descritos en los Esquemas y / o en los ejemplos anteriores y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 19-1 a 19-34, que tienen la fórmula le'':



20

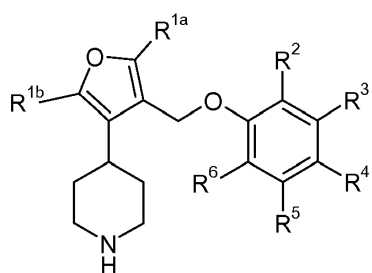
Ej.	R ^{1a}	R ^{1b}	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
1	H	H	F	H	H	H	H
2	H	H	F	H	H	H	Cl
3	H	H	F	H	H	H	Br
4	H	H	F	H	F	H	F
5	H	H	F	F	H	H	F

(continuación)

Ej.	R ^{1a}	R ^{1b}	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
6	H	H	F	H	Cl	H	F
7	H	H	F	H	H	F	Cl
8	H	H	F	Cl	H	H	F
9	H	H	F	H	Br	H	Cl
10	H	H	F	H	F	H	Cl
11	H	H	F	Me	H	H	F
12	F	H	F	H	H	H	H
13	H	F	F	H	H	H	H
14	F	H	F	H	H	H	F
15	H	F	F	H	H	H	F
16	F	H	F	H	H	H	Cl
17	H	F	F	H	H	H	Cl
18	F	H	F	F	H	H	F
19	H	F	F	F	H	H	F
20	F	H	F	H	F	H	F
21	H	F	F	H	F	H	F
22	F	H	F	H	H	F	Cl
23	H	F	F	H	H	F	Cl
24	-CF ₃	H	F	H	H	H	Cl
25	H	-CF ₃	F	H	H	H	Cl
26	-CF ₃	H	F	F	H	H	F
27	H	-CF ₃	F	F	H	H	F
28	-CF ₃	H	F	H	F	H	F
29	H	-CF ₃	F	H	F	H	F
30	F	F	F	H	H	H	F
31	F	F	F	H	H	H	Cl
32	F	F	F	H	F	H	F
33	F	F	F	F	H	H	F
34	F	F	F	H	H	F	Cl

Ejemplo 20

5 Siguiendo los procedimientos descritos en los Esquemas y / o en los ejemplos anteriores y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 20-1 a 20-35, que tienen la fórmula If:



(If'')

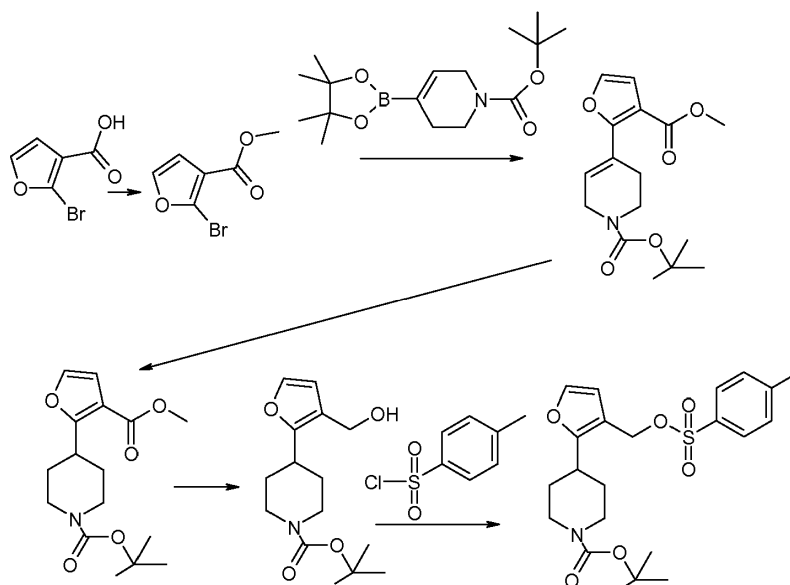
Ej.	R ^{1a}	R ^{1b}	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
1	H	H	F	H	F	H	F
2	H	H	F	H	H	H	F
3	H	H	F	H	H	H	H
4	H	H	F	H	Cl	H	F
5	H	H	F	F	H	H	F
6	H	H	F	Cl	H	H	F
7	H	H	F	-CH ₃	H	H	F
8	H	H	F	H	H	F	Cl
9	H	H	F	H	H	H	Cl
10	H	H	F	H	H	H	Br
11	H	H	F	H	Br	H	Cl
12	H	H	F	H	F	H	Cl
13	F	H	F	H	H	H	H
14	H	F	F	H	H	H	H
15	F	H	F	H	H	H	F
16	H	F	F	H	H	H	F
17	F	H	F	H	H	H	Cl
18	H	F	F	H	H	H	Cl
19	F	H	F	F	H	H	F
20	H	F	F	F	H	H	F
21	F	H	F	H	F	H	F
22	H	F	F	H	F	H	F
23	F	H	F	H	H	F	Cl
24	H	F	F	H	H	F	Cl
25	-CF ₃	H	F	H	H	H	Cl
26	H	-CF ₃	F	H	H	H	Cl
27	-CF ₃	H	F	F	H	H	F
28	H	-CF ₃	F	F	H	H	F

(continuación)

Ej.	R ^{1a}	R ^{1b}	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
29	-CF ₃	H	F	H	F	H	F
30	H	-CF ₃	F	H	F	H	F
31	F	F	F	H	H	H	F
32	F	F	F	H	H	H	Cl
33	F	F	F	H	F	H	F
34	F	F	F	F	H	H	F
35	F	F	F	H	H	F	Cl

Preparación 7

Éster *t*-butílico de ácido 4-[3-(tolueno-4-sulfonyloximetil)furan-2-il]piperidina-1-carboxílico



- 5 El ácido 2-bromofuran-3-carboxílico (5,0 g, 26 mmol, 1 eq.) se disolvió en MeOH (100 ml) y la mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno (x 2). Gota a gota se añadió SO₂Cl₂ (15 ml, 0,2 mol, 7,7 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante dos días a temperatura ambiente. Después, la mezcla se concentró y se añadió DCM (150 ml). Se añadió NaHCO₃ (20 ml) saturado y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ (20 ml) saturado, agua (20 ml) y NaCl acuoso saturado (20 ml), después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar éster metílico de 2-bromofuran-3-carboxílico (5,0 g) como un sólido marrón.

- 15 El éster metílico de ácido 2-bromofuran-3-carboxílico (3,0 g, 15 mmol, 1,0 eq.), éster *t*-butílico de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (4,5 g, 15 mmol, 1,0 eq.), THF (150 ml) y Na₂CO₃ (30 ml, 60 mmol, 4,0 eq.) se combinaron. La mezcla resultante se desgasificó y se purgó con nitrógeno (3x). Se añadió PdCl₂(PPh₃)₂ (0,3 g, 0,4 mmol, 0,03 eq.) y la mezcla se desgasificó y se purgó de nuevo con nitrógeno ((3x), después se calentó a 80 °C durante la noche. Después, la mezcla se enfrió y se separaron las capas. La capa de THF se diluyó con EtOAc (150 ml), se lavó con NaCl acuoso saturado (80 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El material se filtró y se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se purificó por cromatografía con PE / EtOAc (20: 1 a 10: 1) para dar éster *t*-butílico de ácido 4-(3-metoxycarbonilfuran-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (3,5 g) como un sólido blanco.

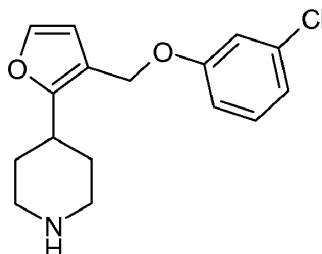
- 25 Una solución de éster *t*-butílico de ácido 4-(3-metoxycarbonilfuran-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (0,8 g, 2,1 mmol, 1,0 eq.) y Ni Raney (0,4 g) en MeOH (50 ml) se desgasificó y se purgó con hidrógeno (3x). La mezcla se hidrogenó (1 atm) durante 1 hora, después se purgó con nitrógeno, se filtró y se lavó con MeOH (15 ml). El filtrado se concentró para dar éster *t*-butílico de ácido 4-(3-metoxycarbonilfuran-2-il)piperidin-1-carboxílico (550 mg) como un sólido blanco.

Una solución de éster *t*-butilico de ácido 4-(3-metoxycarbonilfuran-2-il)piperidin-1-carboxílico (550 mg, 1,6 mmol, 1,0 eq.) en THF (15 ml) se añadió a una solución de LiAlH₄ (120 mg, 3,2 mmol, 2,0 eq.) en THF (25 ml) a -30 °C. La solución resultante se agitó durante 1 hora y se dejó calentar a 0 °C, después se agitó durante 1 hora a 0 °C. Se añadió agua (120 mg) gota a gota para inactivar la reacción. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se añadió NaOH al 15 % (360 mg) y agua (120 mg). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y la torta del filtró se lavó con EtOAc (20 ml). El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía con PE / EtOAc (10: 1 ~ 5:1). El producto se combinó con otro lote de material, después se cristalizó (PE / EtOAc = 3: 1, 1,2 ml), para dar éster *t*-butilico de ácido 4-(3-hidroximetilfuran-2-il)piperidin-1-carboxílico (0,8 g) como un sólido blanco.

El éster *t*-butilico de ácido 4-(3-hidroximetilfuran-2-il)piperidin-1-carboxílico (0,3 g, 1,1 mmol, 1,0 eq.) se disolvió en DCM (5,7 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió DABCO (132 mg, 1,2 mmol, 1,1 eq.), seguido de TsCl (224 mg, 1,2 mmol, 1,1 eq.). La mezcla se agitó a 0 °C durante 90 minutos, después se diluyó con EtOAc (500 ml) y se lavó con agua (2 x 250 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró mediante evaporación rotatoria para producir el compuesto del título (233 mg), que se usó sin purificación adicional.

Ejemplo 21

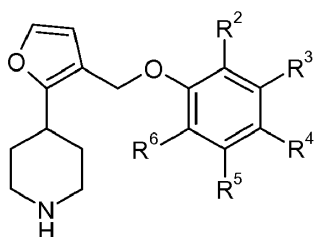
4-[3-(3-clorofenoximetil)furan-2-il]piperidina



El éster *t*-butilico de ácido 4-[2-(tolueno-4-sulfoniloximetil)furan-3-il]piperidin-1-carboxílico (65 mg, 0,15 mmol, 1,0 eq.) se disolvió en MeCN (770 µl) y se añadió a una mezcla de carbonato potásico (32 mg, 230 µmol, 1,6 eq.) y 3-clorofenol (28,8 mg, 224 µmol, 1,5 eq.). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante la noche. Después, la mezcla se enfrió y se separaron los sólidos. El sobrenadante se combinó con TFA (12 µl, 160 mmol, 1,0 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución se concentró usando un evaporador, luego se disolvió en 1:1 de AcOH:H₂O (5,0 ml) y después 2,0 ml adicionales de AcOH, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título como una sal de TFA ((4,3 mg, 98 % de pureza). EM *m/z*: [M+H]⁺ calcd. para C₁₆H₁₈ClNO₂, 292,10; hallado, 292,0.

Ejemplo 22

Siguiendo los procedimientos descritos en los Esquemas y / o en los ejemplos anteriores y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 22-1 a 22-4, que tienen la fórmula Ig':

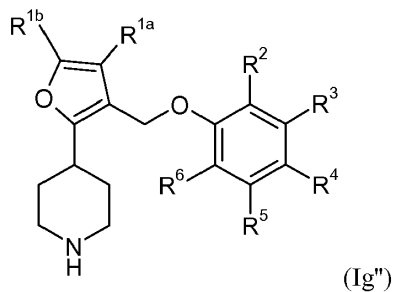


(Ig')

Ej.	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	EM <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
							calculado	hallado
1	H	H	H	H	H	C ₁₆ H ₁₉ NO ₂	258,14	258,2
2	F	H	H	H	F	C ₁₆ H ₁₇ F ₂ NO ₂	294,12	294,0
3	Cl	H	H	H	Cl	C ₁₆ H ₁₇ Cl ₂ NO ₂	326,06	326,0
4	F	H	F	H	F	C ₁₆ H ₁₆ F ₃ NO ₂	312,11	312,0

Ejemplo 23

Siguiendo los procedimientos descritos en los Esquemas y / o en los ejemplos anteriores y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 23-1 a 23-33, que tienen la fórmula Ig'':



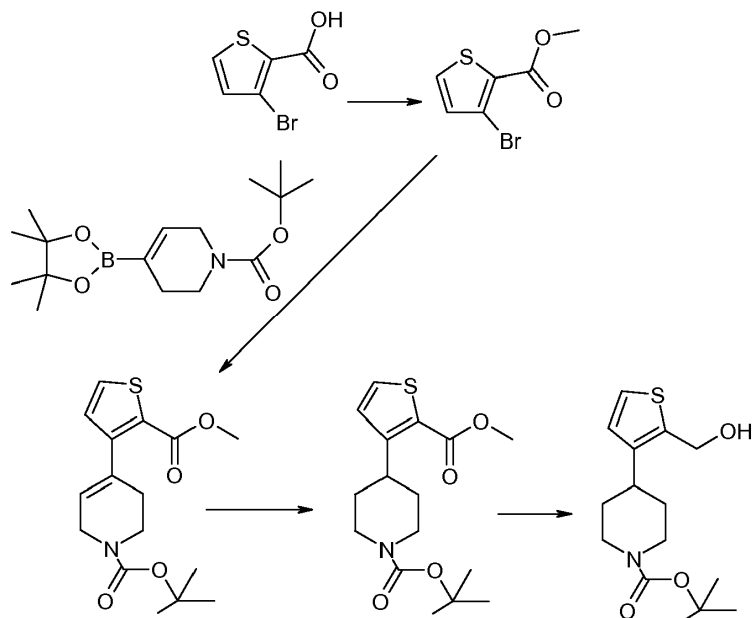
5

Ej.	R ^{1a}	R ^{1b}	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
1	H	H	F	H	H	H	H
2	H	H	F	H	H	H	Cl
3	H	H	F	H	H	H	Br
4	H	H	F	F	H	H	F
5	H	H	F	H	Cl	H	F
6	H	H	F	H	H	F	Cl
7	H	H	F	Cl	H	H	F
8	H	H	F	H	Br	H	Cl
9	H	H	F	H	F	H	Cl
10	H	H	F	Me	H	H	F
11	F	H	F	H	H	H	H
12	H	F	F	H	H	H	H
13	F	H	F	H	H	H	F
14	H	F	F	H	H	H	F
15	F	H	F	H	H	H	Cl
16	H	F	F	H	H	H	Cl
17	F	H	F	F	H	H	F
18	H	F	F	F	H	H	F
19	F	H	F	H	F	H	F
20	H	F	F	H	F	H	F
21	F	H	F	H	H	F	Cl
22	H	F	F	H	H	F	Cl
23	-CF ₃	H	F	H	H	H	Cl
24	H	-CF ₃	F	H	H	H	Cl
25	-CF ₃	H	F	F	H	H	F

(continuación)

Ej.	R ^{1a}	R ^{1b}	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
26	H	-CF ₃	F	F	H	H	F
27	-CF ₃	H	F	H	F	H	F
28	H	-CF ₃	F	H	F	H	F
29	F	F	F	H	H	H	F
30	F	F	F	H	H	H	Cl
31	F	F	F	H	F	H	F
32	F	F	F	F	H	H	F
33	F	F	F	H	H	F	Cl

Preparación 8

Éster *t*-butílico de ácido 4-(2-hidroximetiltiofen-3-il)piperidin-1-carboxílico

- 5 El ácido 3-bromotiofen-2-carboxílico (5,0 g, 24 mmol, 1 eq.) se disolvió en MeOH (100 ml) y la mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno (x 2). Gota a gota se añadió SOCl₂ (15 ml, 0,2 mol, 8,3 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después, la mezcla se concentró y se añadió DCM (150 ml). Se añadió NaHCO₃ (20 ml) saturado y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ (20 ml) saturado, agua (20 ml) y NaCl acuoso saturado (20 ml), después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar éster metílico de 3-bromotiofen-2-carboxílico (4,0 g) como un sólido amarillo.

- 15 El éster metílico de ácido 3-bromotiofen-2-carboxílico (1,0 g, 4,5 mmol, 1,0 eq.), éster *t*-butílico de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (1,4 g, 4,5 mmol, 1,0 eq.), THF (50 ml) y Na₂CO₃ (9 ml, 18 mmol, 4,0 eq.) se combinaron. La mezcla resultante se desgasificó y se purgó con nitrógeno (3x). Se añadió PdCl₂(PPh₃)₂ (10,1 g, 0,14 mmol, 0,03 eq.) y la mezcla se desgasificó y se purgó de nuevo con nitrógeno ((3x), después se calentó a 80 °C durante la noche. Después, la mezcla se enfrió y se separaron las capas. La capa de THF se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con NaCl acuoso saturado (20 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El material se filtró y se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se purificó por cromatografía con PE / EtOAc (20:1~10:1) para dar éster *t*-butílico de ácido 4-(2-metoxycarboniltiofen-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (0,5 g) como un aceite.

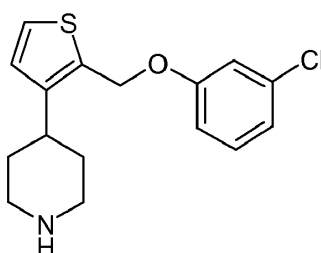
Una solución de éster *t*-butílico de ácido 4-(2-metoxycarboniltiofen-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (2,5 g, 7,7 mmol, 1,0 eq.) y Pd(OH)₂/C (0,5 g, 0,6 mmol) en MeOH (70 ml) se desgasificó y se purgó con hidrógeno (3x). La mezcla se hidrogenó (4 atm.) a temperatura ambiente durante la noche, a continuación el recipiente se evacuó y se

purgó con nitrógeno, y se filtró el material y se lavó con MeOH (150 ml). El material restante se concentra, a continuación de nuevo se hidrogenó (4 atm.) a temperatura ambiente durante la noche. Filtrado de nuevo como anteriormente y concentrando el filtrado se proporcionó éster *t*-butílico de ácido 4- (2-metoxicarboniltiofen-3-il)piperidin-1-carboxílico (2,4 g).

- 5 Una solución de éster *t*-butílico de ácido 4-(2-metoxicarboniltiofen-3-il)piperidin-1-carboxílico (2,4 g, 7,4 mmol, 1,0 eq.) en THF (20 ml) se desgasificó y se purgó con nitrógeno (2 x). Se añadió el complejo de dimetilsulfuro de borano (35 ml, 70 mmol, 110,8 eq.) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante la noche. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y lentamente se añadió MeOH (20 ml). A continuación, la mezcla se concentró al vacío. La adición de MeOH (20 ml) y la concentración se repitió dos veces adicionales. El producto se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía con PE / EtOAc (10:1). El producto se purificó después mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (1,5 g) como un aceite amarillo, que se solidificó gradualmente.

Ejemplo 24

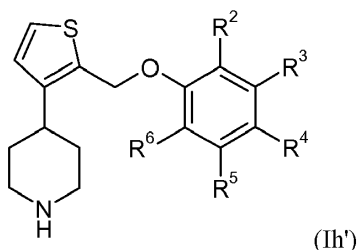
4-[2-(3-clorofenoximetil)tiofen-3-il]piperidina



- 15 PPh₃ (28,9 mg, 0,1 mmol, 1,1 eq.) y éster *t*-butílico de ácido 4-(2-hidroximetiltiofen-3-il)piperidin-1-carboxílico (29,7 mg, 0,1 mmol, 1,0 eq.) se disolvieron en tolueno (533 μ l). Se añadió 3-clorofenol (12,9 mg, 0,1 mmol, 1,0 eq.), seguido de la adición de DIAD (23,6 μ l, 0,1 mmol, 1,2 eq.) en tolueno (5 ml). Las reacciones se calentaron a 80 °C durante 4 horas, después se concentraron usando un evaporador. A continuación el material se disolvió en HCl 1,25 M en EtOH (1ml), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El material se concentró de nuevo usando un evaporador, después se disolvió en AcOH: H₂O 1:1, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa, para dar el compuesto del título como una sal de TFA (3,2 mg, 100 % de pureza). EM *m/z*: [M+H]⁺ calcd. para C₁₆H₁₆ClNOS, 308,08; hallado, 308,0.

Ejemplo 25

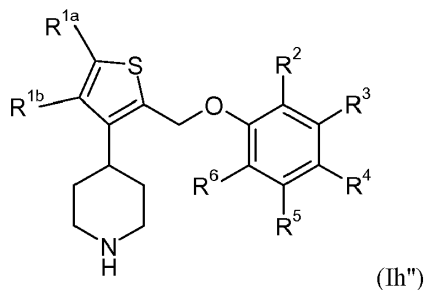
- 25 Siguiendo los procedimientos descritos en los Esquemas y / o en los ejemplos anteriores y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 25-1 a 25-5, que tienen la fórmula Ih':



Ej.	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	EM <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
							calculado	hallado
1	Cl	H	H	H	Cl	C ₁₆ H ₁₇ Cl ₂ NOS	342,04	342,0
2	F	H	H	H	F	C ₁₆ H ₁₇ F ₂ NOS	310,10	310,0
3	F	H	H	H	Cl	C ₁₆ H ₁₇ ClF ₂ NOS	326,07	326,0
4	F	F	H	H	F	C ₁₆ H ₁₆ F ₃ NOS	328,09	328,0
5	F	H	H	F	Cl	C ₁₆ H ₁₆ ClF ₂ NOS	344,06	344,0

Ejemplo 26

Siguiendo los procedimientos descritos en los Esquemas y / o en los ejemplos anteriores y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 26-1 a 26-31, que tienen la fórmula 1h'':



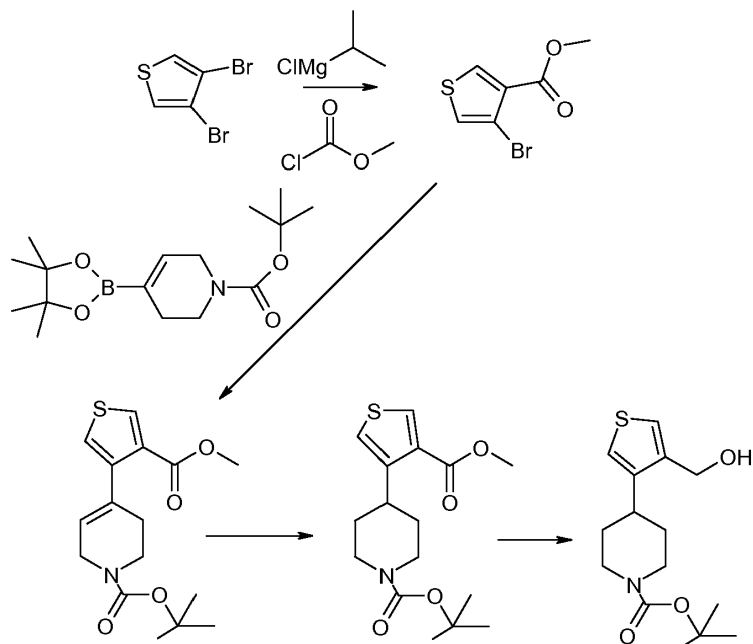
5

Ej.	R ^{1a}	R ^{1b}	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
1	H	H	F	H	H	H	H
2	H	H	F	H	H	H	Br
3	H	H	F	H	F	H	F
4	H	H	F	H	Cl	H	F
5	H	H	F	Cl	H	H	F
6	H	H	F	H	Br	H	Cl
7	H	H	F	H	F	H	Cl
8	H	H	F	Me	H	H	F
9	F	H	F	H	H	H	H
10	H	F	F	H	H	H	H
11	F	H	F	H	H	H	F
12	H	F	F	H	H	H	F
13	F	H	F	H	H	H	Cl
14	H	F	F	H	H	H	Cl
15	F	H	F	F	H	H	F
16	H	F	F	F	H	H	F
17	F	H	F	H	F	H	F
18	H	F	F	H	F	H	F
19	F	H	F	H	H	F	Cl
20	H	F	F	H	H	F	Cl
21	-CF ₃	H	F	H	H	H	Cl
22	H	-CF ₃	F	H	H	H	Cl
23	-CF ₃	H	F	F	H	H	F
24	H	-CF ₃	F	F	H	H	F
25	-CF ₃	H	F	H	F	H	F

(continuación)

Ej.	R ^{1a}	R ^{1b}	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
26	H	-CF ₃	F	H	F	H	F
27	F	F	F	H	H	H	F
28	F	F	F	H	H	H	Cl
29	F	F	F	H	F	H	F
30	F	F	F	F	H	H	F
31	F	F	F	H	H	F	Cl

Preparación 9

Éster *t*-butílico de ácido 4-(4-hidroximetiltiofen-3-il)piperidin-1-carboxílico

- 5 Una solución de cloruro de isopropilmagnesio (1,0 g, 9,7 mmol, 1,2 eq.) en THF (5 ml) se añadió a una solución de 3,4-dibromo-tiofeno (2 g, 8,3 mmol, 1,0 eq.) en THF (15 ml) y se agitó durante 3 horas al tiempo que se mantuvo la temperatura a 0-5 °C en un baño de hielo / sal. Gota a gota se añadió cloroformiato de metilo (1,6 g, 16,9 mmol, 2 eq.) con agitación. La solución resultante se agitó durante 16 horas adicionales a temperatura ambiente. Después, la reacción se inactivó con agua (1 ml). La mezcla resultante se concentró a vacío, después se diluyó con EtOAc (50 ml). La mezcla resultante se lavó con HCl 1 N (1x100 ml) y NaCl acuoso saturado (2 x 100). La capa orgánica se concentró para proporcionar un residuo bruto, que se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc / PE (1:50) para dar éster metílico de ácido 4-bromotiofen-3-carboxílico (1,0 g) como un sólido amarillo claro.

RMN de H: (300 MHz, CDCl₃, ppm): 8,12 (1H, d, *J* = 3,6 Hz), 7,32 (1H, d, *J* = 3,6 Hz), 3,88 (3H, s).

- 15 El éster metílico de éster metílico de ácido 3-bromotiofen-3-carboxílico (500 mg, 2,3 mmol, 1,0 eq.) en 500 mg, 2,3 mmol, 1,0 eq.) se combinó con éster *t*-butílico de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (0,7 g, 2,3 mmol, 1 eq.) en nitrógeno. Se añadió una solución de Na₂CO₃ (960 mg) en agua (4,5 ml), seguido de la adición de PdCl₂(PPh₃)₂ (80 mg, 0,1 mmol, 0,4 eq.). La solución resultante se agitó durante 18 horas mientras que la temperatura se mantuvo a reflujo en un baño de aceite. La solución resultante se diluyó con EtOAc (50 ml), después se lavó con NaCl acuoso saturado (2 x 100 ml). La capa orgánica se concentró y el residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc / PE (1:30) para dar éster *t*-butílico de ácido 4-(4-metoxycarboniltiofen-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (0,4 g) como un aceite de color amarillo claro.

RMN de H: (300 MHz, CDCl₃, ppm): 8,10 (1H, d, *J* = 3,6 Hz), 7,05 (1H, d, *J* = 3,6 Hz), 4,15 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,66 (2H, m), 2,38 (2H, s), 1,51 (9H, s).

Una solución de éster *t*-butílico de ácido 4-(4-metoxycarboniltiofen-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (200 mg,

620 μmol , 1,0 eq.) en EtOAc (25 ml) se combinó con $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (70 mg) en hidrógeno (1 atm.). Se añadió MeOH (10 ml) y la solución resultante se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó después durante 16 horas adicionales al tiempo que se mantenía la temperatura a 40 °C en un baño de aceite. Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc / PE (1:20) para dar éster *t*-butílico de ácido 4-(4-metoxycarboniltiofen-3-il)-piperidin-1-carboxílico (0,1 g) como un aceite incoloro.

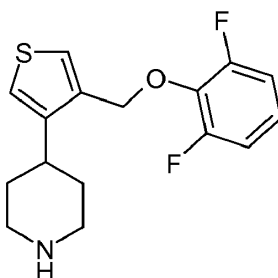
RMN de H: (400 MHz, CDCl_3 , ppm): 8,13 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 7,00 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 4,12 (2H, m), 3,86 (3H, s), 3,50 (1H, m), 2,85 (2H, m), 1,97 (2H, d), 1,51 (12H, s).

Una solución de éster *t*-butílico de ácido 4-(4-metoxycarboniltiofen-3-il)piperidin-1-carboxílico (100 mg, 310 μmol , 1,0 eq.) en THF (5 ml) se combinó con una solución de LiAlH_4 (23 mg) en nitrógeno. La solución resultante se agitó durante 30 minutos mientras que la temperatura se mantuvo a 0-5 °C en un baño de hielo/sal. Después, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (50 μl) y NaOH acuoso (150 μl). Los sólidos se filtraron y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se eluyó con EtOAc / PE (01:10:00) para dar el compuesto del título (50 mg) como un aceite incoloro. EM m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{S}$, 298; hallado, 298.

RMN de H: (300 MHz, CDCl_3 , ppm): 7,28 (1H, d, $J = 3,3\text{H}$), 7,00 (1H, d, $J = 3$ Hz), 4,68 (2H, s), 4,26 (2H, m), 2,82 (3H, m), 1,93 (2H, m), 1,58 (3H, m), 1,50 (9H, s).

Ejemplo 27

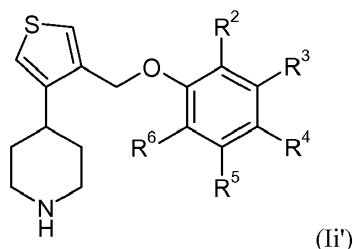
4-[4-(2,6-difluorofenoximetil)tiofen-3-il]piperidina



PPh_3 (28,9 mg, 0,1 mmol, 1,1 eq.) y éster *t*-butílico de ácido 4-(4-hidroximetiltiofen-3-il)piperidin-1-carboxílico (29,7 mg, 0,1 mmol, 1,0 eq.) se disolvieron en tolueno (533 μl). Se añadió 2,6-difluorofenol (13,0 mg, 0,1 mmol, 1,0 eq.), seguido de la adición de DIAD (23,6 μl , 0,1 mmol, 1,2 eq.) en tolueno (5 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 4 horas, después se concentró usando un evaporador. A continuación el material se disolvió en HCl 1,25 M en EtOH (1ml), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El material se concentró de nuevo usando un evaporador, después se disolvió en AcOH: H_2O 1:1, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa, para dar el compuesto del título como una sal de TFA (4,5 mg, 100 % de pureza). EM m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NOS}$, 310,10; hallado, 310,0.

Ejemplo 28

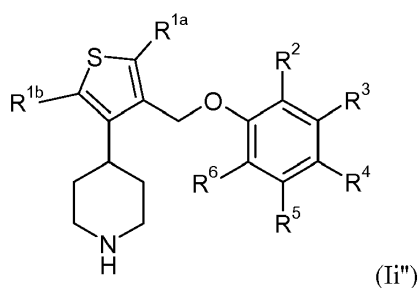
Siguiendo los procedimientos descritos en los Esquemas y / o en los ejemplos anteriores y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 28-1 a 28-5, que tienen la fórmula II' :



Ej.	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	EM m/z: [M+H] ⁺	
							calculado	hallado
1	F	H	H	H	H	C ₁₆ H ₁₈ FNOS	292,11	292,0
2	H	Cl	H	H	H	C ₁₆ H ₁₈ ClNOS	308,08	308,0
3	F	H	F	H	F	C ₁₆ H ₁₆ F ₃ NOS	328,09	328,0
4	F	H	Cl	H	F	C ₁₆ H ₁₆ ClF ₂ NOS	344,06	344,0
5	F	H	H	F	Cl	C ₁₆ H ₁₆ ClF ₂ NOS	344,06	344,0

Ejemplo 29

5 Siguiendo los procedimientos descritos en los Esquemas y / o en los ejemplos anteriores y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 29-1 a 29-30, que tienen la fórmula liⁱⁱⁱ:

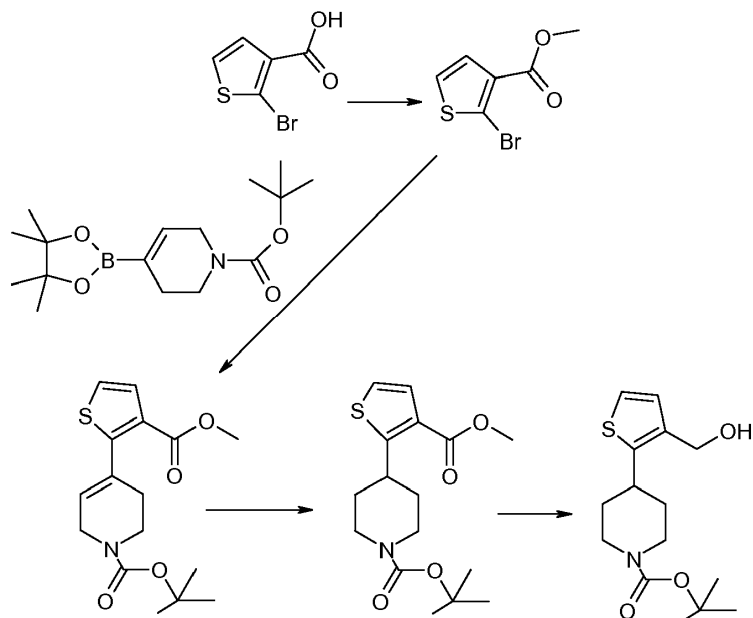


Ej.	R ^{1a}	R ^{1b}	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
1	H	H	F	H	H	H	Cl
2	H	H	F	H	H	H	Br
3	H	H	F	F	H	H	F
4	H	H	F	Cl	H	H	F
5	H	H	F	H	Br	H	Cl
6	H	H	F	H	F	H	Cl
7	H	H	F	Me	H	H	F
8	F	H	F	H	H	H	H
9	H	F	F	H	H	H	H
10	F	H	F	H	H	H	F
11	H	F	F	H	H	H	F
12	F	H	F	H	H	H	Cl
13	H	F	F	H	H	H	Cl
14	F	H	F	F	H	H	F
15	H	F	F	F	H	H	F
16	F	H	F	H	F	H	F
17	H	F	F	H	F	H	F

(continuación)

Ej.	R ^{1a}	R ^{1b}	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
18	F	H	F	H	H	F	Cl
19	H	F	F	H	H	F	Cl
20	-CF ₃	H	F	H	H	H	Cl
21	H	-CF ₃	F	H	H	H	Cl
22	-CF ₃	H	F	F	H	H	F
23	H	-CF ₃	F	F	H	H	F
24	-CF ₃	H	F	H	F	H	F
25	H	-CF ₃	F	H	F	H	F
26	F	F	F	H	H	H	F
27	F	F	F	H	H	H	Cl
28	F	F	F	H	F	H	F
29	F	F	F	F	H	H	F
30	F	F	F	H	H	F	Cl

Preparación 10

Éster *t*-butilico de ácido 4-(3-hidroximetiltiofen-2-il)piperidin-1-carboxílico

- 5 El ácido 2-bromotiofen-3-carboxílico (5,0 g, 24 mmol, 1 eq.) se disolvió en MeOH (100 ml) y la mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno (x 2). Gota a gota se añadió SOCl₂ (15 ml, 0,2 mol, 8,3 eq.) y la mezcla resultante se agitó durante dos días a temperatura ambiente. Después, la mezcla se concentró y se añadió DCM (150 ml). Se añadió NaHCO₃ (20 ml) saturado y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ (20 ml) saturado, agua (20 ml) y NaCl acuoso saturado (20 ml), después se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar éster metílico de 2-bromotiofen-3-carboxílico (5,1 g) como un aceite amarillo.
- 10

El éster metílico de ácido 2-bromotiofen-3-carboxílico (3,0 g, 14,0 mmol, 1,0 eq.), éster *t*-butilico de ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (4,2 g, 14,0 mmol, 1,0 eq.), THF (150 ml) y Na₂CO₃ (28 ml, 56 mmol, 4,0 eq.) se combinaron. La mezcla resultante se desgasificó y se purgó con nitrógeno (3x).

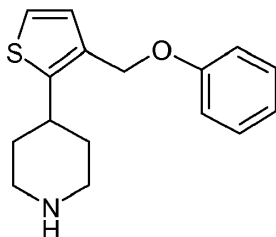
Se añadió $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,3 g, 0,4 mmol, 0,03 eq.) y la mezcla se desgasificó y se purgó de nuevo con nitrógeno (3x), después se calentó a 80 °C durante la noche. Después, la mezcla se enfrió y se separaron las capas. La capa de THF se diluyó con EtOAc (150 ml), se lavó con NaCl acuoso saturado (50 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 . El material se filtró y se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se purificó por cromatografía con PE / EtOAc (20:1~10:1) para dar éster *t*-butilico de ácido 4-(3-metoxycarboniltiofen-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (4,2 g) como un sólido amarillo.

Una solución de éster *t*-butilico de ácido 4-(3-metoxycarboniltiofen-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (4,2 g, 13 mmol, 1,0 eq.) y $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (1,0 g, 1,4 mmol, 0,1 eq.) en MeOH (150 ml) se desgasificó y se purgó con hidrógeno (3x). La mezcla se hidrogenó (1 atm.) a temperatura ambiente durante la noche, a continuación el recipiente se evacuó y se purgó con nitrógeno, y se filtró el material y se lavó con MeOH (100 ml). El filtrado se concentró después de nuevo se dejó hidrogenar a 1 atm. a temperatura ambiente durante la noche. Filtrando de nuevo como anteriormente y concentrando el filtrado se proporcionó éster *t*-butilico de ácido 4-(3-metoxycarboniltiofen-2-il)piperidin-1-carboxílico (3,2 g) como un sólido blanco.

Una solución de éster *t*-butilico de ácido 4-(3-metoxycarboniltiofen-2-il)piperidin-1-carboxílico (3,8 g, 12 mmol, 1,0 eq.) en THF (70 ml) se desgasificó y se purgó con nitrógeno (2 x). Se añadió el complejo de dimetilsulfuro de borano (45 ml, 90 mmol, 110 eq.) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y lentamente se añadió MeOH (20 ml). A continuación, la mezcla se concentró al vacío. La adición de MeOH (20 ml) y la concentración se repitió dos veces adicionales. El material bruto se aplicó sobre una columna de gel de sílice y se purificó mediante cromatografía con PE / EtOAc (10:1). El producto se purificó después mediante HPLC preparativa para dar el compuesto del título (1,8 g) como un sólido blanco.

Ejemplo 30

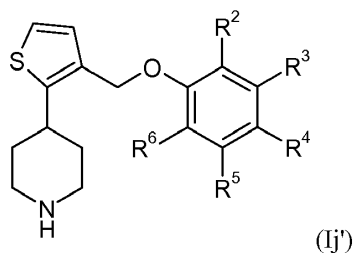
4-(3-fenoximetiltiofen-2-il)piperidina



PPh_3 (28,9 mg, 0,1 mmol, 1,1 eq.) y éster *t*-butilico de ácido 4-(3-hidroximetiltiofen-2-il)piperidin-1-carboxílico (29,7 mg, 0,1 mmol, 1,0 eq.) se disolvieron en tolueno (533 μl). Se añadió fenol (9,4 mg, 0,1 mmol, 1,0 eq.), seguido de la adición de DIAD (23,6 μl , 0,1 mmol, 1,2 eq.) en tolueno (5 ml). La mezcla se calentó a 80 °C durante 4 horas, después se concentró usando un evaporador. A continuación el material se disolvió en HCl 1,25 M en EtOH (1ml), y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El material se concentró de nuevo usando un evaporador, después se disolvió en AcOH: H_2O 1:1, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa, para dar el compuesto del título como una sal de TFA (1,9 mg, 96 % de pureza). EM m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NOS}$, 274,12; hallado, 274,2.

Ejemplo 31

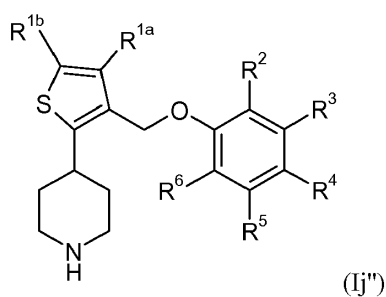
Siguiendo los procedimientos descritos en los Esquemas y / o en los ejemplos anteriores y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 31-1 a 31-5, que tienen la fórmula Ij' :



Ej.	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	Fórmula	EM <i>m/z</i> : [M+H] ⁺	
							calculado	hallado
1	F	H	H	H	H	C ₁₆ H ₁₈ FNOS	292,11	292,2
2	H	Cl	H	H	H	C ₁₆ H ₁₈ ClNOS	308,08	308,0
3	F	H	F	H	F	C ₁₆ H ₁₆ F ₃ NOS	328,09	328,2
4	F	H	Cl	H	F	C ₁₆ H ₁₆ ClF ₂ NOS	344,06	344,0
5	F	H	H	F	Cl	C ₁₆ H ₁₆ ClF ₂ NOS	344,06	344,0

Ejemplo 36

5 Siguiendo los procedimientos descritos en los Esquemas y / o en los ejemplos anteriores y sustituyendo los materiales de partida y reactivos apropiados, también se prepararon los compuestos 36-1 a 36-31, que tienen la fórmula Ij^{'''}:



Ej.	R ^{1a}	R ^{1b}	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
1	H	H	F	H	H	H	F
2	H	H	F	H	H	H	Cl
3	H	H	F	H	H	H	Br
4	H	H	F	F	H	H	F
5	H	H	F	Cl	H	H	F
6	H	H	F	H	Br	H	Cl
7	H	H	F	H	F	H	Cl
8	H	H	F	Me	H	H	F
9	F	H	F	H	H	H	H
10	H	F	F	H	H	H	H
11	F	H	F	H	H	H	F
12	H	F	F	H	H	H	F
13	F	H	F	H	H	H	Cl
14	H	F	F	H	H	H	Cl
15	F	H	F	F	H	H	F
16	H	F	F	F	H	H	F

(continuación)

Ej.	R ^{1a}	R ^{1b}	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶
17	F	H	F	H	F	H	F
18	H	F	F	H	F	H	F
19	F	H	F	H	H	F	Cl
20	H	F	F	H	H	F	Cl
21	-CF ₃	H	F	H	H	H	Cl
22	H	-CF ₃	F	H	H	H	Cl
23	-CF ₃	H	F	F	H	H	F
24	H	-CF ₃	F	F	H	H	F
25	-CF ₃	H	F	H	F	H	F
26	H	-CF ₃	F	H	F	H	F
27	F	F	F	H	H	H	F
28	F	F	F	H	H	H	Cl
29	F	F	F	H	F	H	F
30	F	F	F	F	H	H	F
31	F	F	F	H	H	F	Cl

Ensayo 1

Ensayos de unión de hSERT, hNET y hDAT

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

- 10 *Preparación de membrana a partir de células que expresan hSERT, hNET o hDAT* Las líneas de células derivadas de riñón embrionario humano recombinantes (HEK-293) transfectadas establemente con hSERT o hNET, respectivamente, se cultivaron en medio DMEM suplementado con 10 % de FBS dializado (para hSERT) o FBS (para hNET), 100 µg/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomicina, L-glutamina 2 mM y 250 µg/ml del antibiótico aminoglicósido G418 en un incubador con 5 % de CO₂ humidificado a 37 °C. Cuando los cultivos alcanzaron una confluencia del 80 %, las células se lavaron abundantemente en PBS (sin Ca²⁺ y Mg²⁺) y se levantaron con EDTA 5 mM en PBS. Las células se sedimentaron mediante centrifugación, se resuspendieron en tampón de lisis (Tris-HCl 10 mM, a pH 7,5 que contiene EDTA 1 mM), se homogeneizaron, se sedimentaron mediante centrifugación, después se resuspendieron en Tris-HCl 50 mM, pH 7,5 y 10 % de sacarosa a 4 °C. La concentración de proteínas de la suspensión de membrana se determinó usando un kit de ensayo de proteínas Bio-Rad Bradford. Las membranas se congelaron de forma ultrarrápida y se almacenaron a -80 °C. Las membranas de ovario de hámster chino que expresan hDAT (CHO-DAT) se adquirieron en PerkinElmer y se almacenaron a -80 °C.

Ensayos de unión

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

Se prepararon soluciones madre (10 mM en DMSO) del compuesto de ensayo y se realizaron diluciones en serie usando tampón de dilución (Tris-HCl 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5mM, a pH 7,4, 0,1 % de BSA, ácido ascórbico 400 µM). La unión inespecífica a radioligando se determinó en presencia de duloxetina 1 µM, desipramina 1 µM o GBR12909 10 µM (cada uno en tampón de dilución) para los ensayos de hSERT, hNET o hDAT, respectivamente.

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

Los compuestos de la invención se analizaron en este ensayo y se encontró que exhibían valores de pK_i para SERT y NET del siguiente modo:

Ej.	pK_i de SERT	pK_i de NET	Ej.	pK_i de SERT	pK_i de NET
1	$\geq 7,0$	$\geq 7,0$	14-4	$>6,0$	$>7,0$
2-1	$\geq 5,0$	$\geq 6,0$	14-5	$>7,0$	$>7,0$
2-2	$\geq 6,0$	$\geq 7,0$	14-6	$>7,0$	$>7,0$
2-3	$\geq 7,0$	$\geq 5,0$	14-7	$>7,0$	$>7,0$
2-4	$\geq 6,0$	$\geq 7,0$	14-8	$>7,0$	$>7,0$
2-5	$\geq 7,0$	$\geq 7,0$	14-9	$>7,0$	$>7,0$
2-6	$\geq 7,0$	$\geq 7,0$	17	n.d.	n.d.
2-7	$\geq 7,0$	$\geq 6,0$	18-1	n.d.	n.d.
2-8	$\geq 7,0$	$\geq 6,0$	18-2	n.d.	n.d.
2-9	$\geq 7,0$	$\geq 6,0$	18-3	n.d.	n.d.
5	$\geq 7,0$	$\geq 7,0$	21	n.d.	n.d.
6-1	$\geq 6,0$	$\geq 5,0$	22-1	n.d.	n.d.
6-2	$\geq 7,0$	$\geq 6,0$	22-2	n.d.	n.d.
6-3	$\geq 7,0$	$\geq 5,0$	22-3	n.d.	n.d.
6-4	$\geq 7,0$	$\geq 7,0$	22-4	n.d.	n.d.
6-5	$\geq 7,0$	$\geq 7,0$	24	$\geq 7,0$	$\geq 7,0$
6-6	$\geq 7,0$	$\geq 6,0$	25-1	$\geq 7,0$	$\geq 5,0$
6-7	$\geq 7,0$	$\geq 7,0$	25-2	$\geq 6,0$	$\geq 6,0$
6-8	$\geq 7,0$	$\geq 6,0$	25-3	$\geq 7,0$	$\geq 5,0$
6-9	$\geq 7,0$	$\geq 7,0$	25-4	$\geq 6,0$	$\geq 6,0$
9	$\geq 7,0$	$\geq 7,0$	25-5	$\geq 7,0$	$\geq 5,0$
10-1	$\geq 6,0$	$\geq 6,0$	27	$\geq 7,0$	$\geq 7,0$
10-2	$\geq 7,0$	$\geq 7,0$	28-1	$\geq 7,0$	$\geq 7,0$
10-3	$\geq 7,0$	$\geq 7,0$	28-2	$\geq 7,0$	$\geq 6,0$
10-4	$\geq 7,0$	$\geq 7,0$	28-3	$\geq 7,0$	$\geq 7,0$
10-5	$\geq 7,0$	$\geq 7,0$	28-4	$\geq 7,0$	$\geq 7,0$
10-6	$\geq 7,0$	$\geq 6,0$	28-5	$\geq 7,0$	$\geq 7,0$
10-7	$\geq 7,0$	$\geq 7,0$	30	$\geq 7,0$	$\geq 7,0$
10-8	$\geq 7,0$	$\geq 7,0$	31-1	$\geq 6,0$	$\geq 7,0$
10-9	$\geq 7,0$	$\geq 7,0$	31-2	$\geq 7,0$	$\geq 7,0$
13	$\geq 7,0$	$\geq 7,0$	31-3	$\geq 7,0$	$\geq 7,0$
14-1	$\geq 6,0$	$\geq 6,0$	31-4	$\geq 7,0$	$\geq 7,0$
14-2	$\geq 6,0$	$\geq 7,0$	31-5	$\geq 7,0$	$\geq 6,0$
14-3	$\geq 7,0$	$\geq 5,0$			
n.d = no determinado					

20 Ensayo 2

Análisis de captación de neurotransmisor de hSERT, hNET y hDAT

Los ensayos de captación de neurotransmisor se usaron para medir la inhibición de la captación de ³H-serotonina (³H-5-HT), ³H-norepinefrina (³H-NE y ³H-dopamina (³H-DA) en las células que expresan el respectivo transportador

(hSERT, hNET o hDAT) con el fin de determinar los valores de pCl_{50} de los compuestos de ensayo en los transportadores.

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

Las líneas de células derivadas de HEK-293 transfectadas establemente con hSERT, hNET, o hDAT, respectivamente, se cultivaron en medio DMEM suplementado con 10 % de FBS dializado (para hSERT) o FBS (para hNET y DAT), 100 $\mu g/ml$ de penicilina, 100 $\mu g/ml$ de estreptomycin, L-glutamina 2 mM y 250 $\mu g/ml$ del antibiótico aminoglicósido G418 (para hSERT y hNET) u 800 $\mu g/ml$ (para hDAT), en un incubador con 5 % de CO_2 humidificado a 37 °C. Cuando los cultivos alcanzaron una confluencia del 80 %, las células se lavaron abundantemente en PBS (sin Ca^{2+} y Mg^{2+}) y se levantaron con EDTA 5 mM en PBS. Las células se recogieron mediante centrifugación a 1.100 rpm durante 5 minutos, se lavaron una vez por resuspensión en PBS, después se centrifugaron. El sobrenadante se descartó y el sedimento celular se resuspendió, mediante trituración suave, a temperatura ambiente en tampón de bicarbonato de Krebs-Ringer que contiene HEPES (10 mM), $CaCl_2$ (2,2 mM), ácido ascórbico (200 μM) y pargilina (200 μM) a pH 7,4. La concentración final de células en la suspensión celular fue $7,5 \times 10^4$ células / ml, $1,25 \times 10^5$ células / ml, y $5,0 \times 10^4$ células / ml para las líneas celulares de SERT, NET y DAT, respectivamente.

Se realizaron ensayos de captación del neurotransmisor en una placa de ensayo de 96 pocillos en un volumen total de 400 μl de tampón de ensayo (tampón de bicarbonato de Krebs-Ringer que contiene HEPES (10 mM), $CaCl_2$ (2,2 mM), ácido ascórbico (200 μM) y pargilina (200 μM) a pH 7,4) con $1,5 \times 10^4$ y $2,5 \times 10^4$ células, para SERT y NET, respectivamente. Los ensayos de inhibición para la determinación de los valores de pCl_{50} de los compuestos de ensayo se realizaron con 11 concentraciones diferentes, que van desde 210 pM a 100 μM . Se prepararon soluciones madre (10 mM en DMSO) del compuesto de ensayo y se prepararon diluciones en serie usando Tris-HCl 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5mM, a pH 7,4, 0,1 % de BSA, ácido ascórbico 400 μM). Los compuestos de ensayo se incubaron durante 30 minutos a 37 °C con las respectivas células, antes de la adición de neurotransmisor radiomarcado, 3H -5-HT (concentración final 20 nM), 3H -NE (concentración final 50 nM) o 3H -DA (concentración final 100 nM). La captación inespecífica del neurotransmisor se determinó en presencia de duloxetina 2,5 μM o desipramina 2,5 μM (cada uno en tampón de dilución) para los ensayos de hSERT, hNET o hDAT, respectivamente.

Tras una incubación de 10 minutos a 37 °C con radioligando, las células se recogieron mediante filtración rápida sobre una placa de 96 pocillos UniFilter GF / B, se pretrataron con 1 % de BSA y se lavaron 6 veces con 650 μl de tampón de lavado (PBS helado). Las placas se secaron durante la noche a 37 °C, se añadieron ~ 45 μl de MicroScint TM-20 (Perkin Elmer) y la radiactividad incorporada se cuantificó mediante espectroscopia de centelleo líquido. Las curvas de inhibición se analizaron usando el paquete de software GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Los valores de Cl_{50} se generaron a partir de las curvas de respuesta a la concentración usando el algoritmo sigmoidal de respuesta a la dosis (pendiente variable) en GraphPad Prism.

Se descubrió que los compuestos de la invención que se analizaron en este ensayo o en un ensayo basado en la fluorescencia como se describe en Tsuruda y col., (2010) Journal of Pharmacological and Toxicological Methods 61(2):192-204 (datos indicados con un asterisco en la tabla), tenían valores de pCl_{50} de inhibición de la recaptación de serotonina y norepinefrina del siguiente modo:

Ej.	pCl_{50} de SERT	pCl_{50} de NET		Ej.	pCl_{50} de SERT	pCl_{50} de NET
2-9	$\geq 7,0^*$	$\geq 7,0^*$		22-1	$\geq 6,0^*$	$\geq 7,0^*$
9	$\geq 7,0$	$\geq 7,0$		22-2	$\geq 5,0^*$	$\geq 6,0^*$
10-4	$\geq 7,0$	$\geq 7,0$		22-3	$\geq 6,0^*$	$\geq 6,0^*$
13	$\geq 7,0$	$\geq 7,0$		22-4	$\geq 7,0^*$	$\geq 7,0^*$
17	$\geq 7,0^*$	$\geq 7,0^*$		24	$\geq 7,0^*$	$\geq 7,0^*$
18-1	$\geq 7,0^*$	$\geq 4,5^*$		27	$\geq 7,0$	$\geq 7,0$
18-2	$\geq 7,0^*$	$\geq 7,0^*$		28-3	$\geq 7,0$	$\geq 7,0$
18-3	$\geq 6,0^*$	$\geq 5,0^*$		31-2	$\geq 7,0^*$	$\geq 7,0^*$
21	$\geq 7,0^*$	$\geq 7,0^*$		31-3	$\geq 7,0^*$	$\geq 7,0^*$

Ensayo 3

Estudios de Ocupación transportada de SER y NET ex vivo

Los ensayos de unión al radioligando y de captación del neurotransmisor se usan para determinar la ocupación *in vivo* de SERT y NET en regiones cerebrales seleccionadas, tras la administración *in vivo* (aguda o crónica) de los compuestos de ensayo. Tras la administración *in vivo* del compuesto de ensayo (por vía intravenosa, intraperitoneal, oral subcutánea o de otro tipo) a la dosis adecuada (de 0,0001 a 100 mg/kg) se sacrifica a las ratas ($\geq n = 4$ por grupo) a puntos de tiempo específicos (de 10 minutos a 48 horas) mediante decapitación y el cerebro se disecciona y se coloca en hielo. Las regiones cerebrales relevantes se diseccionan, se congelan y se almacenan a -80°C hasta su uso.

Ensayos de unión de radioligando a SERT y NET *ex vivo*

Para los ensayos de unión a radioligando, se monitorizan las tasas iniciales de asociación de los radioligandos selectivos de SERT (^3H -citalopram) y NET (^3H -nisoxetina) con homogeneizados crudos de cerebro de rata, preparados a partir de los animales tratados con el vehículo y el compuesto de ensayo, (véase Hess y col., (2004) J. Pharmacol. Exp. Ther. 310(2):488-497). Los homogeneizados crudos de tejido cerebral se preparan homogeneizando piezas de tejido congelado en 0,15 ml (por mg de peso húmedo) de tampón Tris-HCl 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5mM a pH 7,4. Los ensayos de asociación de radioligando se llevan a cabo en una placa de ensayo de 96 pocillos en un volumen total de 200 μl de tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, NaCl 120 mM, KCl 5mM, 0,025 % de BSA, a pH 7,4) con 650 μg de tejido de peso húmedo (equivalente a 25 μg de proteína). Los homogeneizados se incuban durante un máximo de 5 minutos con ^3H -citalopram (3 nM) y ^3H -nisoxetina (5 nM), respectivamente, antes de la terminación del ensayo mediante filtración rápida a través de una placa de 96 pocillos UniFilter GF / B, pretratada con 0,3 % de polietilenimina. Después, los filtros se lavan 6 veces con 300 μl de tampón de lavado (Tris-HCl 50 mM, 0,9 % de NaCl, a pH 7,4 a 4°C). La unión inespecífica de radioligando se determina en presencia de duloxetina 1 μM o desipramina 1 μM , para ^3H -citalopram o ^3H -nisoxetina, respectivamente. Las placas se secan durante la noche a temperatura ambiente, se añadieron $\sim 45 \mu\text{l}$ de MicroScint TM-20 (Perkin Elmer) y la radiactividad unida se cuantifica mediante espectroscopia de centelleo líquido. Las tasas iniciales de asociación de ^3H -citalopram y ^3H -nisoxetina se determinan mediante regresión lineal usando el paquete de software GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA). Se determine la tasa promedio de la asociación del radioligando a los homogeneizados de tejido cerebral de los animales tratados con vehículo. El % de ocupación de los compuestos de ensayo se determina después usando la siguiente ecuación:

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

Los valores de DE_{50} se determinan representando el log 10 de la dosis del compuesto de ensayo frente al % de ocupación. Los valores de DE_0 se generan a partir de las curvas de respuesta a la concentración usando el algoritmo sigmoidal de respuesta a la dosis (pendiente variable) en GraphPad Prism.

Ensayos de captación de SERT y NET *ex vivo*

Los ensayos de captación de neurotransmisores *ex vivo*, en los que la captación de ^3H -5-HT o ^3H -NE en los homogeneizados brutos de cerebro de rata, preparados a partir de animales tratados con vehículo y el compuesto de ensayo, se usan para medir *in vivo* la ocupación de los transportadores SERT y NET (véase Wong y col., (1993) Neuropsychopharmacology 8(1):23-33). Los homogeneizados brutos de tejido cerebral se preparan mediante homogeneización de piezas de tejido congelado en 0,5 ml (por mg de peso húmedo) de tampón HEPES 10 mM a pH 7,4, que contiene sacarosa 0,32 M, ácido ascórbico 200 μM y pargilina 200 μM a 22°C . Los ensayos de captación del neurotransmisor se realizan en una placa de 96 pocillos Axygen en un volumen total de 350 μl de tampón de ensayo (tampón bicarbonato de Krebs-Ringer con HEPES 10 mM, CaCl_2 2,2 mM, ácido ascórbico 200 μM y pargilina 200 μM a pH 7, 4) con 50 μg de proteína. Los homogeneizados se incuban durante 5 minutos a 37°C con ^3H -5-HT (20 nM) y ^3H -NE (50 nM), respectivamente, antes de la terminación del ensayo mediante filtración rápida a través de una placa de 96 pocillos UniFilter GF / B, pretratada con 1 % de BSA. Las placas se lavan 6 veces con 650 μl de tampón de lavado (PBS enfriado con hielo) y se secan durante la noche a 37°C , antes de la adición de $\sim 45 \mu\text{l}$ de MicroScint TM -20 (Perkin Elmer). La radiactividad incorporada se cuantifica mediante espectroscopia de centelleo líquido. La captación inespecífica de neurotransmisor se determina en ensayos paralelos en los que los homogeneizados de tejido se incuban con ^3H -5-HT (20 nM) o ^3H -NE (50 nM) durante 5 minutos a 4°C .

Ensayo 4

Otros ensayos

Otros ensayos que se usan para evaluar las propiedades farmacológicas de los compuestos de ensayo incluyen, pero no se limitan a, los ensayos de cinética de unión a ligando en frío (Motulsky y Mahan (1984) Molecular Pharmacol. 25(1): 1-9) con membranas preparadas a partir de células que expresan hSERT o hNET; ensayos convencionales de unión de radioligando a membrana usando el compuesto de ensayo radiomarcado, por ejemplo, tritiado; ensayos de unión a radioligando usando tejido nativo de, por ejemplo, cerebro de roedor o humano; ensayos de captación de neurotransmisor usando plaquetas de ser humano o de roedores; ensayos de captación de neurotransmisor usando preparaciones de sinaptosomas brutos, o puros, de cerebro de roedor.

Ensayo 5*Prueba de pata en formalina*

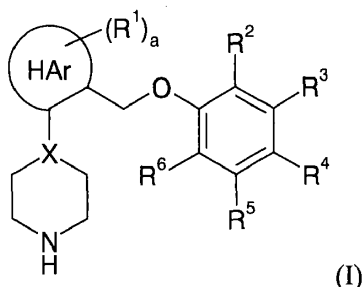
Los compuestos se evalúan según su capacidad para inhibir la respuesta de comportamiento provocada por una inyección de 50 µl de formalina (5 %). Una banda de metal se fija a la pata trasera izquierda de ratas macho Sprague-Dawley (200-250 g) y cada rata se acondiciona a la banda durante 60 minutos dentro de un cilindro de plástico (15 cm de diámetro). Los compuestos se preparan en vehículos farmacéuticamente aceptables y se administran sistémicamente (*i.p.*, *p.o.*) a tiempos previamente designados antes de la exposición a formalina. Los comportamientos nociceptivos espontáneos que consisten en el retroceso de la pata trasera inyectada (con la banda) se cuentan continuamente durante 60 minutos usando un analizador de nocicepción automatizado (UCSD Anesthesiology Research, San Diego, CA). Las propiedades antinociceptivas de los artículos de prueba se determinan comparando el número de retrocesos el vehículo en las ratas tratadas con vehículo y con el compuesto (Yaksh y col., "An automated flinch detecting system for use in the formalin nociceptive bioassay" (2001) J. Appl. Physiol. 90(6):2386-2402).

Ensayo 6*Modelo de ligadura del nervio espinal*

Los compuestos se evalúan según su capacidad para invertir la alodinia táctil (aumento de la sensibilidad a un estímulo mecánico inocuo) inducida por la lesión del nervio. Las ratas macho Sprague-Dawley se preparan quirúrgicamente como se describe en Kim y Chung "An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat" (1992) Pain 50(3):355-363. La sensibilidad mecánica se determina como la respuesta de retirada de 50 % a estímulos mecánicos inocuos (Chaplan y col., "Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw" (1994) J. Neurosci. Methods 53(1):55-63) antes y después de la lesión del nervio. De una a cuatro semanas después de la cirugía, los compuestos se preparan de vehículos farmacéuticamente aceptables y se administran por vía sistémica (*i.p.*, *p.o.*). El grado de sensibilidad mecánica inducida por la lesión nerviosa antes y después del tratamiento sirve como índice de las propiedades antinociceptivas los compuestos.

REIVINDICACIONES

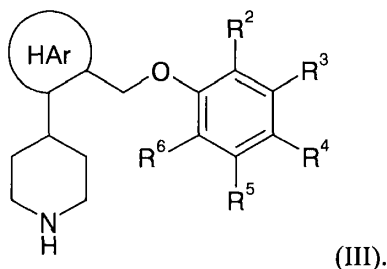
1. Un compuesto de fórmula I:



en la que: X es -CH- o -N-; HAr es seleccionado de 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 5-piridilo, 2-furilo, 4-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, y 4-tienilo; a es 0 o 1; R¹ es halo o trifluorometilo; y R²⁻⁶ son independientemente hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₆, -CF₃, alquino C₂₋₆, -O-alquilo C₁₋₆, -OCF₃, alqueno C₁₋₄-O-alquilo C₁₋₄, alquien C₀₋₁-fenilo, -O-alquien C₀₋₃-fenilo -alquien C₀₋₆-OH, -CN, -COOH, -CHO, -C(O)-alquilo C₁₋₆, -C(O)O-alquilo C₁₋₄, -CH₂SH, -S-alquilo C₁₋₆, alquien C₁₋₄-S-alquilo C₁₋₄ o -NO₂; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es -CH-.

3. El compuesto de la reivindicación 2, que tiene la fórmula III:



4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es -N-.

5. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R² es hidrógeno o halógeno.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R³ es hidrógeno o halógeno.

7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R⁴ es hidrógeno o halógeno.

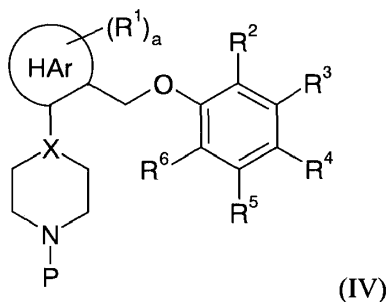
8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R⁵ es hidrógeno o halógeno.

9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R⁶ es hidrógeno o halógeno.

10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9, en el que a es 0.

11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que R²⁻⁶ es independientemente hidrógeno o halógeno.

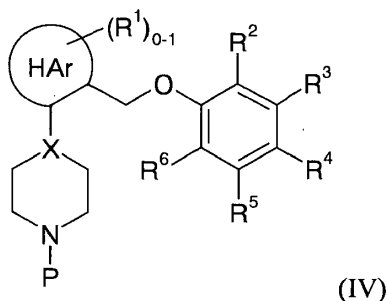
12. Un compuesto de fórmula IV, útil en la síntesis del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11:



donde P representa un grupo protector de amino seleccionado de *t*-butoxicarbonilo, tritilo, benciloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, formilo y bencilo, o una sal del mismo.

13. El compuesto de la reivindicación 12, en el que a es 0; y R^{2-6} son independientemente hidrógeno o halógeno.

14. Un procedimiento de preparación del compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, comprendiendo el procedimiento la desprotección de un compuesto de fórmula IV:



5 o una sal del mismo, en la que P representa un grupo protector de amino, para proporcionar un compuesto de fórmula I.

15. El procedimiento de la reivindicación 14, en el que a es 0; y R^{2-6} son independientemente hidrógeno o halógeno.

10 16. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y que comprende opcionalmente además un segundo agente terapéutico seleccionado de agentes contra el Alzheimer, anticonvulsivos, antidepresivos, agentes contra el Parkinson, inhibidores dobles de la recaptación de serotonina-norepinefrina, agentes antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la recaptación de norepinefrina, agonistas de opioides, antagonistas de opioides, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, bloqueantes de los canales de sodio, simpaticolíticos, y combinaciones de los mismos.

15 17. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para su uso en terapia.

18. El compuesto de la reivindicación 17, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado de un trastorno de dolor, un trastorno depresivo, un trastorno afectivo, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, un trastorno cognitivo, incontinencia urinaria por estrés, síndrome de fatiga crónica, obesidad o síntomas vasomotores asociados con la menopausia.

20 19. El compuesto de la reivindicación 18, en el que el trastorno de dolor es seleccionado de dolor neuropático, fibromialgia, dolor lumbar crónico y osteoartritis.