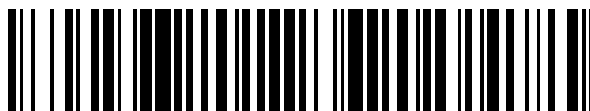


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 612**

51 Int. Cl.:

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.02.2010** **E 10739175 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.08.2015** **EP 2393357**

54 Título: **Inhibidores de la recaptación triple de pirrolidina**

30 Prioridad:

09.02.2009 US 151167 P

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

10.12.2015

73 Titular/es:

SUNOVION PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)
84 Waterford Drive
Marlborough, MA 01752, US

72 Inventor/es:

SHAO, LIMING y
MA, JIANGUO

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 553 612 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

Inhibidores de la recaptación triple de pirrolidina

Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente provisional de Estados Unidos nº 61/151.167, presentada el 9 de febrero de 2009.

5 CAMPO DE LA INVENCIÓN

En diversas realizaciones, la invención se refiere al compuesto de la reivindicación 1 y a composiciones basadas en este compuesto útiles para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central (SNC).

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10 Los trastornos psiquiátricos son afecciones patológicas del cerebro caracterizadas por síntomas identificables que dan como resultado anomalías de la cognición, emoción, ánimo o afecto. Estos trastornos pueden variar en la gravedad de los síntomas, duración y deterioro funcional. Los trastornos psiquiátricos afectan a millones de personas en el mundo, dando como resultado un sufrimiento humano y una carga económica enormes debido a la pérdida de productividad y la atención a la dependencia.

15 Durante las últimas décadas, ha aumentado mucho el uso de agentes farmacológicos para tratar trastornos psiquiátricos, en gran medida debido a avances en la investigación tanto en neurociencia como en biología molecular. Además, los químicos se han vuelto cada vez más sofisticados para crear compuestos químicos que sean agentes terapéuticos más eficaces con menos efectos secundarios, orientados a corregir las alteraciones bioquímicas que acompañan a los trastornos mentales.

20 Sin embargo, a pesar de los muchos avances que han tenido lugar, muchas enfermedades psiquiátricas siguen sin tratar o son tratadas inadecuadamente con los agentes farmacéuticos actuales. Además, muchos de los agentes actuales interactúan con dianas moleculares no implicadas con la enfermedad psiquiátrica. Esta unión indiscriminada puede dar como resultado efectos secundarios que pueden influir en gran medida en el resultado global de la terapia. En algunos casos, los efectos secundarios son tan graves que se requiere el abandono de la terapia.

25 La depresión es un trastorno afectivo cuya patogénesis no puede explicarse mediante ninguna causa o teoría única. Se caracteriza por un ánimo persistentemente bajo o un interés reducido en el entorno propio, acompañado por al menos uno de los siguientes síntomas: energía y motivación reducidas, dificultad para concentrarse, sueño y apetito alterados y, a veces, ideas de suicidio (American Psychiatric Association: "Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders", ed. 4. Washington, American Psychiatric Association, 1994). La depresión mayor está asociada a altas tasas de morbilidad y mortalidad, con tasas de suicidio del 10-25 % (Kaplan H J, Sadock B J (eds): "Synopsis of Psychiatry". Baltimore, Williams & Wilkins, 1998, pág. 866). Los compuestos de la invención pueden usarse también para reducir la fatiga asociada comúnmente a la depresión (véanse, por ejemplo, "Bupropion augmentation in the treatment of chronic fatigue syndrome with coexistent major depression episode" Schonfeldt-Lecuona *et al.*, Pharmacopsychiatry 39(4): 152-4, 2006; "Dysthymia: clinical picture, extent of overlap with chronic fatigue syndrome, neuropharmacological considerations, and new therapeutic vistas" Brunello *et al.*, J. Affect. Disord. 52(1-3): 275-90, 1999; "Chronic fatigue syndrome and seasonal affective disorder: comorbidity, diagnostic overlap, and implications for treatment" Terman *et al.*, Am. J. Med. 105(3A): 115S-124S, 1998).

35 Se cree que la depresión es el resultado de la disfunción de los sistemas noradrenérgico o serotoninérgico, más específicamente de una deficiencia de ciertos neurotransmisores (NT) en receptores adrenérgicos o serotoninérgicos funcionalmente importantes.

40 Los neurotransmisores producen sus efectos como consecuencia de interacciones con receptores específicos. Los neurotransmisores, incluyendo norepinefrina (NE) y/o serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT), se sintetizan en las neuronas cerebrales y se almacenan en vesículas. Tras un impulso nervioso, se liberan NT la hendidura sináptica, donde interactúan con diversos receptores postsinápticos. Se cree que las deficiencias regionales en los niveles sinápticos de 5-HT y/o NE están implicadas en la etiología de depresión, insomnio y atención.

45 La norepinefrina está implicada en la regulación del despertar, sueños y estados de ánimo. La norepinefrina puede contribuir también a la regulación de la presión sanguínea, al estrechar los vasos sanguíneos y aumentar el ritmo cardíaco.

50 La serotonina (5-HT) está implicada en la etiología o el tratamiento de diversos trastornos. Los efectos más ampliamente estudiados de la 5-HT son los del SNC. Las funciones de la 5-HT son numerosas e incluyen control del apetito, sueño, memoria y aprendizaje, regulación de la temperatura, ánimo, comportamiento (incluyendo comportamiento sexual y alucinógeno), función cardiovascular, contracción de músculo liso y regulación endocrina. Periféricamente, la 5-HT parece desempeñar un papel principal en la homeostasis de plaquetas y la motilidad del tracto GI. Las acciones de la 5-HT se cancelan mediante tres mecanismos principales: difusión, metabolismo y recaptación. El mecanismo principal mediante el que se cancela la acción de 5-HT es por recaptación a través de

membranas presinápticas. Después de que la 5-HT actúe sobre sus diversos receptores postsinápticos, se retira de la hendidura sináptica de vuelta a la terminación nerviosa a través de un mecanismo de captación que implica un transportador de membrana específico de manera similar a la de otras aminas biogénicas. Los agentes que inhiben selectivamente esta captación aumentan la concentración de 5-HT en los receptores postsinápticos y se ha encontrado que son útiles en el tratamiento de diversos trastornos psiquiátricos, particularmente depresión.

El documento WO 2006/096810 da a conocer 1-aril-3-azabicyclo[3.1.0]hexanos capaces de inhibir el transporte de neurotransmisores de monoamina e inhibir la recaptación de una o más, incluyendo cualquier combinación de dos o las tres aminas biogénicas seleccionadas de norepinefrina, serotonina y dopamina. Dichos compuestos se usan para tratar trastornos del sistema nervioso central tales como dolor, angustia, depresión y trastorno de déficit de atención con hiperactividad TDAH.

El documento WO 2008/074703 da a conocer derivados de arilpirrolidinilcetona capaces de inhibir el transporte de neurotransmisores de monoamina e inhibir la recaptación de una o más de las aminas biogénicas seleccionadas de norepinefrina, serotonina y dopamina. Dichos compuestos se usan para tratar trastornos del sistema nervioso central tales como dolor, angustia, depresión, esquizofrenia, trastornos de déficit de atención tales como TDAH, comportamiento obsesivo-compulsivo y trastornos del sueño.

El documento US 2006/270713 da a conocer derivados de 3-aminopirrolidina capaces de inhibir la captación de una o más entre serotonina, norepinefrina y dopamina para el tratamiento de trastornos del SNC tales como TDAH.

Los enfoques para el tratamiento de la depresión han implicado durante años el uso de agentes que aumentan los niveles de NE y 5-HT, inhibiendo su metabolismo (p.ej., inhibidores de monoamina oxidasa) o recaptación (p.ej. antidepresivos tricíclicos o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)).

Hay más de 20 fármacos antidepresivos aprobados disponibles en los Estados Unidos. Los antidepresivos tricíclicos clásicos (ATC) actualmente disponibles bloquean principalmente la captación de NE y también, en grados variables, la captación de 5-HT, dependiendo de si son aminas secundarias o terciarias. Las aminas terciarias tales como imipramina y amitriptilina son inhibidores más selectivos de la captación de 5-HT que de catecolaminas, en comparación con aminas secundarias tales como desipramina.

Se han investigado inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina como antidepresivos potenciales. Fluoxetina (PROZAC®), sertralina (ZOLOFT®) y paroxetina (PAXIL®) son tres ejemplos de ISRS actualmente en el mercado en EE.UU. Estos agentes no parecen poseer una mayor eficacia que los ATC, ni poseen generalmente un inicio de acción más rápido; sin embargo, tienen la ventaja de causar menos efectos secundarios. De estos tres ISRS, la paroxetina es el inhibidor más potente de la captación de 5-HT, la fluoxetina el menos. La sertralina es la más selectiva para captación de 5-HT frente a NE, la fluoxetina la menos selectiva. La fluoxetina y la sertralina producen metabolitos activos, mientras que la paroxetina se metaboliza hasta metabolitos inactivos. Los ISRS, en general, afectan solo a la captación de serotonina y exhiben poca o ninguna afinidad por diversos sistemas receptores, incluyendo receptores muscarínicos, adrenérgicos, dopamínicos e histamínicos.

Además de tratar la depresión, se han investigado varias otras aplicaciones potenciales para los ISRS. Incluyen el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, comportamiento agresivo, síndrome premenstrual, neuropatía diabética, dolor crónico, fibromialgia y abuso de alcohol. Por ejemplo, la fluoxetina está aprobada para el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC). Es de particular importancia la observación de que la 5-HT reduce el consumo de alimento al aumentar la saciedad inducida por la comida y reducir el hambre, sin producir los efectos conductuales de potencial de abuso asociados a fármacos de tipo anfetaminas. Por tanto, hay interés en el uso de ISRS en el tratamiento de la obesidad.

La venlafaxina (EFFEXOR®) es un antidepresivo de recaptación dual que difiere de los ATC clásicos y los ISRS química y farmacológicamente porque actúa como un potente inhibidor tanto de la captación de 5-HT como de NE. Ni la venlafaxina ni su metabolito principal tienen una afinidad significativa por los receptores adrenérgicos α_1 . La venlafaxina posee una eficacia equivalente a la de los ATC y un perfil de efectos secundarios benigno similar a los de los ISRS.

Se conjetura que la dopamina desempeña un papel principal en la psicosis y en ciertas enfermedades neurodegenerativas, tales como enfermedad de Parkinson, en que se cree que la patología subyacente es una deficiencia en las neuronas dopaminérgicas. La dopamina afecta a los procesos cerebrales que controlan el movimiento, la respuesta emocional y la capacidad de experimentar placer y dolor. La regulación de la DA desempeña un papel crucial en nuestra salud mental y física. Ciertos fármacos aumentan la concentración de DA al evitar la recaptación de DA, dejando más DA en la sinapsis. Es un ejemplo el metilfenidato (RITALIN®), usado terapéuticamente para tratar hiperkinesia infantil y síntomas de esquizofrenia. Se cree que las anomalías de dopamina subyacen en algunas de las anomalías de atención primordiales observadas en esquizofrénicos agudos.

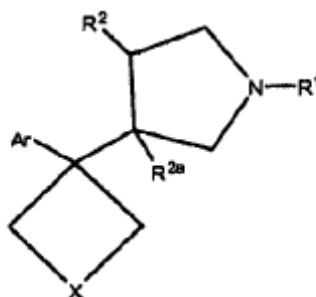
Está asociado un retardo terapéutico al uso de estos fármacos. Los pacientes deben tomar el fármaco durante al menos tres (3) semanas antes de conseguir un alivio sintomático clínicamente significativo. Además, un número significativo de pacientes no responden a las terapias actuales en absoluto. Por ejemplo, se estima actualmente que

hasta un treinta por ciento (30 %) de los casos diagnosticados clínicamente de depresión son resistentes a todas las formas de terapia farmacológica.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

En diversas realizaciones, la presente invención se refiere a cicloalquilaminas novedosas de la reivindicación 1 y a sales de las mismas. Se refiere adicionalmente a composiciones farmacéuticas novedosas que comprenden el compuesto de la reivindicación 1 y a su uso en el tratamiento de trastornos del SNC y otros, p.ej., depresión (p.ej. trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar), fibromialgia, dolor (p.ej. dolor neuropático), apnea del sueño, trastorno de déficit de atención (TDA), trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), síndromes de las piernas inquietas, esquizofrenia, angustia, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno afectivo estacional (TAE), disforia premenstrual así como enfermedades neurodegenerativas (p.ej., enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer) y crisis epilépticas.

El compuesto de la invención es el compuesto de la reivindicación 1, que tiene una estructura según la fórmula (I):



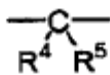
(I).

En la Fórmula I, el símbolo R^1 representa H, alquilo C_1-C_3 no sustituido o heteroalquilo C_1-C_3 no sustituido. Los símbolos R^2 y R^{2a} representan independientemente H, alquilo C_1-C_3 no sustituido, heteroalquilo C_1-C_3 no sustituido u OR^3 . R^3 se selecciona de H, alquilo C_1-C_3 no sustituido o heteroalquilo C_1-C_3 no sustituido. Ar es un grupo arilo. Los grupos Ar en el compuesto de la invención son naftilo no sustituido o fenilo sustituido con halógeno. El símbolo X representa:

$-CH_2-$,

$-CH_2CH_2-$ o

$-CH_2ZCH_2-$



en la que Z es un miembro seleccionado de:

R^4 y R^5 representan independientemente H, alquilo C_1-C_3 no sustituido, heteroalquilo C_1-C_3 no sustituido u OR^6 . R^6 es H, alquilo C_1-C_3 no sustituido o heteroalquilo C_1-C_3 no sustituido, todo de acuerdo con la reivindicación 1.

Cualquier sal, solvato, enantiómero, diastereómero, mezcla racémica, mezcla enriquecida enantioméricamente y la forma enantioméricamente pura de los compuestos anteriormente descritos entra dentro del alcance de la invención.

En una realización ejemplar, la invención proporciona una sal, solvato, enantiómero, diastereómero, mezcla racémica, mezcla enriquecida enantioméricamente o forma enantioméricamente pura farmacéuticamente aceptable de un compuesto según la Fórmula I y de acuerdo con la reivindicación 1.

En una realización ejemplar, la invención proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la invención (o una sal, solvato, etc. farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1) y un portador farmacéuticamente aceptable.

Se da a conocer un procedimiento de uso de los compuestos según la Fórmula I. Por ejemplo, la invención proporciona un procedimiento de inhibición de la unión de un ligando de transportador de monoamina a un transportador de monoamina, tal como un transportador de serotonina, transportador de dopamina y transportador de norepinefrina. Un procedimiento ejemplar incluye poner en contacto el transportador de monoamina y un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, el ligando de transportador de monoamina es una monoamina tal como serotonina, dopamina y norepinefrina.

En diversas realizaciones, se da a conocer un procedimiento de inhibición de la actividad de al menos un transportador de monoamina, tal como un transportador de serotonina, transportador de dopamina y transportador de norepinefrina. Los procedimientos ejemplares incluyen poner en contacto el transportador de monoamina y un compuesto de la invención.

Además, en una realización ejemplar, se da a conocer un procedimiento de inhibición de la captación de al menos una monoamina, tal como serotonina, dopamina y norepinefrina, por una célula. Un procedimiento ejemplar incluye poner en contacto la célula con un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la célula es una célula

cerebral, tal como una célula neuronal o célula glial.

En diversas realizaciones, se da a conocer un procedimiento de tratamiento de la depresión mediante la inhibición de la actividad de al menos un transportador de monoamina. El procedimiento incluye administrar a un sujeto mamífero un compuesto de la invención. El compuesto ejemplar de la invención inhibe la actividad de al menos dos transportadores de monoamina diferentes. En una realización ejemplar, el sujeto mamífero es un ser humano.

Se da a conocer también un procedimiento de tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central. El procedimiento incluye administrar a un sujeto necesitado de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización ejemplar, el sujeto es un ser humano.

Se exponen en la descripción detallada a continuación otras realizaciones, objetos y ventajas de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

I. Definiciones

El término “alquilo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se afirme otra cosa, una cadena lineal o ramificada, o un radical hidrocarburo cíclico, o una combinación de los mismos, que puede estar totalmente saturado, mono- o poliinsaturado y puede incluir radicales divalentes y multivalentes que tienen el número de átomos de carbono designado (concretamente, C₁-C₁₀ significa 1 a 10 carbonos). Los ejemplos de radicales hidrocarburo saturados incluyen, pero sin limitación, grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, *tert*-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, ciclohexilo, (ciclohexil)metilo, ciclopropilmetilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares. Es un grupo alquilo insaturado aquel que tiene uno o más dobles enlaces o triples enlaces. Los ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen, pero sin limitación, vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butilino y los homólogos superiores e isómeros. El término “alquilo”, a menos que se observe otra cosa, incluye opcionalmente aquellos derivados de alquilo definidos con más detalle a continuación, tales como “heteroalquilo”. Los grupos alquilo que están limitados a grupos hidrocarburo se denominan “homoalquilo”.

El término “alquileo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical divalente derivado de un alcano, como se ejemplifica pero sin limitación por $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, e incluye adicionalmente aquellos grupos descritos a continuación como “heteroalquileo”. Típicamente, un grupo alquilo (o alquileo) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, prefiriéndose en la presente invención aquellos grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono. Un “alquilo inferior” o “alquileo inferior” es un grupo alquilo o alquileo de cadena más corta, que tiene generalmente 8 o menos átomos de carbono.

Los términos “alcoxilo”, “alquilamino” y “alquiltio” (o tioalcoxilo) se usan en su sentido convencional, y hacen referencia a aquellos grupos alquilo fijados al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno, un grupo amino o un átomo de azufre, respectivamente.

El término “heteroalquilo”, por sí mismo o en combinación con otro término, significa, a menos que se afirme otra cosa, una cadena lineal o ramificada estable, o un radical hidrocarburo cíclico, o combinaciones de los mismos, consistente en el número indicado de átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado del grupo consistente en O, N, Si y S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El heteroátomo o heteroátomos O, N y S y Si pueden situarse en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo o en la posición en que el grupo alquilo está fijado al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CHOCH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ y $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos tales como, por ejemplo, $-\text{CH}_2\text{NH}-\text{OCH}_3$ y $-\text{CH}_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$. De forma similar, el término “heteroalquileo”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical divalente derivado de heteroalquilo, como se ejemplifica pero sin limitación por $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2-$. Para los grupos heteroalquileo, los heteroátomos pueden ocupar también cualquiera o ambos de los extremos de la cadena (p.ej., alquilenoxilo, alquilendioxilo, alquilenamino, alquilendiamino y similares). Todavía más, para grupos de ligamiento alquileo y heteroalquileo, la orientación del grupo de ligamiento no está implicada por la dirección en que está escrita la fórmula del grupo de ligamiento. Por ejemplo, la fórmula $-\text{CO}_2\text{R}'$ representa tanto $\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ como $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$.

Los términos “cicloalquilo” y “heterocicloalquilo”, por sí mismos o en combinación con otros términos, representan, a menos que se afirme otra cosa, versiones cíclicas de “alquilo” y “heteroalquilo”, respectivamente. Adicionalmente, para heterocicloalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición en que el heterociclo está fijado al resto de la molécula. Los ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo y similares. Los ejemplos de heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitación, 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-5-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo y similares.

El término “halógeno”, por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se afirme otra cosa, un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo. Adicionalmente, términos tales como “halogenoalquilo” se pretende que incluyan monohalogenoalquilo y polihalogenoalquilo. Por ejemplo, el término “halogenoalquilo C₁-C₄” se pretende que incluya, pero sin limitación, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo y similares.

El término “arilo” significa, a menos que se afirme otra cosa, un sustituyente poliinsaturado aromático que puede ser un solo anillo o múltiples anillos (preferiblemente de 1 a 3 anillos), que están fusionados conjuntamente o ligados covalentemente. El término “heteroarilo” hace referencia a grupos arilo (o anillos) que contienen de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, O, S, Si y B, en los que los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados y el átomo o átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Puede fijarse un grupo heteroarilo al resto de la molécula a través de un heteroátomo. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo y heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalinilo, 5-quinoxalinilo, 3-quinolilo y 6-quinolilo. Los sustituyentes para cada uno de los sistemas de anillo arilo y heteroarilo anteriormente observados se seleccionan del grupo de sustituyentes aceptables descrito a continuación.

Por brevedad, el término “arilo”, cuando se usa en combinación con otros términos (p.ej., ariloxilo, arilalquilo) incluye opcionalmente tanto anillos arilo como heteroarilo como se definen anteriormente. Por tanto, el término “arilalquilo” puede incluir aquellos radicales en que se fija un grupo arilo con un grupo alquilo (p.ej., bencilo, fenetilo, piridilmetilo y similares), incluyendo aquellos grupos alquilo en que se ha reemplazado un átomo de carbono (p.ej., un grupo metileno), por ejemplo, por un átomo de oxígeno (p.ej., fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxi)propilo, y similares).

Cada uno de los términos anteriores (p.ej., “alquilo”, “heteroalquilo”, “arilo” y “heteroarilo”) incluye opcionalmente formas tanto sustituidas como no sustituidas del radical indicado. Se proporcionan a continuación sustituyentes preferidos para cada tipo de radical.

Se hace referencia genéricamente a los sustituyentes para los radicales alquilo y heteroalquilo (incluyendo aquellos grupos a los que se hace referencia a menudo como alquilenilo, alqueniilo, heteroalquilenilo, heteroalqueniilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueniilo y heterocicloalqueniilo) como “sustituyentes del grupo alquilo”, y pueden ser uno o más de una variedad de grupos seleccionados de, pero sin limitación: alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -halógeno, SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'-C(O)NR'R'', -NR'C(O)₂R', -NR-C(NR'R''R''')=NR''', -NR-C(NR'R''R''')=NR''', S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NRSO₂R', -CN y -NO₂ en un número en el intervalo de 0 a (2m'+1), en que m' es el número total de átomos de carbono en dicho radical. R', R'', R''' y R'''' hacen referencia preferiblemente cada uno independientemente a hidrógeno, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, p.ej., arilo sustituido con 1-3 halógenos, alquilo sustituido o no sustituido, grupos alcoxilo o tioalcoxilo o grupos arilalquilo. Cuando un compuesto de la invención incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente como cada grupo R', R'', R''' y R'''' cuando están presentes más de uno de estos grupos. Cuando R' y R'' están fijados al mismo átomo de nitrógeno, pueden combinarse con el átomo de nitrógeno formando un anillo de 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo, -NR'R'' se pretende que incluya, pero sin limitación, 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. A partir de la discusión anterior de sustituyentes, un especialista en la materia entenderá que el término “alquilo” pretende incluir grupos que incluyen átomos de carbono unidos a grupos distintos de grupos hidrógeno, tales como halogenoalquilo (p.ej., -CF₃ y -CH₂CF₃) y acilo (p.ej., -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -C(O)CH₂OCH₃, y similares).

De forma similar a los sustituyentes descritos para el radical alquilo, se hace referencia genéricamente a los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo como “sustituyentes del grupo arilo”. Los sustituyentes se seleccionan, por ejemplo, de: alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', NR'C(O)R', -NR'-C(O)NR'R'', -NR'C(O)₂R', -NR-C(NR'R''R''')=NR''', -NR-C(NR'R''R''')=NR''', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NRSO₂R', -CN y -NO₂, -R', -N₃, -CH(Ph)₂, fluoroalcoxilo C₁-C₄ y fluoroalquilo C₁-C₄ en un número en el intervalo de 0 al número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático; y en que R', R'', R''' y R'''' se seleccionan preferiblemente de forma independiente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. Cuando un compuesto de la invención incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente como cada grupo R', R'', R''' y R'''' cuando está presente más de uno de estos grupos.

Dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente reemplazados por un sustituyente de fórmula -T-C(O)-(CRR')_q-U-, en la que T y U son independientemente -NR-, -O-, -CRR'- o un enlace sencillo, y q es un entero de 0 a 3. Como alternativa, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden reemplazarse opcionalmente por un sustituyente de fórmula -A-(CH₂)_r-D-, en la que A y D son independientemente -CRR'-, -O-, -NR-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂NR'- o un enlace

sencillo, y *r* es un entero de 1 a 4. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo así formado puede reemplazarse opcionalmente por un doble enlace. Como alternativa, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente reemplazados por un sustituyente de fórmula $(CRR')_s-X''-(CR''R''')_d$, en que *s* y *d* son independientemente enteros de 0 a 3, y *X''* es -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- o -S(O)₂NR'-. Los sustituyentes R, R', R'' y R''' se seleccionan preferiblemente de forma independiente de hidrógeno o alquilo C₁-C₆ sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente memoria, el término "acilo" describe un sustituyente que contiene un residuo carbonilo, C(O)R. Las especies ejemplares de R incluyen H, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y heterocicloalquilo sustituido o no sustituido.

Como se usa en la presente memoria, el término "sistema de anillo fusionado" significa al menos dos anillos, en los que cada anillo tiene al menos 2 átomos en común con otro anillo. "Sistemas de anillo fusionados" puede incluir anillos aromáticos así como no aromáticos. Son ejemplos de "sistemas de anillo fusionados" los naftalenos, indoles, quinolinas, cromenos y similares.

Como se usa en la presente memoria, el término "heteroátomo" incluye (O), nitrógeno (N), azufre (S), silicio (Si) y boro (B).

El símbolo "R" es una abreviatura general que representa un grupo sustituyente que se selecciona de grupos alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido y heterocicloalquilo sustituido o no sustituido.

La frase "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en la presente memoria, significa la cantidad de un compuesto, o composición que comprende un compuesto, de la presente invención que es eficaz para producir algún efecto terapéutico deseado (p.ej., por inhibición de la captación de una monoamina de la hendidura sináptica de un mamífero, modulando así las consecuencias biológicas de esa ruta en el organismo tratado) a un cociente de beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en la presente memoria para hacer referencia a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen juicio médico, adecuados para uso en seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con un cociente razonable de beneficio/riesgo.

La frase "portador farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente memoria, hace referencia a cualquier material farmacéuticamente aceptable, que puede ser líquido o sólido. Los portadores ejemplares incluyen vehículos, diluyentes, aditivos, cargas líquidas y sólidas, excipientes disolventes y materiales encapsulantes de disolvente. Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no nocivo para el paciente. Algunos ejemplos no limitantes de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa y sus derivados tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y celulosa acetato; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes tales como manteca de cacao y cera de supositorios; (9) aceites tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles tales como propilenglicol; (11) polioles tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes de tamponación tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua exenta de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones de pH tamponado; (21) poliésteres, policarbonatos y/o polianhídridos y (22) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

Como se expone en la presente memoria, ciertas realizaciones de los presentes compuestos pueden contener un grupo funcional básico, p.ej. amino o alquilamino, o un grupo funcional ácido, p.ej., un ácido carboxílico o sulfónico y son, por tanto, capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, respectivamente. El término "sales farmacéuticamente aceptables", a este respecto, hace referencia a sales de adición de ácido inorgánico y orgánico relativamente no tóxicas de compuestos de la presente invención. Estas sales pueden prepararse *in situ* en el vehículo de administración o el proceso de fabricación de la forma de dosificación, o haciendo reaccionar separadamente un compuesto purificado de la invención en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal así formada durante la posterior purificación. Las sales representativas incluyen las sales bromhidrato, clorhidrato, sulfato, sulfamato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, tosilato, citrato, maleato, ascorbato, palmitato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, hidroximaleato, fenilacetato, glutamato, glucoheptonato, salicilato, sulfanilato, 2-acetoxibenzoato, metanosulfonato, etanodisulfonato, oxalato, isotionato, lactobionato y laurilsulfonato y similares. Cuando el compuesto de la invención incluye un grupo ácido, se forman las sales apropiadas a partir de alquil-, heteroalquil- y arilaminas sustituidas y no sustituidas. Véase, por ejemplo, Berge *et al.* (1977) "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 66:1-19.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” incluye sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos en la presente memoria. Cuando los compuestos de la presente memoria contienen funcionalidades relativamente ácidas, pueden obtenerse sales de adición de base poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, pura o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen sal de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico o magnesio o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, pueden obtenerse sales de adición de ácido poniendo en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, puro o en un disolvente inerte adecuado. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellos derivados de ácidos inorgánicos como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico o fosforoso y similares, así como sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico y similares. Se incluyen también sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácido glucurónico o ácido galacturónico y similares (véase, por ejemplo, Berge *et al.*, Journal of Pharmaceutical Science, 66: 1-19 (1977)). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen tanto funcionalidades ácidas como básicas que permiten a los compuestos convertirse en sales de adición de base o ácido.

Las formas neutras de los compuestos se regeneran preferiblemente poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto original de manera convencional. La forma original del compuesto difiere de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en disolventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a la forma original del compuesto con los fines de la presente invención.

Además de las formas de sal, se dan a conocer compuestos que están en forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos en la presente memoria son aquellos compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas, proporcionando los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, los profármacos pueden convertirse en los compuestos de la presente invención mediante procedimientos químicos o bioquímicos en un entorno *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se disponen en un reservorio de parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuado.

Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y están englobadas dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiple formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención. “Compuesto o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto” pretende el significado inclusivo de “o”, en que engloba un material que es tanto una sal como un solvato.

Ciertos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales están englobados dentro del alcance de la presente invención. Los isómeros (R) y (S) ópticamente activos pueden prepararse usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Cuando los compuestos descritos en la presente memoria contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique otra cosa, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos E y Z. Igualmente, se pretende que se incluyan también todas las formas tautoméricas.

Las representaciones gráficas de compuestos racémicos, ambiescalémicos y escalémicos o enantioméricamente puros usados en la presente memoria se toman de Maehr, J. Chem. Ed., 62: 114-120 (1985): las cuñas continuas y rayadas se usan para designar la configuración absoluta de un elemento quiral; las líneas onduladas indican la negación de cualquier implicación estereoquímica que podría generar el enlace que representa; las líneas gruesas continuas y discontinuas son descriptores geométricos que indican la configuración relativa mostrada pero no implican ninguna estereoquímica absoluta; y los esbozos de cuña y líneas de puntos o discontinuas designan compuestos enantioméricamente puros de configuración absoluta indeterminada.

Como se usa en la presente memoria, el término “enriquecido enantioméricamente” o “enriquecido diastereoisoméricamente” hace referencia a un compuesto que tiene un exceso enantiomérico (ee) o un exceso diastereoisomérico (ed) de más de aproximadamente un 50 %, preferiblemente más de aproximadamente un 70 %, y más preferiblemente más de aproximadamente un 90 %. En general, se prefiere una pureza enantiomérica o diastereoisomérica de más de aproximadamente un 90 %, p.ej. aquellas composiciones con más de aproximadamente un 95 %, más de aproximadamente un 97 % y más de aproximadamente un 99 % de ee o ed.

Los términos “exceso enantiomérico” y “exceso diastereoisomérico” se usan intercambiabilmente en la presente memoria. Se hace referencia a los compuestos con un solo estereocentro que están presentes en “exceso enantiomérico”, se hace referencia a aquellos con al menos dos estereocentros que están presentes en “exceso

diastereoisomérico”.

Por ejemplo, el término “exceso enantiomérico” es bien conocido en la materia y se define como:

$$ee_a = \left(\frac{\text{conc. de } a - \text{conc. de } b}{\text{conc. de } a + \text{conc. de } b} \right) \times 100$$

El término “exceso enantiomérico” está relacionado con el término antiguo “pureza óptica” en que ambos son medidas del mismo fenómeno. El valor de ee será un número de 0 a 100, siendo 0 racémico y siendo 100 enantioméricamente puro. Un compuesto que en el pasado podría haberse llamado un 98 % ópticamente puro se caracteriza ahora más precisamente por un 96 % de ee. Un 90 % de ee refleja la presencia de un 95 % de un enantiómero y un 5 % del otro u otros en el material en cuestión.

Los compuestos de la presente invención pueden contener también proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radiactivos tales como, por ejemplo, tritio (^3H), yodo 125 (^{125}I) o carbono 14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, radiactivas o no, se pretenden englobadas dentro del alcance de la presente invención.

El término “ligando de transportador de monoamina” hace referencia a cualquier compuesto que se une a un transportador de monoamina. Los ligandos incluyen monoaminas endógenas, que son los ligandos naturales para un transportador de monoamina dado, así como moléculas farmacológicas y otros compuestos, tales como moléculas sintéticas, conocidos por unirse a un transportador de monoamina particular. En un ejemplo, el ligando incluye un radioisótopo, tal como tritio, o está marcado de otro modo (p.ej. fluorescentemente). Está dentro de las capacidades de un especialista en la materia seleccionar un ligando apropiado para un transportador de monoamina dado. Por ejemplo, los ligandos conocidos para el transportador de dopamina incluyen dopamina y WIN35428, los ligandos conocidos para el transportador de serotonina incluyen 5-hidroxitriptamina (serotonina) y citalopram, y los ligandos para el transportador de norepinefrina incluyen norepinefrina y nisoxetina.

El término “trastorno del sistema nervioso central” hace referencia a cualquier condición anormal del sistema nervioso central de un mamífero. Trastorno del sistema nervioso central incluye enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson, enfermedades neuropsiquiátricas (p.ej., esquizofrenia), angustias, trastornos del sueño, depresión, demencias, trastornos del movimiento, psicosis, alcoholismo, trastorno de estrés postraumático y similares. “Trastorno del sistema nervioso central” incluye también cualquier condición asociada al trastorno, tal como pérdida de memoria y/o pérdida de cognición. Por ejemplo, un procedimiento de tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa incluiría también el tratamiento o la prevención de la pérdida de la función neuronal característica de dicha enfermedad. “Trastorno del sistema nervioso central” incluye también cualquier enfermedad o afección que esté implicada, al menos en parte, en rutas de señalización de monoamina (p.ej., norepinefrina) (p.ej., enfermedad cardiovascular).

El término “trastorno neurológico” hace referencia a cualquier afección del sistema nervioso central o periférico de un mamífero. El término “trastorno neurológico” incluye enfermedades neurodegenerativas (p.ej., enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y esclerosis lateral amiotrófica), enfermedades neuropsiquiátricas (p.ej., esquizofrenia y angustias, tal como trastorno de angustia generalizada). Los trastornos neurológicos ejemplares incluyen MLS (ataxia cerebelosa), enfermedad de Huntington, síndrome de Down, demencia multiinfarto, estado epiléptico, lesiones contusivas (p.ej., lesión de la médula espinal y lesión de la cabeza), neurodegeneración inducida por infección vírica (p.ej., encefalopatías por SIDA), epilepsia, olvido benigno, lesión craneal cerrada, trastornos del sueño, depresión (p.ej., trastorno bipolar), demencias, trastornos del movimiento, psicosis, alcoholismo, trastorno de estrés postraumático y similares. “Trastorno neurológico” incluye también cualquier afección asociada al trastorno. Por ejemplo, un procedimiento de tratamiento de un trastorno neurodegenerativo incluye procedimientos de tratamiento de la pérdida de memoria y/o la pérdida de cognición asociadas a un trastorno neurodegenerativo. Dicho procedimiento incluiría también tratar o prevenir la pérdida de función neuronal característica del trastorno neurodegenerativo.

“Dolor” es una experiencia sensorial y emocional desagradable. Las clasificaciones del dolor se han basado en la duración, etiología o fisiopatología, mecanismo, intensidad y síntomas. El término “dolor” como se usa en la presente memoria, hace referencia a todas las categorías de dolor, incluyendo dolor que se describe en términos de estímulo o respuesta nerviosa, p.ej. dolor somático (respuesta nerviosa normal ante un estímulo nocivo) y dolor neuropático (respuesta anormal de una ruta sensorial dañada o alterada, a menudo sin una participación nociva clara); dolor que se clasifica temporalmente, p.ej., dolor crónico y dolor agudo; dolor que se clasifica en términos de su gravedad, p.ej., leve, moderado o grave; y dolor que es un síntoma o un resultado de un estado o síndrome patológico, p.ej., dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor por SIDA, artropatía, jaqueca, neuralgia trigeminal, isquemia cardíaca y neuropatía diabética (véanse, p.ej., “Harrison’s Principles of Internal Medicine”, pág. 93-98 (Wilson *et al.*, eds., 12^a ed. 1991); Williams *et al.*, *J. of Med. Chem.* 42: 1481-1485 (1999), incorporados cada uno a la presente memoria como referencia en su totalidad). “Dolor” pretende incluir también dolor de etiología mixta, dolor de mecanismo dual,

alodinia, causalgia, dolor central, hiperestesia, hiperpatía, disestesia e hiperalgesia.

El dolor “somático”, como se describe anteriormente, hace referencia a una respuesta nerviosa normal ante un estímulo nocivo tal como una lesión o enfermedad, p.ej., traumatismo, quemadura, infección, inflamación o proceso patológico tal como cáncer, e incluye tanto dolor cutáneo (p.ej., derivado de piel, músculo o articulación) como dolor visceral (p.ej., derivado de órgano).

“Dolor neuropático” es un grupo heterogéneo de afecciones neurológicas que son el resultado de daño en el sistema nervioso. Dolor “neuropático”, como se describe anteriormente, hace referencia al dolor resultante de una lesión o de disfunciones de las rutas sensoriales periféricas y/o central, y de disfunciones del sistema nervioso en que el dolor aparece o persiste a menudo sin una contribución nociva obvia. Esto incluye dolor relacionado con neuropatías periféricas, así como dolor neuropático central. Los tipos comunes de dolor neuropático periférico incluyen neuropatía diabética (ND o NDP), neuralgia postherpética (NPH) y neuralgia trigeminal (NTG). El dolor neuropático central, que implica daño al cerebro o médula espinal, puede aparecer después de apoplejía o lesión de médula espinal y como resultado de esclerosis múltiple.

Los rasgos clínicos comunes del dolor neuropático incluyen pérdida sensorial, alodinia (estímulos no nocivos producen dolor), hiperalgesia e hiperpatía (percepción retardada, acumulación y sensación persistente dolorosa). El dolor es a menudo una combinación de los tipos nociceptivo y neuropático, por ejemplo dolor medular mecánico y radiculopatía o mielopatía.

“Dolor agudo” es la respuesta fisiológica predicha normal ante un estímulo químico, térmico o mecánico nocivo asociado típicamente a procedimientos invasivos, traumatismo y enfermedad. Está generalmente limitado en el tiempo y puede verse como una respuesta apropiada ante un estímulo que amenaza y/o produce lesión de tejido. “Dolor agudo”, como se describe anteriormente, hace referencia a dolor que está marcado por su corta duración o inicio repentino.

El “dolor crónico” aparece en un amplio intervalo de trastornos, por ejemplo traumatismo, malignidades y enfermedades inflamatorias crónicas tales como artritis reumatoide. El dolor crónico dura habitualmente más de aproximadamente 6 meses. Además, la intensidad del dolor crónico puede ser desproporcionada a la intensidad del estímulo nocivo o proceso subyacente. “Dolor crónico”, como se describe anteriormente, hace referencia al dolor asociado a un trastorno crónico, o dolor que persiste más allá de la resolución de un trastorno subyacente o la curación de una lesión, y que a menudo es más intenso de lo que predeciría el proceso subyacente. Puede estar sujeto a recurrencia frecuente.

“Dolor inflamatorio” es un dolor en respuesta a lesión de tejido y el proceso inflamatorio resultante. El dolor inflamatorio es adaptativo porque desencadena respuestas fisiológicas que promueven la curación. Sin embargo, la inflamación puede afectar también a la función neuronal. Los mediadores inflamatorios, incluyendo PGE_2 inducida por la enzima COX2, bradisininas y otras sustancias, se unen a receptores en neuronas transmisoras de dolor y alteran su función, aumentando su excitabilidad y aumentando por tanto la sensación de dolor. Muchos dolores crónicos tienen un componente inflamatorio. “Dolor inflamatorio”, como se describe anteriormente, hace referencia a un dolor que se produce como síntoma o resultado de inflamación o un trastorno del sistema inmunitario.

“Dolor visceral”, como se describe anteriormente, hace referencia a un dolor que está localizado en un órgano interno.

Dolor de “etiología mixta”, como se describe anteriormente, hace referencia a un dolor que contiene componentes tanto inflamatorios como neuropáticos.

Dolor de “mecanismo dual”, como se describe anteriormente, hace referencia a un dolor que se amplifica y mantiene por sensibilización tanto periférica como central.

“Causalgia”, como se describe anteriormente, hace referencia a un síndrome de quemazón prolongada, alodinia e hiperpatía después de una lesión nerviosa traumática, a menudo combinado con disfunción vasomotora y sudomotora y cambios tróficos posteriores.

Dolor “central”, como se describe anteriormente, hace referencia a un dolor iniciado por una lesión primaria o disfunción en el sistema nervioso central.

“Hiperestesia”, como se describe anteriormente, hace referencia a una sensibilidad aumentada ante la estimulación, excluyendo los sentidos especiales.

“Hiperpatía”, como se describe anteriormente, hace referencia a un síndrome doloroso caracterizado por una reacción anormalmente dolorosa ante un estímulo, especialmente un estímulo repetitivo, así como a un umbral aumentado. Puede aparecer con alodinia, hiperestesia, hiperalgesia o disestesia.

“Disestesia”, como se describe anteriormente, hace referencia a una sensación desagradable anormal tanto espontánea como provocada. Los casos especiales de disestesia incluyen hiperalgesia y alodinia.

"Hiperalgnesia", como se describe anteriormente, hace referencia a una respuesta aumentada ante un estímulo que es normalmente doloroso. Refleja un dolor aumentado por estimulación supraumbral.

"Alodinia", como se describe anteriormente, hace referencia a dolor debido a un estímulo que normalmente no provoca dolor.

- 5 El término "convulsión" hace referencia a un trastorno del SNC y se usa intercambiamente con "crisis epiléptica", aunque hay muchos tipos de crisis epilépticas, algunos de los cuales tienen síntomas imperceptibles o leves en lugar de convulsiones. Las crisis epilépticas de todos los tipos pueden estar causadas por una actividad eléctrica desorganizada y repentina en el cerebro. Las convulsiones son cuando el cuerpo de una persona se sacude rápida e incontrolablemente. Durante las convulsiones, los músculos de la persona se contraen y relajan repetidamente. Si
10 una persona tiene crisis epilépticas recurrentes, y no hay causas subyacentes que puedan identificarse, se dice que esa persona tiene epilepsia.

- El término "depresión" incluye todas las formas de depresión, que incluyen trastorno depresivo mayor (TDM), trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional (TAE) y distimia. "Trastorno depresivo mayor" se usa en la presente memoria intercambiamente con "depresión unipolar" y "depresión mayor". "Depresión" incluye también cualquier
15 afeción asociada comúnmente a la depresión, tal como todas las formas de fatiga (p.ej., síndrome de fatiga crónica) y déficit cognitivos.

II. Introducción

- Es una estrategia para desarrollar terapias eficaces el uso de compuestos de amplio espectro (p.ej., antidepresivos) que inhiban simultáneamente la recaptación de más de una amina biogénica, tales como serotonina (5-HT),
20 norepinefrina (NE) y dopamina (DA). El fundamento para este enfoque está basado en la evidencia clínica y preclínica que muestra que las deficiencias en la función dopaminérgica pueden estar correlacionadas con anhedonia, que es un síntoma básico de depresión. Baldessarini, R.J., "Drugs and the Treatment of Psychiatric Disorders: Depression and Mania", en "Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics" 431-459 (9ª ed. 1996) Hardman *et al.* eds.

- 25 Es una ventaja ejemplar de los compuestos y composiciones seleccionados de la presente invención su capacidad de aumentar la disponibilidad sináptica de al menos dos, o tres, neurotransmisores (p.ej., NE, 5-HT y DA) mediante la inhibición de su (re)captación de la hendidura sináptica. Skolnick y colaboradores reseñan un bagaje de evidencias preclínicas que sugieren que el perfil terapéutico de un antidepresivo que aumente al mismo tiempo la disponibilidad sináptica de DA, NE y 5-HT diferirá de un compuesto que inhiba solo NE y/o 5-HT. Skolnick, P. *et al.*,
30 "Antidepressant-like actions of DOV-21,947: a "triple" reuptake inhibitor," *Eur. J. Pharm.* 2003, 461, 103.

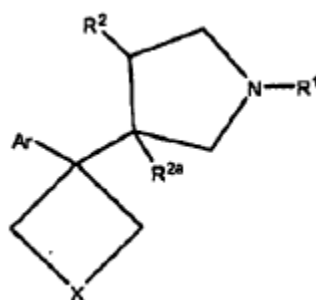
- Por ejemplo, Skolnick y colaboradores han reseñado que el compuesto DOV 21.947 ((+)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano), inhibe la recaptación de serotonina, norepinefrina y dopamina en células de riñón embrionario humano (HEK293) que expresan los correspondientes transportadores recombinantes humanos (valores de IC_{50} de 12, 23 y 96 nM, respectivamente). Skolnick, P. *et al.*, "Antidepressant-like actions of DOV-21,947:
35 a "triple" reuptake inhibitor", *Eur. J. Pharm.* 2003, 461, 99. Además, DOV 21.947 reduce la duración de la inmovilidad de la prueba de nado forzado (en ratas) y produce también una reducción de la inmovilidad dependiente de la dosis en la prueba de suspensión de la cola. Pueden encontrarse evidencias adicionales en los datos preclínicos para nuevos inhibidores de la recaptación triple tales como DOV 21.947, p.ej., en la patente de EE.UU. nº 6.372.919, en la que se daba a conocer DOV 21.947 por tener una afinidad significativamente mayor por los sitios de captación de
40 norepinefrina y serotonina que el compuesto racémico ($\pm$)-1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano.

Tomados en conjunto, los datos preclínicos para compuestos tales como DOV 21.947 indican que los inhibidores de recaptación dual o triple forman la base de tratamientos novedosos del SNC (p.ej., depresión) y otros trastornos clínicos.

III. Composiciones

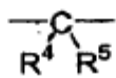
45 A. Pirrolidincicloalquilaminas

De acuerdo con la reivindicación 1, la invención proporciona un compuesto que tiene una estructura según la Fórmula (I):



(I).

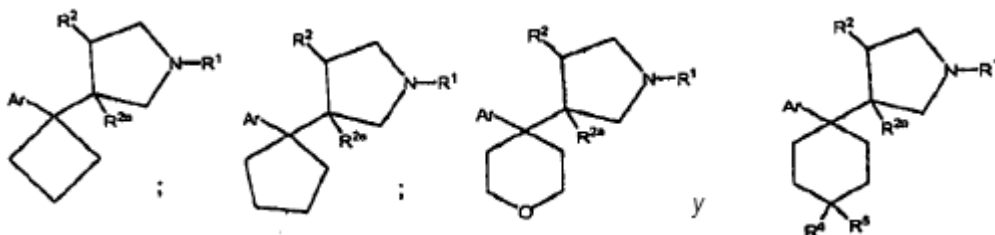
En la Fórmula I, el símbolo R^1 representa H, alquilo C_1-C_3 no sustituido o heteroalquilo C_1-C_3 no sustituido. Los símbolos R^2 y R^{2a} representan independientemente H, alquilo C_1-C_3 no sustituido, heteroalquilo C_1-C_3 no sustituido u OR^3 . R^3 se selecciona de H, alquilo C_1-C_3 no sustituido y heteroalquilo C_1-C_3 no sustituido. Ar es un grupo arilo, particularmente un miembro seleccionado de naftilo no sustituido y fenilo sustituido con al menos un halógeno. El símbolo X representa:



en la que Z es un miembro seleccionado de:

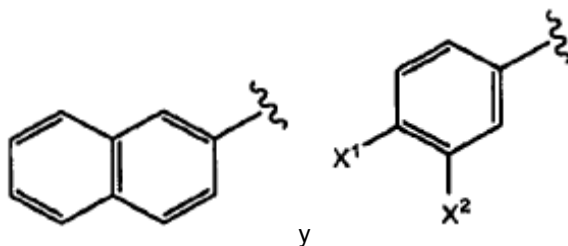
R^4 y R^5 representan independientemente H, alquilo C_1-C_3 no sustituido, heteroalquilo C_1-C_3 no sustituido u OR^6 . R^6 es H, alquilo C_1-C_3 no sustituido o heteroalquilo C_1-C_3 no sustituido, todo de acuerdo con la reivindicación 1.

Los compuestos ejemplares de la invención incluyen:



En diversas realizaciones, Ar es un miembro seleccionado de naftilo no sustituido. En una realización ejemplar, Ar es un fenilo sustituido con al menos un halógeno, o Ar es naftilo no sustituido. El grupo fenilo puede estar sustituido con cualquier resto halógeno; sin embargo, en una realización, está sustituido con al menos un resto cloro.

En una realización ejemplar, Ar tiene una fórmula que es un miembro seleccionado de:

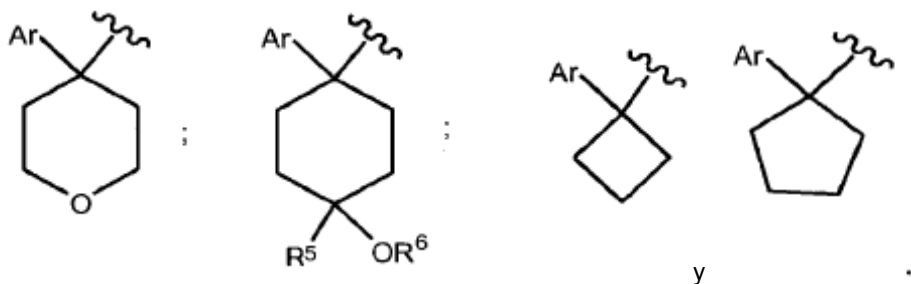


en las que X^1 y X^2 se seleccionan independientemente de H y halógeno. En compuestos ejemplares de la invención, al menos uno de X^1 y X^2 es halógeno.

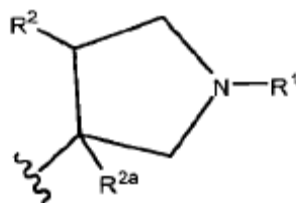
En ciertas realizaciones, la invención proporciona compuestos según la Fórmula I en que el resto:



tiene una fórmula que es un miembro seleccionado de:

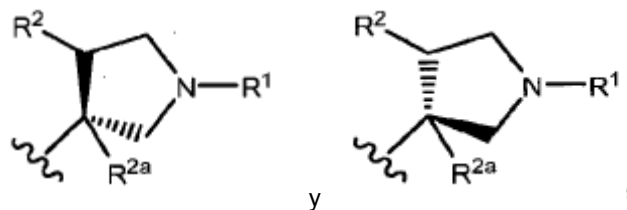


En diversas realizaciones ejemplares, la invención proporciona compuestos según la Fórmula I en la que el resto:

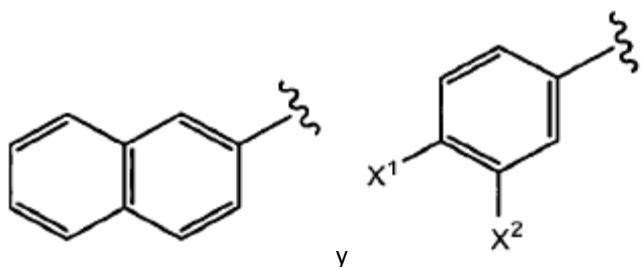


5

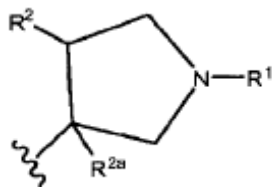
tiene una fórmula seleccionada de:



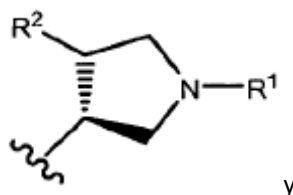
y Ar tiene una fórmula seleccionada de:



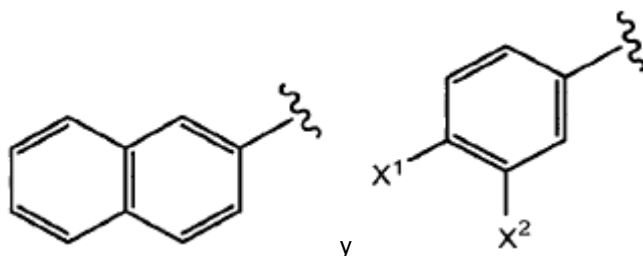
10 En una realización ejemplar, la invención proporciona compuestos según la Fórmula I en la que el resto



tiene la fórmula:



Ar tiene una fórmula seleccionada de:



Los compuestos ejemplares de la invención incluyen un resto amino (p.ej., un grupo amino primario, secundario o terciario) y como tales pueden convertirse en una forma de sal mediante la puesta en contacto del compuesto (p.ej., la base libre) con un ácido. En una realización ejemplar, la forma de sal se genera para convertir un compuesto de otro modo oleoso o viscoso en una sustancia sólida para un manejo más fácil. En otra realización ejemplar, convertir la base libre de un compuesto de la invención en la correspondiente sal aumenta la solubilidad del compuesto en medios acuosos, lo que puede afectar a las características biológicas tales como biodisponibilidad, farmacocinética y farmacodinámica. Así que cualquier forma de sal tal como sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo sales de ácidos inorgánicos (p.ej., sales clorhidrato) o ácidos orgánicos de los compuestos de la invención, está dentro del alcance de la presente invención. También está dentro del alcance de la invención cualquier profármaco de los compuestos de la invención. Por ejemplo, R^3 y R^4 pueden ser cualquier grupo que sea escindible *in vivo* dando como resultado una amina, tal como una amina primaria o secundaria.

B. Composiciones que incluyen estereoisómeros

Los compuestos de la invención pueden incluir uno o más estereocentros y pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. Los compuestos pueden ser quirales, racémicos o estar presentes en una composición que incluye uno o más estereoisómeros. La actual invención engloba cualquier enantiómero, diastereómero, mezcla racémica, mezcla enriquecida enantioméricamente y mezcla enriquecida diastereoisoméricamente, así como cualquier forma (esencialmente) enantiomérica o diastereoisoméricamente pura de los compuestos de la invención. La invención contempla isómeros *cis* y *trans*, enantiómeros (-) y (+), isómeros (D) e isómeros (L), que entran dentro del alcance de la invención. Pueden estar presentes átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Todos dichos isómeros, así como mezclas de los mismos, se pretenden incluir en esta invención.

Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular de un compuesto de la presente invención, puede prepararse mediante síntesis asimétrica o mediante derivatización con un auxiliar quiral, en que se separa la mezcla diastereoisomérica resultante y se escinde el grupo auxiliar, proporcionando los enantiómeros puros deseados. Como alternativa, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico tal como un grupo amino, o un grupo funcional ácido tal como un grupo carboxilo, pueden formarse sales diastereoisoméricas con un ácido o base ópticamente activo apropiado, seguido de la resolución de los diastereómeros así formados mediante cristalización fraccionada o medios cromatográficos conocidos en la materia, y posterior recuperación de los enantiómeros puros. Además, la separación de enantiómeros y diastereómeros se logra frecuentemente usando cromatografía que emplea fases estacionarias quirales, opcionalmente en combinación con derivatización química (p.ej., formación de carbamatos a partir de aminas).

Así que, en una realización, se da a conocer una composición que incluye un primer estereoisómero y al menos un estereoisómero adicional de un compuesto de la invención. El primer estereoisómero puede estar presente en un exceso diastereoisomérico o enantiomérico de al menos aproximadamente un 80 %, preferiblemente al menos aproximadamente un 90 % y más preferiblemente al menos aproximadamente un 95 %. En una realización particularmente preferida, el primer estereoisómero está presente en un exceso diastereoisomérico o enantiomérico de al menos aproximadamente un 96 %, al menos aproximadamente un 97 %, al menos aproximadamente un 98 %, al menos aproximadamente un 99 % o al menos aproximadamente un 99,5 %. Puede determinarse el exceso enantiomérico o diastereoisomérico exactamente con respecto al otro estereoisómero, o puede determinarse respecto a la suma de al menos otros dos estereoisómeros. En una realización ejemplar, se determina el exceso enantiomérico o diastereoisomérico respecto a todos los demás estereoisómeros detectables que están presentes en la mezcla. Los estereoisómeros son detectables si puede determinarse la concentración de dicho estereoisómero en la mezcla analizada usando procedimientos analíticos comunes, tales como HPLC quiral.

C. Síntesis de los compuestos

1. General

Los compuestos de la invención pueden sintetizarse en forma de una mezcla racémica, una mezcla de isómeros *cis* y *trans*, o una mezcla de dos o más diastereómeros. Los estereoisómeros pueden separarse en una etapa sintética apropiada, por ejemplo, mediante cromatografía en columna quiral tal como HPLC, dando las formas enantiomérica/diastereoisoméricamente enriquecidas o enantiomérica o diastereoisoméricamente puras de los enantiómeros respectivos. Las asignaciones *cis* y *trans* pueden hacerse basándose en patrones de acoplamiento de RMN opcionalmente junto con los valores de la bibliografía. Las configuraciones absolutas pueden determinarse mediante síntesis a partir de un precursor quiral de configuración conocida, o mediante determinación por cristalografía de rayos X usando materiales cristalizados.

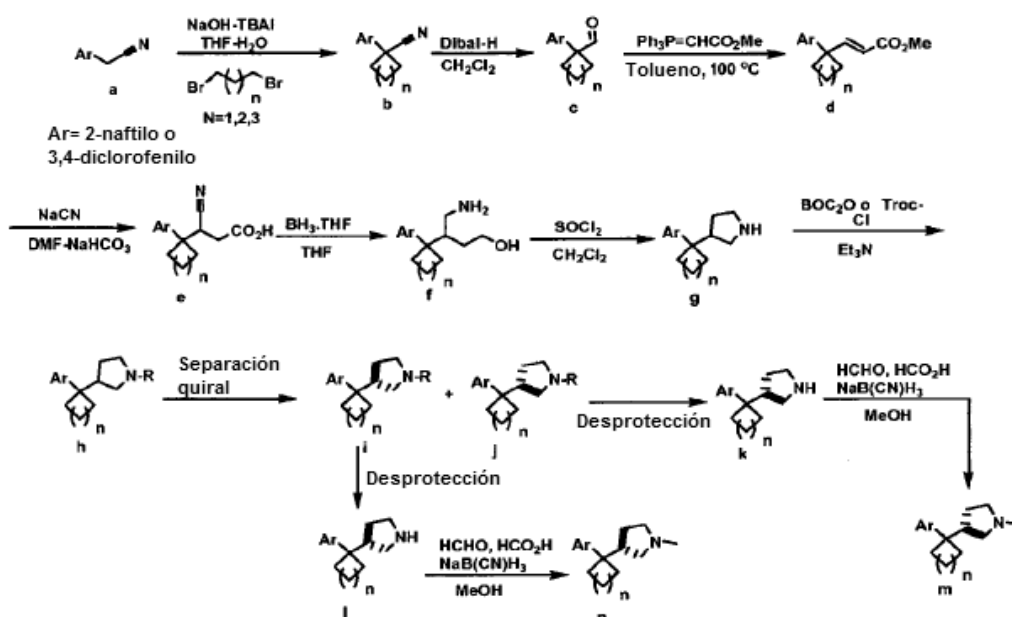
Las configuraciones *cis* y *trans* se definen según la configuración relativa de la cadena lateral portadora de amina y el sustituyente en el anillo de cicloalquilo. Cuando está presente más de un sustituyente, se usa el sustituyente de mayor orden (IUPAC) para la determinación de la configuración *cis* y *trans*.

Los compuestos de la invención pueden sintetizarse según los diversos esquemas incluidos en la presente memoria. Está dentro de las capacidades de un especialista en la materia seleccionar reactivos alternativos apropiados que reemplacen a los reactivos ejemplares mostrados en los esquemas para sintetizar un compuesto deseado de la invención. Está también dentro de las capacidades de un especialista en la materia omitir o añadir etapas sintéticas cuando sea necesario. Como ejemplo no limitante, Ar en los esquemas expuestos en la presente memoria se selecciona de naftilo sustituido o no sustituido y fenilo sustituido o no sustituido. En una realización ejemplar, Ar es 3,4-diclorofenilo.

2. Síntesis general de pirrolidinilcicloalquilaminas

En una realización, se sintetizan los compuestos de la invención a partir del correspondiente nitrilo **a** como se muestra en el Esquema 1 a continuación.

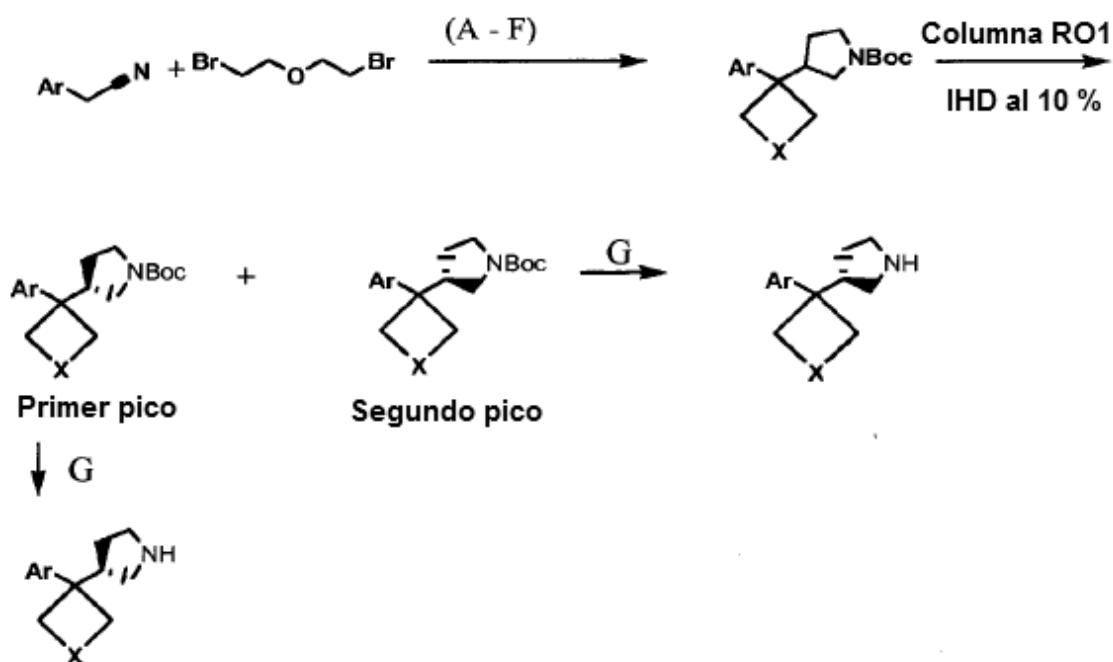
Esquema 1



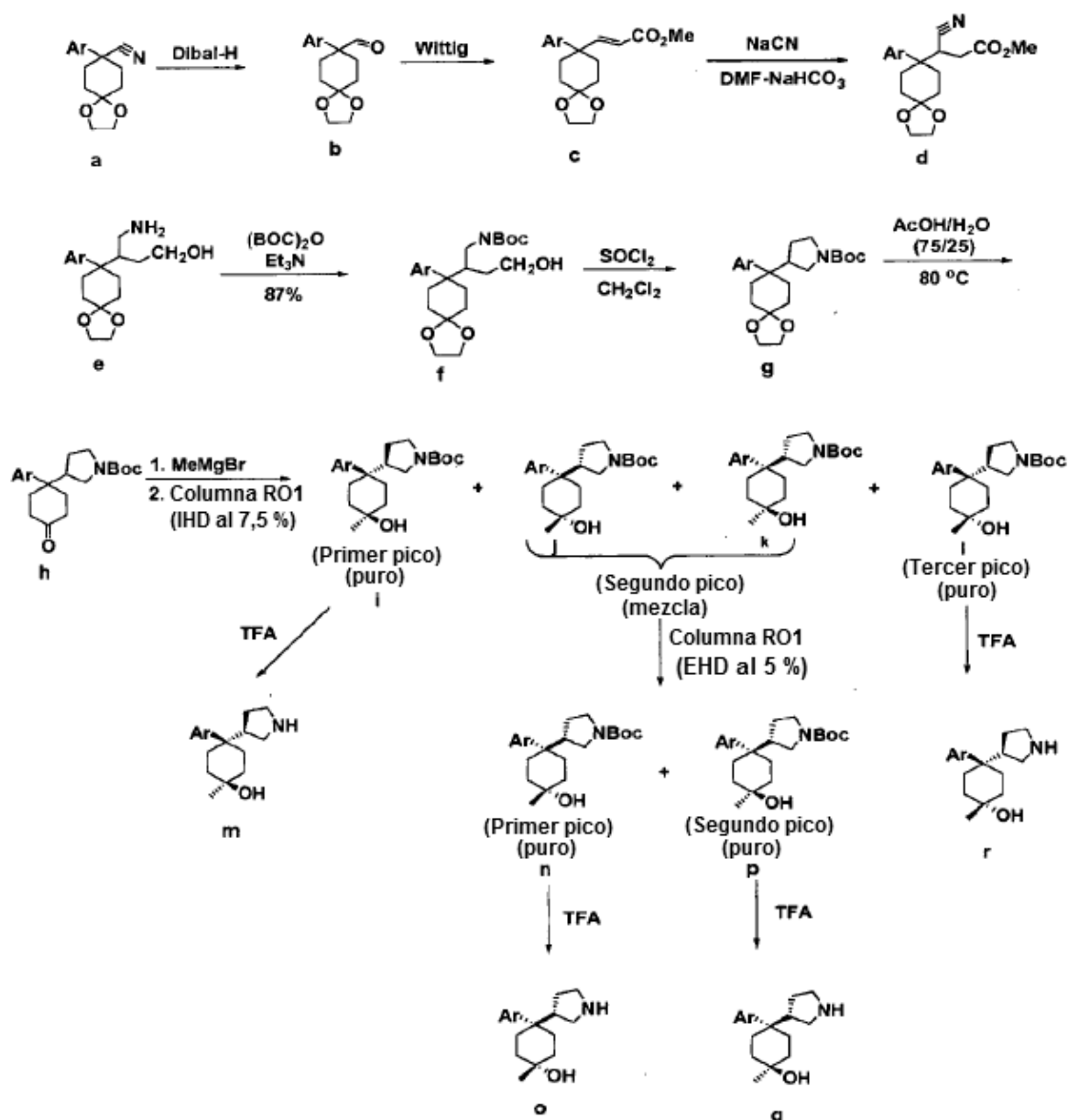
En la primera etapa, se alquila el nitrilo **a** con un reactivo dibromalquilo o heteroalquilo, formando el correspondiente cicloalquilnitrilo **b**, que se reduce hasta aldehído **c**. Se convierte el sustrato aldehído de Wittig **c** en el éster **d** y, posteriormente, en el nitrilo de ácido carboxílico **e**. Se reducen los grupos nitrilo y ácido carboxílico hasta los correspondientes restos amina y alcohol, respectivamente (**f**) y se forma la pirrolidina **g** ciclando este sustrato. Se protege la pirrolidinamina con el resto N-Boc o N-Troc, formando el compuesto **h** que se separa en sus enantiómeros, **i** y **j**, mediante cromatografía quiral. Se desprotegen los enantiómeros, formando **k** y **l**, que se N-alquilan opcionalmente proporcionando **n** y **m**, respectivamente.

Se resuelven las mezclas estereoisoméricas de compuestos de la invención, se purifican o se enriquecen en un estereoisómero usando procedimientos reconocidos en la materia incluyendo, pero sin limitación, cromatografía quiral. Se expone en el Esquema 2 un procedimiento de enriquecimiento ejemplar que usa una columna RO1:

Esquema 2

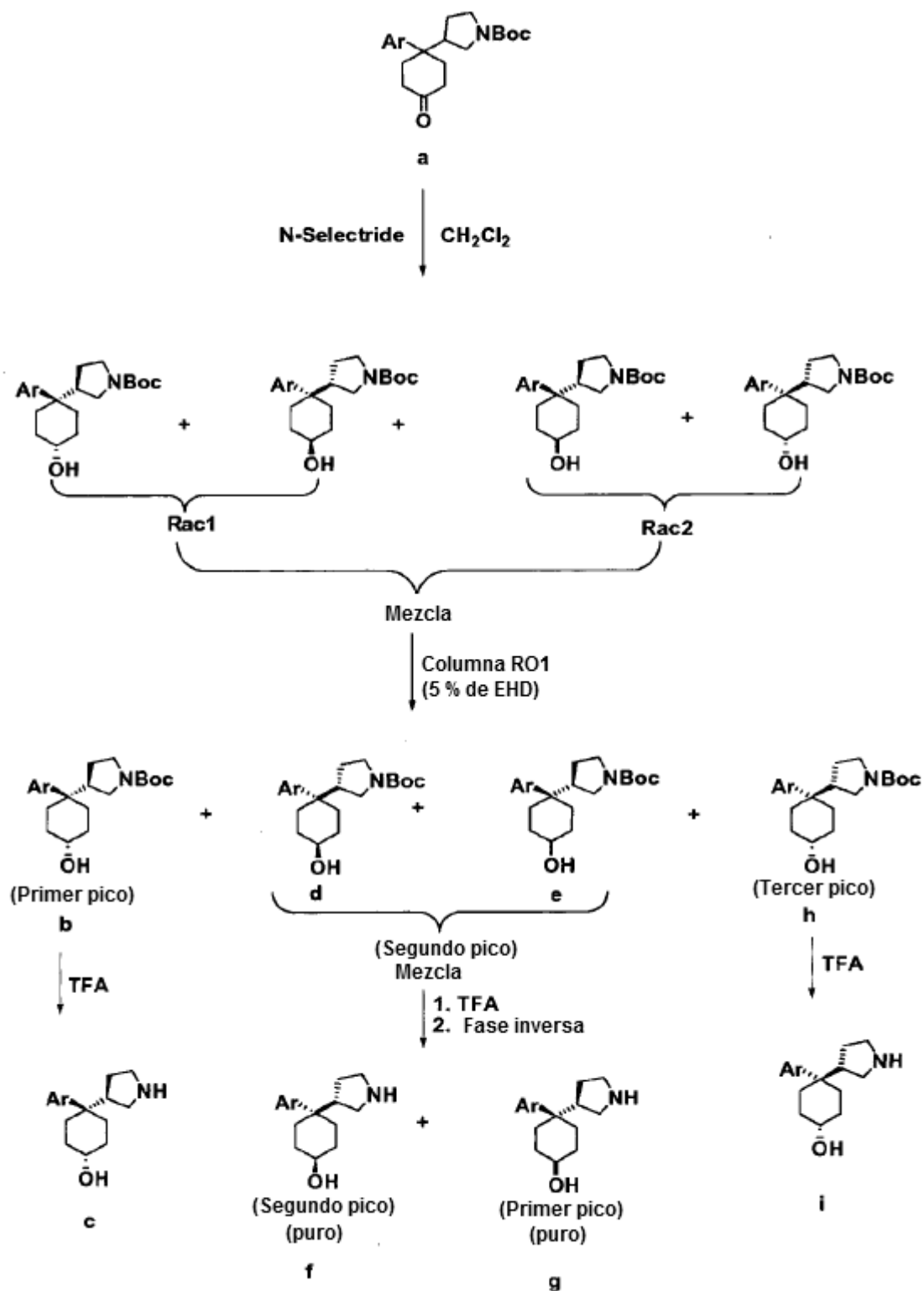


Esquema 3



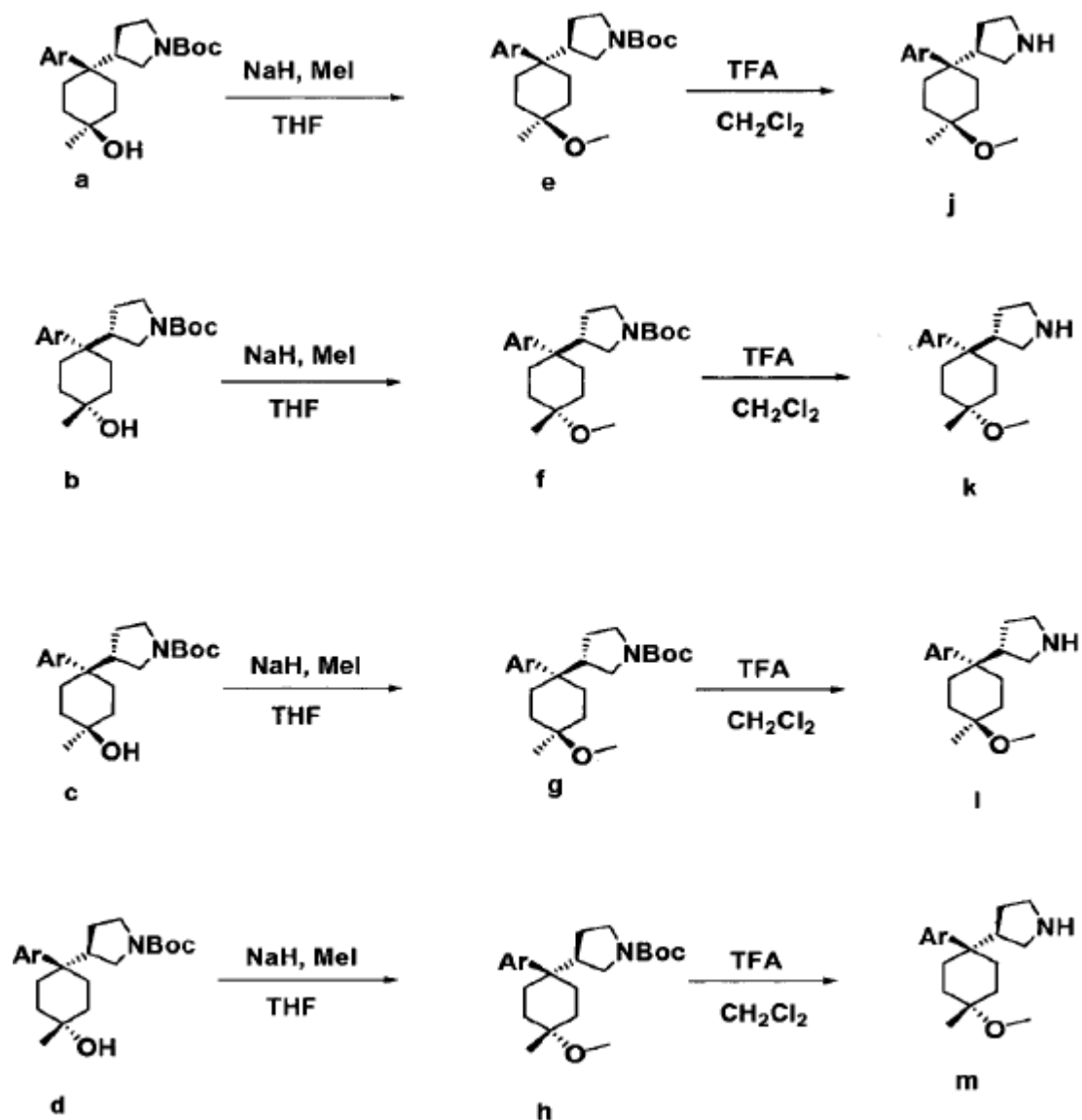
El Esquema 3 proporciona una ruta ejemplar para la síntesis y purificación de compuestos de ciclohexilo sustituidos de la invención. Por tanto, se reduce la cianociclohexilcetona protegida **a** hasta el correspondiente aldehído **b** mediante la acción de Dibal, formando el sustrato de Wittig que se convierte posteriormente en el éster insaturado **c**. Se convierte el doble enlace de **c** en el correspondiente nitrilo **d**, y se reducen los restos nitrilo y éster hasta los correspondientes restos amina y alcohol, respectivamente, formando **e**. Se protege el resto amina de **e** con el grupo Boc y se cicla el compuesto **f** resultante formando el compuesto de pirrolidinilo **g**. Se desprotege la cetona enmascarada del compuesto **g**, formando **h**, que se convierte en el derivado de ciclohexilo sustituido **i** mediante la acción de bromuro de metilmagnesio. Se resuelve la mezcla resultante de estereoisómeros usando una columna RO1. El primer pico contiene **j** puro, que se desprotege retirando el resto Boc. El segundo pico incluye dos compuestos, **k** y **l**, que se resuelven adicionalmente sometiendo de nuevo a una columna RO1, procurando **n** y **p**, que se desprotegen posteriormente retirando el grupo Boc, produciendo **o** y **q**, respectivamente. El tercer pico de la primera cromatografía proporciona **r** puro, que se desprotege formando **r**.

Esquema 4



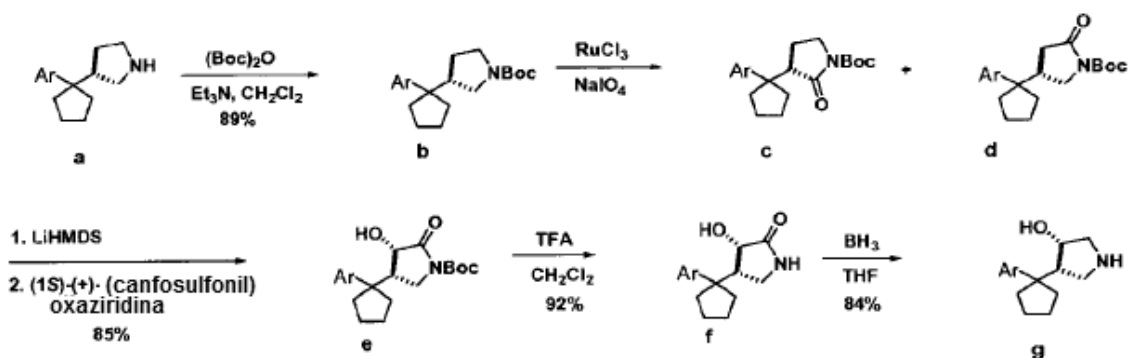
En el Esquema 4, se muestra una ruta ejemplar para la resolución de diversos estereoisómeros de la invención. Se reduce la pirrolidincetona protegida **a** hasta dos mezclas racémicas del correspondiente ciclohexilalcohol, que se resuelven usando una columna RO1 en un primer pico que contiene **b** puro, un segundo pico que contiene una mezcla de **d** y **e** y un tercer pico que contiene **h** puro. Se escinde el resto N-Boc de los compuestos del primer y tercer picos, **b** y **h** respectivamente, proporcionando **c** e **i**. Se desprotegen los compuestos del segundo pico y se someten a cromatografía en fase inversa, procurando **f** y **g** puros.

Esquema 5



En el Esquema 5, se O-alquilan cada uno de **a**, **b**, **c** y **d** con yoduro de metilo y se desprotege el éter resultante, formando los compuestos **j**, **k**, **l** y **m**.

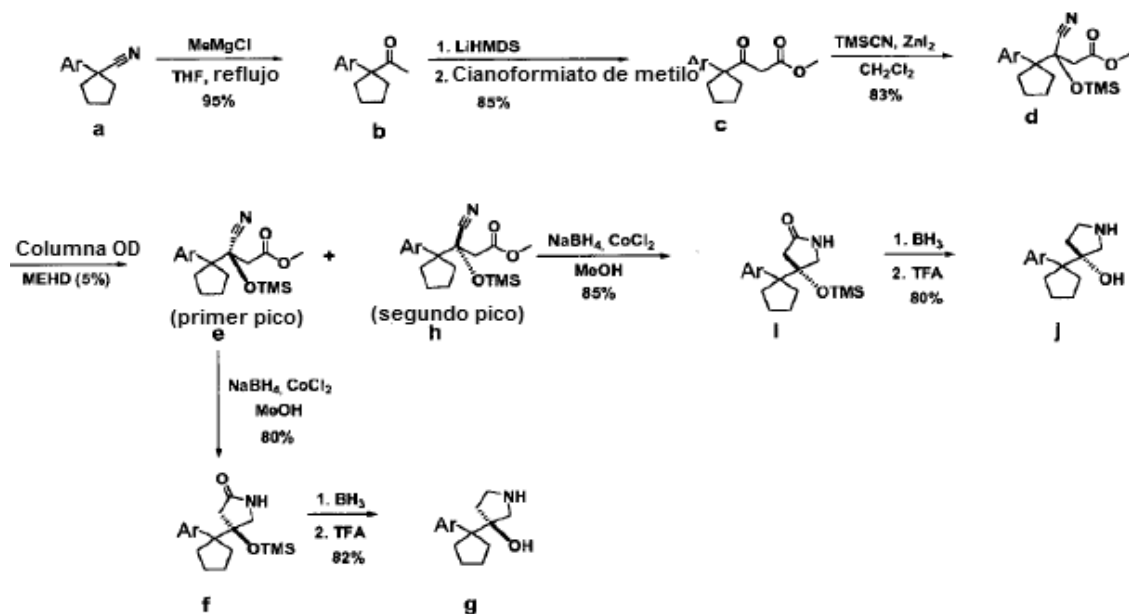
5 Esquema 6



En el Esquema 6, se protege la *N*-H-pirrolidina **a** con el derivado *N*-Boc (**b**) y se oxida este compuesto hasta las correspondientes lactamas *N*-protegidas **c** y **d**. Se hidroxila la lactama en posición α al resto carbonilo de lactama,

formando **e**, que se desprotege mediante retirada de Boc proporcionando **f**, que se descarbonila reductivamente por la acción de BH_3 proporcionando **g**.

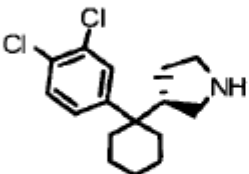
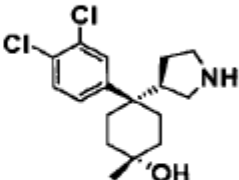
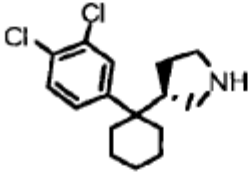
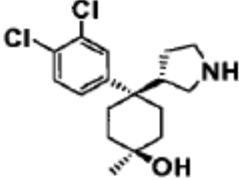
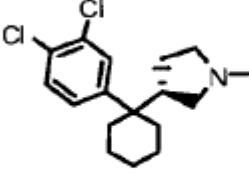
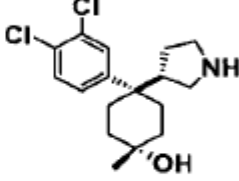
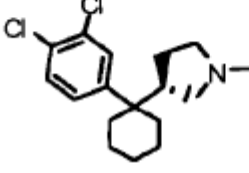
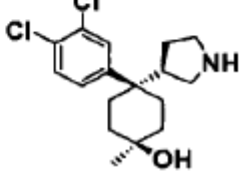
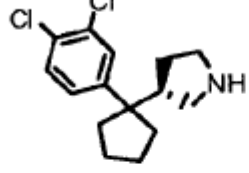
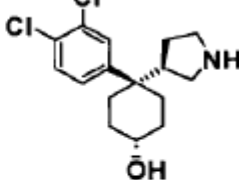
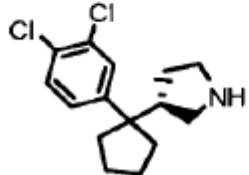
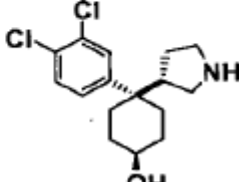
Esquema 7

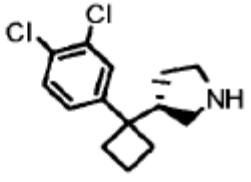
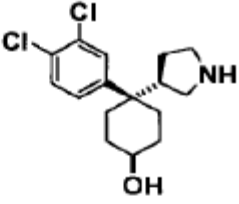
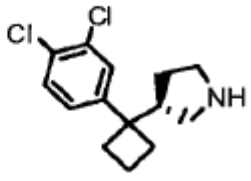
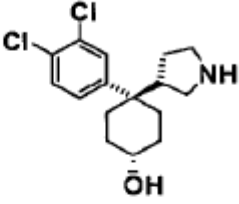
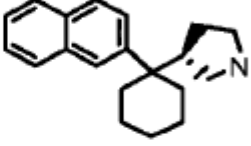
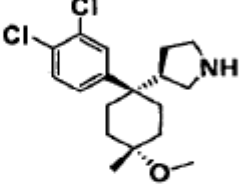
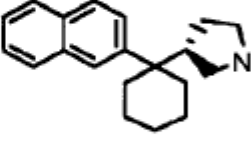
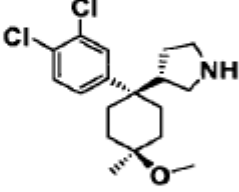
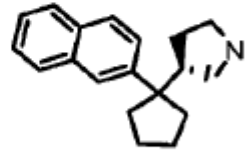
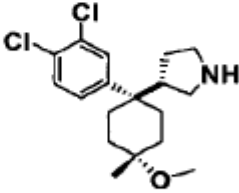
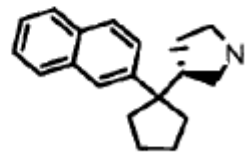
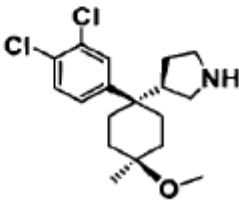
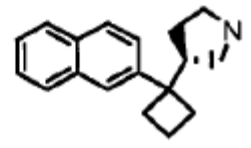
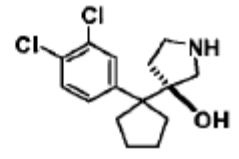


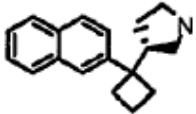
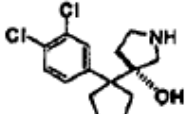
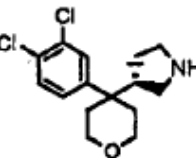
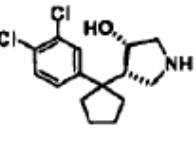
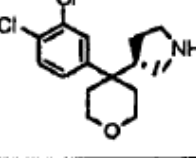
- 5 En el Esquema 7, se convierte el ciclopentilnitrilo **a** en la correspondiente cetona **b**, que se homologa al correspondiente éster metilenmetílico **c**. Se forma el compuesto **d** mediante conversión del carbonilo de cetona de **c** en el correspondiente nitrilo. Se resuelve la mezcla estereoquímica de **d** en picos que contienen **e** y **h**. Se hacen reaccionar los compuestos de estos picos mediante dos etapas, formando los compuestos **g** y **h**.

10 La Tabla 1 expone compuestos ejemplares de la invención preparados según los procedimientos expuestos en la presente memoria.

Tabla 1. Compuestos ejemplares

Nº de comp.	Estructura	Nº de comp.	Estructura
<u>1</u>		<u>17</u>	
<u>2</u>		<u>18</u>	
<u>3</u>		<u>19</u>	
<u>4</u>		<u>20</u>	
<u>5</u>		<u>21</u>	
<u>6</u>		<u>22</u>	

<u>7</u>		<u>23</u>	
<u>8</u>		<u>24</u>	
<u>9</u>		<u>25</u>	
<u>10</u>		<u>26</u>	
<u>11</u>		<u>27</u>	
<u>12</u>		<u>28</u>	
<u>13</u>		<u>29</u>	

14		30	
15		31	
16			

D. Composiciones farmacéuticas

La presente invención proporciona también una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la invención (p.ej., un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

Como se describe con detalle a continuación, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse especialmente para administración en forma sólida o líquida, incluyendo aquellas adaptadas para administración oral, p.ej., comprimidos, pociones (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), administración parenteral (incluyendo intravenosa e intramuscular) o inyección epidural como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril o formulación de liberación prolongada. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse específicamente también para administración transdérmica.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, subcutánea, transdérmica, nasal o por supositorio anal. Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse también usando dispositivos de suministro controlado.

Las formulaciones de la presente invención incluyen aquellas adecuadas para administración oral y parenteral, particularmente administración intramuscular, intravenosa y subcutánea. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquier procedimiento bien conocido en las técnicas farmacéuticas. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material portador para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del hospedador que se esté tratando y del modo de administración particular. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material portador para producir una forma de dosificación única será generalmente la cantidad de compuesto que produce un efecto terapéutico sin ser tóxica para el paciente. Generalmente, fuera de 100 %, esta cantidad oscilará de aproximadamente 1 % a aproximadamente 99 % del ingrediente activo.

En ciertas realizaciones, una formulación de la presente invención comprende un excipiente seleccionado del grupo consistente en ciclodextrinas, liposomas, agentes formadores de micelas, p.ej., ácidos biliares, y portadores poliméricos, p.ej., poliésteres y polianhídridos; y un compuesto de la presente invención. En ciertas realizaciones, la formulación anteriormente mencionada vuelve oralmente biodisponible un compuesto de la presente invención.

Los procedimientos de preparación de estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de poner en asociación un compuesto de la presente invención con el portador y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación uniforme e íntima un compuesto de la presente invención con portadores líquidos, o portadores sólidos finamente divididos, o ambos y entonces, si es necesario, conformando el producto.

Las formulaciones de la invención adecuadas para administración oral pueden estar en forma de cápsulas, sellos, píldoras, comprimidos, comprimidos oblongos, pastillas para chupar (que usan una base aromatizada, habitualmente sacarosa o goma arábiga o tragacanto), polvos, gránulos o en forma de solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o en forma de emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite, o en forma de elixir o jarabe, o en

forma de pastillas (que usan una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica), conteniendo cada una una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como ingrediente activo. Un compuesto de la presente invención puede administrarse también en forma de bolo, electuario o pasta.

5 En las formas de dosificación sólida de la invención para administración oral (cápsulas, comprimidos, comprimidos oblongos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), se mezcla el ingrediente activo con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o cualquiera de los siguientes: (1) cargas o expansores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábica; (3) humectantes tales como glicerol; (4) agentes disgregantes tales como agar agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; (5) agentes retardantes de la solución tales como parafina; (6) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humidificantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol y tensioactivos no iónicos; (8) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita; (9) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos y (10) agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas pueden comprender también agentes de tamponación. Pueden emplearse también composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina de cubierta blanda y dura que usan excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

20 Puede confeccionarse un comprimido mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos por compresión pueden prepararse usando un agente aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, glicolato sódico de almidón o carboximetilcelulosa de sodio reticulada), tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden confeccionarse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecida con un diluyente líquido inerte.

25 Los comprimidos, y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, pueden ranurarse opcionalmente o prepararse con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Pueden formularse también para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo de las mismas usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Pueden formularse para liberación rápida, p.ej., liofilizarse. Pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril, o algún otro medio inyectable estéril, inmediatamente antes del uso. Estas composiciones pueden contener opcionalmente también agentes opacificantes y pueden ser una composición que libere el ingrediente o ingredientes activos solo, o preferiblemente, en una cierta porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de imbibición que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. El ingrediente activo puede estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes anteriormente descritos.

40 Las formas de dosificación líquidas para administración oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del ingrediente activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la materia tales 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 (en particular aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán y mezclas de los mismos.

Aparte de diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir también coadyuvantes tales como agentes humidificantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes, colorantes, perfumantes y conservantes.

50 Las suspensiones, además de los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

55 Las composiciones farmacéuticas de esta invención adecuadas para administración parenteral comprenden uno o más compuestos de la invención en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que pueden reconstituirse en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes del uso, que pueden contener azúcares, alcoholes, antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos que vuelven la formulación isotónica con la sangre del receptor pretendido o agentes de suspensión o espesantes.

Los ejemplos de portadores acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones

farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares) y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales tales como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Puede mantenerse una fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

Estas composiciones pueden contener también coadyuvantes tales como conservantes, agentes humidificantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos sobre los compuestos en cuestión puede asegurarse mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. Puede ser deseable incluir también agentes isotónicos tales como azúcares, cloruro de sodio y similares en las composiciones. Además, puede ocasionarse la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable mediante la inclusión de agentes que retardan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, para prolongar el efecto de un fármaco, es deseable retrasar la absorción del fármaco de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede lograrse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tenga una baja hidrosolubilidad. La tasa de absorción del fármaco depende entonces de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Como alternativa, se logra la absorción retardada de una forma de fármaco administrada por vía parenteral disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

Las formas de liberación prolongada inyectables se confeccionan formando matrices microencapsuladas de los compuestos en cuestión en polímero biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo del cociente de fármaco a polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la tasa de liberación de fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones de liberación prolongada inyectables se preparan también atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con el tejido corporal. Las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación unitaria de la presente invención en forma de comprimidos de acción prolongada pueden comprender comprimidos por compresión formulados para liberar la sustancia farmacológica de manera que proporcione medicación durante un periodo de tiempo. Hay una serie de tipos de comprimido, que incluyen comprimidos de acción retardada, en que se evita la liberación de la sustancia farmacológica durante un periodo de tiempo después de la administración o hasta que existan ciertas condiciones fisiológicas. Pueden formarse comprimidos de acción repetida que liberan periódicamente una dosis completa de la sustancia farmacológica a los fluidos gastrointestinales. Pueden formarse también comprimidos de liberación mantenida que liberan continuamente incrementos de la sustancia farmacológica contenida a los fluidos gastrointestinales.

Los compuestos de la invención pueden administrarse también por medios de liberación controlada o por dispositivos de suministro que son bien conocidos por los especialistas en la materia. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, aquellos descritos en las patentes de EE.UU. n° 3.845.770, 3.916.899, 3.536.809, 3.598.123 y 4.008.719, 5.674.533, 5.059.595, 5.591.767, 5.120.548, 5.073.543, 5.639.476, 5.354.556 y 5.733.566. Dichas formas de dosificación pueden usarse para proporcionar la liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Pueden seleccionarse fácilmente formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los especialistas en la materia, incluyendo aquellas descritas en la presente memoria, para uso con los compuestos de esta invención. La invención engloba por tanto formas de dosificación unitaria únicas adecuadas para administración oral tales como, pero sin limitación, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gelatina y comprimidos oblongos que están adaptados para liberación controlada.

Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen un objetivo común de mejorar la terapia farmacológica frente a la conseguida por sus contrapartidas no controladas. Idealmente, el uso de una preparación de liberación controlada diseñada óptimamente en el tratamiento médico se caracteriza por emplear el mínimo de sustancia farmacológica para curar o controlar la afección en un periodo mínimo de tiempo. Las ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen la actividad prolongada del fármaco, la frecuencia de dosificación reducida y el cumplimiento aumentado del paciente. Además, las formulaciones de liberación controlada pueden usarse para afectar al tiempo de inicio de la acción u otras características, tales como los niveles sanguíneos del fármaco, y pueden por tanto afectar a la aparición de efectos secundarios (p.ej. adversos).

La mayoría de formulaciones de liberación controlada se diseñan para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que produce rápidamente el efecto terapéutico deseado, y para liberar gradual y continuamente otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un periodo prolongado de tiempo. Para mantener este nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco debe liberarse de la forma de dosificación a una tasa que reemplace la cantidad de fármaco que se está metabolizando y excretando del cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo puede estimularse mediante diversas condiciones incluyendo, pero sin limitación, pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

Los compuestos de la presente invención pueden formularse también como formas de dosificación transdérmica, tópica y mucosa, incluyendo dichas formas, pero sin limitación, soluciones oftálmicas, pulverizadores, aerosoles, cremas, lociones, pomadas, geles, soluciones, emulsiones, suspensiones u otras formas conocidas por el especialista en la materia. Véase, p.ej., "Remington's Pharmaceutical Sciences", 16ª y 18ª eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 y 1990); e "Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms", 4ª ed., Lea & Febiger, Filadelfia (1985). Las formas de dosificación transdérmica incluyen parches "de tipo liberación prolongada" o "de tipo matriz", que pueden aplicarse a la piel y llevarse durante un periodo específico de tiempo para permitir la penetración de una cantidad deseada de ingredientes activos.

Los excipientes (p.ej., portadores y diluyentes) y otros materiales adecuados que pueden usarse para proporcionar formas de dosificación transdérmica, tópica y mucosa englobadas por esta invención son bien conocidos por los especialistas en las técnicas farmacéuticas, y dependen del tejido particular al que se aplicará una composición farmacéutica o forma de dosificación dada.

Dependiendo del tejido específico para tratar, pueden usarse componentes adicionales antes de, junto con o después del tratamiento con los ingredientes activos de la invención. Por ejemplo, pueden usarse potenciadores de la penetración para ayudar a suministrar los ingredientes activos al tejido.

Puede ajustarse también el pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación, o del tejido al que se aplica la composición farmacéutica o forma de dosificación, para mejorar el suministro de uno o más ingredientes activos. De forma similar, puede ajustarse la polaridad de un portador disolvente, su fuerza iónica o tonicidad para mejorar el suministro. Pueden añadirse compuestos tales como estearatos a composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar ventajosamente la hidrofilia o lipofilia de uno o más ingredientes activos de modo que mejore el suministro. A este respecto, los estearatos pueden servir como vehículo lipídico para la formulación, como agentes agente emulsionante o tensioactivo y como agente potenciador del suministro o potenciador de la penetración. Pueden usarse diferentes sales, hidratos o solvatos de los ingredientes activos para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

Cuando se administran los compuestos de la presente invención como productos farmacéuticos a seres humanos y animales, pueden procurarse como tal o en forma de una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, de 0,1 a 99,5 % de ingrediente activo en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

Las preparaciones de la presente invención pueden procurarse por vía oral y parenteral. Se procuran por supuesto en formas adecuadas para cada vía de administración. Por ejemplo, se administran en forma de comprimidos o cápsula, por inyección y mediante administración intravenosa. En una realización, se prefieren las administraciones orales.

Las frases "administración parenteral" y "administrado por vía parenteral", como se usan en la presente memoria, significan modos de administración distintos de la administración entérica y tópica, habitualmente mediante inyección, e incluyen, sin limitación, inyección intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal e infusión.

El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores incluyendo la actividad del compuesto particular de la presente invención empleado, o el éster, sal o amida del mismo, la vía de administración, el momento de administración, la tasa de excreción o metabolismo del compuesto particular que se está empleando, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con el compuesto particular empleado, la edad, sexo, peso, condición, salud general e historial médico previo del paciente que se está tratando y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

Un médico o veterinario especialista en la materia puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz de la composición farmacéutica requerida. Por ejemplo, el médico o veterinario podría empezar con dosis de los compuestos de la invención empleados en la composición farmacéutica a niveles menores que los necesarios para conseguir el efecto terapéutico deseado y aumentar gradualmente la dosificación hasta conseguir el efecto deseado.

La presente divulgación proporciona también una forma de dosificación unitaria de un compuesto de la invención. En general, la forma de dosificación unitaria incluye el compuesto y un portador, diluyente, excipiente, etc. farmacéuticamente aceptable, tales como aquellos expuestos en la presente memoria o conocidos de otro modo en la materia. En una realización ejemplar, la formulación de dosificación unitaria incluye de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 7000 mg de un compuesto de la invención. En diversas realizaciones, la formulación de dosificación unitaria incluye de 2,5 mg a aproximadamente 500 mg, o de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 50 mg de un compuesto de la invención. En diversas realizaciones, la dosificación unitaria incluye una dosis suficiente para proporcionar actividad antidepresiva en el sujeto al que se administra la formulación de dosificación unitaria. En diversas realizaciones, la dosificación unitaria proporciona suficiente compuesto activo para proporcionar actividad antidepresiva en el sujeto al que se administra cuando se administra por vía oral la dosificación unitaria.

IV. Procedimientos

A. General

La presente divulgación proporciona también procedimientos de uso de los compuestos de la invención, que se exponen con más detalle a continuación en la presente memoria. Los términos “tratamiento” o “tratar” se pretende que engloben terapia, prevención (profilaxis), prevención de recaídas y mejora de síntomas agudos. Obsérvese que “tratar” hace referencia tanto a la mejora de síntomas como a la resolución de la afección subyacente. En muchas afecciones, la administración de un compuesto o composición de la invención puede no actuar directamente sobre el estado patológico, sino en lugar de ello sobre algún síntoma dañino, y la mejora de ese síntoma conduce a una mejora general y deseable del estado patológico.

El paciente que recibe este tratamiento es cualquier animal necesitado, incluyendo primates, en particular seres humanos y otros mamíferos tales como equinos, bovinos, porcinos y ovinos, así como aves de corral y mascotas en general.

En general, la dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será aquella cantidad del compuesto que es la menor dosis eficaz para producir un efecto terapéutico. Dicha dosis eficaz dependerá generalmente de los factores descritos anteriormente. Generalmente, las dosis intravenosas, intracerebroventriculares y subcutáneas de los compuestos de esta invención para un paciente oscilarán de aproximadamente 0,005 mg por kilogramo a aproximadamente 5 mg por kilogramo de peso corporal al día.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse junto con otros agentes farmacéuticos, por ejemplo agentes antimicrobianos tales como penicilinas, cefalosporinas, aminoglicósidos y glicopéptidos y otros agentes psicoactivos. La terapia conjunta incluye por tanto la administración secuencial, simultánea y separada del compuesto activo de modo que los efectos terapéuticos del primer agente administrado no hayan desaparecido totalmente cuando se administra el agente posterior.

B. Unión a transportador de monoamina

En otro aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento de unión de un compuesto de la invención a un transportador de monoamina. El procedimiento incluye poner en contacto el transportador de monoamina y un compuesto de la invención.

En aún otro aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento de inhibición de la unión de un ligando de transportador de monoamina a un transportador de monoamina (tal como un transportador de serotonina, transportador de dopamina y transportador de norepinefrina). El procedimiento incluye poner en contacto el transportador de monoamina y un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, el ligando de transportador de monoamina es una monoamina endógena, tal como serotonina, dopamina o norepinefrina. En otra realización ejemplar, el ligando es una molécula de fármaco u otra molécula pequeña conocida por tener afinidad de unión por un transportador de monoamina. En otra realización ejemplar, el ligando de transportador de monoamina es un compuesto marcado radiactivamente conocido por unirse al transportador de monoamina.

En una realización ejemplar, se muestra la inhibición de la unión de ligando usando un ensayo de unión *ex vivo* tal como los descritos en la presente memoria a continuación en el Ejemplo 7. En una realización ejemplar, el compuesto de la invención inhibe la unión media entre aproximadamente un 1 y aproximadamente un 100 %, preferiblemente entre aproximadamente un 10 y aproximadamente un 100 %, más preferiblemente entre aproximadamente un 20 y aproximadamente un 90 % cuando se compara con vehículo. La inhibición de la unión media es preferiblemente dependiente de la dosis.

C. Inhibición de la actividad transportadora de monoamina

En aún otro aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento de modulación (p.ej., inhibición o aumento) de la actividad de al menos un transportador de monoamina, tal como transportador de serotonina, transportador de dopamina y transportador de norepinefrina. El procedimiento incluye poner en contacto el transportador de monoamina y un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, se pone en contacto el transportador de monoamina con un compuesto de la invención administrando a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención, p.ej., un compuesto según la fórmula (I), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización preferida, el sujeto es un ser humano. En otra realización ejemplar, el transportador de monoamina es un transportador de dopamina (DAT), transportador de serotonina (SERT) o transportador de norepinefrina (NET). En otra realización ejemplar, el compuesto de la invención inhibe la actividad de al menos dos transportadores de monoamina diferentes. La inhibición de la actividad transportadora de monoamina puede medirse usando ensayos conocidos en la materia. Los formatos de ensayo ejemplares incluyen ensayos de captación funcional *in vitro*. En una realización ejemplar, el ensayo de captación funcional utiliza una línea celular apropiada que expresa el transportador de monoamina deseado. En otra realización ejemplar, el ensayo de captación funcional utiliza sinaptosomas aislados de tejido de cerebro de un organismo apropiado. Como alternativa, puede valorarse la inhibición de la actividad transportadora de monoamina usando experimentos de unión a receptor conocidos en la materia, p.ej., utilizando preparaciones de membrana apropiadas. Otro ensayo implica el tratamiento de un sujeto de ensayo (p.ej. una rata) con un compuesto de la invención así como un compuesto de referencia, seguido del aislamiento del tejido cerebral y el análisis *ex vivo* de la ocupación del

receptor, como se describe en la presente memoria.

D. Inhibición de la captación de monoamina

En aún otro aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento de inhibición de la captación de al menos una monoamina (p.ej., dopamina, serotonina, norepinefrina) por una célula. El procedimiento incluye poner en contacto la célula con un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, la célula es una célula cerebral tal como una neurona o célula glial. En un ejemplo, aparece inhibición de la captación de monoamina *in vivo*. En un organismo, aparece captación neuronal (también denominada recaptación) de una monoamina tal como dopamina o serotonina, por ejemplo, de la hendidura sináptica. Por tanto, en una realización, la célula neuronal está en contacto con una hendidura sináptica de un mamífero. En otra realización ejemplar, aparece inhibición de la captación de monoamina *in vitro*. En esos procedimientos, la célula puede ser una célula cerebral tal como una célula neuronal o un tipo celular que expresa un transportador de monoamina recombinante.

En una realización, el compuesto inhibe la captación de al menos dos monoaminas diferentes. Esto puede mostrarse, por ejemplo, efectuando diversos ensayos de captación funcional *in vitro* utilizando un tipo celular que expresa simultáneamente múltiples transportadores de monoamina diferentes (tales como sinaptosomas aislados), o puede mostrarse usando dos tipos celulares diferentes que expresa cada uno un transportador de monoamina diferente, tal como un transportador de dopamina recombinante, junto con una monoamina marcada apropiada. Se demuestra la inhibición de la captación de monoamina cuando el inhibidor (p.ej., un compuesto de la invención) tiene una CI_{50} de entre aproximadamente 0,1 nM y aproximadamente 10 μ M, preferiblemente entre aproximadamente 1 nM y aproximadamente 1 μ M, más preferiblemente entre aproximadamente 1 nM y aproximadamente 500 nM, y aún más preferiblemente entre aproximadamente 1 nM y aproximadamente 100 nM en un ensayo de captación de monoamina funcional, tal como aquellos descritos en la presente memoria a continuación.

E. Tratamiento de trastornos del SNC

En otro aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento de tratamiento de la depresión mediante la inhibición de la actividad de al menos un transportador de monoamina. El procedimiento incluye administrar a un sujeto mamífero un compuesto de la invención. En una realización ejemplar, el sujeto mamífero es un ser humano. En otra realización ejemplar, el compuesto de la invención inhibe la actividad de al menos dos transportadores de monoamina diferentes. Por ejemplo, el compuesto de la invención inhibe la actividad de al menos dos de transportador de serotonina, transportador de dopamina y transportador de norepinefrina. Puede mostrarse la inhibición de la actividad del transportador de monoamina mediante ensayos de captación de monoamina funcional como se describen en la presente memoria a continuación. Puede mostrarse la demostración de la actividad antidepresiva de un compuesto de la invención utilizando un modelo animal apropiado de depresión tal como la prueba de nado forzado en rata, la prueba de suspensión de la cola de ratón y los análisis de actividad locomotora en rata. La prueba de nado forzado en rata es también adecuada para el análisis de compuestos que tienen actividades contra más de un transportador de monoamina (actividad transportadora de monoamina mixta). Por ejemplo, un aumento de la actividad de nado es indicativo de inhibición de la recaptación de serotonina, mientras que un aumento de la actividad de escalada es indicativo de la inhibición de la recaptación de norepinefrina. En una realización preferida, los compuestos de la invención son activos en al menos un modelo animal, que puede usarse para medir actividades de tipo antidepresivo, por ejemplo aquellos que valoran la inmovilidad. En una realización ejemplar, los compuestos de la invención son activos cuando inhiben la inmovilidad media entre aproximadamente un 5 % y aproximadamente un 90 %, preferiblemente entre aproximadamente un 10 % y aproximadamente un 70 % y más preferiblemente entre aproximadamente un 10 % y aproximadamente un 50 % en al menos un modelo animal cuando se comparan con vehículo.

En aún otro aspecto, la divulgación proporciona un procedimiento de actuación de un efecto de tipo antidepresivo. Los procedimientos incluyen administrar a un sujeto mamífero necesitado de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o composición de la invención, p.ej., un compuesto según la Fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Los efectos similares de tipo antidepresivo pueden medirse usando un modelo animal de enfermedad tales como los descritos en la presente memoria.

En un aspecto adicional, la divulgación proporciona un procedimiento de tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central. El procedimiento incluye administrar a un sujeto necesitado de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición o compuesto de la invención, p.ej., un compuesto según la Fórmula (I) o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. En una realización preferida, el sujeto es un ser humano.

En otra realización, el trastorno del sistema nervioso central es un miembro seleccionado del grupo consistente en depresión (p.ej., trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, trastorno unipolar, distimia y trastorno afectivo estacional), déficit cognitivos, fibromialgia, dolor (p.ej., dolor neuropático), trastornos relacionados con el sueño (p.ej., apnea del sueño, insomnio, narcolepsia, cataplejía) incluyendo aquellos trastornos del sueño que están producidos por afecciones psiquiátricas, síndrome de fatiga crónica, trastorno de déficit de atención (TDA), trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), síndrome de las piernas inquietas, esquizofrenia, angustias (p.ej., trastorno de angustia general, trastorno de angustia social, trastorno de pánico), trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno afectivo estacional (TAE), disforia premenstrual, síntomas vasomotores

postmenopáusicos (p.ej., sofocos, sudores nocturnos) y enfermedades neurodegenerativas (p.ej., enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y esclerosis lateral amiotrófica), afecciones maníacas, trastorno distímico y trastorno ciclotímico. En una realización preferida, el trastorno del SNC es depresión, tal como trastorno depresivo mayor. En una realización ejemplar, los compuestos de la invención son útiles para tratar dos afecciones/trastornos que son comórbidos, tales como déficit cognitivo y depresión.

Los trastornos del sistema nervioso central incluyen trastornos de la función cerebral incluyendo, sin limitación, demencia senil, demencia de tipo Alzheimer, cognición, pérdida de memoria, amnesia/síndrome amnésico, epilepsia, alteraciones de la consciencia, coma, reducción de la atención, trastornos del habla, síndrome de Lennox, autismo y síndrome hipercinético.

El dolor neuropático incluye, sin limitación, neuralgia postherpética (o postherpes), distrofia simpática refleja/causalgia o traumatismo nervioso, dolor del miembro fantasma, síndrome del túnel carpiano y neuropatía periférica (tal como neuropatía diabética o neuropatía que surge por el uso crónico de alcohol).

Otras enfermedades y afecciones ejemplares que pueden tratarse usando los procedimientos de la invención incluyen obesidad; jaqueca o dolor de cabeza de jaqueca; incontinencia urinaria incluyendo, sin limitación, evacuación involuntaria de orina, goteo o fuga de orina, incontinencia urinaria por estrés (IUE), incontinencia con tenesmo, incontinencia urinaria de esfuerzo, incontinencia refleja, incontinencia pasiva e incontinencia por rebosamiento; así como disfunción sexual, en hombres o mujeres, incluyendo sin limitación disfunción sexual causada por factores psicológicos y/o fisiológicos, disfunción eréctil, eyaculación prematura, sequedad vaginal, carencia de excitación sexual, incapacidad de obtener el orgasmo y disfunción psicosexual incluyendo, sin limitación, deseo sexual inhibido, excitación sexual inhibida, orgasmo femenino inhibido, orgasmo masculino inhibido, dispareunia funcional, vaginismo funcional y disfunción psicosexual atípica.

Se evaluaron compuestos seleccionados de la invención en la prueba de suspensión de la cola de ratón y de actividad locomotora, que mostraron que los compuestos ensayados exhibían un perfil de tipo antidepresivo (concretamente, un tiempo de inmovilidad significativamente reducido). A dosis activas en la prueba de suspensión de la cola, no se observó ningún cambio ni reducción de la actividad motora de valor de referencia, indicando que la actividad de tipo antidepresivo no era debida a un efecto estimulante general.

Se evaluaron también compuestos seleccionados de la invención en las pruebas de nado forzado en rata y de actividad locomotora. La reducción de la inmovilidad producida por estos compuestos parecía ser debida a aumentos en los comportamientos de nado y escalada indicativos de actividad transportadora mixta (concretamente perfiles de ISRN). En conclusión, los compuestos ensayados de la invención exhibían un perfil antidepresivo en al menos tres modelos animales, la prueba de suspensión de la cola de ratón y la prueba de actividad locomotora en rata, así como la prueba de nado forzado en rata.

Se proporcionan los siguientes ejemplos para ilustrar realizaciones seleccionadas de la invención y no han de considerarse como limitantes de su alcance.

EJEMPLOS

1. Procedimientos generales

En los ejemplos siguientes, se usaron los siguientes procedimientos experimentales generales, a menos que se observe otra cosa. Se usaron todos los reactivos comerciales sin purificación adicional. Se efectuaron las reacciones anhidras en material de vidrio secado a la llama bajo atmósfera de N₂. Se registraron los espectros de RMN en un espectrómetro Varian 400 MHz en deuterocloroformo o metanol-d⁴ con trimetilsilano (TMS) como referencia interna. Se efectuó la cromatografía en columna de gel de sílice usando un sistema ISCO Combiflash con detección a 254 nm o usando cartuchos de gel de sílice de fase normal ISCO.

HPLC analítica

Se efectuó la HPLC analítica en una bomba Hewlett Packard Series 1100 conectada con una columna Agilent Zorbax RX-C18 5 µm de 4,6 X 250 mm, con detección en un detector UV/Vis Hewlett Packard Series 1100 que monitoriza a 214 y 254 nm. Caudal típico=1 ml/min. Se usaron tres columnas de HPLC diferentes y diversos protocolos de elución. Por ejemplo, (1) columna Agilent Zorbax RX-C18 5 µm de 4,6 X 250 mm procesada en gradiente lineal. Disolvente A = H₂O con 0,05 % de TFA, disolvente B = MeCN con 0,05 % de TFA. A tiempo 0 min = 5 % de disolvente B, a tiempo 4 min= 40 % de disolvente B, a tiempo 8 min= 100 % de disolvente B, a 12 min= 5 % de disolvente B, a 20 min= 5 % de disolvente B; (2) columna Phenomenex 3µ C18 procesada con un gradiente de 3 min de 5→100 % de B (acetonitrilo/0,1 % de ácido fórmico) y disolvente A (agua con 0,1 % de ácido fórmico); (3) columna Phenomenex 5µ C18 procesada con un gradiente de 5 min de 5→100% de B con disolvente B (acetonitrilo/0,1 % de ácido fórmico) y disolvente A (agua/0,1 % de ácido fórmico).

Purificación por HPLC en fase inversa

Se efectuó la HPLC en fase inversa en un sistema Gilson usando una columna Phenomenex 5µ C18 (50 X 21,2

mm). El procedimiento de separación estándar era: 10 minutos de gradiente de 10→100 % de B (acetonitrilo/0,1 % de ácido fórmico) en disolvente A (agua/0,1 % de ácido fórmico). Se disolvieron típicamente las muestras brutas en MeOH. Se concentraron las fracciones por Genovac (centrifugación a baja presión).

CG-EM

- 5 Se efectuó la cromatografía de gases en un sistema de CG Hewlett Packard 6890 Series con una columna HP1 (30 m, grosor de película de 0,15 μ m) acoplado con un detector selectivo de masas Hewlett Packard 5973 Series. Se usó el siguiente gradiente de temperatura lineal: 100 °C durante 5 minutos y entonces 20 °C/min hasta 320 °C. Mantener a 320 °C durante 10 minutos.

CLEM

- 10 Se efectuó la CLEM en un sistema Agilent 1100 Series conectado con una CL Micromass Platform. Se usaron la siguiente columna y gradiente: columna: Luna C18(2), 3 μ m de tamaño de partícula, 30 x 2,0 μ m de dimensiones de columna. Caudal= 0,5 ml/min, disolvente A= NH₄Ac 0,1 M en 95 % de H₂O y 5 % de MeOH, pH 6,0, disolvente B= NH₄Ac 0,1 M en MeOH. Gradiente lineal con 6 entradas: a tiempo 0 min= 100 % de disolvente A, a tiempo 10 min= 100 % de disolvente B, a tiempo 12 min= 100 % de disolvente B, a tiempo 12 min y 10 s= 100 % de disolvente A, a tiempo 14 min= 100 % de disolvente A, a tiempo 14 min y 20 s= 100 % de disolvente A.

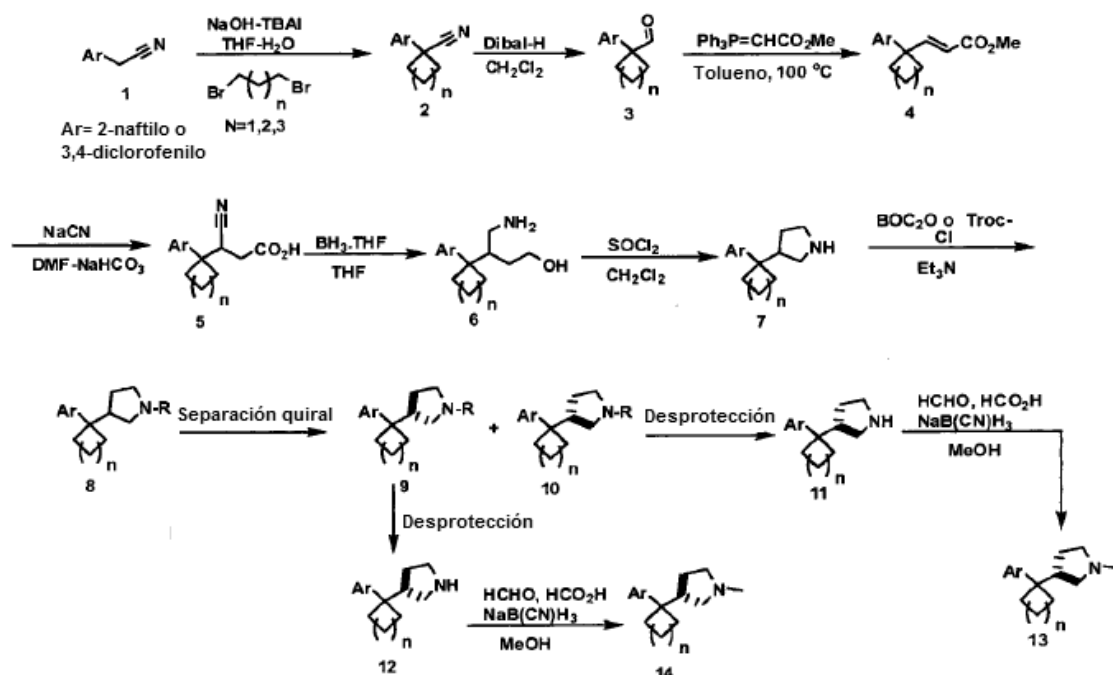
Recristalización por microondas (μ W)

- Se cargó la sal bruta (p.ej., sal HCl) en un recipiente de microondas con una barra de agitación. Se añadió el disolvente de recristalización y se calentó el recipiente a la temperatura diana durante un tiempo dado. Se enfrió el recipiente a 50 °C en el reactor, se retiró entonces y se dejó enfriar lentamente a TA. Se recristalizaron típicamente las *N,N*-dimetilaminas en AcOEt o AcOEt:CH₃CN (2:1). Se recristalaron típicamente las *N*-Me o aminas primarias en CH₃CN. Se agitó la mezcla a 25 °C durante 18 h. Se enfrió la mezcla a 15 °C y se inactivó con NH₄Cl ac. sat. (100 ml). Se repartió la mezcla resultante entre H₂O (1,2 l) y *tert*-butilmetiléter (MTBE) (300 ml). Se extrajo adicionalmente la fase acuosa con MTBE (200 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con salmuera (200 ml), se secaron sobre MgSO₄ (5 g) y se evaporaron por centrifugación a vacío hasta un aceite. Se sometió a cromatografía el aceite en una columna de gel de sílice (1,0 kg) empaquetada y se eluyó con hexanos-AcOEt (4:1) (8,0 l). Se combinaron las fracciones apropiadas como se determina por TLC y se evaporaron por centrifugación a vacío hasta un aceite, que solidificó cuando se bombeó, dando 27,4 g (97,0 %) de producto purificado. Se prepararon esta forma un total de 240,2 g de producto adecuado para transformación adicional.

EJEMPLO 1

- 30 Procedimiento genérico: Síntesis de cicloalquilpiridina

Esquema 1



A: Ciclación

Se añadieron TBAI (yoduro de tetrabutilamonio, 2,0 g) y dibromoalcano (60 mmol) a una solución de **1** (50 mmol) en THF (200 ml)-NaOH (al 50 %, 100 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 12 h antes de concentrar. Se extrajo el producto con dietiléter (200 ml x 3). Se secaron los extractos combinados y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo, gradiente: 0/100 a 50/50), dando el producto deseado (~ 85-95 %).

B: Reducción y reacción de Wittig:

Se añadió Dibal-H (1,0 M en hexano, 48 ml, 48 mmol) a una solución de **2** (40 mmol) en CH₂Cl₂ (250 ml) a -78 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 20 min antes de inactivar con MeOH (40 ml) y HCl (6 N, 200 ml). Se extrajo el producto con dietiléter (200 ml x 2). Se secaron los extractos combinados y se concentraron. Se usó el residuo en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Se añadió reactivo de Wittig (60 mmol) a una solución del residuo de la reacción anterior en tolueno (250 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 7 h antes de concentrar. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo, gradiente: 0/100 a 60/40), dando el producto deseado **4** (~ 90 % para las dos etapas).

C: Adición de cianuro de sodio:

Se añadió NaCN (120 mmol) a una solución de **4** (30 mmol) en DMF (150 ml) y NaHCO₃ (saturado, 10 ml) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 16 h antes de concentrar. Se acidificó el residuo resultante con HCl (4 N, 150 ml). Se extrajo el producto con CH₂Cl₂ (200 ml x 3). Se secaron los extractos combinados y se concentraron. Se usó el residuo resultante en la siguiente etapa sin purificación adicional.

D: Reducción con borano

Se añadió BH₃·THF (1,0 M en THF, 200 ml, 200 mmol) a temperatura ambiente a una solución del residuo de la reacción anterior en THF (150 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 14 h antes de concentrar. Se inactivó el residuo resultante con MeOH (100 ml). Se concentró la mezcla resultante y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/MeOH/NH₃, gradiente: 100/0/2 a 70/30/5), dando el producto deseado **6** (~79 % para las dos etapas).

F: Ciclación de aminoalcohol:

Se añadió lentamente SOCl₂ (20 mmol) a 0 °C a una solución de **6** (10 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h antes de concentrar. Se disolvió el residuo en CH₂Cl₂ (100 ml) y se lavó con solución de NaOH (6 N, 10 ml). Se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (100 ml x 2). Se secaron los extractos combinados y se concentraron. Se usó el residuo en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Procedimiento genérico F para separación quiral:

F: Protección de amina con grupo Boc y purificación (para Ar= naftilo, n= 1, 2, 3; Ar= 3,4-diclorofenilo, n=2, 3):

Se añadieron Et₃N (12 mmol) y (BOC)₂O (10 mmol) a una solución de **7** (8 mmol) de la reacción anterior en CH₂Cl₂ (30 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente antes de inactivar con NH₄Cl (saturado, 100 ml). Se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (50 ml x 2). Se secaron los extractos combinados y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo, gradiente: 100/0 a 50/50), dando el producto deseado **8** (~86 %).

Se separaron los dos enantiómeros de **8** por columna quiral; las condiciones para estos y otros compuestos de la invención se resumen en la siguiente tabla. El Esquema 2 muestra una separación representativa de dos enantiómeros y la posterior desprotección de los enantiómeros purificados. Los números de compuesto en esta tabla y a lo largo de los ejemplos hacen referencia a la Tabla 1, *supra*.

Condiciones de separación

Compuestos	Columna quiral	Eluyente	Enantiómeros
Ar= 3,4-diclorofenilo n= 3	RO1	iPrOH/heptano/DEA= 10:90:0,1	<u>1</u> (primer pico) <u>2</u> (segundo pico)
Ar= 3,4-diclorofenilo n= 2	AD	Hexano/iPrOH/DEA= 93:7:0,1	<u>5</u> (primer pico) <u>6</u> (segundo pico)
Ar= 2-naftilo n= 3	AD	Hexano/iPrOH/DEA= 95:5:0,1	<u>9</u> (primer pico) <u>10</u> (segundo pico)
Ar= 2-naftilo n= 2	AD	Hexano/iPrOH/DEA= 90:10:0,1	<u>11</u> (primer pico) <u>12</u> (segundo pico)
Ar= 2-naftilo n= 1	RO1	Hexano/iPrOH/DEA= 90:10:0,1	<u>13</u> (primer pico) <u>14</u> (segundo pico)

G: Desprotección del grupo Boc:

Se añadió TFA (3 ml) a una solución del N-Boc-enantiómero (4 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 20 min antes de concentrar. Se purificó el residuo por cromatografía en columna en fase inversa, dando los enantiómeros puros.

H: Protección de amina con el grupo Troc y purificación (para Ar=3,4-diclorofenilo, n=1, R=Troc)

Se añadieron Et₃N (12 mmol) y TrocCl (10 mmol) a una solución de **7** (8 mmol) de la reacción anterior en CH₂Cl₂ (30 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a temperatura ambiente antes de inactivar con NH₄Cl (saturado, 100 ml). Se separó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con CH₂Cl₂ (50 ml x 2). Se secaron los extractos combinados y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano/acetato de etilo, gradiente: 100/0 a 50/50), dando el producto deseado **8** (~90 %).

Se separó el **8** bruto por columna quiral (eluyente: hexano/iPrOH/DEA=93/7/0,1), dando dos enantiómeros (el primer pico es 8 protegido con N-Troc, el segundo pico es 7 protegido con N-Troc).

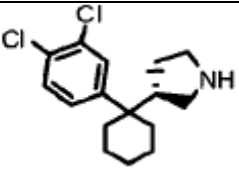
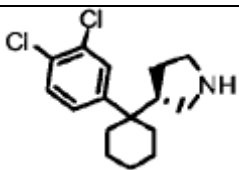
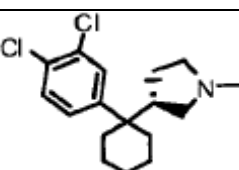
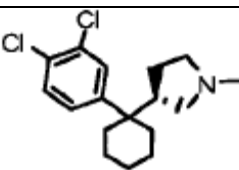
I: Desprotección del grupo N-Troc:

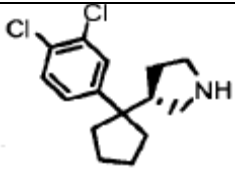
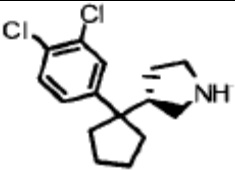
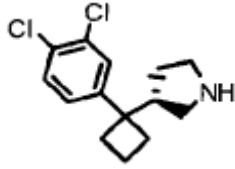
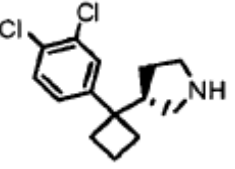
Se añadieron NH₄Cl (saturado, 2 ml) y Zn en polvo (12 mmol) a una solución del N-Troc-enantiómero (4 mmol) en THF (10 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h antes de filtrar el sólido. Se concentró el filtrado. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna en fase inversa, dando los enantiómeros puros.

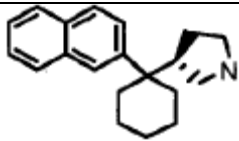
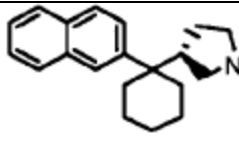
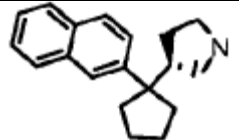
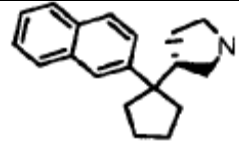
J: Aminación reductiva:

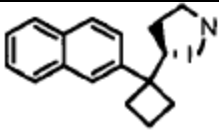
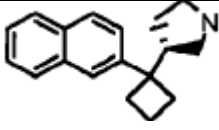
Se añadieron HCHO (al 37 % en agua, 2 ml), HCO₂H (0,5 ml) y NaB(CN)H₃ (6 mmol) a una solución de la amina **11** o **12** (3 mmol) en MeOH (6 ml). Se agitó la reacción durante aproximadamente 30 min antes de concentrar. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna en fase inversa (CH₃CN/H₂O, gradiente de 10 a 100 % de CH₃CN en 10 min), dando **13** o **14** puro (~80 %).

Tabla 2. Compuestos

Nº de comp.	Estructura	Procedimientos genéricos	Datos
<u>1</u>		A B C D E F G	RMN- ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,53 (m, 2H), 7,33 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,73 (t, <i>J</i> = 11,6 Hz, 1H), 2,42-2,28 (m, 3H), 1,93-1,88 (m, 1H), 1,62-1,59 (m, 6H), 1,32-1,21 (m, 3H); RMN- ¹³ C (100 MHz, CD ₃ OD) δ 143,19, 132,45, 130,46, 130,33, 130,11, 128,25, 50,28, 45,46, 44,86, 44,58, 33,80, 33,64, 26,21, 24,96, 21,92; ESI MS+1 <i>m/z</i> 299.
<u>2</u>		A B C D E F G	RMN- ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,53 (m, 2H), 7,33 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 3,24 (m, 1H), 3,16 (m, 2H), 2,73 (t, <i>J</i> = 11,6 Hz, 1H), 2,42-2,28 (m, 3H), 1,93-1,88 (m, 1H), 1,62-1,59 (m, 6H), 1,32-1,21 (m, 3H); RMN- ¹³ C (100 MHz, CD ₃ OD) δ 143,19, 132,45, 130,46, 130,33, 130,11, 128,25, 50,28, 45,46, 44,86, 44,58, 33,80, 33,64, 26,21, 24,96, 21,92; ESI MS+1 <i>m/z</i> 299.
<u>3</u>		A B C D E F G J	RMN- ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,48 (d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,30 (dd, <i>J</i> = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 2,7-2,64 (m, 1H), 2,56 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 2,34-2,27 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,24-2,18 (m, 2H), 2,18-2,13 (m, 1H), 1,70-1,50 (m, 1H), 1,38-1,10 (m, 4H); RMN- ¹³ C (100 MHz, CD ₃ OD) δ 144,97, 138,85, 132,04, 130,23, 130,08, 128,16, 56,55, 55,61, 50,82, 43,34, 41,33, 33,44, 32,95, 26,45, 25,45, 22,03; ESI MS+1 <i>m/z</i> 312.
<u>4</u>		A B C D E F G J	RMN- ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,48 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,47 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,30 (dd, <i>J</i> = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 2,7-2,64 (m, 1H), 2,56 (t, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 2,34-2,27 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,24-2,18 (m, 2H), 2,18-2,13 (m, 1H), 1,70-1,50 (m, 1H), 1,38-1,10 (m, 4H); RMN- ¹³ C (100 MHz, CD ₃ OD) δ 144,97, 138,85, 132,04, 130,23, 130,08, 128,16, 56,55, 55,61, 50,82, 43,34, 41,33, 33,44, 32,95, 26,45, 25,45, 22,03; ESI MS+1 <i>m/z</i> 312.

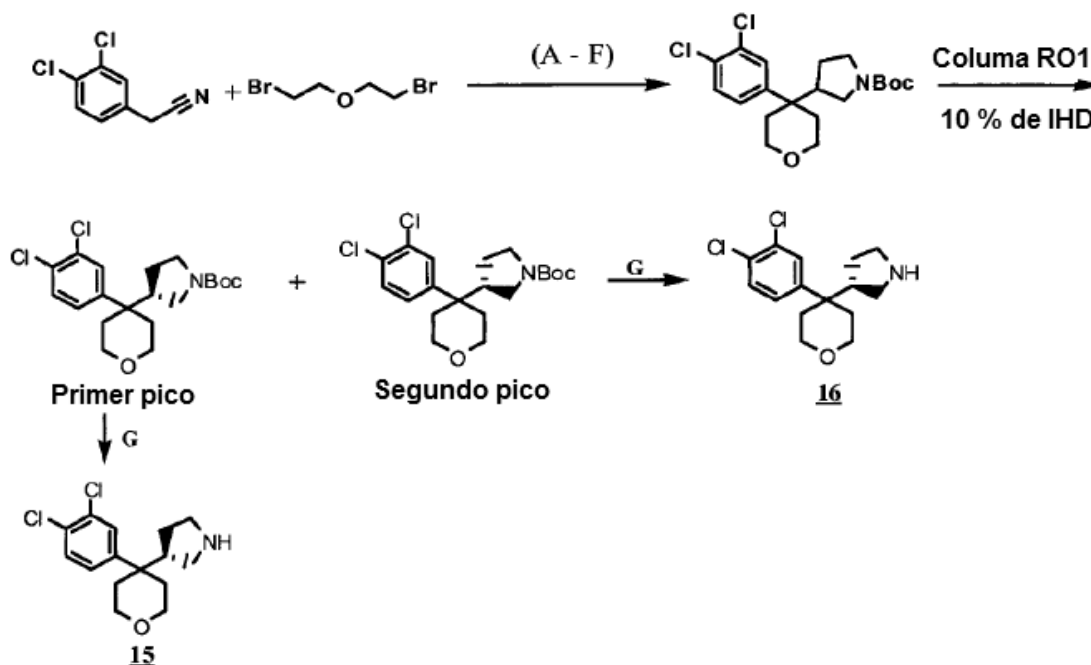
Nº de comp.	Estructura	Procedimientos genéricos	Datos
<u>5</u>		A B C D E F G	RMN- ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,52 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> =8,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 3,232-3,28 (m, 2H), 3,22-3,15 (m, 2H), 2,75-2,60 (m, 2H), 2,12-2,05 (m, 2H), 2,05-1,90 (m, 2H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,64-1,50 (m, 2H); RMN- ¹³ C (100 MHz, CD ₃ OD) δ 145,82, 132,07, 130,19, 129,82, 130,11, 127,77, 51,39, 47,22, 46,63, 45,09, 35,58, 26,40, 22,70, 22,64; ESI MS+1 <i>m/z</i> 284.
<u>6</u>		A B C D E F G	RMN- ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,52 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,48 (d, <i>J</i> = 8,4 Hz, 1H), 7,32 (dd, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 3,232-3,28 (m, 2H), 3,22-3,15 (m, 2H), 2,75-2,60 (m, 2H), 2,12-2,05 (m, 2H), 2,05-1,90 (m, 2H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,64-1,50 (m, 2H); RMN- ¹³ C (100 MHz, CD ₃ OD) δ 145,82, 132,07, 130,19, 129,82, 130,11, 127,77, 51,39, 47,22, 46,63, 45,09, 35,58, 26,40, 22,70, 22,64; ESI MS+1 <i>m/z</i> 284.
<u>7</u>		A B C D E H I	RMN- ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,47 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,12 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 3,30-3,19 (m, 3H), 2,85-2,71 (m, 2H), 2,39 (m, 4H), 2,08-1,89 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,70 (m, 1H); RMN- ¹³ C (100 MHz, CD ₃ OD) δ 148,94, 132,00, 130,25, 129,80, 128,59, 126,48, 47,63, 46,18, 46,13, 45,16, 31,09, 30,74, 26,01, 15,38; ESI MS+1 <i>m/z</i> 270.
<u>8</u>		A B C D E H I	RMN- ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,47 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,12 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 3,30-3,19 (m, 3H), 2,85-2,71 (m, 2H), 2,39 (m, 4H), 2,08-1,89 (m, 2H), 1,87 (m, 1H), 1,70 (m, 1H); RMN- ¹³ C (100 MHz, CD ₃ OD) δ 148,94, 132,00, 130,25, 129,80, 128,59, 126,48, 47,63, 46,18, 46,13, 45,16, 31,09, 30,74, 26,01, 15,38; ESI MS+1 <i>m/z</i> 272.

Nº de comp.	Estructura	Procedimientos genéricos	Datos
<u>9</u>		A B C D E F G	RMN- ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,92-7,81 (m, 4H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 3,28-3,20 (m, 1H), 3,18-3,02 (m, 2H), 2,86-2,78 (m, 1H), 2,60-2,40 (m, 3H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,72-1,50 (m, 5H), 1,40-1,28 (m, 2H); RMN- ¹³ C (100 MHz, CD ₃ OD) δ 138,81, 133,79, 132,24, 127,97, 127,88, 127,41, 127,14, 125,96, 125,84, 125,83, 50,69, 45,73, 44,98, 42,72, 34,55, 34,03, 26,38, 23,11, 22,11; ESI MS+1 <i>m/z</i> 279.
<u>10</u>		A B C D E F G	RMN- ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,92-7,81 (m, 4H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 3,28-3,20 (m, 1H), 3,18-3,02 (m, 2H), 2,86-2,78 (m, 1H), 2,60-2,40 (m, 3H), 2,04-1,94 (m, 1H), 1,72-1,50 (m, 5H), 1,40-1,28 (m, 2H); RMN- ¹³ C (100 MHz, CD ₃ OD) δ 138,81, 133,79, 132,24, 127,97, 127,88, 127,41, 127,14, 125,96, 125,84, 125,83, 50,69, 45,73, 44,98, 42,72, 34,55, 34,03, 26,38, 23,11, 22,11; ESI MS+1 <i>m/z</i> 279.
<u>11</u>		A B C D E F G	RMN- ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,91-7,70 (m, 4H), 7,51-7,41 (m, 3H), 7,50-7,40 (m, 2H), 5,0 (ancho, 1H), 3,32-3,24 (m, 1H), 3,14-3,02 (m, 2H), 2,82-2,64 (m, 2H), 2,24-2,14 (m, 2H), 2,00-1,88 (m, 3H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 3H); RMN- ¹³ C (100 MHz, CD ₃ OD) δ 141,82, 133,50, 132,39, 127,92, 127,81, 127,23, 126,21, 126,05, 125,78, 51,58, 46,89, 46,77, 36,17, 35,59, 22,87, 22,82; ESI MS+1 <i>m/z</i> 265.
<u>12</u>		A B C D E F G	RMN- ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,91-7,70 (m, 4H), 7,51-7,41 (m, 3H), 7,50-7,40 (m, 2H), 5,0 (ancho, 1H), 3,32-3,24 (m, 1H), 3,14-3,02 (m, 2H), 2,82-2,64 (m, 2H), 2,24-2,14 (m, 2H), 2,00-1,88 (m, 3H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,70-1,50 (m, 3H); RMN- ¹³ C (100 MHz, CD ₃ OD) δ 141,82, 133,50, 132,39, 127,92, 127,81, 127,23, 126,21, 126,05, 125,78, 51,58, 46,89, 46,77, 36,17, 35,59, 22,87, 22,82; ESI MS+1 <i>m/z</i> 265.

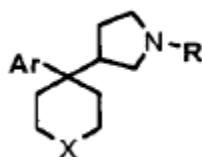
Nº de comp.	Estructura	Procedimientos genéricos	Datos
<u>13</u>		A B C D E F G	RMN- ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,84-7,80 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,32-7,29 (m, 1H), 4,90 (ancho, 1H), 3,30-3,28 (m, 1H), 3,16-3,13 (m, 2H), 2,87-2,86 (m, 2H), 2,60-2,52 (m, 2H), 2,46-2,41 (m, 2H), 2,15-2,06 (m, 2H), 1,96-1,90 (m, 1H), 1,90-1,71 (m, 1H); RMN- ¹³ C (100 MHz, CD ₃ OD) δ 144,69, 133,44, 132,27, 127,90, 127,63, 127,39, 126,12, 125,62, 124,80, 124,77, 47,80, 46,60; ESI MS+1 <i>m/z</i> 252.
<u>14</u>		A B C D E F G	RMN- ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,84-7,80 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,32-7,29 (m, 1H), 4,90 (ancho, 1H), 3,30-3,28 (m, 1H), 3,16-3,13 (m, 2H), 2,87-2,86 (m, 2H), 2,60-2,52 (m, 2H), 2,46-2,41 (m, 2H), 2,15-2,06 (m, 2H), 1,96-1,90 (m, 1H), 1,90-1,71 (m, 1H); RMN- ¹³ C (100 MHz, CD ₃ OD) δ 144,69, 133,44, 132,27, 127,90, 127,63, 127,39, 126,12, 125,62, 124,80, 124,77, 47,80, 46,60; ESI MS+1 <i>m/z</i> 252.

El Esquema 2 expone una ruta ejemplar para la síntesis de eterpirrolidinas cíclicas de la invención, p.ej. **15** y **16**.

Esquema 2

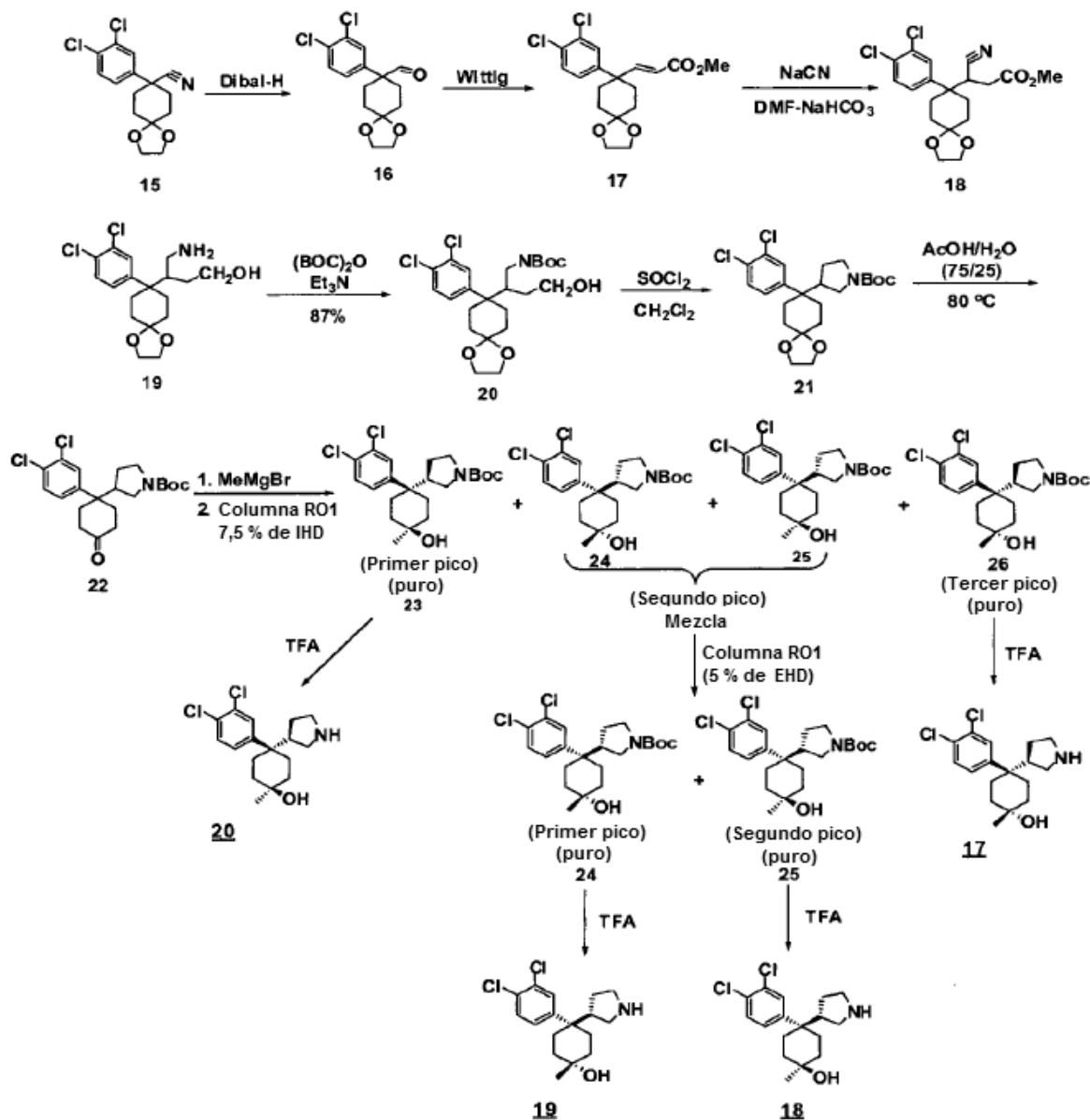


- 5 La Tabla 3 proporciona estructuras ejemplares y características analíticas de eterpirrolidinas cíclicas representativas de la invención.

Tabla 3

Nº de comp.	Ar	X	R	Procedimientos genéricos	Datos
15		O	H	A B C D E F G	RMN- ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,59-7,56 (m, 2H), 7,36 (d, <i>J</i> = 16,8 Hz, 1H), 3,79 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 2H), 3,39-3,26 (m, 5H), 2,76 (t, <i>J</i> = 11,6 Hz, 1H), 2,76 (t, <i>J</i> = 11,6 Hz, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,32-2,25 (m, 2H), 1,99-1,89 (m, 3H), 1,60-1,55 (m, 1H); RMN- ¹³ C (100 MHz, CD ₃ OD) δ 141,83, 132,82, 130,79, 130,39, 128,30, 63,83, 63,76, 49,31, 45,33, 45,09, 40,77, 34,02, 33,75, 24,85; ESI MS+1 <i>m/z</i> 300.
16		O	H	A B C D E F G	RMN- ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,59-7,56 (m, 2H), 7,36 (d, <i>J</i> = 16,8 Hz, 1H), 3,79 (d, <i>J</i> = 11,2 Hz, 2H), 3,39-3,26 (m, 5H), 2,76 (t, <i>J</i> = 11,6 Hz, 1H), 2,76 (t, <i>J</i> = 11,6 Hz, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,32-2,25 (m, 2H), 1,99-1,89 (m, 3H), 1,60-1,55 (m, 1H); RMN- ¹³ C (100 MHz, CD ₃ OD) δ 141,83, 132,82, 130,79, 130,39, 128,30, 63,83, 63,76, 49,31, 45,33, 45,09, 40,77, 34,02, 33,75, 24,85; ESI MS+1 <i>m/z</i> 300.

Esquema 3



El Esquema 3 proporciona una ruta ejemplar para derivados de cicloalquilo sustituidos de la invención a través de un precursor cetona. Se usaron los procedimientos generales B, C, F y E para preparar el compuesto **21**.

5 K: Desprotección selectiva de la cetona

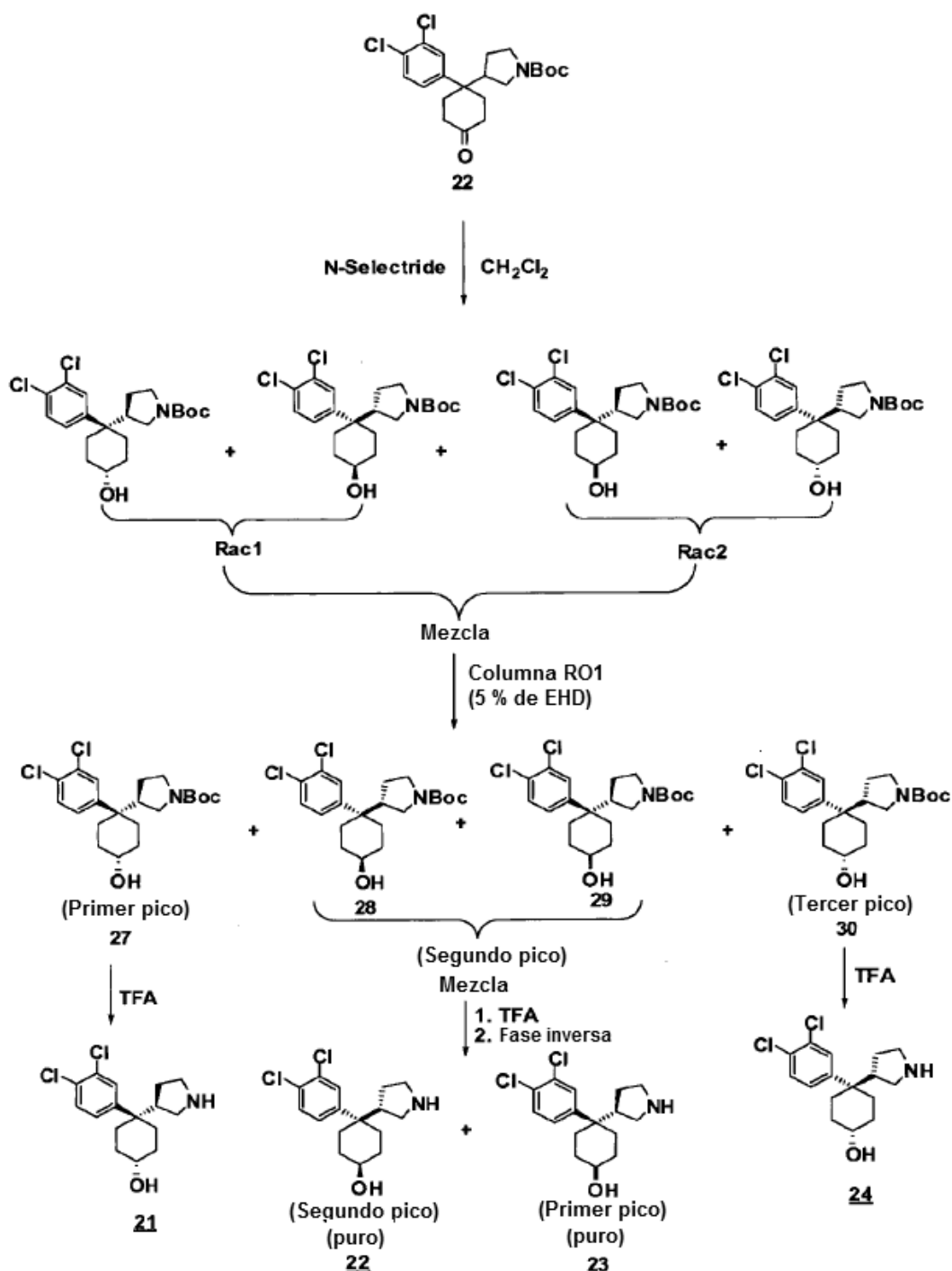
Se añadió AcOH (150 ml) a una solución de **21** (7 g, 15,4 mmol) en una mezcla de THF (20 ml) y H₂O (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 80 °C durante 1,5 h antes de concentrar a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente, hexano/acetato de etilo de 100:0 a 0:100), dando **22** (4,69 g, 74 %) y se recuperó el material de partida (1,3 g).

10 L: 1,2-Adición de MeMgBr a cetona y desprotección:

Se ilustran las siguientes etapas en el Esquema 4. Se añadió MeMgBr (3 M en dietiléter, 19,4 mmol, 6,4 ml) a una solución de **22** (4,0 g, 9,7 mmol) en THF (40 ml) a -78 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 10 min antes de inactivar con NH₄Cl saturado (20 ml). Se extrajo el producto con CH₂Cl₂ (100 ml X 3), se secó y se concentró. Se purificó entonces el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (gradiente de hexano/acetato de etilo de 100:0 a 0:100), dando una mezcla de **23**, **24**, **25**, **26** (3,6 g). Se separó la mezcla por columna quiral (RO1, 7,5 % de IHD). Se obtuvieron los enantiómeros **23** (primer pico) y **26** (último pico). Se separó adicionalmente la mezcla de **24** y **25** (el segundo pico) mediante columna RO1 quiral (5 % de EHD como eluyente), dando **24** (el primer pico) y **25** (el segundo pico). La desprotección de los grupos N-Boc en **23**, **24**, **25** y **26** con TFA procuró **20**, **19**, **18** y **17**.

M: Reducción de cetona y desprotección:

El tratamiento del compuesto **22** con N-Selectride en CH₂Cl₂ a -78 °C dio los dos pares de compuestos racémicos **Rac1** y **Rac2** (cociente de Rac1:Rac2= 1:1,5). La separación de los cuatro compuestos con RO1 (5 % de EHD como eluyente) proporcionó **27** (el primer pico), una mezcla de **28** y **29** (el segundo pico) y **30** (el tercer pico). Se separaron entonces **28** y **29** por fase inversa (MeCN/H₂O, gradiente de 5 % de MeCN a 100 % de MeCN). La desprotección del grupo N-Boc en **27**, **28**, **29** y **30** procuró los compuestos **21**, **22**, **23** y **24**.

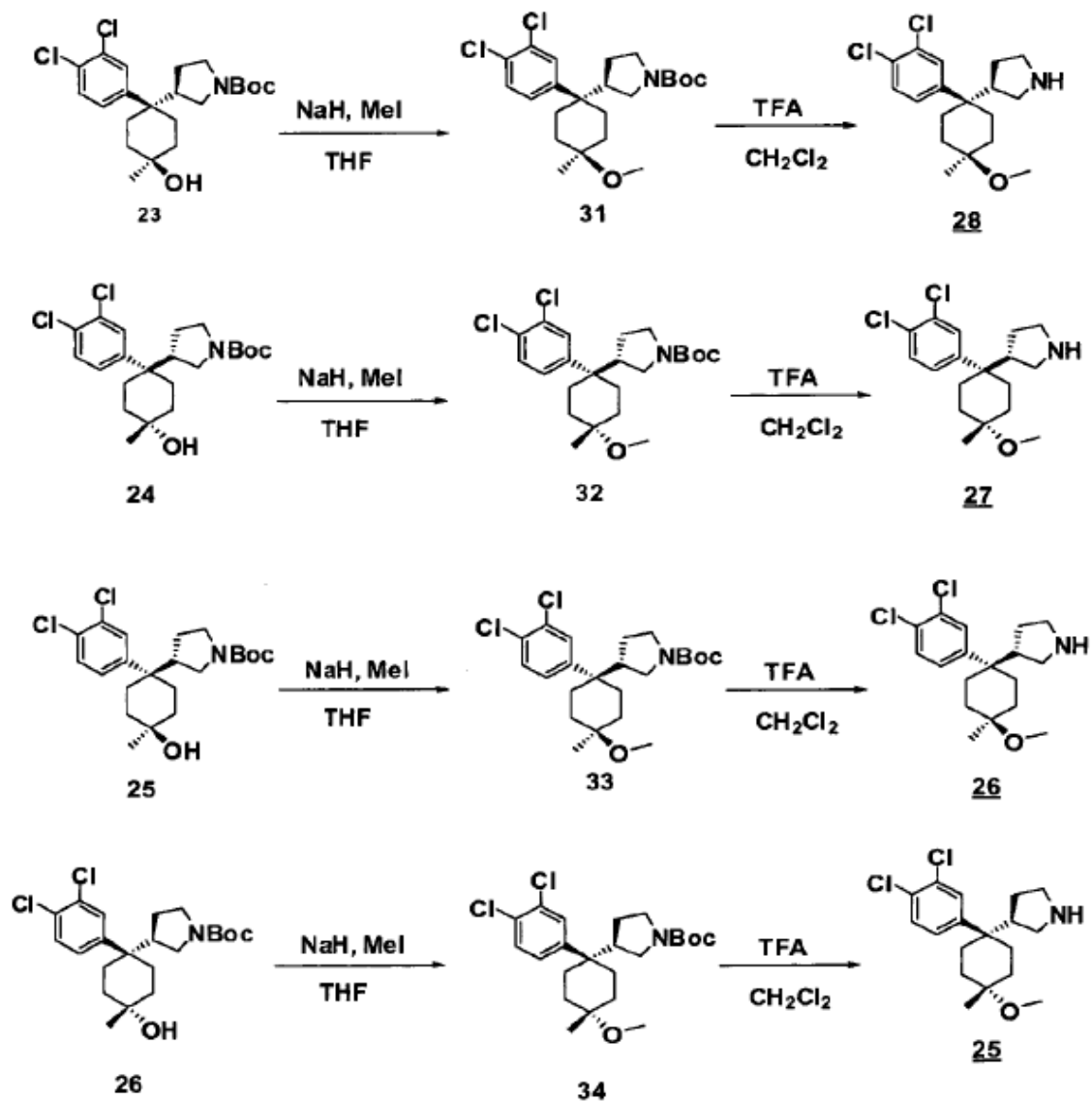
Esquema 4

El Esquema 4 proporciona una ruta ejemplar para la reducción de la cicloalquilcetona y la resolución de la mezcla resultante de estereoisómeros.

N: Metilación y desprotección:

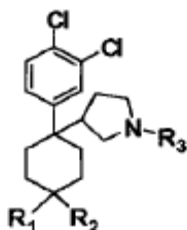
El Esquema 5 expone una ruta ejemplar de metilación y desprotección de diversos sustratos para formar compuestos de la invención. El tratamiento de los compuestos **23**, **24**, **25** y **26** con NaH y yodometano proporcionó los compuestos metilados **31**, **32**, **33** y **34** respectivamente. La retirada de los grupos protectores N-Boc procuró **28**, **26**, **27** y **25**.

5 **Esquema 5**



La Tabla 4 expone estructuras de los complejos ejemplares de la invención, los procedimientos genéricos usados para sintetizarlos y los datos analíticos adquiridos a partir de estos compuestos.

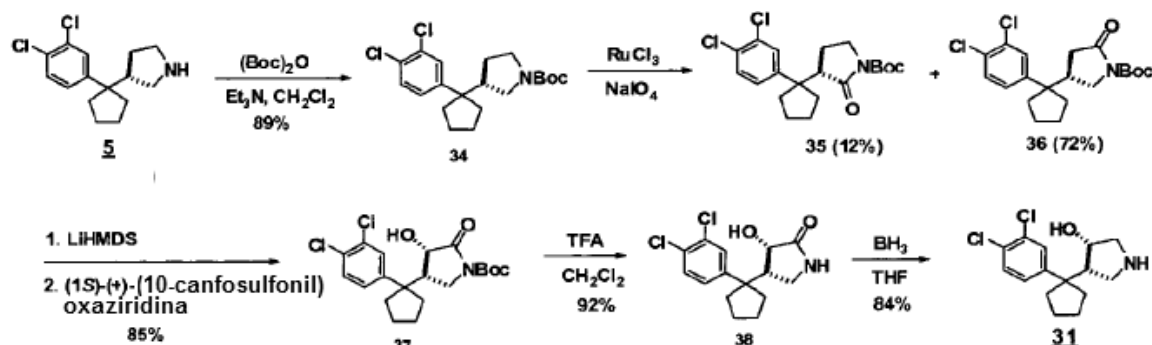
Tabla 4



Nº de comp.	R ₁	R ₂	R ₃	Procedimientos genéricos	Datos
<u>17</u>	Me	OH	H	B C F E K L	RMN- ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,58-7,54 (m, 2H), 7,39-7,37 (m, 1H), 3,21-3,08 (m, 2H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,70-2,55 (m, 1H), 2,40-2,20 (m, 2H), 2,05-1,85 (m, 2H), 1,80-1,62 (m, 2H), 1,62-1,40 (m, 5H), 1,27 (m, 3H); RMN- ¹³ C (100 MHz, DMSO) δ 154,08, 131,59, 130,69, 130,65, 129,27, 129,17, 46,74, 45,99, 45,74, 40,85, 40,62, 39,58, 36,38, 31,99, 31,20, 27,56, 26,69; ESI MS+1 <i>m/z</i> 328.
<u>18</u>	Me	OH	H	B C F E K L	RMN- ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,58-7,54 (m, 2H), 7,39-7,37 (m, 1H), 3,21-3,08 (m, 2H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,70-2,55 (m, 1H), 2,40-2,20 (m, 2H), 2,05-1,85 (m, 2H), 1,80-1,62 (m, 2H), 1,62-1,40 (m, 5H), 1,27 (m, 3H); RMN- ¹³ C (100 MHz, DMSO) δ 154,08, 131,59, 130,69, 130,65, 129,27, 129,17, 46,74, 45,99, 45,74, 40,85, 40,62, 39,58, 36,38, 31,99, 31,20, 27,56, 26,69; ESI MS+1 <i>m/z</i> 328.
<u>19</u>	Me	OH	H	B C F E K L	RMN- ¹ H (400 MHz, DMSO) δ 7,55 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 3,30-3,00 (m, 3H), 2,90-2,70 (m, 1H), 2,45-2,25 (m, 1H), 2,20-2,00 (m, 2H), 2,00-1,80 (m, 3H), 1,70-1,40 (m, 3H), 1,16-1,05 (m, 3H), 1,01 (s, 3H); RMN- ¹³ C (100 MHz, DMSO) δ 143,46, 131,91, 131,02, 130,74, 129,55, 129,26, 67,42, 50,53, 45,43, 44,69, 42,52, 40,86, 40,61, 35,24, 31,74, 26,82, 2356; ESI MS+1 <i>m/z</i> 328.
<u>20</u>	Me	OH	H	B C F E K L	RMN- ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,55 (m, 2H), 7,46 (m, 1H), 3,30-3,00 (m, 3H), 2,90-2,70 (m, 1H), 2,45-2,25 (m, 1H), 2,20-2,00 (m, 2H), 2,00-1,80 (m, 3H), 1,70-1,40 (m, 3H), 1,16-1,05 (m, 3H), 1,01 (s, 3H); RMN- ¹³ C (100 MHz, CD ₃ OD) δ 143,46, 131,91, 131,02, 130,74, 129,55, 129,26, 67,42, 50,53, 45,43, 44,69, 42,52, 40,86, 40,61, 35,24, 31,74, 26,82, 23,56; ESI MS+1 <i>m/z</i> 328.
<u>21</u>	H	OH	H	B C F E K M	RMN- ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,54 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 5,0 (ancho, 2H), 3,70-3,61 (m, 1H), 3,61-3,54 (m, 1H), 3,36-3,35 (m, 1H), 3,13 (d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 1H), 2,43-2,34 (m, 3H), 2,00-1,96 (m, 1H), 1,84-1,74 (m, 2H), 1,74-1,64 (m, 1H), 1,64-1,55 (m, 3H), 1,22-1,16 (m, 3H); RMN- ¹³ C (100 MHz, CD ₃ OD) δ 143,10, 132,57, 130,51, 130,30, 128,16, 69,97, 60,88, 47,47, 44,46, 41,56, 32,13, 31,06, 30,93, 30,89, 30,56; ESI MS+1 <i>m/z</i> 314.

<u>22</u>	H	OH	H	B C F E K M	RMN- ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,54 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,52 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, <i>J</i> = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 5,0 (ancho, 2H), 3,70-3,61 (m, 1H), 3,61-3,54 (m, 1H), 3,36-3,35 (m, 1H), 3,13 (d, <i>J</i> = 12,8 Hz, 1H), 2,43-2,34 (m, 3H), 2,00-1,96 (m, 1H), 1,84-1,74 (m, 2H), 1,74-1,64 (m, 1H), 1,64-1,55 (m, 3H), 1,22-1,16 (m, 3H); RMN- ¹³ C (100 MHz, CD ₃ OD) δ 143,10, 132,57, 130,51, 130,30, 128,16, 69,97, 60,88, 47,47, 44,46, 41,56, 32,13, 31,06, 30,93, 30,89, 30,56; ESI MS+1 <i>m/z</i> 314.
<u>23</u>	H	OH	H	B C F E K M	RMN- ¹ H (400 MHz, CD ₃ Cl) δ 7,45 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,35-3,05 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 2,40-2,20 (m, 2H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,80-1,40 (m, 6H), 1,25-1,18 (m, 1H); RMN- ¹³ C (100 MHz, DMSO) δ 143,67, 132,03, 131,14, 130,85, 129,58, 129,36, 69,56, 50,08, 45,47, 44,65, 42,54, 40,90, 39,65, 31,97, 31,88, 25,76; ESI MS+1 <i>m/z</i> 314.
<u>24</u>	H	OH	H	B C F E K M	RMN- ¹ H (400 MHz, CD ₃ Cl) δ 7,45 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,11 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 3,65 (m, 1H), 3,35-3,05 (m, 2H), 2,7 (m, 1H), 2,40-2,20 (m, 2H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,80-1,40 (m, 6H), 1,25-1,18 (m, 1H); RMN- ¹³ C (100 MHz, DMSO) δ 143,67, 132,03, 131,14, 130,85, 129,58, 129,36, 69,56, 50,08, 45,47, 44,65, 42,54, 40,90, 39,65, 31,97, 31,88, 25,76; ESI MS+1 <i>m/z</i> 314.
<u>25</u>	Me	OMe	H	B C F E K N	RMN- ¹ H (400 MHz, CD ₃ Cl) δ 7,43 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,13 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,14-3,00 (m, 2H), 2,7 (t, <i>J</i> = 11,2 Hz, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,0-1,90 (m, 3H), 1,90-1,75 (m, 3H), 1,75-1,62 (m, 3H), 1,62-1,50 (m, 1H), 1,10-1,03 (m, 2H), 0,95 (s, 3H); RMN- ¹³ C (100 MHz, CD ₃ Cl ₃) δ 142,02, 133,23, 131,04, 130,90, 129,81, 127,18, 72,44, 50,97, 48,77, 45,46, 44,60, 42,07, 31,68, 31,54, 28,28, 25,49, 24,64; ESI MS+ 1 <i>m/z</i> 342.
<u>26</u>	Me	OMe	H	B C F E K N	RMN- ¹ H (400 MHz, CD ₃ Cl) δ 7,43 (d, <i>J</i> = 8,0 Hz, 1H), 7,36 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,13 (dd, <i>J</i> = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 3,15 (s, 3H), 3,14-3,00 (m, 2H), 2,7 (t, <i>J</i> = 11,2 Hz, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,0-1,90 (m, 3H), 1,90-1,75 (m, 3H), 1,75-1,62 (m, 3H), 1,62-1,50 (m, 1H), 1,10-1,03 (m, 2H), 0,95 (s, 3H); RMN- ¹³ C (100 MHz, CD ₃ Cl ₃) δ 142,02, 133,23, 131,04, 130,90, 129,81, 127,18, 72,44, 50,97, 48,77, 45,46, 44,60, 42,07, 31,68, 31,54, 28,28, 25,49, 24,64; ESI MS+1 <i>m/z</i> 342.
<u>27</u>	Me	OMe	H	B C F E K N	RMN- ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,84-7,80 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,32-7,29 (m, 1H), 4,90 (ancho, 1H), 3,30-3,28 (m, 1H), 3,16-3,13 (m, 2H), 2,87-2,86 (m, 2H), 2,60-2,52 (m, 2H), 2,46-2,41 (m, 2H), 2,15-2,06 (m, 2H), 1,96-1,90 (m, 1H), 1,90-1,71 (m, 1H); RMN- ¹³ C (100 MHz, CD ₃ OD) δ 144,69, 133,44, 132,27, 127,90, 127,63, 127,39, 126,12, 125,62, 124,80, 124,77, 47,80, 46,60; ESI MS+ 1 <i>m/z</i> 252.

28	Me	OMe	H	B	RMN- ¹ H (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,84-7,80 (m, 3H), 7,62 (s, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,32-7,29 (m, 1H), 4,90 (ancho, 1H), 3,30-3,28 (m, 1H), 3,16-3,13 (m, 2H), 2,87-2,86 (m, 2H), 2,60-2,52 (m, 2H), 2,46-2,41 (m, 2H), 2,15-2,06 (m, 2H), 1,96-1,90 (m, 1H), 1,90-1,71 (m, 1H); RMN- ¹³ C (100 MHz, CD ₃ OD) δ 144,69, 133,44, 132,27, 127,90, 127,63, 127,39, 126,12, 125,62, 124,80, 124,77, 47,80, 46,60; ESI MS+1 <i>m/z</i> 252.
				C	
				F	
				E	
				K	
				N	

Esquema 6**O: Oxidación con RuCl₃-NaIO₄:**

- 5 El Esquema 6 expone una ruta oxidativa ejemplar para compuestos de la invención utilizando rutenio como oxidante. Se añadieron RuCl₃·6H₂O (0,5 g) y NaIO₄ (3,3 g, 15,7 mmol) al compuesto **34** (3 g, 7,8 mmol) en CH₃CN (100 ml) y H₂O (5 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 8 h antes de concentrar. Se extrajo el residuo con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml). Se secó la solución combinada de CH₂Cl₂ y se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano, gradiente de 0 a 100 % de acetato de etilo), dando el producto deseado **36** (2,2 g, 72 %).

P: α-Hidroxilación:

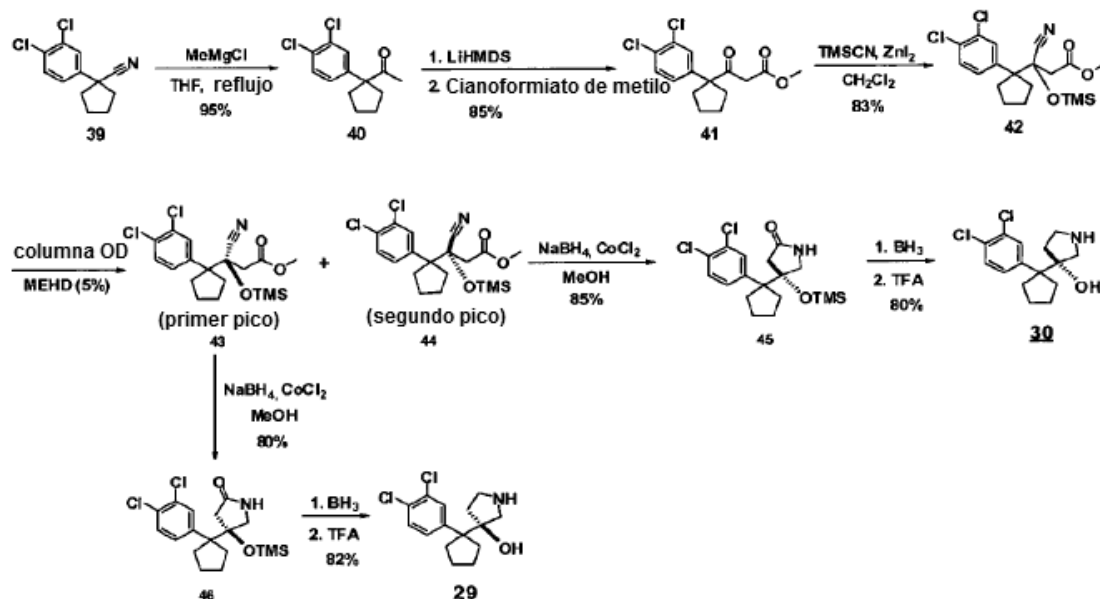
- 15 Se añadió LiHMDS (1,0 M en THF, 5 ml, 5,00 mmol) a una solución de **36** (1,5 g, 3,8 mmol) en THF (30 ml) a -78 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 1 h antes de añadir una solución de (1S)-(+)-(10-canfosulfonyl)oxaziridina (5,0 mmol) en THF (15 ml), seguida de HMPA (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a -78 °C y se calentó entonces a -20 °C antes de inactivar con solución saturada de NH₄Cl (10 ml). Se concentró entonces la mezcla de reacción para retirar la mayoría del THF. Se extrajo el producto con CH₂Cl₂ (3 x 50 ml), se secaron los extractos combinados de CH₂Cl₂ y se concentraron. Se purificó el residuo por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo/hexano, gradiente de 0 a 100 % para acetato de etilo), dando el producto deseado **37** (1,3 g, 85 %).

Q: Retirada del grupo Boc

- 20 Se añadió TFA (5 ml) a una solución de **37** (1,0 g, 2,4 mmol) en CH₂Cl₂ (15 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min antes de concentrar. Se disolvió el residuo en CH₂Cl₂ (30 ml), se lavó con NaOH (3 N, 3 ml), se secó y se concentró, dando **38** (0,69 g, 92 %).

R: Reducción con borano de lactama:

- 25 El Esquema 7 proporciona una ruta ejemplar para la síntesis de una lactama y la reducción de esa lactama con borano. Se añadió BH₃·THF (1,0 M en THF, 6 ml, 6 mmol) a una solución de **38** (0,5 g, 1,6 mmol) en THF. Se agitó la mezcla de reacción a reflujo durante 8 horas antes de concentrar. Se disolvió el residuo en MeOH y se purificó por HPLC en fase inversa, dando **31** (0,4 g, 84 %).

Esquema 7**S: Adición de metilo al grupo ciano:**

Se añadió MeMgCl (3 M en THF, 20 ml, 60 mmol) a una solución de **39** (9 g, 37,8 mmol) en THF (150 ml) a -10°C . Se agitó la mezcla de reacción durante 5 h a reflujo antes de inactivar con NH_4Cl (20 ml). Se concentró la mezcla resultante para retirar la mayoría del THF. Se extrajo entonces el producto con CH_2Cl_2 (2 x 100 ml). Se secaron los extractos combinados y se concentraron, dando **40** (9 g, 95 %).

T: α -Carboxilación:

Se añadieron LiHMDS (1,0 M en THF, 45 ml, 45 mmol) y HMPA (6 ml) a una solución de **40** (9,0 g, 35,2 mmol) en THF a -78°C . Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min antes de añadir cianoformiato de metilo (3,0 g, 35,2 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 2 h a -78°C y se calentó entonces a -10°C durante 30 min antes de inactivar con NH_4Cl (20 ml). Se concentró la mezcla resultante para retirar la mayoría del THF. Se extrajo entonces el producto con CH_2Cl_2 (2 x 100 ml). Se secaron los extractos combinados y se concentraron. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano, gradiente de 0 a 100 % de acetato de etilo), dando el producto deseado **41** (9,4 g, 85 %).

U: Adición de grupo ciano a cetona y separación quiral

Se añadieron ZnI_2 (12,8 g, 40,2 mmol) y Me_3SiCN (5,4 ml, 3,99 g, 40,2 mmol) a una solución de **41** (2,11 g, 6,7 mmol) en CH_2Cl_2 (30 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante una noche. Se filtró el sólido inorgánico. Se lavó el filtrado con NaHCO_3 saturado, se secó y se concentró. Se purificó el residuo resultante por cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano, gradiente de 0 a 100 % de acetato de etilo), dando el producto deseado **42** (2,3 g, 83 %).

Se separó la mezcla racémica de **42** (800 mg) por la columna quiral RO1 con 5 % de MEHD como eluyente, dando **43** (el primer pico, 300 mg) y **44** (el segundo pico, 280 mg).

V: Reducción de grupo ciano y ciclación:

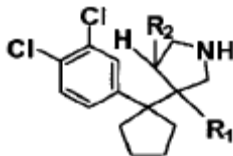
Se añadieron $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,52 g, 2,19 mmol) y NaBH_4 (220 mg, 5,84 mmol) a una solución de **43** (300 mg, 0,73 mmol) en MeOH (6 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora antes de concentrar. Se lavó el residuo con CH_2Cl_2 (3 x 30 ml). Se secó la solución combinada de CH_2Cl_2 y se concentró. La purificación del residuo por HPLC en fase inversa dio **45** (192 mg, 85 %).

W: Reducción de borano y desprotección de TMS:

Se añadió $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1,0 M en THF, 4 ml, 40 mmol) a una solución de **45** (150 mg, 0,47 mmol) en THF (5 ml). Se calentó a reflujo la mezcla de reacción durante 8 h antes de concentrar. Se inactivó el residuo con MeOH (2 ml). Se retiró el MeOH y se añadieron CH_2Cl_2 (5 ml) y TFA (3 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min antes de concentrar. Se purificó el residuo por HPLC en fase inversa ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$, gradiente de 10 a 100 % en 10 min para MeCN), dando **30** (112 mg, 85 %).

Después de las etapas **V** y **W**, se obtuvo **29** a partir de **43**. La Tabla 5 expone las estructuras de compuestos representativos de la invención en que el sistema de anillo de pirrolidina está sustituido.

Tabla 5



Nº de comp.	R ₁	R ₂	Procedimientos genéricos	Datos
29	OH	H	S T U V W	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,49 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,27 (dd, J= 2,0, 8,4 Hz, 1H), 3,36 (m, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,98 (m, 3H), 1,78 (m, 3H), 1,48 (m, 2H); RMN- ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) 144,50, 133,31, 132,21, 130,91, 129,97, 128,32, 83,66, 56,43, 53,07, 43,57, 34,50, 34,56, 23,99, 23,96; ESI MS+1 m/z 300.
30	OH	H	S T U V W	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,49 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,27 (dd, J= 2,0, 8,4 Hz, 1H), 3,36 (m, 3H), 3,20 (m, 1H), 3,00 (s, 2H), 2,18 (m, 2H), 1,98 (m, 3H), 1,78 (m, 3H), 1,48 (m, 2H); RMN- ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) 144,50, 133,31, 132,21, 130,91, 129,97, 128,32, 83,66, 56,43, 53,07, 43,57, 34,50, 34,56, 23,99, 23,96; ESI MS+1 m/z 300.
31	H	OH	O P Q R	RMN- ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,40 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,14 (dd, J= 2,0, 8,4 Hz, 1H), 4,16 (m, 1H), 3,29 (m, 1H), 3,09 (d, J= 11,6 Hz, 1H), 2,67-2,52 (m, 3H), 2,06-2,02 (m, 1H), 2,02-1,84 (m, 5H), 1,87-1,62 (m, 2H); RMN- ¹³ C (100 MHz, CDCl ₃) 143,50, 133,10, 132,41, 130,63, 129,73, 127, 72,21, 55,52, 54,10, 51,75, 47,13, 38,78, 37,09, 35,45, 23,05, 22,97; ESI MS+ 1 m/z 300.

5

EJEMPLO 2

Análisis *in vitro* (ensayos de captación de monoamina)

Se ensayó en los compuestos de la invención su inhibición de la captación funcional de serotonina (5-HT), norepinefrina (NE) y dopamina (DA) en sinaptosomas preparados a partir de cerebro entero de rata, hipotálamo o cuerpo estriado, respectivamente, y/o usando transportadores humanos recombinantes como se describen en la presente memoria a continuación. Se ensayaron inicialmente los compuestos a 10 μM por duplicado. Los compuestos que mostraron ≥ 50 % de inhibición de la captación se ensayaron posteriormente a 10 concentraciones diferentes por duplicado para obtener curvas de inhibición completas. Se determinaron entonces los valores de CI₅₀ (concentración que inhibe la actividad de control un 50 %) mediante análisis de regresión no lineal de las curvas de inhibición. Se resumen los resultados en la Tabla 6 siguiente.

15

Tabla 6

Nº comp.	hSERT (Cl ₅₀ nM)	hNET (Cl ₅₀ nM)	hDAT (Cl ₅₀ nM)
<u>1</u>	++++	+++	++
<u>2</u>	++	++	++
<u>3</u>	+	+	++
<u>4</u>	-	-	+++
<u>5</u>	++	++	++
<u>6</u>	+++	++	++
<u>7</u>	++	++	+++
<u>8</u>	++	++	++
<u>9</u>	+++	+	++
<u>10</u>	++++	++	++
<u>11</u>	++++	+++	+++
<u>12</u>	++++	++++	++
<u>13</u>	++	++	++
<u>14</u>	+++	++	++
<u>15</u>	++	++	++
<u>16</u>	+++	+++	+++
<u>17</u>	+++	+++	++
<u>18</u>	+++	+++	++
<u>19</u>	+++	++	+++
<u>20</u>	+++	++	+++
<u>21</u>	+++	+++	++
<u>22</u>	+++	+++	+++
<u>23</u>	+++	+++	+++
<u>24</u>	++++	++++	+++
<u>25</u>	+++	++	+++
<u>26</u>	++	+++	+++
<u>27</u>	+++	+++	++
<u>28</u>	++	+++	++
<u>29</u>	+++	+++	++
<u>30</u>	++	++	++
<u>31</u>	++	++	++

++++ (Cl₅₀ < 1 nM); +++ (Cl₅₀ < 10 nM); ++ (Cl₅₀ ≤ 100 nM); + (100 nM < Cl₅₀ ≤ 500 nM); - (Cl₅₀ > 500 nM)

2.1. Ensayo de captación funcional de serotonina para transportador de recaptación en rata

Se efectuó la cuantificación de la captación de 5-HT usando sinaptosomas aislados en un tampón de sacarosa 0,32 M del córtex de una rata Wistar macho. Se permitió la captación de 5-HT radiomarcada por sinaptosomas (100 µg de proteínas/punto) incubándolos en un pocillo durante 15 min a 37 °C en presencia de compuestos de ensayo y [³H]-5-hidroxitriptamina (serotonina; 0,1 µCi/punto).

Se prepararon los sinaptosomas y la [³H]-serotonina en un tampón de Krebs a pH 7,4 que contenía NaHCO₃ 25 mM, glucosa 11 mM y ácido ascórbico 50 µM. Se oxigenó este tampón de incubación durante 5 minutos antes de la incubación. Se incubó el control basal durante 15 minutos a 4 °C para evitar cualquier captación. Después de esta incubación, se detuvo la captación mediante filtración a través de una placa Unifilter GFB Packard de 96 pocillos lavada con tampón de Krebs que contenía NaHCO₃ 25 mM para eliminar la [³H]-serotonina libre. Se midió entonces la radiactividad asociada a los sinaptosomas retenida en el Unifilter correspondiente a la captación con un contador de centelleo de microplaca (Topcount, Packard) usando un fluido de centelleo. Se midió la unión no específica en presencia de un exceso de ligando frío no marcado. Se obtuvo la unión específica restando la unión no específica de la unión total.

El compuesto de referencia era imipramina ensayada a 10 concentraciones en el intervalo de 10⁻¹¹ M a 10⁻⁵ M para obtener el valor de CI₅₀. Véase Perovics y Müller, *Arzeim. Forsch./Drug Res.*, 45: 1145-1148 (1995).

2.2. Ensayo de captación funcional de serotonina para transportador de recaptación humano

Se ensayó la inhibición del transportador de recaptación de serotonina humano usando un transportador de serotonina humano recombinante expresado en células HEK-293 usando un procedimiento publicado (Gu H et al., *J. Biol. Chem.* 1994, 269 (10): 7124-7130). Se sembraron células HEK-293 que expresaban el transportador de serotonina humano antes del ensayo. Se preincubó el compuesto de ensayo y/o vehículo con células en tampón HEPES modificado a pH 7,1 o pH 7,4 durante 20 minutos a 18 a 25 °C y se añadió entonces [³H]-serotonina 65 nM durante un periodo de incubación de tiempo adicional (de 10 a 30 minutos). Se lavaron las células con [³H]-serotonina internalizada y se contó la cantidad de tritio tomada por las células usando un contador de centelleo líquido para determinar la captación de [³H]-serotonina. Se midió la unión no específica de tritio en una reacción de control que contenía fluoxetina 10 µM, y se restó de los recuentos de los ensayos para corregir la unión no específica de tritio. La reducción de la captación de [³H]-serotonina en un 50 % o más (≥50 %) respecto a una reacción de control no inhibida indica una actividad inhibitoria significativa. Se cribaron los compuestos a 10, 1, 0,1, 0,01 y 0,001 µM. El compuesto de referencia para el ensayo era fluoxetina, para el que se obtuvo un valor de CI₅₀ de 7,1 nM en un experimento típico.

2.3. Ensayo de captación funcional de dopamina para transportador de recaptación en rata

Se efectuó la cuantificación de la captación de dopamina usando sinaptosomas aislados en un tampón de sacarosa 0,32 M del cuerpo estriado de una rata Wistar macho. Se permitió la captación de dopamina radiomarcada por sinaptosomas (20 µg de proteína/punto) incubándolos durante 15 minutos a 37 °C en presencia de compuestos de ensayo y [³H]-dopamina (0,1 µCi/punto). Se efectuó el experimento en un pocillo profundo.

Se prepararon los sinaptosomas y la [³H]-dopamina en un tampón de Krebs a pH 7,4 que contenía NaHCO₃ 25 mM, glucosa 11 mM y ácido ascórbico 50 µM. Se oxigenó este tampón de incubación durante 5 minutos antes de la incubación. Se incubó el control basal durante 15 minutos a 4 °C para evitar cualquier captación. Después de esta incubación, se detuvo la captación por filtración a través de una placa Unifilter GFB Packard de 96 pocillos lavada con tampón de Krebs que contenía NaHCO₃ 25 mM para eliminar la [³H]-dopamina libre. Se midió entonces la radiactividad asociada a los sinaptosomas retenida en el Unifilter correspondiente a la captación con un contador de centelleo de microplaca (Topcount, Packard) usando un fluido de centelleo.

El compuesto de referencia era GRB12909 ensayado a 8 concentraciones en el intervalo de 10⁻¹¹ M a 10⁻⁶ M para obtener un valor de CI₅₀. Véase Jankowsky et al., *J. Neurochem.* 1986, 46: 1272-1276).

2.4. Ensayo de captación funcional de dopamina para transportador de recaptación humano

Se ensayó la inhibición del transportador de recaptación de dopamina humano usando el transportador de dopamina humano recombinante expresado en células CHO-K1 o HEK293 usando un procedimiento publicado (Pristupa, Z.B. et al., *Mol. Pharmacol.* 45: 125-135, 1994). Se sembraron antes del ensayo cualquiera de las células CHO-K1 o HEK293 que expresan transportador de dopamina recombinante humano. Se preincubaron el compuesto de ensayo y/o vehículo con células en tampón HEPES modificado a pH 7,1 o pH 7,4 durante 20 minutos a 18 a 25 °C y se añadió entonces [³H]-dopamina 50 nM durante un periodo de incubación de tiempo adicional (10 a 30 minutos). Después de lavar las células para retirar la [³H]-dopamina no internalizada, se lisaron las células y se midió la cantidad de tritio en el lisado usando un contador de centelleo para determinar la captación de [³H]-dopamina. Se midió la unión no específica de tritio en una reacción de control que contenía nomifensina 10 µM y se restó de los recuentos de los ensayos para corregir la unión no específica de tritio. La reducción de la captación de [³H]-dopamina en un 50 % o más (≥50 %) respecto a una reacción de control no inhibida indica una actividad inhibitoria significativa. Se cribaron los compuestos a 10, 1, 0,1, 0,01 y 0,001 µM. El compuesto de referencia para el ensayo

era nomifensina, para el que se obtuvo un valor de Cl_{50} de 11 nM en un experimento típico.

2.5. Ensayo de captación funcional de norepinefrina para transportador de recaptación de rata

Se efectuó la cuantificación de la captación de norepinefrina usando sinaptosomas aislados en un tampón de sacarosa 0,32 M del hipotálamo de una rata Wistar macho. Se permitió la captación de la norepinefrina radiomarcada por sinaptosomas (100 µg de proteína/punto) incubándolos durante 20 minutos a 37 °C en presencia de compuestos de ensayo y [3H]-norepinefrina (0,1 µCi/punto). Se efectuó el experimento en un pocillo profundo.

Se prepararon los sinaptosomas y la [3H]-norepinefrina en tampón de Krebs a pH 7,4 que contenía $NaHCO_3$ 25 mM, glucosa 11 mM y ácido ascórbico 50 µM. Se oxigenó este tampón de incubación durante 5 minutos antes de la incubación. Se incubó el control basal durante 20 minutos a 4 °C para evitar cualquier captación. Después de esta incubación, se detuvo la captación por filtración a través de una placa Unifilter GFB Packard de 96 pocillos lavada con tampón de Krebs que contenía $NaHCO_3$ 25 mM para eliminar la [3H]-norepinefrina libre. Se midió entonces la radiactividad asociada a los sinaptosomas retenidos sobre el Unifilter correspondiente a la captación con un contador de centelleo de microplaca (Topcount, Packard) usando un fluido de centelleo.

El compuesto de referencia era protriptilina ensayada a 13 concentraciones en el intervalo de 10^{-11} M a 10^{-5} M para obtener un valor de Cl_{50} . Véase Perovics y Muller, *Arzeim. Forsch. Drug Res.*, 45: 1145-1148 (1995).

2.6. Ensayo de captación funcional de norepinefrina para transportador de recaptación humano

Se ensayó la inhibición del transportador de recaptación de norepinefrina humano usando el transportador de norepinefrina humano recombinante expresado en células HEK293 o MDCK usando un procedimiento publicado (Galli A *et al.*, *J. Exp. Biol.* 198: 2197-2212, 1995). Se sembraron las células antes del ensayo. Se preincubó el compuesto de ensayo y/o vehículo con células en tampón HEPES modificado a pH 7,1 o 7,4 durante 20 minutos a 18 a 25 °C. Después de la preincubación, se añadió [3H]-norepinefrina 25 nM durante un periodo de incubación de tiempo adicional (10 a 20 minutos). Después de lavar las células para retirar la [3H]-norepinefrina no internalizada, se lisaron las células y se midió la cantidad de tritio en el lisado celular usando un contador de centelleo líquido para determinar la captación de [3H]-norepinefrina. Se midió la unión no específica de tritio en una reacción de control que contenía imipramina 10 µM (o nisoxetina 10 µM) y se restó de los recuentos de los ensayos para corregir la unión no específica de tritio. La reducción de la captación de [3H]-norepinefrina en un 50 % o más (≥ 50 %) respecto a una reacción de control no inhibida indica una actividad inhibitoria significativa. Se cribaron los compuestos a 10, 1, 0,1, 0,01 y 0,001 µM. Los compuestos de referencia para el ensayo eran desipramina y nisoxetina, para los que se obtuvieron valores de Cl_{50} de 1,9 nM y 5,3 nM respectivamente en experimentos típicos.

En la Tabla 6, los números de compuesto corresponden a aquellos usados en los Ejemplos anteriores. Además, se han usado las siguientes abreviaturas en la Tabla 6: SERT (transportador de serotonina), NET (transportador de norepinefrina) y DAT (transportador de dopamina).

Los resultados anteriores indican que los compuestos de la invención exhiben una potente inhibición de la captación neuronal de NE, DA y/o 5-HT, y se comparan favorablemente con las potencias observadas para diversos agentes terapéuticos existentes. Por ejemplo, las potencias reseñadas (valores de Cl_{50} o K_i) de fármacos aprobados y comercializados incluyen: fluoxetina (PROZAC®), 7 nM para la inhibición del transportador de la recaptación de 5-HT humano; metilfenidato (RITALIN®), 193 nM y 38 nM para la inhibición de los transportadores de la recaptación de dopamina y norepinefrina humanos, respectivamente (Eshleman *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999, 289: 877-885); amitriptilina (ELAVIL®), 63 nM y 67 nM para la inhibición de los transportadores de recaptación de norepinefrina y serotonina humanos, respectivamente, y venlafaxina (EFFEXOR®), uno de los denominados inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), 145 y 1420 nM, para la inhibición de los transportadores de la recaptación de serotonina y norepinefrina humanos, respectivamente (Vaishnavi *et al.*, *Biol. Psychiatry* 2004, 55: 320-322). La inhibición múltiple de la captación neuronal de NE, DA y/o 5-HT exhibida por los compuestos de la invención proporciona al médico la capacidad de tratar más eficazmente trastornos del SNC incluyendo, sin limitación, trastornos afectivos, trastornos de la función cerebral, trastornos de angustia, dolor neuropático y jaqueca o dolor de cabeza por jaqueca, al elevar los niveles de diversas monoaminas en el cerebro simultáneamente y en el mismo intervalo de dosis sin necesidad de titular fármacos separados.

EJEMPLO 3

Ensayos de unión ex vivo

Se determinó la ocupación de receptores de los sitios centrales de transportador de noradrenalina (NA), 5-HT y dopamina (DA) después de la administración periférica de los compuestos usando la unión de [3H]-nisoxetina, [3H]-citalopram y [3H]-WIN 35428, respectivamente. Se usó el conteo por centelleo líquido para cuantificar la radiactividad.

3.1. Procedimientos

Se dosificaron por vía oral ratones C57BL/6 (25-30 g) con vehículo o compuesto a 4 niveles de dosis. Se sacrificaron

los ratones 60 minutos después del tratamiento. Se retiraron los cerebros enteros y se diseccionaron córtex y cuerpo estriado antes de congelar en hielo seco. Se almacenó el tejido cerebral a -20 °C hasta el día del ensayo. Se congeló separadamente el córtex de cada hemisferio. Se usó uno para determinar la ocupación de los sitios de transportador de NA y el otro para la ocupación de los sitios de transportador de 5-HT. Se usó el cuerpo estriado para determinar la ocupación de los sitios de transportador de DA.

3.2. Preparación de membrana

Se homogeneizó individualmente córtex frontal de cada hemisferio o del cuerpo estriado en tampón de ensayo enfriado con hielo usando un homogeneizador de vidrio/teflón bien ajustado y se usó inmediatamente en el ensayo de unión.

10 Unión de [³H]-citalopram a sitios de transportador de 5-HT (SERT) en cerebro de ratón

Se incubaron membranas corticales (400 µl; equivalente a 1,25 mg de peso húmedo de tejido/tubo) con 50 µl de [³H]-citalopram a una sola concentración de 1,3 nM y 50 µl de tampón (unión total) o 50 µl de paroxetina (0,5 µM; unión no específica) durante 1 h a 27 °C. Se usaron para cada animal 3 tubos para la determinación de la unión total y se usaron 3 tubos para la determinación de la unión no específica.

15 Unión de [³H]-nisoxetina a sitios de transportador de norepinefrina (NE) en cerebro de ratón

Se incubaron membranas corticales (400 µl; equivalente a 6,0 mg de peso húmedo de tejido/tubo) con 50 µl de [³H]-nisoxetina a una sola concentración de 0,6 nM y 50 µl de tampón (unión total) o 50 µl de mazindol (1 µM; unión no específica) durante 4 h a 4 °C. Se usaron para cada animal 3 tubos para la determinación de la unión total y se usaron 3 tubos para la determinación de la unión no específica.

20 Unión de [³H]-WIN 35428 a sitios de transportador de DA (DAT) en cerebro de ratón

Se incubaron membranas de cuerpo estriado (200 µl; equivalente a 2 mg de peso húmedo de tejido/tubo) con 25 µl de [³H]-WIN 35428 a una sola concentración de 24 nM y 25 µl de tampón (unión total) o 25 µl de GBR12935 (1 µM; unión no específica) durante 2 h a 4 °C. Se usaron para cada animal 2 tubos para la determinación de la unión total y 2 tubos para la determinación de la unión no específica.

25 Se recuperó la radiactividad unidad a membrana por filtración a vacío a través de filtros Skatron 11731 preempapados en PEI al 0,5 %, usando un recolector celular Skatron. Se lavaron rápidamente los filtros con tampón fosfato enfriado con hielo y se determinó la radiactividad (dpm) mediante recuento de centelleo líquido (1 ml de líquido de centelleo Packard MV Gold).

3.3. Análisis de datos

30 Se generó un valor de unión específica (dpm) mediante la resta de la unión no específica media (dpm) de la unión total media (dpm) para cada animal. Se presentan los datos como unión específica media (dpm) y como porcentaje del control tratado con vehículo tomado como 100 %.

3.4. Sumario de resultados

35 Se generaron los datos de unión/ocupación de receptor de SERT NET y DAT *ex vivo* para compuestos seleccionados de la invención. Los resultados mostraban que los compuestos exhibían cocientes de inhibición de SERT, NET y DAT variables.

EJEMPLO 4

Análisis *in vivo*

4.1. Prueba de nado forzado en rata

40 El procedimiento, que detecta la actividad antidepresiva, seguía el descrito por Porsolt *et al.* (*Eur. J. Pharmacol.*, 47, 379-391, 1978) y modificado por Lucki *et al.* (*Psychopharm.*, 121, 66-72, 1995). Las ratas forzadas a nadar en una situación en que no pueden escapar se vuelven rápidamente inmóviles. Los antidepresivos reducen la duración de inmovilidad. Además, se producen distintos patrones de comportamiento activo por los antidepresivos que inhiben selectivamente la captación de norepinefrina (NE) y serotonina (5-HT) en esta prueba. Los inhibidores de la recaptación selectiva de NE reducen la inmovilidad aumentando los comportamientos de escalada, mientras que los inhibidores de la recaptación selectiva de 5-HT reducen la inmovilidad aumentando los comportamientos de nado.

50 Se dispusieron individualmente las ratas en un cilindro (altura= 40 cm; diámetro= 20 cm) que contenía 22 cm de agua (a 25 °C) durante 15 minutos el primer día del experimento (sesión 1) y se pusieron de nuevo en el agua 24 horas después para una prueba de 5 minutos (sesión 2). Se grabaron en vídeo las sesiones y se midió la duración de la inmovilidad así como de los comportamientos de nado y escalada durante la prueba de 5 minutos. Se ensayaron 12 ratas en cada grupo. Se efectuó la prueba con anonimato. Se evaluaron típicamente los compuestos a

3 dosis (1-30 mg/kg), administradas por vía oral 2 veces: 24 horas y 30-60 minutos antes de la prueba (sesión 2) y se compararon con un grupo de control de vehículo. Se usó como sustancia de referencia positiva desipramina (20 mg/kg i.p.) administrada en las mismas condiciones experimentales.

5 Se analizaron los datos mediante análisis de la varianza de un factor (ANOVA) seguido de comparaciones *post-hoc* cuando fuera apropiado. Se considerará significativo un efecto si $p < 0,05$. Los datos se representan como media y error estándar de la media (EEM). Los compuestos probados exhibían efectos de tipo antidepresivo con DME en el intervalo de 10-30 mg/kg, oral. La reducción de la inmovilidad producida por estos compuestos parecía ser debida a aumentos en los comportamientos de nado y escalada indicativos de una actividad transportadora mixta (concretamente, perfiles de IRSN).

10 **4.2. Prueba de suspensión de la cola de ratón**

El procedimiento, que detecta la actividad antidepresiva, sigue el descrito por Stéru *et al.* (Psychopharmacology, 85, 367-370, 1985). Los roedores suspendidos por la cola se vuelven rápidamente inmóviles. Los antidepresivos reducen la duración de la inmovilidad.

15 Se registró automáticamente el comportamiento del animal durante 5 minutos usando un dispositivo informatizado (Med-Associates Inc.) similar al desarrollado por Stéru *et al.* (Prog. Neuropsychopharmacol. Exp. Psychiatry, 11, 659-671, 1987). Se probaron de 10 a 12 ratones en cada grupo. Se efectuó la prueba con anonimato. Se evaluaron típicamente los compuestos a 3 dosis (1-30 mg/kg), administradas por vía oral una vez 30-60 minutos antes del ensayo, y se compararon con un grupo de control de vehículo. Se usó como sustancia de referencia positiva desipramina (100 mg/kg), administrada en las mismas condiciones experimentales.

20 Se analizaron los datos mediante análisis de la varianza de un factor (ANOVA) seguido de comparaciones *post-hoc* cuando fuera apropiado. Se considerará significativo un efecto si $p < 0,05$. Los datos se representan como media y error estándar de la media (EEM). Los resultados mostraron que los compuestos probados exhibían un perfil de tipo antidepresivo (concretamente, reducían significativamente el tiempo de inmovilidad) con DME en el intervalo de 3-30 mg/kg, PO.

25 **4.3. Actividad locomotora**

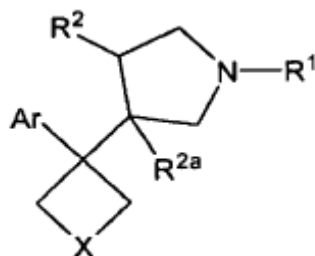
Para asegurar que los efectos de los compuestos sobre el tiempo de inmovilidad no estaban relacionados con un efecto estimulante general sobre la actividad motora de valor de referencia, se valoró la actividad locomotora usando jaulas monitorizadas con células fotoeléctricas (Med-Associates Inc.). Se equipó cada cámara de prueba con haces de células fotoeléctricas infrarrojas para medir el movimiento de los animales. Se midieron las actividades horizontal y vertical.

30 Se pretrataron las ratas o ratones con vehículo o compuestos de ensayo y se volvieron a poner en la jaula de alojamiento, después de lo cual se dispondrán individualmente en jaulas locomotoras y se monitorizará la actividad en intervalos de 5 minutos durante hasta 60 min.

35 Se analizaron los datos por análisis de la varianza de un factor (ANOVA) seguido de comparaciones *post-hoc* cuando fuera apropiado. Se consideró significativo un efecto si $p < 0,05$. Se representan los datos como media y error estándar de la media (EEM). A las dosis activas en la prueba de suspensión de cola, no se observó ningún cambio ni reducción de la actividad motora de valor de referencia, indicando que la actividad de tipo antidepresivo no era debida a un efecto estimulante general.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la fórmula:



en la que

- 5 R¹ es un miembro seleccionado de H, alquilo C₁-C₃ no sustituido y heteroalquilo C₁-C₃ no sustituido;

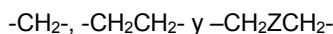
R² y R²ᵃ son independientemente miembros seleccionados de H, alquilo C₁-C₃ no sustituido, heteroalquilo C₁-C₃ no sustituido y OR₃,

en la que

R₃ es un miembro seleccionado de H, alquilo C₁-C₃ no sustituido y heteroalquilo C₁-C₃ no sustituido;

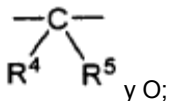
- 10 Ar es un miembro seleccionado de naftilo no sustituido, fenilo sustituido con al menos un halógeno y fenilo sustituido con a menos un cloro; y

X es un miembro seleccionado de:



en la que

- 15 Z es un miembro seleccionado de:



y O;

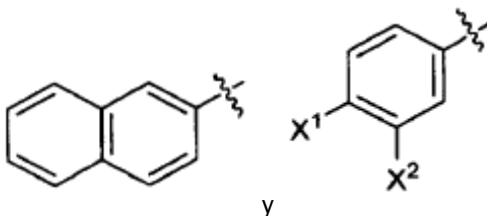
en la que

R⁴ y R⁵ son miembros independientemente seleccionados de H, alquilo C₁-C₃ no sustituido, heteroalquilo C₁-C₃ no sustituido y OR⁶,

en la que

- 20 R⁶ es un miembro seleccionado de H, alquilo C₁-C₃ no sustituido y heteroalquilo C₁-C₃ no sustituido.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que Ar tiene una fórmula que es un miembro seleccionado de:



y

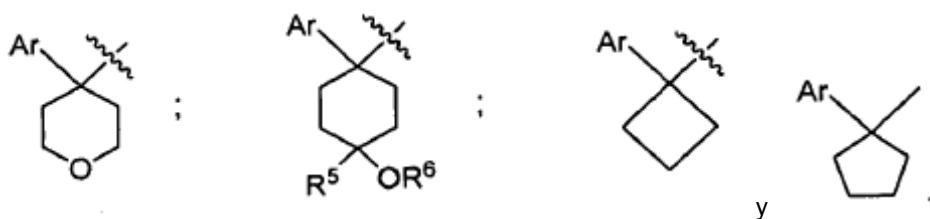
en las que

- 25 X¹ y X² se seleccionan independientemente de H y halógeno con la condición de que al menos uno de X¹ y X² sea halógeno; o X¹ y X² son cada uno halógeno o X¹ y X² son cada uno Cl.

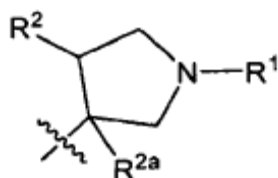
3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que



tiene una fórmula que es un miembro seleccionado de

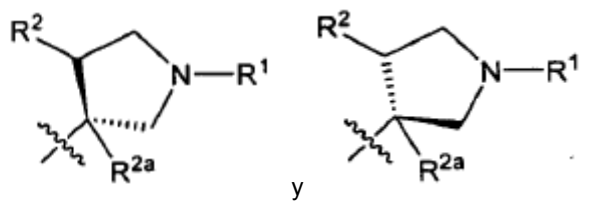


4. El compuesto según la reivindicación 1, en el que:

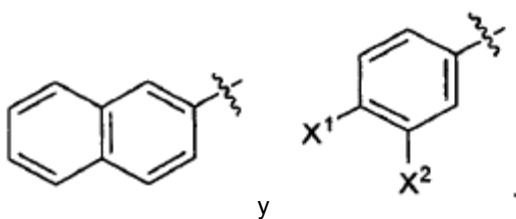


5

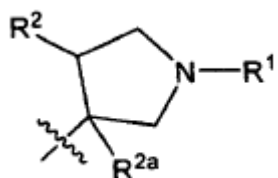
tiene una fórmula seleccionada de:



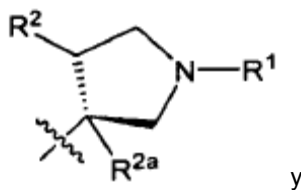
5. El compuesto según la reivindicación 4, en el que Ar es un miembro seleccionado de:



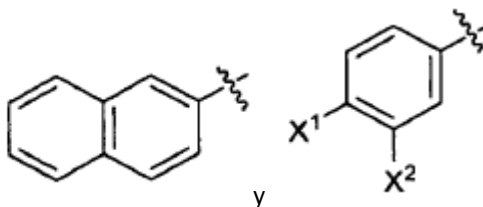
10 6. El compuesto según la reivindicación 1, en el que:



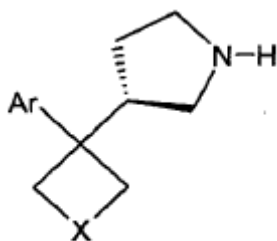
tiene la fórmula:



Ar tiene una fórmula seleccionada de:



7. El compuesto según la reivindicación 6, en el que dicho compuesto tiene la fórmula:



5

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 12 y un portador farmacéuticamente aceptable.

9. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 12 para uso en el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central.

10. El compuesto de la reivindicación 9,

en el que dicho trastorno del sistema nervioso central es depresión, déficit cognitivo, fibromialgia, dolor, trastorno del sueño, trastorno de déficit de atención (TDA), trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH), síndrome de las piernas inquietas, esquizofrenia, ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés postraumático, disforia premenstrual o enfermedades neurodegenerativas; o

15 en el que dicho trastorno del sistema nervioso central es depresión que es un trastorno depresivo mayor (TDM), depresión unipolar, trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional (TAE) o distimia; o

en el que dicho trastorno del sistema nervioso central es una enfermedad neurodegenerativa que es la enfermedad de Parkinson; o

en el que dicho trastorno del sistema nervioso central es un trastorno del sueño que es apnea del sueño; o

20 en el que dicho trastorno del sistema nervioso central es dolor que es dolor neuropático.

11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que dicho trastorno del sistema nervioso central es depresión.

12. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es:

