

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 891**

51 Int. Cl.:

C07D 213/65 (2006.01)

C07D 213/69 (2006.01)

C07D 213/74 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.06.2008 E 08768098 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.09.2015 EP 2161998**

54 Título: **Derivados de piridina como moduladores NET/SERT**

30 Prioridad:

04.06.2007 US 933037 P

04.03.2008 US 33720 P

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

14.12.2015

73 Titular/es:

INTRA-CELLULAR THERAPIES, INC. (100.0%)

3960 BROADWAY

NEW YORK, NY 10032, US

72 Inventor/es:

WENNOGLE, LAWRENCE, P.;

LI, PENG y

ZHAO, JUN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 553 891 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

Derivados de piridina como moduladores NET/SERT

- 5 La presente invención reivindica prioridad desde la Solicitud Provisional de EE.UU. n.º 60/933.037, presentada el 4 de junio, 2007 y la Solicitud Provisional de EE.UU. n.º 61/033.720, presentada el 4 de marzo, 2002.

Campo de la invención

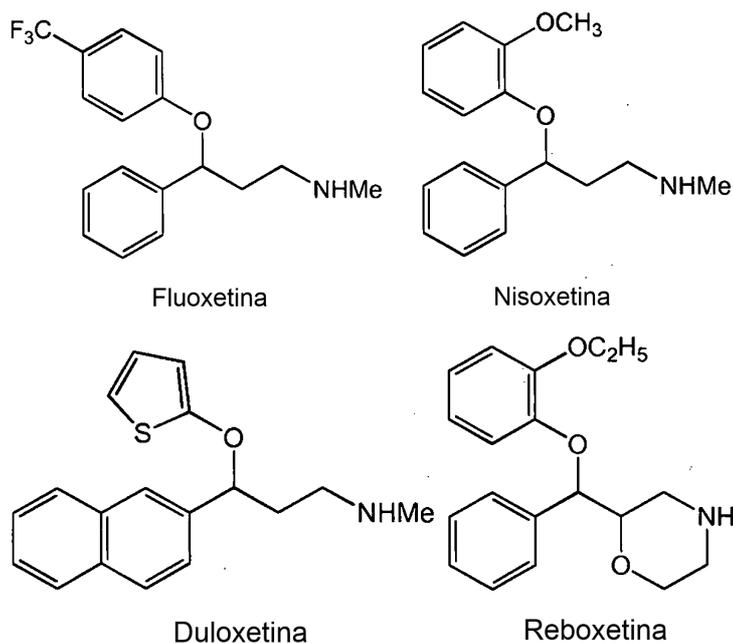
- 10 La presente invención se refiere a nuevas N-metil piridinoxi fenilpropanaminas, sus composiciones farmacéuticas y su uso en métodos de tratamiento. En particular, la presente invención se refiere a (R)-(-)-N-metil-3-piridinoxi sustituido-3-fenilpropanaminas y su uso. Además, la presente invención se refiere a compuestos y su uso en métodos terapéuticos que penetran la barrera hematoencefálica y regulan los transportadores de norepinefrina y serotonina ("NET/SERT"). En consecuencia, los compuestos y las composiciones de la presente invención son útiles en el
- 15 tratamiento de la depresión, los síntomas vasomotores, por ejemplo sofocos y otras enfermedades o afecciones mediadas por los transportadores de norepinefrina ("NET") y/o los transportadores de serotonina ("SERT").

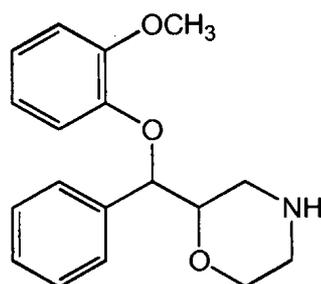
Antecedentes de la invención

- 20 Sin desear quedar ligado a teoría alguna, se cree que el NET, una proteína de 12 dominios que atraviesan la membrana, localizada presinápticamente en los terminales nerviosos noradrenérgicos, juega un papel crítico en la regulación de la concentración de norepinefrina ("NE") sináptica a través de la retoma de NE (R.D. Blakely et al., J. Exp. Biol., 196: 263-281 (1994); T. Pacholczyk et al., Nature, 350: 350-354 (1994); y S.G. Amara et al., Annu. Rev. Neurosci., 16: 73-93 (1993)). El NET es crítico para la retirada de la NE del espacio extracelular (J. Axelrod et al., Porg. Brain Res., 31: 21-32 (1969); H. Bonisch et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., 733: 193-202 (1994)) y es una diana para
- 25 las acciones de los fármacos antidepresivos (J.C. Nelsso, Psychiatry, 46: 1301-1308 (1999) y H.J. Moller, J. Clin. Psychiatry, 61 (Sup. 6): 24-27 (2000)).

- 30 Muchos fármacos antidepresivos actúan uniéndose a transportadores de serotonina ("SERT") y/o a NET para aumentar los niveles de serotonina y norepinefrina en las sinapsis neuronales. Mientras que el papel de los SERT en la depresión se ha explorado mucho, el sistema de la NE solamente se ha propuesto recientemente que es importante en el tratamiento de la depresión. En el pasado, los compuestos antidepresivos tricíclicos ("TCA") y los inhibidores de la monoamina oxidasa ("MAOI") representaban los tratamientos principales para esta enfermedad. Tales fármacos tenían la desventaja de su baja selectividad y la interacción con muchos otros tipos de receptores
- 35 provocando efectos secundarios indeseados (A.J. Frazer, J. Clin. Psychiatry, 58 (Supp.6): 9-25 (1997)).

- 40 En un intento de proporcionar medicaciones mejoradas, se han desarrollado inhibidores selectivos de la retoma de serotonina ("SSRI") tales como fluoxetina, nisoxetina, reboxetina y sus análogos (mostrados a continuación) para tratar la depresión.





MeNER

Algunos de estos compuestos son bastante eficaces en ciertas poblaciones de pacientes. Sin embargo, su uso se limita normalmente por los efectos secundarios, particularmente aquellos que se piensa que se median por sus propiedades anticolinérgicas (R.Valentino et al., Ann. N.Y. Acad. Sci., 697: 171-187 (1993); R. Mongeau et al., Brain Res. Rev., 23: 145-195 (1997)). El no aumento sencillo o la disminución de la actividad neuronal es probablemente la causa principal de la depresión. Puede ser que una disregulación compleja del sistema Locus Cerúleo-Norepinefrina pueda jugar un papel importante en la depresión (K.J. Ressler et al., Biol. Psychiatry, 46: 1219-1233 (1999)). Estudios diferentes tuvieron diferencias significativas en los metabolitos de NE y en cambios en las poblaciones receptoras (D. Charney, J.Clin. Psychiatry, 59: 11-14 (1998); B. Leonard, J. Psychopharmacol., 11: s39-s47 (1997); A. Schatzberg et al., "Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress", p. 911-920 (1995)).

Además de la depresión, el papel del NET se ha implicado también recientemente en las disfunciones termorreguladoras tales como síntomas vasomotores, por ejemplo, sofocos experimentados por mujeres con menopausia inducida natural, química o quirúrgicamente. Aunque la fisiología de los sofocos todavía se entiende muy poco hoy en día, los estudios han revelado una asociación de niveles aumentados de norepinefrina en el hipotálamo preóptico en el cerebro con los sofocos. También hay evidencias que apoyan el papel de la norepinefrina (NE) y la serotonina (5-HT) en la termorregulación. Los compuestos que modulan los niveles de norepinefrina son por lo tanto útiles en el tratamiento de los síntomas vasomotores.

La disponibilidad de nuevas herramientas de obtención de imágenes tales como los radioligandos de la tomografía por emisión de positrones ("PET") selectiva y/o de la tomografía computarizada por emisión monofotónica ("SPECT") para mapear sistemas transportadores específicos han avanzado significativamente el entendimiento del campo de la depresión y serán similarmente útiles en el entendimiento de otros trastornos mediados por NET/SERT tales como disforia, ansiedad, trastornos del sueño, trastornos de la motilidad gástrica, disfunción sexual, traumatismo cerebral, pérdida de memoria, trastornos del apetito, bulimia, obesidad, abuso de sustancias, alcoholismo, adicción al tabaco, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno del pánico, síndrome premenstrual, migraña, trastornos bipolares, fibromialgia y síntomas vasomotores, por ejemplo, sofocos, especialmente ansiedad y depresión. La PET y la SPECT hacen posible el estudio directo y la cuantificación de los sistemas neurotransmisores en el cerebro humano y el mejor entendimiento de las enfermedades psiquiátricas. Estos radiotrazadores específicos de diana facilitan el desarrollo de agentes terapéuticos para la enfermedad depresiva, optimizar la dosificación terapéutica y monitorizar la eficiencia del tratamiento. A pesar del reconocimiento de la alta importancia del NET como un sitio de acción de muchos fármacos antidepresivos antiguos (por ejemplo despiramina) y nuevos (por ejemplo reboxetina) en el cerebro e incluso aunque el NET se ha reconocido además en relación con la fisiopatología y el tratamiento de ADHD, abuso de sustancias y depresión, ha habido relativamente pocos intentos de desarrollar radiotrazadores para la formación de imágenes de NET *in vivo* en el sistema nervioso central ("SNC"), por PET o bien por SPECT (Wilson et al., Nuclear Medicine and Biology, 30: 85-92 (2003)).

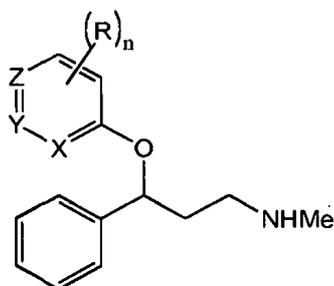
Hake et al, Nucl. Med. Biol., 16: 771-774 (1989) informaron de la síntesis de [¹¹C]nisoxetina que demostró solamente unión específica modesta en ratones. Kung et al., Eur. J. Nucl. Med. Molecular Imaging, 26: 844-853 (1999) sintetizaron un derivado yodado de tomoxetina que mostró un bajo grado de unión saturable *in vivo* en cerebro de rata y una toma muy alta en el pulmón. Chumpradit et al., J. Med. Chem., 35: 4492-4497 (1992) y Koch et al., Neuropsychopharmacology 27: 949-959 (2002) demostraron *in vitro* que los derivados (R) de la fluoxetina tenían mayor afinidad a los sitios de toma de NE que los derivados (S) correspondientes. Stolin et al., Chirality, 7: 285-289 (1995) mostraron que el enantiómero (S,S) de la reboxetina es más potente que su enantiómero (R,R) (IC₅₀ 3,6 nM y 85 nM respectivamente) inhibiendo la toma de NE en sinaptosomas hipotalámicos de rata. Ding et al., Synapse 50: 345-352 (2003) informaron de una evaluación de los enantiómeros individuales del análogo metilo de reboxetina [¹¹C]MRB como radioligandos de estudios de formación de imágenes PET de sistemas NET en babuinos, tanto en cerebro como en órganos periféricos. Sin embargo, los resultados no fueron óptimos debido a la unión no específica *in vivo*. El trazador MRB también mostró una alta toma inesperada en el estriado, una región que contiene bajos niveles de NET y se sospecha alguna unión a sitios distintos de NET. Van Dort et al., Nuclear Medicine and Biology, 24: 707-711 (1997) ha informado de la radiosíntesis de [¹¹C]despiramina pero no se han publicado todavía datos *in vivo*.

El documento GB2060622 desvela 3-aril-3-ariloxialquilaminas para usar como antidepresivos.

Se mantiene una necesidad de un ligando NET/SERT con lipofilidad moderada y alta afinidad de unión. Aunque la afinidad de la nisoxetina por el NET es alta, su lipofilidad también es indeseable a $\log P > 3,5$.

Sumario de la invención

5 La presente invención se dirige a los compuestos de fórmula (I) y su uso como moduladores de NET/SERT, por ejemplo, inhibidores de NET/SERT:

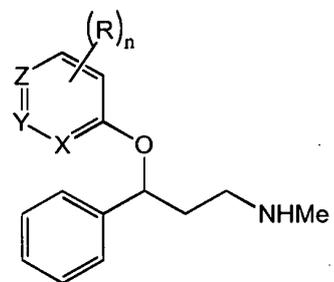


(I)

10 en forma libre o salina, por ejemplo, para el tratamiento de la depresión (incluyendo trastorno depresivo mayor, distimia, trastorno de ajuste con ánimo deprimido y depresión asociada al trastorno bipolar), disforia, ansiedad, trastornos del sueño, trastornos de la motilidad gástrica, disfunción sexual, traumatismo cerebral, pérdida de memoria, trastornos del apetito, bulimia, obesidad, abuso de sustancias, alcoholismo, adicción al tabaco, trastorno
15 obsesivo-compulsivo, trastorno del pánico, síndrome premenstrual, migraña, trastornos bipolares, fibromialgia y síntomas de menopausia o andropausia inducidos natural, química o quirúrgicamente tales como síntomas vasomotores, por ejemplo, sofocos. Los compuestos de Fórmula (I) son especialmente útiles para el tratamiento de ansiedad, depresión y síntomas vasomotores, por ejemplo, sofocos.

20 Descripción detallada de la invención

Los compuestos de la presente invención se representan por la fórmula (I):

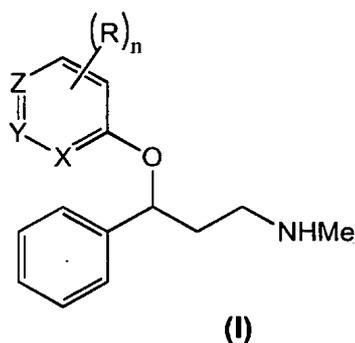


(I)

25 en forma libre o salina, en la que:

30 Y es N;
X y Z son CH o C(R);
R es H, halo, NO₂, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o -N(alquilo C₀₋₆)(alquilo C₀₋₆); y
n es 0, 1 o 2.

En un segundo aspecto los compuestos de la presente invención se representan por la fórmula (I)



en forma libre o salina, en la que:

- 5 X es N;
 Y y Z son CH o C(R);
 R es H, halo, NO₂, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o -N(alquilo C₀₋₆)(alquilo C₀₋₆); y
 n es 1 o 2.

10 En una realización de este segundo aspecto, los compuestos de la presente invención se representan por la Fórmula (I), en la que X es N; n es 1; y R es metilo.

Todavía en otra realización de este segundo aspecto, los compuestos de la presente invención se representan por la Fórmula (I), en la que X es N; n es 1; y R es -NH(CH₃).

15 En un tercer aspecto, los compuestos de la presente invención se representan por la Fórmula (I), en la que Y es N.

En una realización de este tercer aspecto, los compuestos de la presente invención se representan por la Fórmula (I), en la que Y es N; n es 1; y R es metilo.

20 En otra realización de este tercer aspecto, los compuestos de la presente invención se representan por la Fórmula (I), en la que Y es N; y n es 0.

Todavía en otra realización de este tercer aspecto, los compuestos de la presente invención se representan por la Fórmula (I), en la que Y es N; n es 1; y R es halo.

25 En una realización de este tercer aspecto, los compuestos de la presente invención se representan por la Fórmula (I), en la que Y es N; n es 1; y R es -NH(CH₃).

30 En una realización de este tercer aspecto, los compuestos de la presente invención se representan por la Fórmula (I), en la que Y es N; n es 2; y R es metilo y halo.

En una realización de este tercer aspecto, los compuestos de la presente invención se representan por la Fórmula (I), en la que Y es N; n es 1; y R es NO₂.

35 En un aspecto adicional, los compuestos de la presente invención son sales de HCl de Fórmula (I), en la que Y es N.

En una realización de este aspecto adicional, los compuestos de la presente invención son sales de HCl de Fórmula (I), en la que Y es N; n es 1; y R es metilo.

40 En otra realización de este aspecto adicional, los compuestos de la presente invención son sales de HCl de Fórmula (I), en la que Y es N; y n es 0.

Todavía en otra realización de este aspecto adicional, los compuestos de la presente invención son sales de HCl de Fórmula (I), en la que Y es N; n es 1; y R es halo.

45 En una realización de este aspecto adicional, los compuestos de la presente invención son sales de HCl de Fórmula (I), en la que Y es N; n es 1; y R es -NH(CH₃).

50 En una realización de este aspecto adicional, los compuestos de la presente invención son sales de HCl de Fórmula (I), en la que Y es N; n es 2; y R es metilo y halo.

En una realización de este aspecto adicional, los compuestos de la presente invención son sales de HCl de Fórmula (I), en la que Y es N; n es 1; y R es NO₂.

55 En un aspecto adicional, los compuestos de la presente invención son sales de HCl de Fórmula (I), en la que Z es N.

En otro aspecto, los compuestos de la presente invención pueden ser como sigue:

- 1.1. Fórmula (I), en la que X es N;
- 1.2. Fórmula (I), en la que Y es N;
- 5 1.3. Fórmula (I), en la que Y es N y los otros dos son C(R);
- 1.4. Fórmula (I) o cualquiera de 1.2, en la que n es 0;
- 1.5. Fórmula (I) o cualquiera de 1.1 - 1.2, en la que n es 1;
- 1.6. Fórmula (I) o cualquiera de 1.1 - 1.2, en la que n es 2;
- 10 1.7. Fórmula (I) o cualquiera de 1.1-1.6, en la que R es H, halo, NO₂, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o -N(alquilo C₀₋₆)(alquilo C₀₋₆);
- 1.8. Fórmula (I) o cualquiera de 1.1-1.7, en la que R es alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metilo);
- 1.9. Fórmula (I) o cualquiera de 1.1-1.8, en la que R es metilo;
- 1.10. Fórmula (I) o cualquiera de 1.1-1.9, en la que R es hidrógeno;
- 1.11. Fórmula (I) o cualquiera de 1.1-1.10, en la que R es -N(alquilo C₀₋₆)(alquilo C₀₋₆);
- 15 1.12. Fórmula (I) o cualquiera de 1.1-1.11, en la que R es -NH(CH₃);
- 1.13. Fórmula (I) o cualquiera de 1.1-1.12, en la que R es halo;
- 1.14. Fórmula (I) o cualquiera de 1.1-1.13, en la que R es bromo;
- 1.15. Fórmula (I) o cualquiera de 1.1-1.13, en la que R es cloro;
- 20 1.16. Fórmula (I) o cualquiera de 1.1-1.13, en la que R es fluoro;
- 1.17. Fórmula (I) o cualquiera de 1.1-1.13, en la que R es yodo;
- 1.18. Fórmula (I) o cualquiera de 1.1-1.9 o 1.12-1.17, en la que R es independientemente metilo y/o halo (por ejemplo -4-metilo y -2-yodo sustituido);
- 1.19. Fórmula (I) o cualquiera de 1.1-1.7, en la que R es alcoxi C₁₋₆;
- 1.20. Fórmula (I) o cualquiera de 1.1-1.7, en la que R es metoxi;
- 25 1.21. Fórmula (I) o cualquiera de 1.1-1.7, en la que R es NO₂;
- 1.22. Fórmula (I) o cualquiera de 1.1-1.21, en la que el carbono quiral que lleva el grupo oxi (-O-) tiene una configuración absoluta (R);
- 1.23. Fórmula (I) o cualquiera de 1.1-1.21, en la que el carbono quiral que lleva el grupo oxi (-O-) tiene una configuración absoluta (SW);
- 30 1.24. Fórmula (I) o cualquiera de 1.1-1.23, en la que dicho compuesto se enriquece enantioméricamente con un enantiómero (por ejemplo, en la que la configuración absoluta del carbono quiral que lleva el grupo oxi (-O-) es predominantemente (R) o predominantemente (S)), por ejemplo, un compuesto que tiene más de un 60 % de exceso enantiomérico (ee), preferentemente más de un 75 % de ee, más preferentemente, más de un 85 % de ee, todavía más preferentemente, más de un 95 % de ee, más preferentemente más de un 98 % de ee de un enantiómero;
- 35 1.25. Fórmula (I) o cualquiera de 1.1-1.24, en la que dicho compuesto se enriquece enantioméricamente con el enantiómero (R), por ejemplo, un compuesto que tiene más de un 60 % de ee, más preferentemente más de un 75 % de ee, todavía más preferentemente, más de un 85 % de ee, todavía más preferentemente, más de un 95 % de ee, más preferentemente más de un 98 % de ee del enantiómero (R);
- 40 1.26. Fórmula (I) o cualquiera de 1.1-1.24, en la que dicho compuesto se enriquece enantioméricamente con el enantiómero (S), por ejemplo, un compuesto que tiene más de un 60 % de ee, más preferentemente más de un 75 % de ee, todavía más preferentemente, más de un 85 % de ee, todavía más preferentemente, más de un 95 % de ee, más preferentemente más de un 98 % de ee del enantiómero (S);
- 45 1.27. Fórmula (I) o cualquiera de 1.1-1.26, en la que dicho compuesto es una sal de HCl;
- 1.28. Cualquiera de las fórmulas anteriores en las que dichos compuestos tienen una K_i de menos de 10.000 nM, preferentemente menos de 2.000 nM, todavía más preferentemente menos de 100 nM y más preferentemente menos de 15 nM como se describe en el ensayo de unión a norepinefrina a continuación.

Por lo tanto, la invención se dirige a un Compuesto de Fórmula (I), por ejemplo, 1.1-1.28, en forma libre o salina. En una realización preferida, los compuestos de la presente invención se enriquecen con el enantiómero (R). Todavía en otra realización preferida, los compuestos de la presente invención se enriquecen con el enantiómero (S). Todavía en otra realización preferida, los compuestos de Fórmula (I) se seleccionan de los Ejemplos 6, 7, 8, 12, 16 y 21, como se listan en la Tabla 1A, en forma libre o salina. En una realización particular, dicho compuesto está en forma de sal de clorhidrato.

Como se usa en el presente documento, las abreviaturas en la memoria descriptiva son como sigue:

- "NE" se refiere a norepinefrina.
- "NET" se refiere a transportador o transportadores de norepinefrina.
- 60 "SERT" se refiere a transportador o transportadores de serotonina.
- "NET/SERT" se refiere a transportadores de norepinefrina y/o de serotonina.
- "NRI/SRI" se refiere a inhibidores de retoma de norepinefrina/serotonina.
- "TCA" se refiere a antidepresivo o antidepresivos tricíclicos.
- "MAOI" se refiere a inhibidor o inhibidores de la monoamina oxidasa.
- 65 "SSRI" se refiere a inhibidor o inhibidores selectivos de retoma de serotonina.
- "5-HT" se refiere a serotonina.

"VMS" se refiere a síntomas vasomotores.

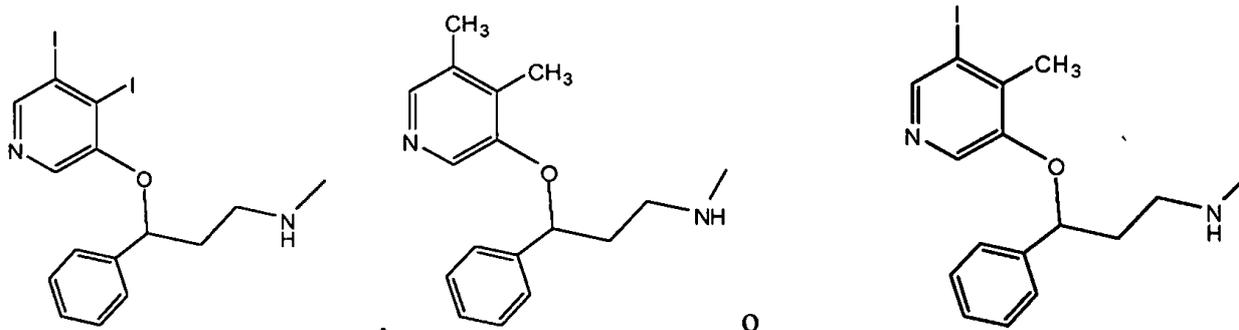
"PET" se refiere a tomografía por emisión de positrones.

"SPECT" se refiere a tomografía computarizada por emisión de fotones.

"ee" se refiere a exceso enantiomérico.

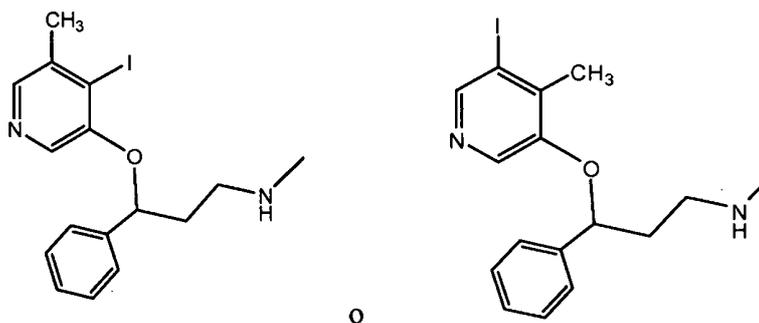
5

Se pretende que cuando "n es 2", el Compuesto de Fórmula (I) se pretende que esté di-sustituido en el grupo heteroarilo y R puede ser independiente entre sí. R puede sustituirse también en cualquier lugar que sea posible en el anillo. Por ejemplo, en el que X es N; n es 2 y R es metilo o halo, los compuestos de Fórmula (I) pueden ser:



10

En el que X es N; n es 2 y R es metilo y halo, los compuestos de Fórmula (I) pueden ser, por ejemplo:



15

El término "alquilo" incluye grupos alquilo de cadena tanto lineal como ramificada. Las referencias a los grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicas para la versión de cadena lineal solamente y las referencias a los grupos alquilo de cadena ramificada individuales tales como "isopropilo" son específicas para la versión de cadena ramificada solamente. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" incluye alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₃, propilo, isopropilo y *t*-butilo. Una convención similar se aplica a otros radicales, por ejemplo "fenilalquilo C₁₋₆" incluye fenil alquilo C₁₋₄, bencilo, 1-feniletilo y 2-feniletilo. "Alquilo C₀" se refiere a un hidrógeno terminal donde el alquilo C₀ es terminal y se refiere a un enlace directo cuando se está uniendo el "alquilo C₀" (enlazando). El término "alquilo C₀", por ejemplo, se refiere a añadir "alquilo C₀" al ámbito de la definición de "alquilo C₁₋₆". De esta manera, se entiende que los sustituyentes permitidos por "alquilo C₁₋₆" se permitirían en consecuencia para el "alquilo C₁₋₆" dentro del ámbito de "alquilo C₀".

20

25

El término "halo" se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo.

Donde los sustituyentes opcionales se eligen de, por ejemplo, sustituyentes "1-5 independientes" de una lista de sustituyentes, ha de entenderse que esta definición incluye todos los sustituyentes eligiéndose de uno de los grupos especificados o eligiéndose los sustituyentes de dos o más de los grupos especificados en la lista. Donde un sustituyente se recita usando el nombre de la molécula (parental), se entiende que el sustituyente es el radical de tal parental molecular.

30

"Alcoxi C₁₋₆" se refiere a alquilo -O-C₁₋₆. Los ejemplos de "alcoxi C₁₋₆" incluyen metoxi, etoxi y propoxi.

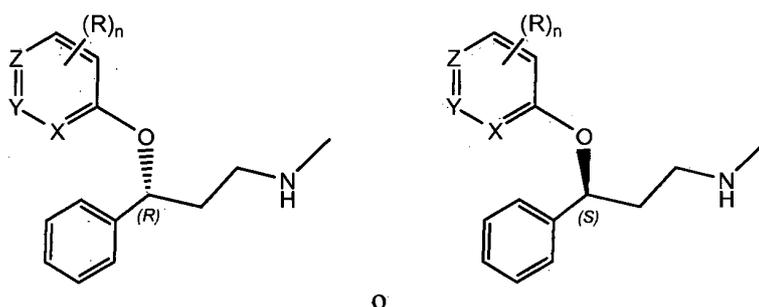
35

Los ejemplos de "-(alquilo C₀₋₆)-N(alquilo C₀₋₆)(alquilo C₀₋₆)" incluyen metilamino, etilamino, di-*N*-metilamino, di-(*N*-etil)amino y *N*-etil-*N*-metilamino.

40

Una sal de un compuesto de la invención es, por ejemplo, una sal de adición ácida de un compuesto de la invención que es suficientemente básico, por ejemplo, una sal de adición ácida con, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico o maleico y que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxi)etil)amina. Además una sal de un compuesto de la invención que es suficientemente ácido una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o de potasio, una sal de metal

- alcalinotérreo, por ejemplo una sal de calcio o de magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina. Los Compuestos de la Invención pretenden usarse como productos farmacéuticos, por lo tanto se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables. Las sales que son inadecuadas para usos farmacéuticos pueden ser útiles, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de los Compuestos libres de la Invención, por lo tanto se incluyen. En consecuencia, la presente invención abarca nuevos Compuestos de Fórmula (I) en forma libre o salina, incluyendo sales que son adecuadas así como sales que son inadecuadas para productos farmacéuticos.
- También ha de entenderse que ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas solvatadas así como sin solvatar como, por ejemplo, formas hidratadas. Ha de entenderse que la invención abarca todas tales formas solvatadas que poseen actividad reguladora de NET.
- Además, se entiende que los compuestos de fórmula (I) pueden existir en diversas formas estereoisoméricas y en mezclas de tales formas. La presente invención abarca todas tales formas y las mezclas de tales formas, enantiómeros y quirales. La frase forma "enantiomérica", "enantioméricamente enriquecida" o "enantioméricamente pura" como se usa en la presente invención significa enriquecida sustancialmente con un enantiómero, en el que la configuración absoluta del carbono quiral que lleva el grupo oxi (-O-) es predominantemente (R) o predominantemente (S), por ejemplo, un compuesto que tiene más de un 60 % de exceso enantiomérico (ee), preferentemente más de un 75 % de ee, más preferentemente, más de un 85 % de ee, todavía más preferentemente, más de un 95 % de ee, más preferentemente más de un 98 % de ee del enantiómero (R) o bien del (S). La frase "exceso enantiomérico" es un término bien conocido y puede determinarse por un experto en la materia.
- El carbono quiral que lleva el grupo oxi (-O-) que tiene una configuración absoluta (R) o (S) se refiere a las siguientes configuraciones:



- Los valores particulares de grupos variables son como sigue. Tales valores pueden usarse donde sea apropiado con cualquiera de las definiciones, las reivindicaciones o las realizaciones definidas anteriormente en el presente documento o en lo sucesivo en el presente documento.
- En otro aspecto, la presente invención comprende compuestos, representados por la Fórmula (I) anterior, con las variables como se identifica:

(obsérvese que de los compuestos identificados en la Tabla 1A a continuación, ciertos compuestos ya no se abarcan por las reivindicaciones y se incluyen a modo de relevancia de fondo)

Tabla 1A.

Ejemplo	X	Y	Z	R
1	N	C	C	4-Me
2	C	N	C	6-Me
3	C	N	C	H
4	N	C	C	H
5	C	C	N	H
6	C	N	C	2-Br
7	C	N	C	2-NHMe
8	C	N	C	2-Cl
9	C	N	C	2-Me
10	C	N	C	2-NHMe
11	C	N	C	3-Cl
12	C	N	C	4-Me, 2-I
13	N	C	C	3-NHMe

14	C	N	C	2-NO ₂
15	C	N	C	2-F
16	C	N	C	2-I
17	C	N	C	4-Me
18	C	N	C	5-Cl
19	C	N	C	2-F
20	C	N	C	2F, 4-Me
21	C	N	C	2-OMe

en forma libre o salina.

5 En una realización preferida, los Compuestos de Fórmula (I) se seleccionan de los Ejemplos 6, 7, 8, 12, 16 y 21, como se listan en la Tabla 1A, en forma libre o salina. En otra realización preferida, los Ejemplos 6, 7, 8, 12, 16 y 21 se enriquecen con el enantiómero (R). Todavía en otra realización preferida, los Ejemplos 6, 7, 8, 12, 16 y 21 se enriquecen con el enantiómero (S). En una realización especialmente preferida, los Compuestos de Fórmula (I) se seleccionan del Ejemplo 6(R), 6(S), 12, 12(R), 16(R), 16(S) y 21 como se lista en la Tabla 1B, en forma libre o salina. Todavía en otra realización preferida, los compuestos de fórmula (I) están en la forma de sal clorhídrica.

10 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de las fórmulas 1.1-1.28 en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en el presente documento, en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables.

15 La composición puede estar en una forma adecuada para administración oral, por ejemplo como un comprimido o una cápsula, para inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o infusión) como una solución estéril, una suspensión o una emulsión, para administración tópica como un ungüento o una crema o para administración rectal como un supositorio.

20 En general, las composiciones anteriores pueden prepararse de manera convencional usando excipientes convencionales.

25 El compuesto de fórmula (I) por ejemplo, cualquiera de las fórmulas 1.1-1.28 en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable se administrará normalmente a un animal de sangre caliente a una dosis unitaria dentro del intervalo 1-1000 mg/kg y esto proporciona normalmente una dosis terapéuticamente eficaz. Preferentemente se emplea una dosis diaria en el intervalo de 5-10 mg/kg. Sin embargo la dosis diaria se variará necesariamente dependiendo del huésped tratado, de la ruta particular de administración y de la severidad de la enfermedad que se trata. En consecuencia la dosificación óptima puede determinarse por el médico que esté tratando cualquier paciente particular.

30 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de las fórmulas 1.1-1.28 en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en un método de tratamiento del cuerpo humano o animal mediante terapia.

35 Los presentes inventores han encontrado que los compuestos definidos en la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, pueden penetrar la barrera hematoencefalica y regular el NET y/o el SERT. En consecuencia, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de afecciones mediadas por NET/SERT, por ejemplo, disforia, depresión (incluyendo trastorno depresivo mayor, distimia, trastorno de ajuste con ánimo deprimido y depresión asociada al trastorno bipolar), ansiedad, trastornos del sueño, trastornos de la motilidad gástrica, disfunción sexual, traumatismo cerebral, pérdida de memoria, trastornos del apetito, bulimia, obesidad, abuso de sustancias, alcoholismo, adicción al tabaco, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno del pánico, síndrome premenstrual, migraña, trastornos bipolares, fibromialgia y síntomas menopáusicos inducidos natural, química o quirúrgicamente tales como síntomas vasomotores, por ejemplo, sofocos, especialmente ansiedad, depresión y síntomas vasomotores. Por lo tanto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de las fórmulas 1.1-1.28, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, para usar en un método para tratar una enfermedad o una afección mediada por NET o SERT. En una realización particular, la invención proporciona los compuestos anteriormente mencionados para usar en un método para tratar una enfermedad o una afección mediada por NET o SERT como se describe en el presente documento, en la que dicha enfermedad o afección es ansiedad o depresión. En otra realización particular, la invención proporciona los compuestos anteriormente mencionados para usar en un método para tratar una enfermedad o una afección mediada por NET y/o SERT como se describe en el presente documento, en el que dicha enfermedad o afección son síntomas vasomotores, por ejemplo, sofocos.

55 De esta manera de acuerdo con este aspecto de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de las fórmulas 1.1-1.28, en forma libre o una sal farmacéuticamente del mismo, como se define anteriormente en el presente documento para usar como un medicamento.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula **(I)**, por ejemplo, cualquiera de las fórmulas 1.1-1.28, en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en el presente documento en la fabricación de un medicamento para usar en la regulación de NET/SERT en un animal de sangre caliente tal como un hombre.

De acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula **(I)**, por ejemplo, cualquiera de las fórmulas 1.1-1.28, en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en el presente documento en la fabricación de un medicamento para usar en la producción de un regulador de NET/SERT a través de la barrera hematócerebral en un animal de sangre caliente tal como un hombre.

De acuerdo con una característica adicional de la invención, se proporciona el uso de un compuesto de fórmula **(I)**, por ejemplo, 1.1-1.28, en forma libre o salina, como se define anteriormente en el presente documento en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de afecciones mediadas por NET/SERT, por ejemplo, disforia, depresión (incluyendo trastorno depresivo mayor, distimia, trastorno de ajuste con ánimo deprimido y depresión asociada al trastorno bipolar), ansiedad, trastornos del sueño, trastornos de la motilidad gástrica, disfunción sexual, traumatismo cerebral, pérdida de memoria, trastornos del apetito, bulimia, obesidad, abuso de sustancias, alcoholismo, adicción al tabaco, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno del pánico, síndrome premenstrual, migraña, trastornos bipolares, fibromialgia y síntomas menopáusicos o andropáusicos inducidos natural, química o quirúrgicamente tales como síntomas vasomotores, por ejemplo, sofocos, especialmente ansiedad, depresión y síntomas vasomotores, por ejemplo sofocos. En una realización preferida, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula **(I)**, por ejemplo, cualquiera de fórmula 1.1-1.28, en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la ansiedad o la depresión. En otra realización preferida, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula **(I)**, por ejemplo, cualquiera de las fórmulas 1.1-1.28, en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de síntomas vasomotores, por ejemplo, sofocos.

De acuerdo con una característica adicional de la invención, se proporciona una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula **(I)**, por ejemplo, cualquiera de las fórmulas 1.1-1.28, en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en un método para producir un efecto regulador en NET en un animal de sangre caliente, tal como un hombre, en necesidad de tal regulador de NET/SERT que comprende la administración a dicho animal.

Además, los compuestos de esta invención son útiles en el tratamiento, el control y la administración de enfermedades caracterizadas por la mala regulación de NET/SERT, especialmente en el cerebro - por ejemplo, depresión. En consecuencia, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **(I)**, por ejemplo, cualquiera de las fórmulas 1.1-1.28, en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable en un método de tratamiento de afecciones mediadas por NET/SERT, por ejemplo, disforia, depresión (incluyendo trastorno depresivo mayor, distimia, trastorno de ajuste con ánimo deprimido y depresión asociada al trastorno bipolar), ansiedad, trastornos del sueño, trastornos de la motilidad gástrica, disfunción sexual, traumatismo cerebral, pérdida de memoria, trastornos del apetito, bulimia, obesidad, abuso de sustancias, alcoholismo, adicción al tabaco, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno del pánico, síndrome premenstrual, migraña, trastornos bipolares, fibromialgia y síntomas menopáusicos o andropáusicos inducidos natural, química o quirúrgicamente tales como síntomas vasomotores, por ejemplo, sofocos, especialmente ansiedad, depresión y síntomas vasomotores o sofocos.

La presente invención también proporciona una cantidad eficaz de un compuesto o una composición de la presente invención en forma libre o salina a un paciente humano o animal en necesidad del mismo para usar en un método de tratamiento de la enfermedad caracterizado por la regulación disfuncional de NET/SERT, que comprende la administración del mismo. En un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula **(I)**, por ejemplo, cualquiera de las fórmulas 1.1-1.28, en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable, como se define anteriormente en el presente documento en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable para usar en el tratamiento, el control y la gestión de las enfermedades caracterizadas por la mala regulación de NET/SERT. En una realización particular, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula **(I)**, en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, 1.1-1.28, en una mezcla con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable para usar en el tratamiento, el control y la gestión de las enfermedades caracterizadas por la mala regulación de NET/SERT en el cerebro.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un compuesto de fórmula **(I)**, por ejemplo, cualquiera de las fórmulas 1.1-1.28, en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define anteriormente en el presente documento en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable para usar en el tratamiento afecciones mediadas por NET/SERT, por ejemplo, disforia, depresión (incluyendo trastorno depresivo mayor, distimia, trastorno de ajuste con ánimo deprimido y depresión asociada al trastorno bipolar), ansiedad, trastornos del sueño, trastornos de la motilidad gástrica, disfunción sexual, traumatismo cerebral, pérdida de memoria, trastornos del apetito, bulimia, obesidad, abuso de sustancias, alcoholismo, adicción al tabaco, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno del pánico, síndrome premenstrual, migraña, trastornos bipolares, fibromialgia y

síntomas menopáusicos o andropáusicos inducidos natural, química o quirúrgicamente tales como síntomas vasomotores, por ejemplo, sofocos, especialmente ansiedad, depresión y síntomas vasomotores, por ejemplo, sofocos.

5 El uso en métodos de tratamiento incluye administrar los compuestos de la presente invención, en forma libre o salina, junto con otros compuestos terapéuticos para tratar afecciones mediadas por NET/SERT como se ha descrito anteriormente en el presente documento, por ejemplo, depresión. Tal tratamiento asociado puede lograrse por medio de la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito anteriormente en el presente documento y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación aprobado.

10 De acuerdo con una característica adicional de la invención, se proporciona, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de las fórmulas 1.1-1.28, en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable como se define anteriormente en el presente documento y opcionalmente en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptable para usar en un método para tratar, aliviar, prevenir o controlar los síntomas vasomotores, por ejemplo, sofocos, que comprenden administrar a un sujeto en necesidad del mismo.

15 La frase "síntomas vasomotores" incluye, pero no se limita a sofocos (rubores), insomnio, perturbaciones del sueño, trastornos del ánimo, irritabilidad, sudoración excesiva, sudores nocturnos, fatiga y otros síntomas similares causados por disfunción termorreguladora. El término "sofoco" se refiere a una perturbación episódica de la temperatura corporal que da lugar a síntomas que varían desde una sensación de calor, calor intenso en el cuerpo superior y la cara, rojez, sudoración y a veces seguido de escalofríos. El término sofocos puede usarse intercambiablemente con síntomas vasomotores.

20 Los usos en los métodos de tratamiento para los síntomas vasomotores incluyen administrar los compuestos de la presente invención, en forma libre o salina, por ejemplo, Compuesto de Fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.28, en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable, junto con otros compuestos terapéuticos para tratar afecciones mediadas por NET/SERT como se ha descrito anteriormente en el presente documento. Tal tratamiento asociado puede lograrse por medio de la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito anteriormente en el presente documento y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación aprobado.

25 Una cantidad "terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de compuestos (por ejemplo, Compuestos de Fórmula (I)) o composiciones a dosificaciones específicas y durante una cantidad específica de tiempo, suficiente para tratar una enfermedad o una afección, por ejemplo, afecciones mediadas por NET/SERT, por ejemplo, disforia, depresión (incluyendo trastorno depresivo mayor, distimia, trastorno de ajuste con ánimo deprimido y depresión asociada al trastorno bipolar), ansiedad, trastornos del sueño, trastornos de la motilidad gástrica, disfunción sexual, traumatismo cerebral, pérdida de memoria, trastornos del apetito, bulimia, obesidad, abuso de sustancias, alcoholismo, adicción al tabaco, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno del pánico, síndrome premenstrual, migraña, trastornos bipolares, fibromialgia y síntomas menopáusicos o andropáusicos inducidos natural, química o quirúrgicamente tales como síntomas vasomotores, por ejemplo, sofocos, especialmente ansiedad, depresión y síntomas vasomotores, por ejemplo, sofocos. En los que la cantidad eficaz terapéutica se refiere a una cantidad en peso de los compuestos de la invención, la cantidad de peso se basa en los compuestos en forma de base libre salvo que se indique de otra manera.

30 En otra realización, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de las fórmulas 1.1-1.28, en forma libre o salina, en la fabricación de un medicamento para tratar cualquier enfermedad o afección caracterizada por síntomas menopáusicos o andropáusicos inducidos natural, quirúrgica o médicamente tales como síntomas vasomotores, por ejemplo, sofocos. En una realización adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de las fórmulas 1.1-1.28, en forma libre o salina, en la fabricación de un medicamento para tratar síntomas vasomotores, por ejemplo, sofocos.

35 En otra realización, la invención proporciona de la misma una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de Fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de las fórmulas 1.1-1.28, en forma libre o una sal farmacéuticamente aceptable, como se describe anteriormente en el presente documento para usar en un método para tratar, aliviar, prevenir o controlar síntomas vasomotores que comprende (a) administrar el compuesto a un sujeto en necesidad y (b) además administrar secuencial o simultáneamente, al menos otro antagonista del receptor adrenérgico α_2 .

40 Los antagonistas del receptor adrenérgico α_2 útiles de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, atipamezol, diclorhidrato de 2-[2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etil]-4,4-dimetil-1,3-(2H,4H)-isoquinolindiona (ARC 239 clorhidrato), maleato de 2-[(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)metil]-2,3-dihidro-1-metil-1H-isoindol (BRL 44408 maleato), BRL48962, BRL41992, SKF 104856, SKF 104078, MK912, clorhidrato de 2-(2-etil-2,3-dihidro-2-benzofuranil)-4,5-dihidro-1H-imidazol (clorhidrato de efaroxán), clorhidrato de 2-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-imidazol

(clorhidrato de idazoxán), clorhidrato de 2-(1-etil-2-indazolil)metil-1,4-benzodioxán (clorhidrato de imiloxán), 17 α -hidroxi-20 α -yohimban-16 β -ácido carboxílico, clorhidrato de metiléster (clorhidrato de rauwolscina), (8aR, 12aS, 13aS)-5,8, 8a, 9,10, 11,12, 12a, 13, clorhidrato de 13a-dehidro-3-metoxi-12-(etilsulfonil)-6H-isoquino[2,1-i][1,6]naftiridina (RS 79948 clorhidrato), clorhidrato de 2-(2,3-dihidro-2-metoxi-1,4-benzodioxin-2-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol (RX 821002 clorhidrato), 8-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona (espiroxatrina), clorhidrato de metiléster de ácido 17 α -hidroxiyohimban-16 α -carboxílico, 2-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]-1-etil-1H-imidazol y combinaciones y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En una realización adicional, dicho antagonista del receptor adrenérgico α_2 es un antagonista del receptor adrenérgico α_{2B} seleccionado de un grupo que consiste en 2-(1-etil-2-imidazolil)metil-1,4-benzodioxán (imiloxán), 2-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]-1-etil-1H-imidazol, 2-[2-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]etil]-4,4-dimetil-1,3-(2H,4H)-isoquinolindiona (ARC 239) o una combinación o una sal farmacéutica de los mismos.

Además de su uso en la medicina terapéutica, los compuestos de fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de las formulas 1.1-1.28, en formas libre o sal farmacéuticamente aceptable también son útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y la estandarización de los sistemas de ensayo *in vitro* e *in vivo* para la evaluación de los efectos de la regulación de NET o SERT, especialmente en el cerebro, como parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos.

La frase “afecciones mediadas por NET/SERT” o “enfermedad caracterizada por la mala regulación de NET/SERT” a las que se hace referencia en el presente documento incluyen pero no se limitan a una o más de las siguientes enfermedades o afecciones: disforia, depresión (incluyendo trastorno depresivo mayor, distimia, trastorno de ajuste con ánimo deprimido y depresión asociada al trastorno bipolar), ansiedad, trastornos del sueño, trastornos de la motilidad gástrica, disfunción sexual, traumatismo cerebral, pérdida de memoria, trastornos del apetito, bulimia, obesidad, abuso de sustancias, alcoholismo, adicción al tabaco, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno del pánico, síndrome premenstrual, migraña, trastornos bipolares, fibromialgia y síntomas vasomotores, por ejemplo, sofocos. Por lo tanto, los métodos de la invención abarcan métodos para tratar estas enfermedades. En una realización preferida, la enfermedad o la afección de los métodos de la invención es depresión o ansiedad. En otra realización preferida la enfermedad o la afección del método de la invención son síntomas vasomotores, por ejemplo, sofocos.

El término “sujeto” incluye un animal de sangre caliente, incluyendo la especie humana y pretende incluir tanto el género masculino como el femenino salvo que se especifique de otra manera. El sujeto de acuerdo con la presente invención para el tratamiento de síntomas vasomotores, por ejemplo, sofocos incluye no solamente mujeres de edad avanzada quienes han pasado por la menopausia (postmenopáusicas), sino también mujeres pre- o perimenopáusicas en las que la menopausia puede inducirse natural, química y/o quirúrgicamente (por ejemplo, aquellas que se han sometido a ooforectomía, histerectomía, quimioterapia, radiación de la pelvis o aquellas quienes han suprimido la producción de estrógeno tales como aquellas quienes se han sometido al uso a largo plazo de corticosteroides o padecen el síndrome de Cushing o disgénesis gonadal). El término sujeto de acuerdo con la presente invención para el tratamiento de síntomas vasomotores, por ejemplo, sofocos también incluye hombres andropáusicos.

La frase “pre-menopáusica” o “menopausia prematura” significa antes de la menopausia. Tanto “menopausia prematura” como “menopausia artificial” pueden referirse a la menopausia que se da como un resultado de, por ejemplo, el fallo de los ovarios de causa desconocida que puede ocurrir antes de la edad de 40. También puede asociarse al tabaco, vivir a alta altitud o un estado nutricional pobre. La menopausia artificial puede resultar de la ooforectomía, la quimioterapia, la radiación de la pelvis o cualquier proceso que dañe el suministro sanguíneo de los ovarios.

El término “peri-menopáusico” significa durante la menopausia.

El término “post-menopáusico” significa después de la menopausia.

El término “andropausia” se refiere a la afección o el trastorno caracterizado por síntomas, que incluyen, pero no se limitan a la reducción en los números de las células de Leydig y un decline en la producción de andrógenos, que se da en hombres, generalmente después de edad media. Los hombres andropáusicos por lo tanto pueden experimentar síntomas que incluyen, pero no se limitan a fatiga, insomnios, sofocos y sudoración. En consecuencia, la presente invención también anticipa el uso de los compuestos de la presente invención por hombres con andropausia inducida natural, química o quirúrgicamente.

En los anteriores composición farmacéutica, proceso, método, uso y características de fabricación de medicamento distintos, las realizaciones alternativas y preferidas de los compuestos de la invención descritas en el presente documento también se aplican.

Ejemplos

La invención se ilustrará ahora por los siguientes ejemplos no limitantes en que, salvo que se especifique de otra

manera:

- (i) las temperaturas se dan en grados Celsius (°C); las funciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente ("ta") donde era una temperatura en el intervalo de 18-25 °C;
- 5 (ii) se secaron soluciones orgánicas sobre sulfato sódico anhidro; la evaporación del disolvente se lleva a cabo usando un evaporador rotatorio a presión reducida (600-4000 Pascales; 4,5-30 mmHg) con una temperatura de baño de hasta 60 °C;
- (iii) en general, el avance de las reacciones se sigue por TLC y los tiempos de reacción se dan por ilustración solamente;
- 10 (iv) los productos finales tenían espectros y/o datos de espectro de masas de resonancia magnética nuclear (RMN) de protones satisfactorios;
- (v) los rendimientos se dan por ilustración solamente y no son necesariamente aquellos que pueden obtenerse por desarrollo diligente del proceso; las preparaciones se repitieron si se requería más material;
- (vi) cuando se dan, los datos de RMN están en la forma de valores delta para protones de diagnóstico mayor, dados en partes por millón (ppm) con respecto a tetrametilsilano (TMS) como un patrón interno, determinados a 400 MHz usando perdeuterio dimetilsulfóxido (DMSO-d₆) como disolvente salvo que se indique de otra manera;
- 15 (vii) los símbolos químicos tienen sus significados habituales; se usan las unidades y los símbolos del Sistema Internacional;
- (viii) las relaciones de disolvente se dan en términos de volumen:volumen (v/v); y
- 20 (ix) los espectros de masa se corrieron con una energía electrónica de 70 electronvoltios en el modo de ionización química (CI) usando una sonda de exposición directa; donde la ionización indicada se efectúa por impacto electrónico (EI), bombardeo rápido de átomos (FAB) o electropulverización (ESP); se dan los valores de m/z; generalmente, solo se informan los iones que indican la masa parental; y salvo que se especifique de otra manera, la masa iónica citada es [MH]⁺;
- (x) donde una síntesis se describe como siendo análoga a aquella descrita en un ejemplo previo las cantidades usadas son los equivalentes en relación milimolar a aquellas usadas en el ejemplo previo;
- 25 (xi) se han usado las siguientes abreviaturas:

	Cs ₂ CO ₃	carbonato de cesio;
	HOBt	1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol;
30	HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento;
	MeOH	metanol;
	NaHCO ₃	bicarbonato sódico;
	BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio;
	THF	tetrahidrofurano;
35	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida;
	EtOAc	acetato de etilo;
	DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina;
	DCM	diclorometano;
	DMSO	dimetilsulfóxido;
40	Me	metilo;
	MeNC	acetónitrilo; y

- (xii) "ISCO" se refiere a una cromatografía en columna ultrarrápida en fase normal usando 12 g y 40 g de cartuchos de gel de sílice preparados usados de acuerdo con las instrucciones del fabricante obtenidos de ISCO, Inc. (Lincoln, NE, EE.UU.).
- 45

Biología

- La unión de NET se sometió a ensayo para determinar si los compuestos se unen específicamente al NET en el prosencéfalo de rata. El tejido del prosencéfalo tiene una densidad moderada de NET y puede separarse con precisión de otras estructuras cerebrales. El prosencéfalo de rata se obtuvo fresco de cerebros de rata Sprague-Dawley (Granja Taconic, NY, EE.UU. El tejido se homogeneizó en 30 volúmenes de tampón (Tris-HCl 50 mM, pH 7,4 que contiene NaCl 120 mM y KCl 5 mM). Los homogenatos se centrifugaron a 10.000 rpm durante 15 min. Los sedimentos re-suspendidos se re-centrifugan y el procedimiento se repitió una vez más. Los experimentos de unión se realizaron en tubos de vidrio de 7 ml con un volumen final de 1,0 ml/tubo. Para las determinaciones de las constantes de inhibición, se mezclaron alícuotas de suspensiones de membranas (equivalentes a 3 mg en peso por tubo) con tampón y [³H]nisoxetina. Además, se añadieron ligandos NET de ensayo sin marcar en concentraciones que varían de 10⁻³ a 10⁻² (micro- a pico-molar). La incubación se llevó a cabo durante 60 min a ta y después el estudio terminó por la separación del radioligando libre del separado por filtración a través de filtros de fibra de vidrio empapados previamente con polietilenimina al 1 %. Los filtros se procesaron y se ensayaron para radioactividad usando un contador de centelleo. Se hizo un gráfico de media contada por minuto (CMP, n=3) frente a concentración de ligando de ensayo y se usó Prism (3.0cx, GraphPad) para determinar al constante de inhibición del compuesto (IC₅₀) y la afinidad de unión (K_i).
- 50
- 55
- 60
- 65 El método se validó corriendo diez ensayos realizados evaluando la unión de nisoxetina a NET usando membranas preparadas como anteriormente. La K_D de la nisoxetina en estas condiciones se determinó que era 1,28 ± 0,23 nM

(n=6) de esta manera, validando el ensayo.

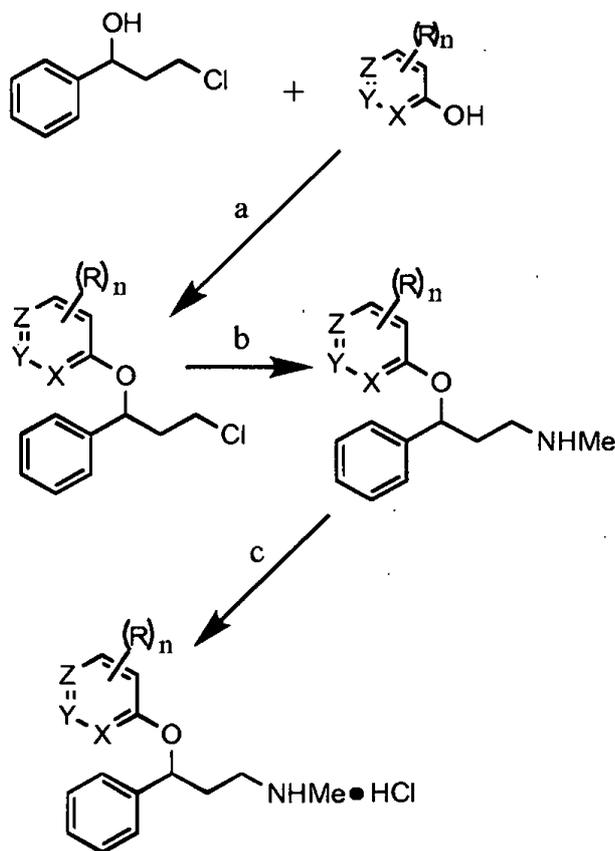
Los compuestos de la presente invención dieron como resultado afinidades de unión que varían de 10.000 nM a menos de 3 nM cuando se ensayaron en forma salina de HCl. Es ventajoso que la afinidad de unión sea menos de 10.000 nM, incluso más ventajosamente menos de 2.000 nM y todavía más ventajosamente menos de 100 nM y más ventajosamente menos de 15 nM.

Los compuestos de la invención también inhiben la actividad del transportador de serotonina, con compuestos seleccionados que tienen una IC_{50} de ca. 5×10^{-8} M o menor.

La afinidad de unión (K_i) para el transportador de norepinefrina humano puede medirse también usando un ensayo de unión radio-marcado en el que los compuestos de la presente invención se ensayan en células recombinantes/CHO en presencia de [3H]-nisoxetina como ligando y desipramina como compuestos de referencia no específicos. Similarmente, el ensayo celular puede usarse en el que los compuestos de la presente invención se ensayan en células SH-SY-5Y en presencia de [3H]-norepinefrina como ligando y protriptilina como compuestos de referencia no específicos. En ambos métodos, diversos compuestos de la presente invención muestran una afinidad de unión de menos de 500 nM, en ejemplos particulares aproximadamente 500-50 nM.

EJEMPLOS

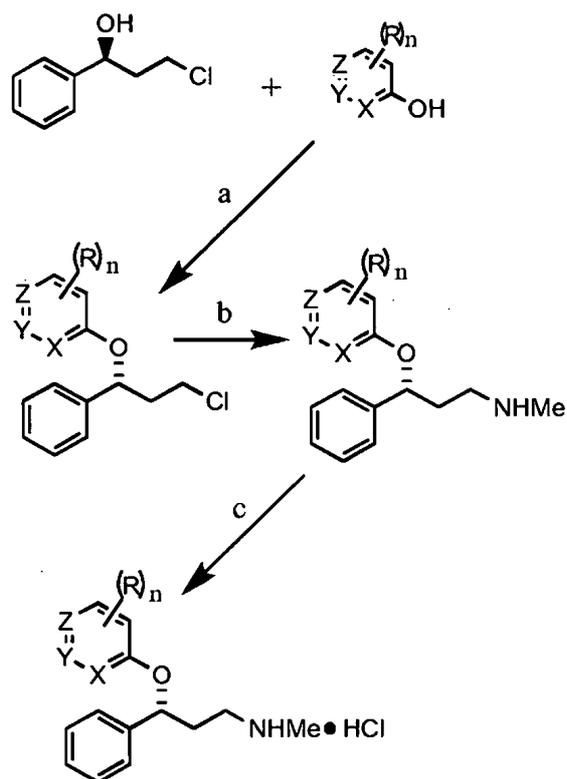
Los **EJEMPLOS** se hicieron siguiendo la ruta de reacción subrayada en el **Esquema 1** a continuación para hacer la base libre y la sal de HCl:



Las condiciones y los reactivos para las etapas son como sigue: (a) DIAD, TPP, THF, 0 °C; (b) CH₃NH₂ acuoso al 40 %, 80 °C, 2h; (c) HCl 2 N en EtOAc.

Para una estereoconformación particular, puede usarse como un ejemplo la siguiente realización específica del Esquema 1:

30



En esta realización, partiendo de (S)-(-)-3-cloro-1-fenilpropan-1-ol ópticamente puro disponible en el mercado, utilizando condiciones de reacción Mitsunobu suaves, se condensó con piridinoles sustituidos en presencia de azodicarboxilato de diisopropanilo (DIAD) y trifenilfosfina (TPP) (O. Mitsunobu, Synthesis, 1-30 (1981)). Las reacciones dieron como resultado la inversión completa del carbono bencílico quiral para dar los compuestos (R)-cloro quirales correspondientes (K. Yasushi et al., Nucl. Med. Biol., 31:147-153 (2004)). El tratamiento de compuestos cloro con exceso de metilamina acuosa al 40 % en alcohol etílico en presencia de cantidad catalítica de NaI a 130 °C en un matraz sellado produjo compuestos de metilamina. Las sales de clorhidrato se obtuvieron directamente añadiendo cloruro de hidrógeno 2N en acetato de etilo a los compuestos de metilamina. Similarmente, el enantiómero (S) de los compuestos anteriores puede prepararse usando el material de partida (R)-(-)-3-cloro-1-fenilpropan-1-ol en la reacción de Mitsunobu como se analiza en el presente documento.

Los compuestos finales no eran estables cuando se expusieron al aire, especialmente cuando la muestra se disuelve en solución, de tal manera que los productos se mantuvieron en el congelador en nitrógeno. Todos los compuestos se confirmaron por RMN¹H, LC-MS y RMN¹³C. Los datos del **EJEMPLO 6** (R)-(-)-NM-metil-3-(2-bromo-3-piridinoxi)-3-fenilpropanamina fueron, por ejemplo, LC-MS, EI (m/z): 321 (100 %, M⁺), 323 (98 %, (M+2)⁺). RMN¹H (CD₃OD), 400 Mhz), δ(ppm): 7,95 (dd, J = 4,2, 1,8 Hz, 1H), 7,49 (m, 5H), 7,25 (m, 2H), 5,66 (dd, J = 4,0, 8,5 Hz, 1H), 3,32 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,49 (m, 1H), 2,38 (m, 1H). RMN¹³C (CDCl₃, 100 MHz), δ(ppm): 151,18, 145,85, 139,88, 133,08, 131,34, 131,06, 128,86, 126,41, 126,14, 83,01, 51,01, 39,13, 33,82.

Los EJEMPLOS se listan a continuación en la Tabla 1B (el ej. 5 no se abarca más por la invención y se proporciona a modo de referencia antecedente):

Tabla 1B

Ejemplo	X	Y	Z	R
1	N	C	C	4-Me
2	C	N	C	6-Me
3	C	N	C	H
4	N	C	C	H
5	C	C	N	H
6	C	N	C	2-Br
7	C	N	C	2-NHMe
8 (R-)	C	N	C	2-Cl
9	C	N	C	2-Me
8 (S-)	C	N	C	2-Cl
10	C	N	C	2-NHMe

6 (S-)	C	N	C	2-Br
11	C	N	C	3-Cl
12	C	N	C	4-Me, 2-I
12 (R)	C	N	C	4-Me, 2-I
13	N	C	C	3-NHMe
6 (R-)	C	N	C	2-Br
14	C	N	C	2-NO ₂
15	C	N	C	2-F
16 (S-)	C	N	C	2-I
16 (R)	C	N	C	2-I
14 (S-)	C	N	C	2-NO ₂
17	C	N	C	4-Me
18	C	N	C	5-Cl
19	C	N	C	2-F
20	C	N	C	2F, 4-Me
21	C	N	C	2-OMe

EFFECTOS DE LOS COMPUESTOS DE LA INVENCION EN LOS SINTOMAS VASOMOTORES

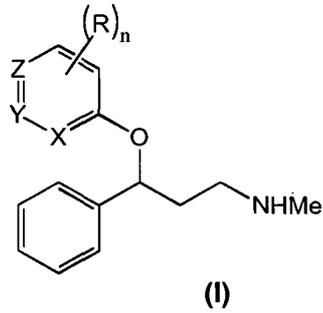
5 *Modelo de rata ovariectomizada:* La eficacia de los compuestos de la presente invención para reducir los sofocos puede evaluarse de acuerdo con el procedimiento proporcionado en Maswood et al., Neuroendocrinology 84: 330-338 (2006). Las ratas hembra ovariectomizadas se mantienen en un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas. Se implanta un transmisor telemétrico en la región escapular dorsal de la rata y se inserta la punta de la sonda de túnel 2,5 cm por debajo de la base de la cola para medir la temperatura de la piel de la cola (TST). Para la medida de la temperatura corporal nuclear (CBT), se hace una incisión de 3-4 cm de longitud en la línea media del abdomen de las ratas a través de la musculatura abdominal y se coloca un transmisor en la cavidad abdominal. Un vehículo se administra subcutáneamente a la rata 0,5 h antes de la aparición de la fase oscura y se monitoriza la TST continuamente durante 12 horas para establecer la línea de base. Veinticuatro horas después, el vehículo o bien los compuestos de ensayo de la presente invención se administran subcutáneamente. La TST se monitoriza durante 12 horas. Una temperatura media se calcula para cada punto de tiempo de 30 min. El cambio en la temperatura se calcula tomando la temperatura media para cada punto de tiempo de 30 min en el día de dosificación del compuesto menos la temperatura de línea de base media global el día de la dosificación del vehículo (temperatura media durante 12 horas).

20 *Modelo de rata dependiente de morfina:* La eficacia de los compuestos de la presente invención para reducir los sofocos se evalúa midiendo su capacidad de reducir el alza inducida por morfina en la TST. Las ratas ovariectomizadas se inyectan subcutáneamente con un vehículo (agua estéril) una vez al día durante 8 días. El día 4, dos comprimidos de morfina de liberación lenta se implantan subcutáneamente en la región escapular dorsal de las ratas para inducir dependencia a morfina. Los días 5 y 6, la extracción de morfina se induce por la administración subcutánea de 1,0 mg/kg de naloxona, un antagonista de opioides general. Los compuestos de la presente invención o las combinaciones de los mismos se administran (1,0, 5, 10, 20, 40 mg/kg) a las ratas 1 hora antes de la inyección de naloxona. Se inyecta ketamina (40 mg/kg) después del compuesto de ensayo para inducir la sedación para evitar la fluctuación de temperatura debida al estrés asociada con la restricción de su movimiento y unión de la sonda termistora a sus colas. Todos los efectos relacionados con los fármacos se comparan con un grupo control de vehículo que también recibe ketamina. La TST se monitorizó continuamente durante 35 minutos. La TST media medida 25, 30 y 35 minutos antes de la inyección de naloxona se usa para establecer una temperatura de línea de base. La reducción de los sofocos se determina evaluando las diferencias estadísticas entre la temperatura de línea de base y 15 minutos después del tratamiento de naloxona cuando se observa que el cambio en la TST es máximo.

35 Usando el modelo de rata dependiente de morfina, los resultados indicarán que los compuestos de la presente invención disminuyen los rubores inducidos por naloxona.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5

en forma libre o salina, en la que:

Y es N;

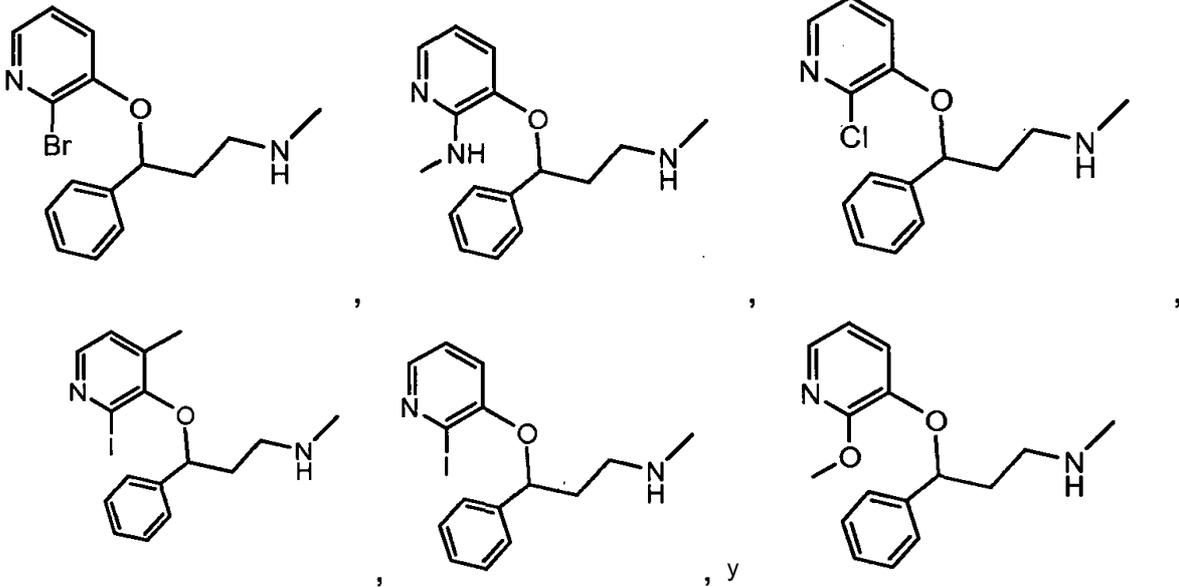
X y Z son CH o C(R);

R es H, halo, NO₂, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o -N(alquilo C₀₋₆)(alquilo C₀₋₆); y
n es 0, 1 o 2.

10

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de un grupo que consiste en lo siguiente:

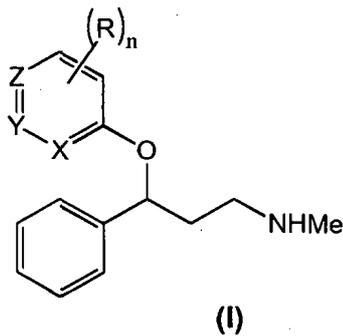
15



en forma libre o salina.

20

3. Un compuesto de fórmula (I):



en forma libre o salina, en la que:

X es N;
 Y y Z son CH o C(R);
 R es H, halo, NO₂, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ o -N(alquilo C₀₋₆)(alquilo C₀₋₆); y
 n es 1 o 2.

- 5
4. El compuesto de la reivindicación 3 en el que Y y Z son CH, R es bromo y n es 1.
5. El compuesto de la reivindicación 3 en el que Y y Z son CH, R es yodo y n es 1.
- 10
6. Los compuestos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho compuesto se enriquece con el enantiómero (R) o (S) en más de un 60 % de exceso enantiomérico.
7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la sal del compuesto de Fórmula (I) es una sal de clorhidrato.
- 15
8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para usar como un modulador de NET/SERT.
- 20
9. Un compuesto de acuerdo con cualquier reivindicación anterior para usar en el tratamiento de una enfermedad o una afección mediadas por NET/SERT.
- 25
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el que la enfermedad o la afección mediadas por NET y/o SERT se seleccionan de un grupo que consiste en disforia, depresión, ansiedad, trastornos del sueño, trastornos de la motilidad gástrica, disfunción sexual, traumatismo cerebral, pérdida de memoria, trastornos del apetito, bulimia, obesidad, abuso de sustancias, alcoholismo, adicción al tabaco, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno del pánico, síndrome premenstrual, migraña, trastornos bipolares, fibromialgia y síntomas vasomotores o sofocos.
- 30
11. Uso de un compuesto, en forma libre o de una sal farmacéuticamente aceptable, como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquier enfermedad o trastorno mediados por NET y/o SERT.
- 35
12. Uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que la enfermedad o el trastorno se seleccionan del grupo que consiste en disforia, depresión, ansiedad, trastornos del sueño, trastornos de la motilidad gástrica, disfunción sexual, traumatismo cerebral, pérdida de memoria, trastornos del apetito, bulimia, obesidad, abuso de sustancias, alcoholismo, adicción al tabaco, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno del pánico, síndrome premenstrual, migraña, trastornos bipolares, fibromialgia y síntomas vasomotores o sofocos.
- 40
13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, en forma libre o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en asociación con un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables.
14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 13, para usar en el tratamiento, el control y la gestión de enfermedades **caracterizada por que** hay mala regulación de los transportadores de norepinefrina.