



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 309 514**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/451 (2006.01)

C07D 211/20 (2006.01)

C07D 407/12 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **04725291 .1**

(96) Fecha de presentación : **02.04.2004**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1626720**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **22.02.2006**

(54) Título: **Derivados de 4-(2-fenilsufanil-fenil)-piperidina como inhibidores de la recaptación de serotonina.**

(30) Prioridad: **04.04.2003 DK 2003 00520**
04.04.2003 US 460528 P

(73) Titular/es: **H. LUNDBECK A/S**
Ottiliavej 9
2500 Valby-Copenhagen, DK

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.12.2008

(72) Inventor/es: **Püschl, Ask;**
Jorgensen, Morten;
Ruhland, Thomas;
Bryan, Stensbol, Tine y
Bang-Andersen, Benny

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.12.2008

(74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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 4-(2-fenilsulfanil-fenil)-piperidina como inhibidores de la recaptación de serotonina.

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos que son inhibidores de la recaptación de serotonina y eficaces como tales en el tratamiento, por ejemplo, de la depresión y la ansiedad.

Antecedentes de la invención

10 Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (de aquí en adelante referidos como SSRI) se han convertido en productos terapéuticos de primera elección en el tratamiento de la depresión, de ciertas formas de ansiedad y fobias sociales, debido a que son eficaces, se toleran bien y tienen un perfil de seguridad favorable comparados con los antidepresivos tricíclicos clásicos.

15 Sin embargo, estudios clínicos sobre la depresión indican que la falta de respuesta a los SSRI es sustancial, de hasta 30%. Otro factor, a menudo no tenido en cuenta en el tratamiento antidepresivo es la observancia del tratamiento, que tiene un efecto bastante profundo en la motivación del paciente para continuar la farmacoterapia.

20 En primer lugar, existe el retraso en el efecto terapéutico de los SSRI. A veces los síntomas incluso empeoran durante las primeras semanas de tratamiento. En segundo lugar, la disfunción sexual es un efecto secundario común a todos los SSRI. Sin abordar estos problemas no es probable que se produzca un progreso real en la farmacoterapia de los trastornos de la depresión y la ansiedad.

25 Para hacer frente a la falta de respuesta, los psiquiatras hacen uso a veces de estrategias de aumento. El aumento de la terapia antidepresiva se puede conseguir mediante la co-administración de estabilizantes del estado de ánimo, tales como el carbonato de litio o la triyodotironina o mediante el uso de electrochoque.

30 Se ha evaluado el efecto de la administración combinada de un compuesto que inhibe la recaptación de serotonina y un antagonista del receptor 5-HT_{1A} en varios estudios (Innis *et al.* *Eur. J. Pharmacol.* 1987, 143, 1095-204 y Gartside *Br. J. Pharmacol.* 1995, 115, 1064-1070, Blier *et al.* *Trends in Pharmacol. Science* 1994, 15, 220). En estos estudios, se encontró que los antagonistas del receptor 5-HT_{1A} abolirían el freno inicial sobre la neurotransmisión 5-HT inducida por los inhibidores de la recaptación de serotonina y producirían así un estímulo inmediato de la transmisión 5-HT y un comienzo rápido de la acción terapéutica.

35 Se han presentado varias solicitudes de patente, las cuales abarcan el uso de una combinación de un antagonista de 5-HT_{1A} y un inhibidor de la recaptación de serotonina para el tratamiento de la depresión (véanse, por ejemplo, EP-A2-687472 y EP-A2-714663).

40 Otro método para incrementar el 5-HT terminal sería mediante el bloqueo del autorreceptor 5-HT_{1B}. Experimentos de microdiálisis en ratas han mostrado efectivamente que un incremento de 5-HT hipocampal por citalopram es potenciado por el GMC 2-29, un antagonista del receptor 5-HT_{1B} experimental.

45 También se han presentado varias solicitudes de patente que abarcan la combinación de un SSRI y un antagonista o agonista parcial de 5-HT_{1B} (WO 97/28141, WO 96/03400, EP-A-701819 y WO 99/13877).

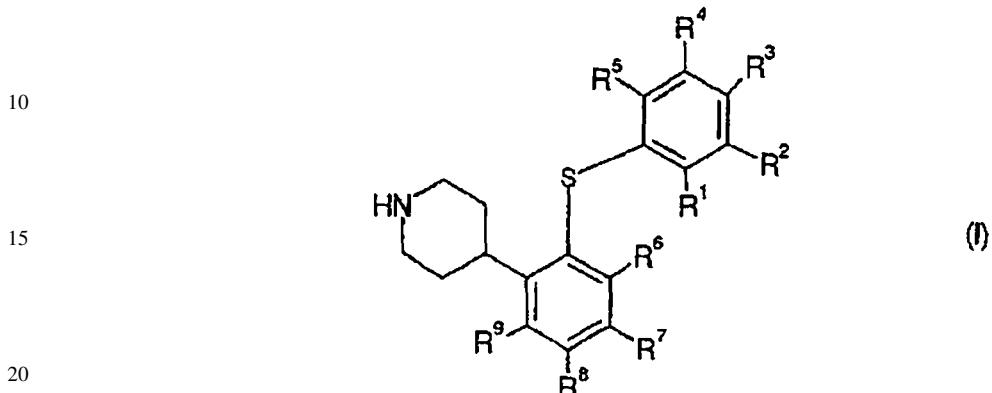
50 Se ha encontrado previamente que la combinación de un inhibidor de la recaptación de serotonina con un compuesto que tiene efecto antagonístico o agonístico inverso de 5-HT_{2C} (compuestos que tienen una eficacia negativa en el receptor 5-HT_{2C}) proporciona un incremento considerable en el nivel de 5-HT en áreas terminales, medido en experimentos de microdiálisis (WO 01/41701). Esto implicaría un comienzo más rápido del efecto antidepresivo en la clínica y un aumento o potenciación del efecto terapéutico del inhibidor de la recaptación de serotonina (SRI).

55 La presente invención proporciona compuestos que son inhibidores de la recaptación de serotonina para el tratamiento de trastornos afectivos tales como la depresión, trastornos de ansiedad incluyendo trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno por estrés postraumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, ataques de pánico, fobias específicas, fobia social y agorafobia. Algunos de los compuestos también tienen un efecto combinado de inhibición de la recaptación de serotonina y modulación del receptor 5-HT_{2C}, que según WO 01/41701 implicaría un comienzo más rápido de la actividad antidepresiva.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona compuestos de la fórmula general I

5



en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son como se definen a continuación.

25 La invención proporciona un compuesto según lo anterior para utilizarse como medicamento.

La invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto según lo anterior o una sal de adición de ácido aceptable farmacéuticamente de éste y al menos un vehículo o diluyente aceptable farmacéuticamente.

30

35 La invención proporciona el uso de un compuesto según lo anterior o de una sal de adición de ácido aceptable farmacéuticamente de éste para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos afectivos, tales como depresión, trastornos de ansiedad incluyendo trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno por estrés postraumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, ataques de pánico, fobias específicas, fobia social y agorafobia.

Definición de los sustituyentes

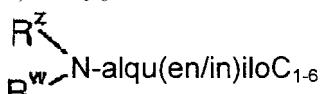
40 Halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo.

45 La expresión alqu(en/in)ilo-C₁₋₆ significa un grupo alquilo-C₁₋₆, alquenilo-C₂₋₆ o alquinilo-C₂₋₆.

El término alquilo C₁₋₆ se refiere a un grupo alquilo ramificado o sin ramificar que tiene de uno a seis átomos de carbono inclusive, que incluye, pero no está limitado a, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo y 2-metil-1-propilo.

50 De manera similar, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, respectivamente, designan los grupos que tienen de dos a seis átomos de carbono, que incluyen un doble enlace y un triple enlace respectivamente, que incluyen, pero no se limitan a, etenilo, propenilo, butenilo, etinilo, propinilo y butinilo.

55 Los términos alqu(en/in)iloxi-C₁₋₆, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆sulfanilo, hidroxi-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, halo-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, ciano-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, NR^ZR^W-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, alqu(en/in)iloxi-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆ y halo-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆ designan dichos grupos en los que el alqu(en/in)ilo-C₁₋₆ es como se ha definido anteriormente. Halo significa halógeno. NR^ZR^W-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆ designa el grupo



60 El término cicloalquilo C₃₋₈ designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene de tres a ocho átomos de C, que incluye, pero no está limitado a, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

El término cicloalquenilo C₃₋₈ designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene de tres a ocho átomos de C y que incluye un doble enlace.

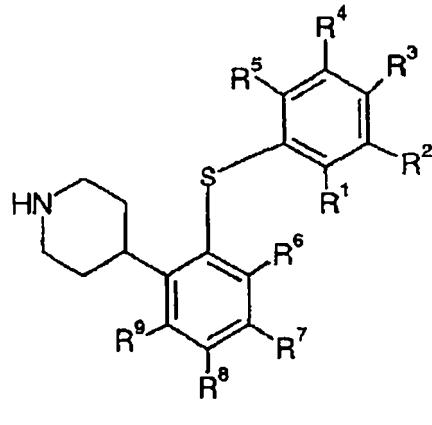
65 En el término cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈ y alqu(en/in)ilo-C₁₋₆ son como se han definido anteriormente.

El término anillo de 3-7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo tal como N, O o S, tal y como se utiliza en la presente memoria se refiere a sistemas de anillo tales como 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 1-piperazinilo, 1-homopiperazinilo, 1-imidazolilo, 1-pirrolidinilo, 1-azetidinilo, 1-pirrolilo o pirazolilo, todos los cuales pueden estar sustituidos además con un grupo seleccionado de un alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, hidroxi, hidroxi-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, alqu(en/in)iloxi-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a derivados de 4-(2-fenilsulfanil-fenil)-piperidina que son inhibidores de la recapacitación de serotonina y como tales eficaces en el tratamiento, por ejemplo, de la depresión y la ansiedad.

De acuerdo con esto, la presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula general I



15

20

25

30

en la que

R¹, R², R³, R⁴, R⁵ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, alqu(en/in)iloxi-C₁₋₆, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆sulfanilo, hidroxi, hidroxi-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, halo-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, halo-alqu(en/in)iloxi-C₁₋₆ o NR^xR^y en la que R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, ciano-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, cicloalqu(en/in)ilo-C₃₋₈, cicloalqu(en/in)ilo-C₃₋₈-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆ o NR^zR^w-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, en la que R^z y R^w se seleccionan independientemente de hidrógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, cicloalqu(en/in)ilo-C₃₋₈, cicloalqu(en/in)ilo-C₃₋₈-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆; o R^x y R^y junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 3-7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo;

40

R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, alqu(en/in)iloxi-C₁₋₆, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆sulfanilo, hidroxi, hidroxi-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, halo-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, halo-alqu(en/in)iloxi-C₁₋₆ o NR^xR^y en la que R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, ciano-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, cicloalqu(en/in)ilo-C₃₋₈, cicloalqu(en/in)ilo-C₃₋₈-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆ o NR^zR^w-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, en la que R^z y R^w se seleccionan independientemente de hidrógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, cicloalqu(en/in)ilo-C₃₋₈, cicloalqu(en/in)ilo-C₃₋₈-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆; o R^x y R^y junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 3-7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo;

con la condición de que al menos uno de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ sea diferente de hidrógeno; también con la condición de que cuando R³ sea metilo, al menos uno de R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ sea diferente de hidrógeno; o una sal del mismo.

En una realización del compuesto de fórmula I, R¹ se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, alqu(en/in)iloxi-C₁₋₆, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆sulfanilo, halo-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆ o NR^xR^y en la que R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, ciano-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, cicloalqu(en/in)ilo-C₃₋₈, cicloalqu(en/in)ilo-C₃₋₈-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆ o NR^zR^w-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, en la que R^z y R^w se seleccionan independientemente de hidrógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, cicloalqu(en/in)ilo-C₃₋₈ o cicloalqu(en/in)ilo-C₃₋₈-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆ con la condición de que si uno de R^x y R^y es NR^zR^w-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆ entonces el otro se selecciona de hidrógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, ciano-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, cicloalqu(en/in)ilo-C₃₋₈ o cicloalqu(en/in)ilo-C₃₋₈-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆; o R^x y R^y junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 3-7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo. En una realización adicional del compuesto de fórmula I, R¹ se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, alqu(en/in)iloxi-C₁₋₆, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆sulfanilo, halo-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆. En una realización adicional, R¹ es NR^xR^y en la que R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, ciano-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, cicloalqu(en/in)ilo-C₃₋₈, cicloalqu(en/in)ilo-C₃₋₈-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆ tal como hidrógeno, cianometilo, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆. En una realización adicional, R¹ es NR^zR^w en la que R^z es NR^zR^w-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, en la que R^z y R^w se seleccionan independientemente de hidrógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, cicloalqu(en/in)ilo-C₃₋₈ o cicloalqu(en/in)ilo-C₃₋₈-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆ y R^y se selecciona de hidrógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, ciano-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, cicloalqu(en/in)ilo-C₃₋₈ o

cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆. En una realización adicional, R¹ es NR^xR^y en la que R^x y R^y junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 3-7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo, tal como 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 1-piperazinilo, 1-homopiperazinilo, 1-imidazolilo, 1-pirrolidinilo, 1-azetidinilo, 1-pirrolilo o pirazolilo, sustituido opcionalmente con uno o más seleccionados de un alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, hidroxi, hidroxi-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, alqu(en/in)iloxi-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, por ejemplo, uno o dos seleccionados de hidroxi, hidroxi-alquilo-C₁₋₆, alquilo-C₁₋₆, en particular uno o dos seleccionados de hidroxi, metoxi-metilo, metilo. Típicamente, R¹ se selecciona de hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo-C₁₋₆; alquilo-C₁₋₆-sulfanilo; halo-alquilo-C₁₋₆; NR^xR^y en la que R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, cianometilo; NR^xR^y en la que R^y se selecciona de hidrógeno o alquilo-C₁₋₆ y R^x es NR^xR^w-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆ en la que R^x y R^w se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo-C₁₋₆; 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 1-piperazinilo, 1-homopiperazinilo, 1-imidazolilo, 1-pirrolidinilo, 1-azetidinilo, 1-pirrolilo o pirazolilo, sustituido opcionalmente con uno o dos seleccionados de hidroxi, hidroxi-alquilo-C₁₋₆, alquilo-C₁₋₆-sulfanilo, halo-alquilo-C₁₋₆, en particular uno o dos seleccionados de hidroxi, metoxi-metilo, metilo. Para ilustrar más sin limitar la invención una realización de R¹ es hidrógeno; otra realización de R¹ es alquilo-C₁₋₆, tal como metilo; una realización adicional de R¹ es halógeno, tal como flúor o cloro.

En una realización adicional del compuesto de fórmula I, R² se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, alqu(en/in)iloxi-C₁₋₆, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆-sulfanilo, halo-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆. Típicamente, R² se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo-C₁₋₆, alquilo-C₁₋₆-sulfanilo, halo-alquilo-C₁₋₆. Para ilustrar más sin limitar la invención, una realización de R² es hidrógeno; otra realización de R² es alcoxi-C₁₋₆, tal como metoxi; una realización adicional de R² es halógeno, tal como flúor o cloro; una realización adicional de R² es alquilo-C₁₋₆, tal como metilo.

En una realización adicional del compuesto de fórmula I, R³ se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, alqu(en/in)iloxi-C₁₋₆, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆-sulfanilo, halo-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆. Típicamente, R³ se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo-C₁₋₆, alquilo-C₁₋₆-sulfanilo, halo-alquilo-C₁₋₆. Para ilustrar más sin limitar la invención una realización de R³ es hidrógeno; otra realización de R³ es alquilo-C₁₋₆, tal como metilo; una realización adicional de R³ es alcoxi-C₁₋₆, tal como metoxi; una realización adicional de R³ es halógeno, tal como bromo, cloro o flúor; una realización adicional de R³ es halo-alquilo-C₁₋₆, tal como CF₃; una realización adicional de R³ es hidroxi-alquilo-C₁₋₆, tal como hidroxi-metilo; una realización adicional de R³ es NR^xR^y en la que R^x es hidrógeno y R^y es alquilo-C₁₋₆, tal como metilamino; una realización adicional de R³ es alquenilo-C₂₋₆, tal como etenilo.

En una realización adicional del compuesto de fórmula I, R⁴ se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, alqu(en/in)iloxi-C₁₋₆, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆-sulfanilo, halo-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆. Típicamente, R⁴ se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo-C₁₋₆, alquilo-C₁₋₆-sulfanilo, halo-alquilo-C₁₋₆. Para ilustrar más sin limitar la invención, una realización de R⁴ es hidrógeno; otra realización de R⁴ es alcoxi-C₁₋₆, tal como metoxi; una realización adicional de R⁴ es halógeno, tal como flúor o cloro; una realización adicional de R⁴ es alquilo-C₁₋₆, tal como metilo.

En una realización adicional del compuesto de fórmula I, R⁵ se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, alqu(en/in)iloxi-C₁₋₆, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆-sulfanilo, halo-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆ o NR^xR^y en la que R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, ciano-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈, cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆ o NR^xR^w-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, en la que R^x y R^w se seleccionan independientemente de hidrógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈ o cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, con la condición de que si uno de R^x y R^y es NR^xR^w-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆ entonces el otro se selecciona de hidrógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, ciano-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈ o cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆; o R^x y R^y junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 3-7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo. En una realización adicional del compuesto de fórmula I, R⁵ se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, alqu(en/in)iloxi-C₁₋₆, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆-sulfanilo, halo-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆. En una realización adicional, R⁵ es NR^xR^y en la que R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, ciano-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈, cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, tal como hidrógeno, cianometilo, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆. En una realización adicional R⁵ es NR^xR^y en la que R^x es NR^xR^w-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, en la que R^x y R^w se seleccionan independientemente de hidrógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈ o cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, y R^y se selecciona de hidrógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, ciano-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈ o cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆. En una realización adicional, R⁵ es NR^xR^y en la que R^x y R^y junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 3-7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo, tal como 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 1-piperazinilo, 1-homopiperazinilo, 1-imidazolilo, 1-pirrolidinilo, 1-azetidinilo, 1-pirrolilo o pirazolilo, sustituido opcionalmente con uno o más seleccionados de un alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, hidroxi, hidroxi-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, alqu(en/in)iloxi-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, por ejemplo, uno o dos seleccionados de hidroxi, hidroxi-alquilo-C₁₋₆, alquilo-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, alquilo-C₁₋₆, en particular uno o dos seleccionados de hidroxi, metoxi-metilo, metilo. Típicamente, R⁵ se selecciona de hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo-C₁₋₆; alquilo-C₁₋₆-sulfanilo; halo-alquilo-C₁₋₆; NR^xR^y en la que R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, cianometilo; NR^xR^y en la que R^y se selecciona de hidrógeno o alquilo-C₁₋₆ y R^x es NR^xR^w-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆ en la que R^x y R^w se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo-C₁₋₆; 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 1-piperazinilo, 1-homopiperazinilo, 1-imidazolilo, 1-pirrolidinilo, 1-azetidinilo, 1-pirrolilo o pirazolilo, sustituido opcionalmente con uno o dos seleccionados de hidroxi, hidroxi-alquilo-C₁₋₆, alquilo-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, alquilo-C₁₋₆, en particular uno o dos seleccionados de hidroxi, metoxi-metilo, metilo. Para ilustrar más

ES 2 309 514 T3

sin limitar la invención, una realización de R^5 es hidrógeno; otra realización de R^5 es alquilo-C₁₋₆, tal como metilo; una realización adicional de R^5 es halógeno, tal como cloro o flúor.

En una realización adicional del compuesto de fórmula I, R^6 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, halo-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆. Típicamente, R^6 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo-C₁₋₆, halo-alquilo-C₁₋₆. Para ilustrar más sin limitar la invención, una realización de R^6 es hidrógeno; otra realización de R^6 es halógeno, tal como flúor.

En una realización adicional del compuesto de fórmula I, R^7 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, halo-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆. Típicamente, R^7 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo-C₁₋₆, halo-alquilo-C₁₋₆. Para ilustrar más sin limitar la invención, una realización de R^7 es hidrógeno; otra realización de R^7 es halógeno, tal como flúor.

En una realización adicional del compuesto de fórmula I, R^8 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, halo-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆ o NR^xR^y en la que R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, ciano-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈, cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆ o NR^xR^w-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, en la que R^x y R^w se seleccionan independientemente de hidrógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈ o cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, con la condición de que si uno de R^x y R^y es NR^xR^w-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆ entonces el otro se selecciona de hidrógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, ciano-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈ o cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆; o R^x y R^y junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 3-7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo. En una realización adicional del compuesto de fórmula I, R^8 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, halo-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆. En una realización adicional, R^8 es NR^xR^y en la que R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, ciano-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈, cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, tal como hidrógeno, cianometilo, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆. En una realización adicional, R^8 es NR^xR^y en la que R^x es NR^xR^w-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, en la que R^x y R^w se seleccionan independientemente de hidrógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈ o cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆ y R^y se selecciona de hidrógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, ciano-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈ o cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆. En una realización adicional, R^8 es NR^xR^y en la que R^x y R^y junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 3-7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo, tal como 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 1-piperazinilo, 1-homopiperazinilo, 1-imidazolilo, 1-pirrolidinilo, 1-azetidinilo, 1-pirrolilo o pirazolilo, sustituido opcionalmente con uno o más seleccionados de un alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, hidroxi, hidroxi-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, alqu(en/in)iloxi-C₁₋₆-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, por ejemplo uno o dos seleccionados de hidroxi, hidroxi-alquilo-C₁₋₆, alquiloxi-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, alquilo-C₁₋₆, en particular uno o dos seleccionados de hidroxi, metoxi-metilo, metilo. Típicamente, R^8 se selecciona de hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo-C₁₋₆; alquiloxi-C₁₋₆; alquilo-C₁₋₆-sulfanilo; halo-alquilo-C₁₋₆; NR^xR^y en la que R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, cianometilo; NR^xR^y en la que R^y se selecciona de hidrógeno o alquilo-C₁₋₆ y R^x es NR^xR^w-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆ en la que R^x y R^w se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo-C₁₋₆; 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 1-piperazinilo, 1-homopiperazinilo, 1-imidazolilo, 1-pirrolidinilo, 1-azetidinilo, 1-pirrolilo o pirazolilo, sustituido opcionalmente con uno o dos seleccionados de hidroxi, hidroxi-alquilo-C₁₋₆, alquiloxi-C₁₋₆-alquilo-C₁₋₆, alquilo-C₁₋₆, en particular uno o dos seleccionados de hidroxi, metoxi-metilo, metilo. Para ilustrar más sin limitar la invención, una realización de R^8 es hidrógeno; otra realización de R^8 es halógeno, tal como flúor o bromo; una realización adicional de R^8 es alquilo-C₁₋₆, tal como metilo; otra realización de R^8 es alquiloxi-C₁₋₆, tal como metoxi; una realización adicional de R^8 es halo-alquilo-C₁₋₆, tal como CF₃.

En una realización adicional del compuesto de fórmula I, R^9 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, halo-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆. Típicamente, R^9 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo-C₁₋₆, halo-alquilo-C₁₋₆. Para ilustrar más sin limitar la invención, una realización de R^9 es hidrógeno; otra realización de R^9 es halógeno, tal como flúor.

Típicamente, el compuesto de fórmula I tiene al menos un sustituyente en el(los) anillo(s) de fenilo, seleccionado de uno cualquiera de R¹-R⁹, que sea diferente de hidrógeno, tal como 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes en el(los) anillo(s) de fenilo, seleccionados de uno cualquiera de R¹-R⁹, que sea/sean diferente(s) de hidrógeno y los sustituyentes restantes son hidrógeno. Así, en una realización adicional 1 sustituyente seleccionado de uno cualquiera de R¹-R⁹, que es diferente de hidrógeno, está presente en cualquiera de los dos anillos de fenilo, tal como 1 sustituyente seleccionado de R¹-R⁵ o el sustituyente se selecciona de R⁶-R⁹. En una realización adicional 2 sustituyentes seleccionados de R¹-R⁹, que son diferentes de hidrógeno, están presentes en cualquiera de los dos anillos de fenilo, tal como 1 sustituyente seleccionado de R¹-R⁵ y el otro seleccionado de R⁶-R⁹ o ambos sustituyentes se seleccionan de R¹-R⁵. En una realización adicional 3 sustituyentes seleccionados de R¹-R⁹, que son diferentes de hidrógeno, están presentes en cualquiera de los dos anillos de fenilo, tal como 2 sustituyentes seleccionados de R¹-R⁵ y el último sustituyente se selecciona de R⁶-R⁹. En cada realización, como se ha mencionado, los sustituyentes restantes son hidrógeno. Para ilustrar esto más sin limitar la invención, se explican en líneas generales algunas realizaciones típicas más adelante.

Así, en una realización adicional del compuesto de fórmula I, está presente un sustituyente que es R² como se ha definido anteriormente, excepto hidrógeno. En una realización adicional del compuesto de fórmula I, está presente un sustituyente que es R³ como se ha definido anteriormente, excepto hidrógeno. En una realización adicional del compuesto de fórmula I, están presentes dos sustituyentes, que son R³ y R⁸, en la que R³ y R⁸ son como se han definido anteriormente, excepto hidrógeno. En una realización adicional del compuesto de fórmula I, están presentes dos sustituyentes, que son R³ y R⁶, en la que R³ y R⁶ son como se han definido anteriormente, excepto hidrógeno. En

ES 2 309 514 T3

una realización adicional del compuesto de fórmula I, están presentes dos sustituyentes, que son R³ y R⁷, en la que R³ y R⁷ son como se han definido anteriormente, excepto hidrógeno. En una realización adicional del compuesto de fórmula I, están presentes dos sustituyentes, que son R¹ y R³, en la que R¹ y R³ son como se han definido anteriormente, excepto hidrógeno. En una realización adicional del compuesto de fórmula I, están presentes dos sustituyentes, que son 5

R² y R³, en la que R² y R³ son como se han definido anteriormente, excepto hidrógeno. En una realización adicional del compuesto de fórmula I, están presentes tres sustituyentes, que son R¹, R³ y R⁸, en la que R¹, R³ y R⁸ son como se han definido anteriormente, excepto hidrógeno. En cada realización, como se ha mencionado anteriormente los sustituyentes restantes son hidrógeno.

10 En una realización adicional del compuesto de fórmula I, dicho compuesto se selecciona de

4-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-5-trifluorometil-fenil]-piperidina

4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina

15 4-[2-(2,4-Dimetil-fenilsulfanil)-5-trifluorometil-fenil]-piperidina

4-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidina

20 4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidina

4-[2-(4-Metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina

25 4-[2-(2,4-Dimetil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina

4-[2-(4-Fluoro-2-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina

4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina

30 4-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-fenil-piperidina

4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina

35 4-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina

o una sal aceptable farmacéuticamente de éstos. Cada uno de estos compuestos se considera una realización específica y pueden estar sometidos a reivindicaciones individuales.

Como se ha mencionado anteriormente, los presentes compuestos de fórmula I son inhibidores de la recaptación 40 de serotonina. Algunos de los compuestos ensayados también han mostrado buena afinidad por el receptor 5HT_{2C}, típicamente Ki < 75 nM como se ha medido en el ensayo descrito en la sección de los ejemplos y dichos compuestos se consideran que son aspectos adicionales de la invención. De acuerdo con esto, en un aspecto adicional la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una sal de éste, en la que R³ se selecciona de alcoxi-C₁₋₆ (tal como metoxi), halógeno (tal como Cl), o halo-alquilo-C₁₋₆ (tal como CF₃) y R¹, R² y R^{4-R⁹ son todos hidrógeno. En un 45 aspecto adicional más, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una sal de éste, en la que R¹ se selecciona de halógeno (tal como Cl o F) y R³ se selecciona de halógeno (tal como F) y R² y R^{4-R⁹ son todos hidrógeno. En un aspecto adicional más, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una sal de éste, en la que R¹ se selecciona de halógeno (tal como Cl) y R⁷ se selecciona de halógeno (tal como F) y R^{2-R⁶ y R^{8-R⁹ son todos hidrógeno. En un aspecto adicional más, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una sal de éste, en la que R³ se selecciona de halógeno (tal como F) y R⁷ se selecciona de halógeno (tal como F) y R^{1-R², R^{4-R⁶ y R^{8-R⁹ son todos hidrógeno. En un aspecto adicional más, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una sal de éste, en la que R¹ se selecciona de halógeno (tal como F) y R⁹ se selecciona de halógeno (tal como F) y R^{2-R⁸ son todos hidrógeno. En un aspecto adicional más, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una sal de éste, en la que R² se selecciona de halógeno (tal como Cl o F) y R⁹ se selecciona de halógeno (tal como F) y R^{1-R², R^{4-R⁶ y R^{8-R⁹ son todos hidrógeno. En un aspecto adicional más, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una sal de éste, en la que R³ se selecciona de halógeno (tal como F) y R⁷ se selecciona de halógeno (tal como F) y R^{1-R², R^{4-R⁶ y R^{8-R⁹ son todos hidrógeno. En un aspecto adicional más, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una sal de éste, en la que R³ se selecciona de alquilo-C₁₋₆ (tal como metilo), alcoxi-C₁₋₆ (tal como metoxi) o halógeno (tal como Cl o F) y R⁹ se selecciona de halógeno (tal como F) y R^{1-R², R^{4-R⁶ y R^{8-R⁹ son todos hidrógeno. En un aspecto adicional más, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una sal de éste, en la que R³ se selecciona de alcoxi-C₁₋₆ (tal como metoxi) y R⁶ se selecciona de halógeno (tal como F) y R^{1-R², R^{4-R⁵ y R^{7-R⁹ son todos hidrógeno. En un aspecto adicional más, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una sal de éste, en la que R³ se selecciona de alcoxi-C₁₋₆ (tal como metoxi) o halógeno (tal como Cl) y R⁷ se selecciona de halógeno (tal como F) y R^{1-R², R^{4-R⁶ y R^{8-R⁹ son todos hidrógeno. En un aspecto adicional más, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una sal de éste, en la que R³ se selecciona de alquilo-C₁₋₆ (tal como metilo), alcoxi-C₁₋₆ (tal como metoxi) o halógeno (tal como F o Cl) y R⁸ se selecciona de alquilo-C₁₋₆ (tal como metilo), alcoxi-C₁₋₆ (tal como metoxi) o halógeno (tal como F) y R^{1-R², R^{4-R⁷ y R⁹ son todos hidrógeno. En un aspecto adicional más, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una sal de éste, en la que R¹ se selecciona de alquilo-C₁₋₆ (tal como metilo), R³ se selecciona de alquilo-C₁₋₆ (tal como metilo) y R⁶ se selecciona de halógeno (tal como F) y R^{2-R⁵, R^{4-R⁵ y R^{7-R⁹ son todos hidrógeno. En un aspecto adicional más, la presente invención}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}}

se refiere a un compuesto de fórmula I o una sal de éste, en la que R¹ se selecciona de alquilo-C₁₋₆ (tal como metilo) o halógeno (tal como F), R³ se selecciona de alcoxi-C₁₋₆ (tal como metoxi) o halógeno (tal como F, Br, o Cl) y R⁸ se selecciona de alquilo-C₁₋₆ (tal como metilo) o halógeno (tal como F) y R², R⁴-R⁷ y R⁹ son todos hidrógeno. En un aspecto adicional más, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una sal de éste, en la que R¹ se selecciona de alquilo-C₁₋₆ (tal como metilo) o halógeno (tal como F o Cl), R³ se selecciona de alquilo-C₁₋₆ (tal como metilo), alcoxi-C₁₋₆ (tal como metoxi) o halógeno (tal como F o Cl) y R⁹ se selecciona de halógeno (tal como F) y R² y R⁴-R⁸ son todos hidrógeno. En un aspecto adicional más, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una sal de éste, en la que R¹ se selecciona de halógeno (tal como F), R² se selecciona de halógeno (tal como Cl) y R⁹ se selecciona de halógeno (tal como F) y R³ y R⁴-R⁸ son todos hidrógeno. En un aspecto adicional más, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una sal de éste, en la que R² se selecciona de alcoxi-C₁₋₆ (tal como metoxi) o halógeno (tal como F), R³ se selecciona de halógeno (tal como F) o alquilo-C₁₋₆ (tal como metilo) y R⁹ se selecciona de halógeno (tal como F) y R¹ y R⁴-R⁸ son todos hidrógeno. Los compuestos preferidos que son inhibidores de la recaptación de serotonina y que han mostrado una buena afinidad para el receptor 5HT_{2C} se seleccionan de:

- 15 4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina
- 4-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidina
- 20 4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidina
- 4-[2-(4-Metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
- 25 4-[2-(4-Fluoro-2-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
- 4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
- 30 4-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-fenil-piperidina
- 4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
- o una sal aceptable farmacéuticamente de éstos.

La presente invención también comprende sales de los presentes compuestos, típicamente, sales aceptables farmacéuticamente. Dichas sales incluyen sales de adición de ácido aceptables farmacéuticamente, sales de metales aceptables farmacéuticamente, sales de amonio y de amonio alquilado. Las sales de adición de ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos así como de ácidos orgánicos.

Los ejemplos representativos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfámico, nítrico y similares. Los ejemplos representativos de ácidos orgánicos adecuados incluyen los ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, itacónico, láctico, metanosulfónico, maleico, mágico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metanosulfónico, etanosulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilensalicílico, etanodisulfónico, glucónico, citrónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, p-toluenosulfónico, ácidos teofilinacéticos, así como las 8-haloteofilinas, por ejemplo 8-bromoteofilina y similares.

Los ejemplos de sales de metales incluyen sales de litio, sodio, potasio, magnesio y similares.

Los ejemplos de sales de amonio y amonio alquilado incluyen sales de amonio, metil-, dimetil-, trimetil-, etil-, hidroxietil-, dietil-, n-butil-, sec-butil-, terc-butil-, tetrametilamonio y similares.

Además, los compuestos de esta invención pueden existir en formas no solvatadas, así como solvatadas, con disolventes aceptables farmacéuticamente tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de esta invención.

Los compuestos de la presente invención pueden tener uno o más centros asimétricos y se pretende que cualquier isómero óptico (es decir, enantiómeros o diastereoisómeros), como isómeros ópticos separados, puros o parcialmente purificados, y cualquier mezcla de éstos, incluyendo mezclas racémicas, estén incluidos dentro del alcance de la invención.

Las formas racémicas se pueden resolver en los antípodas ópticos por métodos conocidos, por ejemplo, por separación de sus sales diastereoméricas con un ácido ópticamente activo, y liberar el compuesto aminado ópticamente activo por tratamiento con una base. Otro método para resolver racematos en los antípodas ópticos se basa en la cromatografía en una matriz ópticamente activa. Los compuestos racémicos de la presente invención también se pueden resolver en sus antípodas ópticos, por ejemplo, por cristalización fraccionada de sales d- o l- (tartratos, mandelatos o canforsulfonato). Los compuestos de la presente invención también se pueden resolver por la formación de derivados diastereoméricos.

ES 2 309 514 T3

Se pueden usar métodos adicionales para la resolución de isómeros ópticos, conocidos por los expertos en la técnica. Dichos métodos incluyen los discutidos por Collet y Wilen en el libro *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, John Wiley and Sons, Nueva York (1981).

5 También se pueden preparar compuestos ópticamente activos a partir de materiales de partida ópticamente activos o por síntesis estereoselectiva.

Además, cuando está presente un doble enlace o un sistema de anillos total o parcialmente saturado en la molécula, se pueden formar isómeros geométricos. Se pretende que cualesquiera isómeros geométricos, como isómeros 10 geométricos separados, puros o parcialmente purificados o mezclas de éstos, estén incluidos dentro del alcance de la invención. Asimismo, las moléculas que tienen un enlace con rotación restringida pueden formar isómeros geométricos. También se pretende que éstos estén incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautómeras y 15 se pretende que cualquier forma tautómera que los compuestos puedan formar esté incluida dentro del alcance de la presente invención.

Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de fórmula I son inhibidores de la recaptación de serotonina y de acuerdo con esto pueden ser aplicables para el tratamiento, incluyendo la prevención, de trastornos afectivos 20 tales como depresión, trastornos de ansiedad incluyendo trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de pánico y trastorno obsesivo compulsivo.

De acuerdo con esto, en un aspecto adicional la invención se refiere a un compuesto de fórmula I para utilizarse 25 como medicamento.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y un vehículo o diluyente aceptable farmacéuticamente. La composición puede comprender una cualquiera de las realizaciones de fórmula I descritas anteriormente.

30 En una realización de la composición farmacéutica, el compuesto de fórmula I está presente en una cantidad de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al dfa.

La presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno, en el que es beneficioso un inhibidor de la recaptación de serotonina. El medicamento puede comprender una cualquiera de las realizaciones de fórmula I descritas anteriormente. 35

En particular, la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos afectivos.

40 En una realización adicional, la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la depresión.

En una realización adicional, la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la 45 preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos de ansiedad.

En una realización adicional, la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de ansiedad generalizada.

50 En una realización adicional, la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastorno de ansiedad social.

En una realización adicional, la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastorno por estrés postraumático.

55 En una realización adicional, la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastorno obsesivo compulsivo.

En una realización adicional, la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la 60 preparación de un medicamento para el tratamiento de trastorno de pánico.

En una realización adicional, la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de ataques de pánico.

65 En una realización adicional, la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de fobias específicas.

En una realización adicional, la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de fobia social.

ES 2 309 514 T3

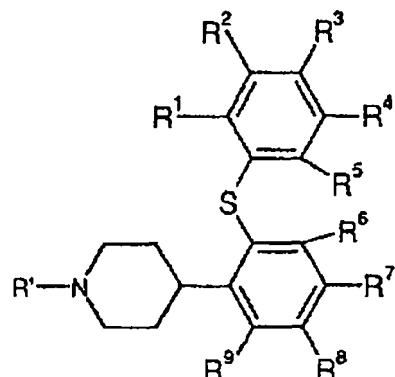
En una realización adicional, la presente invención también se refiere al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de agorafobia.

La presente invención describe un método para preparar un compuesto de fórmula I, que comprende

5

a) Desprotección o escisión de un soporte polimérico de un compuesto con fórmula II

10



II

15

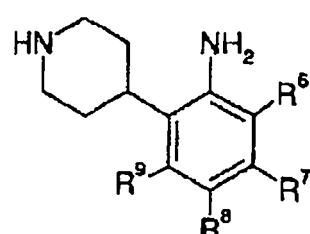
20

en la que R¹-R⁹ son como se han descrito previamente y R' es un carbamato (tal como metil-, etil-, *terc*-butil-, alil- o bencil-carbamato) o un grupo protector derivado de bencilo, en el que los grupos protectores pueden estar unidos a un soporte sólido, por ejemplo, el conector de carbamato basado en la resina de Wang; o

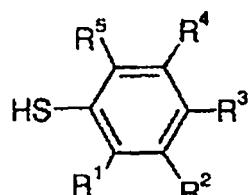
25

b) Transformación química de un compuesto con fórmula III en el correspondiente compuesto de diazonio y la reacción posterior con un tiofenol de fórmula IV

35



III



IV

40

45

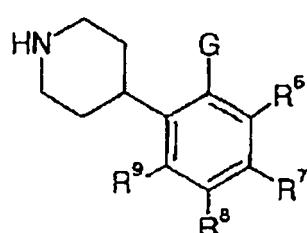
en la que R¹-R⁹ son como se han descrito previamente; o

50

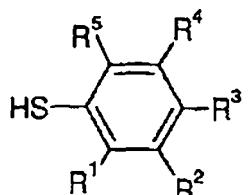
c) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula V con un tiofenol de fórmula IV en presencia de un catalizador de paladio o cobre

55

55



V



IV

60

65

en la que R¹-R⁹ son como se han descrito previamente y G es un átomo de cloro, bromo o yodo o un éster sulfonilo, en el que el éster sulfonilo se deriva del fenol correspondiente por reacción con cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo, anhídrido del ácido trifluoro-metanosulfónico, fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluoro-butano-1-sulfonilo o compuestos relacionados; o

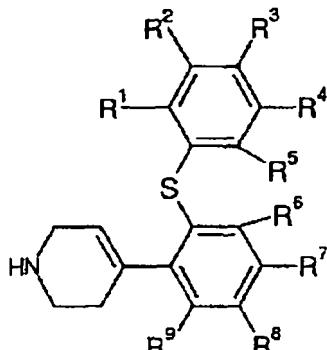
ES 2 309 514 T3

d) Hidrogenar el doble enlace en un compuesto de fórmula VI

5

10

15



VI

20 en la que R¹-R⁹ son como se han descrito anteriormente.

Composiciones farmacéuticas

25

Los compuestos de la invención se pueden administrar solos o combinados con vehículos o excipientes aceptables farmacéuticamente, bien en dosis únicas o múltiples. Las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden formular con vehículos o diluyentes aceptables farmacéuticamente así como cualquier otro adyuvante y excipiente conocido según técnicas convencionales tales como las descritas en el libro *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19 Edición, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

30

35 Las composiciones farmacéuticas se pueden formular específicamente para su administración por cualquier vía adecuada tal como por la vía oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica), prefiriéndose la vía oral. Se apreciará que la vía preferida dependerá del estado general y la edad del individuo que se vaya a tratar, la naturaleza de la afección que se vaya a tratar y el ingrediente activo elegido. Las composiciones farmacéuticas para administración oral incluyen formas de dosificación sólidas tales como cápsulas, comprimidos, grageas, píldoras, pastillas, polvos y gránulos. Cuando sea apropiado, se pueden preparar con recubrimientos tales como recubrimientos entéricos o se pueden formular de manera que proporcionen la liberación controlada del ingrediente activo tal como la liberación continua o prolongada según métodos muy conocidos en la técnica.

40

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen disoluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

45

Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen disoluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones inyectables acuosas y no acuosas, estériles, así como polvos estériles para reconstituir en disoluciones o dispersiones inyectables, estériles, previamente a su uso. También se considera que están dentro del alcance de la presente invención las formulaciones inyectables de liberación lenta.

50

Otras formas de administración adecuadas incluyen supositorios, aerosoles, pomadas, cremas, geles, inhalantes, parches dérmicos, implantes, etc.

55

Una dosis oral típica está en el intervalo de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal al día y más preferido de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal al día administrado en una o más dosis, tal como 1 a 3 dosis. La dosis exacta dependerá de la frecuencia y el modo de administración, el sexo, la edad, el peso y el estado general del individuo tratado, la naturaleza y la gravedad de la afección tratada y cualquier enfermedad concomitante que se vaya a tratar y otros factores evidentes para los expertos en la técnica.

60

Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en una forma de dosificación unitaria por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Una forma de dosificación unitaria típica para administración oral una o más veces al día, tal como 1 a 3 veces al día, puede contener de 0,01 a aproximadamente 1.000 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 500 mg y más preferido de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 200 mg.

65

Para vías parenterales tales como la administración intravenosa, intratecal, intramuscular y similares, típicamente las dosis son del orden de aproximadamente la mitad de la dosis empleada para la administración oral.

ES 2 309 514 T3

Los compuestos de esta invención se utilizan generalmente en forma de la sustancia libre o en forma de una sal aceptable farmacéuticamente de la misma. Un ejemplo es una sal de adición de ácido de un compuesto que tiene la utilidad de una base libre. Cuando un compuesto de fórmula (I) contiene una base libre, dichas sales se preparan de una manera convencional por tratamiento de una disolución o suspensión de una base libre de fórmula (I) con un equivalente químico de un ácido aceptable farmacéuticamente. Se han mencionado ejemplos representativos anteriormente.

Para administración parenteral, se pueden emplear disoluciones de los nuevos compuestos de fórmula (I) en disolución acuosa estéril, propilenglicol acuoso, vitamina E acuosa o aceite de sésamo o de cacahuete. Dichas disoluciones acuosas se deben tamponar adecuadamente si es necesario y el diluyente líquido debe hacerse primero isotónico con suficiente disolución salina o glucosa. Las disoluciones acuosas son particularmente adecuadas para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Todos los medios acuosos estériles empleados se pueden obtener fácilmente por técnicas estándar conocidas por los expertos en la técnica.

Los vehículos farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes o cargas sólidas, inertes, disolución acuosa estéril y diversos disolventes orgánicos. Los ejemplos de vehículos sólidos son lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, ácido esteárico y éteres de alquilo inferior de celulosa. Los ejemplos de vehículos líquidos son jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua. De manera similar, el vehículo o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o mezclado con una cera. Las composiciones farmacéuticas formadas por combinación de los nuevos compuestos de fórmula (I) y los vehículos farmacéuticos aceptables se administran después fácilmente en una variedad de formas de dosificación para las rutas de administración descritas. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en una forma de dosificación unitaria por métodos conocidos en la técnica farmacéutica.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral se pueden presentar como unidades discretas tales como cápsulas o comprimidos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo y puede incluir un excipiente adecuado. Además, las formulaciones disponibles para vía oral pueden estar en forma de polvo o gránulos, una disolución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso o una emulsión líquida de aceite en agua o de agua en aceite.

Si se usa un vehículo sólido para administración oral, la preparación puede ser un comprimido, puesto en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o de gránulos o puede estar en forma de un comprimido medicinal o pastilla.

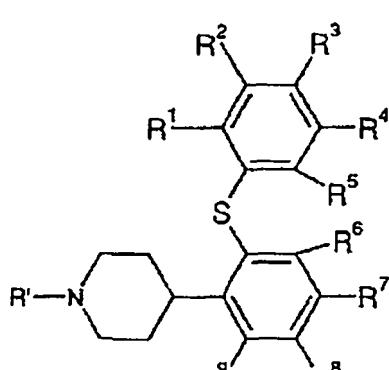
La cantidad de vehículo sólido variará ampliamente pero normalmente será de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 1 g.

Si se usa un vehículo líquido, la preparación puede estar en forma de un jarabe, emulsión, cápsula de gelatina blanda o líquido inyectable estéril tal como una suspensión o disolución líquida, acuosa o no acuosa.

Los compuestos de la invención se preparan por los métodos generales siguientes:

a) Desprotección o escisión de un soporte polimérico de un compuesto con fórmula II

45

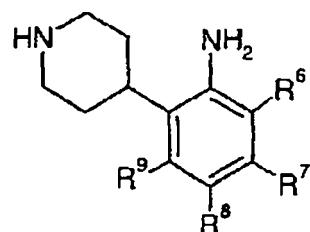


en la que R¹-R⁹ son como se han descrito previamente y R' es un carbamato o un grupo protector derivado de bencilo. Estos grupos protectores pueden estar unidos a un soporte sólido, por ejemplo, el conector carbamato basado en la resina de Wang.

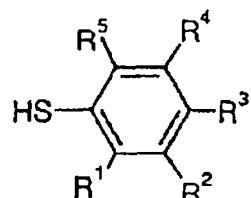
ES 2 309 514 T3

b) Transformación química de un compuesto con fórmula III en el correspondiente compuesto de diazonio y la reacción posterior con un tiofenol de fórmula IV

5



10



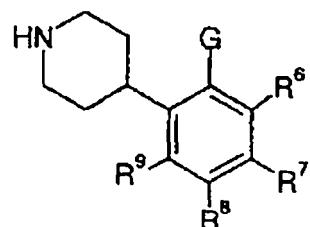
15

en la que R¹-R⁹ son como se han descrito previamente.

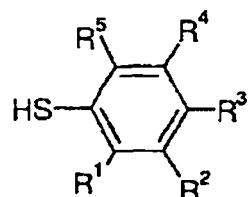
20

c) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula V con un tiofenol de fórmula IV en presencia de un catalizador de paladio o cobre

25



30



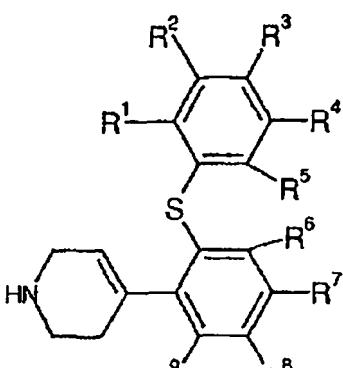
35

en la que R¹-R⁹ son como se han descrito previamente y G es un átomo de cloro, bromo o yodo o un éster sulfonilo. El éster sulfonilo se deriva del fenol correspondiente por reacción con cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo, anhídrido del ácido trifluoro-metanosulfónico, fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluoro-butano-1-sulfonilo o compuestos relacionados; o

40

d) Hidrogenar el doble enlace en un compuesto de fórmula VI

45



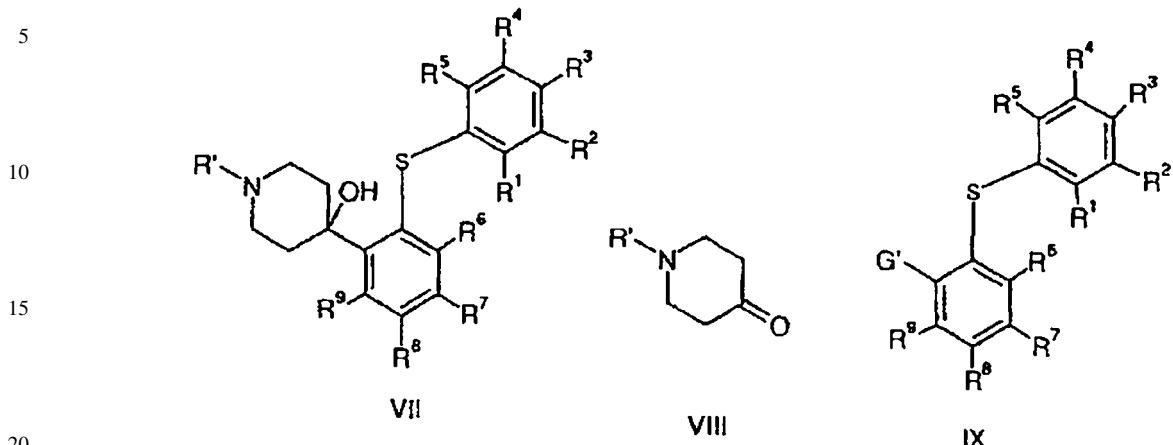
50

en la que R¹-R⁹ son como se han descrito anteriormente.

55

La desprotección según el método a) se realizó por técnicas estándar, conocidas por los expertos en la técnica y detalladas en el libro *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene y Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016. La escisión de un soporte polimérico, tal como del conector de carbamato basado en resina de Wang,

según el método a) se realizó según procedimientos conocidos en la bibliografía (Zaragoza, *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 8677-8678 y Conti *et al.*, *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 2915-2918).



Los compuestos de fórmula II pueden prepararse por deshidratación de un compuesto de fórmula VII en condiciones que no den lugar a la escisión del enlace N-R' seguida de hidrogenación del doble enlace. Alternativamente, los compuestos de fórmula VII pueden deshidratarse con la escisión posterior o concomitante del enlace N-R' para proporcionar los compuestos de fórmula VI; la protección posterior del grupo amino y la hidrogenación del doble enlace proporcionan los compuestos de fórmula II. La reducción del doble enlace puede realizarse utilizando procedimientos de hidrogenación heterogéneos estándar o utilizando métodos de hidrogenación homogéneos tal como, por ejemplo, catalizadores de Crabtree o Wilkinson (véase, por ejemplo *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Paquette (Ed.), Wiley (1995), ISBN 0471936235, p. 1447 y p. 1253, respectivamente) o viceversa. La reacción de deshidratación y la desprotección opcional de un compuesto de fórmula VII para rendir los compuestos II o VI se realizó de una manera similar a la descrita en Palmer *et al.* *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1982-1989.

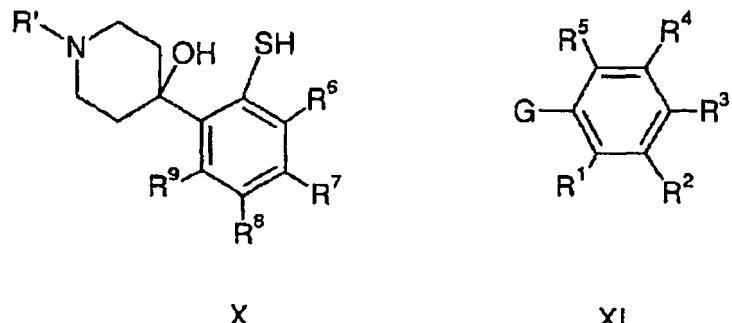
El material de partida de fórmula VII en la que R'=H se preparó a partir de un compuesto de fórmula VII en la que R' es un carbamato o un grupo protector derivado de bencilo por desprotección en condiciones estándar conocidas por los expertos en la técnica y detalladas en el libro *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene y Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016. Los compuestos de fórmula VII en la que R' = *terc*-butil oxo carbonilo (BOC), pueden prepararse como se describe en Palmer *et al.* *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1982-1989. Los compuestos VII se prepararon a partir de los 1-bromo-fenilsulfanilbencenos ó 1-yodo-fenilsulfanilbencenos correspondientes sustituidos apropiadamente de fórmula IX por intercambio metal-halógeno seguido de la adición de un electrófilo apropiado de la fórmula VIII de una manera similar a la descrita en Palmer *et al.* *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1982-1989 o siguiendo los procedimientos de Kitagawa *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 2481-2483 o de Boymond *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 1701-1703. Los compuestos VII, VIII y IX tienen R¹-R⁹ y R' como se han descrito previamente y G' es un átomo de bromo o yodo. Los 1-bromo-fenilsulfanilbencenos ó 1-yodo-fenilsulfanilbencenos sustituidos apropiadamente se prepararon a partir de los tiofenoles IV y arilyoduros o aril bromuros sustituidos apropiadamente según los procedimientos generales por Schopfer y Schlapbach *Tetrahedron* 2001, 57, 3069-3073; Bates *et al.* *Org. Lett.* 2002, 4, 2803-2806 y Kwong *et al.* *Org. Lett.* 2002, 4, 581-584.

Los materiales de partida de fórmula VII también pueden prepararse por acoplamiento catalizado por paladio o cobre de un tiofenol de fórmula X con un compuesto de fórmula XI según Schopfer y Schlapbach *Tetrahedron* 2001, 57, 3069-3073; Bates *et al.* *Org. Lett.* 2002, 4, 2803-2806, o Kwong *et al.* *Org. Lett.* 2002, 4, 581-584. Los compuestos X pueden prepararse por ortolitación de compuestos IV, o por intercambio metal-halógeno de derivados 2-bromo-tiofenol ó 2-yodo-tiofenol sustituidos apropiadamente, seguido de la adición del electrófilo de fórmula VIII, como se ejemplifica en la parte experimental. Los compuestos de fórmula X y XI tienen R¹-R⁹, R', y G como se han descrito previamente. Los ésteres sulfonilo pueden derivarse a partir del fenol correspondiente por reacción con cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo, anhídrido del ácido trifluoro-metanosulfónico, fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutano-1-sulfonilo o compuestos relacionados, como describen por ejemplo, Cho *et al.* *J. Org. Chem.*, 2003, 68, 3017-3025, Arnould *et al.* *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 45-23-4524, y Anderson *et al.* *J. Org. Chem.* 2003, 68, 9563-9573. El fenol en cuestión puede prepararse a partir del anisol análogo o fenol protegido adecuadamente por técnicas estándar, conocidas por los expertos en la técnica y detalladas en el libro *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene y Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016.

Los materiales de partida de fórmula V y XI pueden prepararse por diazotación de derivados de anilina sustituidos apropiadamente seguido de la adición de bromuro de cobre o yoduro de cobre como se describe en el libro *Advanced Organic Chemistry March*, John Wiley & Sons (1992), ISBN 0471601802, por diazotación del derivado de anilina correspondiente seguido de la adición de yoduro de potasio como describen Tunney y Stille *J. Org. Chem.* 1987, 52, 748-753, o por diazotización en las condiciones publicadas por Doyle *et al.* *J. Org. Chem.* 1977, 42, 2426-2431 y Doyle *et al.* *J. Org. Chem.* 1980, 45, 2570-2575. Alternativamente, el compuesto V en el que G es un éster sulfonilo

puede derivarse a partir del fenol correspondiente como se ha descrito anteriormente para el compuesto XI. El fenol en cuestión puede prepararse a partir del anisol análogo o fenol protegido adecuadamente por técnicas estándar, conocidas por los expertos en la técnica y detalladas en el libro *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene y Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016.

5



10

15

20

25

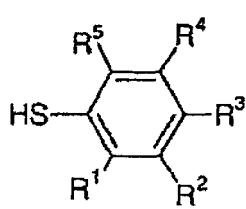
Los compuestos II también pueden prepararse por eliminación del grupo hidroxilo de los compuestos VII utilizando procedimientos de desoxigenación estándar (por ejemplo, reducción de tipo Barton). Un ejemplo de esto utiliza la activación con cloruro de metil oxalilo seguido de reducción con hidruro de tri-n-butilestaño y 2-[(ciano-dimetilmelil)-azo]-2-metil-propionitrilo (AIBN) como describen Hansen *et al.* *Synthesis* 1999, 1925-1930. Alternativamente, se puede utilizar ácido trifluoro-acético y trietyl-silano o utilizar borohidruro de sodio o reactivos reductores relacionados como se describe en el libro *Reductions in Organic Chemistry*, Hudlicky, ACS Monograph 188, The American Chemical Society (1996), ISBN 0841233446.

30

35

40

XII



XII

IV

45

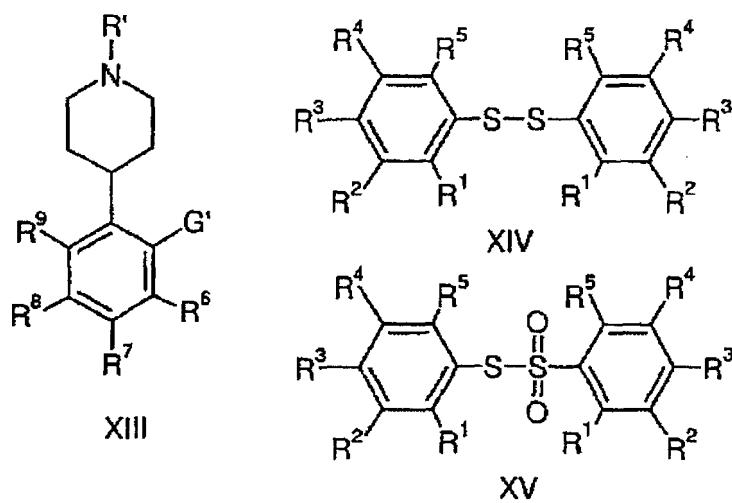
Los compuestos II también pueden prepararse haciendo reaccionar el compuesto XII con el tiofenol IV en presencia de un catalizador de paladio o de cobre utilizando los métodos descritos previamente para los compuestos X y XI. El compuesto XII tiene R⁶-R⁹, R', y G como se han definido previamente. El compuesto XIII puede prepararse a partir del compuesto III mediante los métodos de diazotización generales mostrados para los compuestos V y IX anteriormente, o a partir del compuesto XX como se discute más adelante.

50

55

60

65



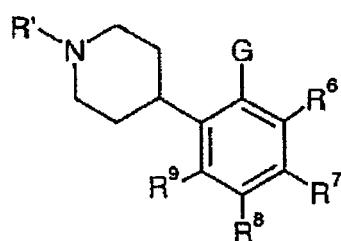
Los compuestos II también pueden prepararse haciendo reaccionar el compuesto XIII con una especie de alquil metal seguido de reacción con el disulfuro XIV, por ejemplo mediante el método publicado por Carreno *et al.* *Tetrahedron*, 1991, 47, 605-614. Alternativamente, las especies metaladas derivadas a partir de los compuestos XIII pueden inactivarse con compuestos de fórmula XV según el procedimiento de Marchand *et al.* *Tetrahedron* 2000, 56, 7331-

- 5 inactivarse con compuestos de formilo A, según el procedimiento de Marchand *et al.* (*J. Heterocycl. Chem.* 2008, 55, 733-
7338). Los compuestos XIV y XV están disponibles comercialmente o pueden prepararse a partir de los tiofenoles
IV, por ejemplo mediante los métodos descritos en el libro *Advanced Organic Chemistry* March, John Wiley & Sons
10 (1992), ISBN 0471601802, o por los procedimientos publicados por Barnard *J. Chem. Soc.* 1957, 4673-4675, Miller *J. Chem. Soc.* 1925, 224-233, o Evans *et al. J. Org. Chem.* 1990, 55, 2337-2344. Los compuestos XIII pueden prepararse
utilizando las mismas técnicas que las discutidas para los compuestos XII. Para los compuestos XIII y XIV, R¹-R⁹, R',
y G' son como se han definido previamente.

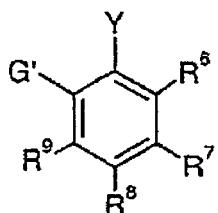
La diazotación del compuesto III seguida de reacción con un tiofenol IV para rendir el compuesto I puede llevarse a cabo por adición de la sal de diazonio de la anilina correspondiente a una disolución de sal de sodio de un tiofenol en una suspensión acuosa de cobre en condiciones similares a las descritas para el material de partida XI anterior.

- El material de partida de fórmula III está disponible comercialmente o puede prepararse por métodos análogos a los descritos en la bibliografía (por ejemplo, Berridge, M. S. *et al.* *J. Med. Chem.* 1993, 36, 1284-1290). Los tiofenoles IV están disponibles comercialmente o pueden prepararse según los métodos descritos en trabajos clásicos tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc. Nueva York, o a partir de los compuestos XI utilizando los métodos de Arnould *et al.* *Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 4523-4524 y Rane *et al.* *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 3225-3226 seguido de desprotección en condiciones estándar conocidas por los expertos en la técnica y detalladas en el libro *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene y Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016.

El acoplamiento de un compuesto de fórmula V con un tiofenol de fórmula IV según el método c) se llevó a cabo en presencia de un catalizador de paladio o de cobre, por ejemplo, utilizando el método descrito por Schopfer y Schlapbach *Tetrahedron* 2001, 57, 3069-307, Bates *et al.* *Org. Lett.* 2002, 4, 2803-2806, o Kwong *et al.* *Org. Lett.* 2002, 4, 581-584.

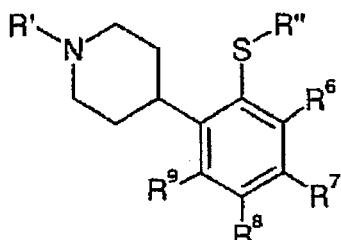


xvii

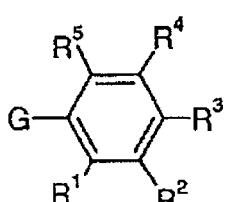


xvi

Los compuestos V pueden prepararse a partir de los compuestos XII por N-desprotección utilizando técnicas estándar, conocidas por los expertos en la técnica y detalladas en el libro *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene y Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016. Los compuestos XVII pueden obtenerse a partir de los compuestos XVI por reacción catalizada por paladio con éster *terc*-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2*H*-piridina-1-carboxílico (o derivados del ácido borónico relacionados) utilizando el método de Eastwood *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 3705-3708 o utilizando las condiciones para el acoplamiento de Suzuki publicadas por Zhuravel y Nguyen *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 7925-7928 como se ejemplifica en la parte experimental seguido de reducción del doble enlace como se ha descrito previamente. Los compuestos de fórmula XVI tienen R⁶-R⁹, y G' como se han descrito anteriormente, mientras que Y es un átomo de cloro, bromo o yodo o un grupo hidroxilo o un grupo metoxi o



xvii



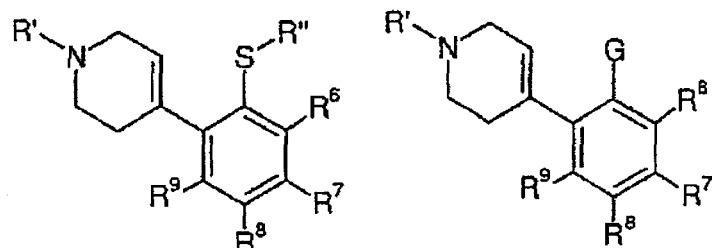
x1

ES 2 309 514 T3

un grupo hidroxilo protegido alternativamente que puede desprotegerse en condiciones conocidas por los expertos en la técnica y detalladas en el libro *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene y Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016, o un éster sulfonilo como se ha descrito para los compuestos de fórmula XI.

- 5 Los compuestos de fórmula II pueden prepararse además por acoplamiento de los compuestos de estructuras XVII cuando R'' es un hidrógeno y el compuesto XI en presencia de un catalizador de paladio o de cobre adecuado como describen Schopfer y Schlapbach *Tetrahedron* 2001, 57, 3069-3073; Bates *et al. Org. Lett.* 2002, 4, 2803-2806 o Kwong *et al. Org. Lett.* 2002, 4, 581-584. El compuesto XVII tiene R⁶-R⁹, y R' como se han definido previamente y R'' es un hidrógeno o un grupo protector trialquilo, dialquilarilo, alquildiaril sililo. Los compuestos de fórmula XVII para los que R'' es un grupo sililo pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula XII en las condiciones publicadas por Arnould *et al. Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 45-23-4524 y Rane *et al. Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 3225-3226. El acoplamiento de los compuestos XVII y XI cuando R'' es un grupo sililo puede efectuarse mediante la utilización de un catalizador de cobre o de paladio en presencia de una cantidad estequiométrica de iones fluoruro, por ejemplo, en la forma de fluoruro de tetra-n-butil amonio (TBAF) en condiciones muy relacionadas con las publicadas por Arnould *et al. Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 45-23-4524 y Rane *et al. Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 3225-3226 como se detalla en la parte experimental.

20



25

XVIII

XX

30

35

40

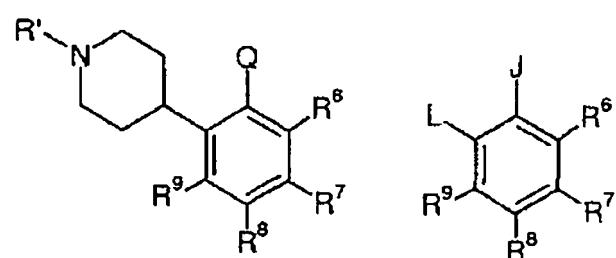
45

50

55

60

Los compuestos de fórmula II pueden prepararse por acoplamiento de los compuestos XVIII y XI en presencia de un catalizador de cobre o de paladio adecuado como se detalla para el acoplamiento análogo de los compuestos XVII y XI anterior, seguido de reducción del doble enlace en las condiciones mostradas anteriormente para el compuesto VI. Los compuestos XVIII tienen R⁶-R⁹, R', y R'' como se han definido previamente. Los compuestos de fórmula XVIII para los que R'' es un grupo sililo pueden prepararse a partir de los compuestos de fórmula XX en la que R⁶-R⁹, R', y G son como se han definido anteriormente en las condiciones publicadas por Arnould *et al. Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 4523-4524 y Rane *et al. Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 3225-3226. El compuesto XX puede derivarse a partir del compuesto XVI por reacción catalizada por cobre o paladio con éster *terc*-butílico del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (o derivados del ácido borónico relacionados) como describe Eastwood *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 3705-3708 o utilizando las condiciones para el acoplamiento de Suzuki publicadas por Zhuravel y Nguyen *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 7925-7928 como se exemplifica en la parte experimental. Alternativamente, el compuesto XX puede derivarse a partir del compuesto XXI por orto litiación dirigida (L = hidrógeno) o intercambio haluro-litio (L = yoduro o bromuro), bloqueo con el electrófilo VIII como se ha descrito para el compuesto XXII anterior, seguido de una secuencia eliminación-protección como se ha descrito previamente para los compuestos VII. Para los compuestos XXI



XXII

XXI

65

R⁶-R⁹ son como se han definido anteriormente mientras que J es un grupo metoxi o un derivado hidroxilo dirigido de manera similar y L es un átomo de hidrógeno, bromuro o yoduro.

ES 2 309 514 T3

El compuesto X puede prepararse a partir de los compuestos XXI por orto litación dirigida o intercambio haluro-metal según los métodos publicados por Palmer *et al.* *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1982-1989, Kitagawa *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 2481-2483, o Boymond *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 1701-1703, o según los procedimientos publicados en el libro *Organometallics in Synthesis. A Manual*, Schlosser (Ed), John Wiley & Sons, Ltd (2002), ISBN 0471984167 seguido de inactivación con los electrófilos de la fórmula VIII. Después de la desoxigenación o eliminación-reducción como se ha descrito anteriormente para el compuesto VII, los compuestos XXI pueden transformarse en compuestos XXII para los que R⁶-R⁹ son como se han definido anteriormente y Q es un éster sulfonilo como se ha descrito para los compuestos XI. Por lo tanto, los compuestos XXII pueden transformarse en compuestos XVII en las condiciones descritas para los compuestos XVII. El producto de la reacción del compuesto litiado XXI y el electrófilo VIII puede activarse como un éster sulfonilo después de transformar J en un grupo hidroxilo por métodos conocidos por los expertos en la técnica y detallados en el libro *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene y Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016. Los ésteres sulfonilo resultantes pueden transformarse en compuestos X en las condiciones discutidas para los compuestos XVII seguido de escisión del grupo protector sililo por métodos conocidos por los expertos en la técnica y detallados en el libro *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene y Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016.

La reducción del doble enlace según el método d), en general se lleva a cabo por hidrogenación catalítica a presión baja (< 3 bares) en un aparato agitador Parr. El material de partida de fórmula VI puede prepararse a partir de los compuestos de fórmula VII.

20

Ejemplos

Los datos de LC-TOF analítico se obtuvieron en un instrumento Micromass LCT de 4 canales equipado con una fuente de electropulverización MUX y un sistema Waters 1525 LC. Los datos de LC-MS analítico se obtuvieron en un instrumento PE Sciex API 150EX equipado con una fuente IonSpray y un sistema Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC. Columna: columna 30 X 4,6 mm Waters Symmetry C18 con un tamaño de partícula de 3,5 μm; Sistema de Disolvente: A = agua/TFA (100:0,05) y B = agua/acetonitrilo/TFA (5:95:0,03) (TFA = ácido trifluoro-acético); Método: Elución en gradiente lineal con 90% de A a 100% de B en 4 min y con un caudal de 2 mL/min. La pureza se determinó por integración de la señal de UV (254 nm) y ELSD. Los tiempos de retención (TR) se expresan en minutos.

La purificación por LC-MS preparativa se llevó a cabo en el mismo instrumento. Columna: 50 X 20 mm YMC ODS-A con un tamaño de partícula de 5 μm; Método: Elución en gradiente lineal con 80% de A a 100% de B en 7 min y con un caudal de 22,7 mL/min. La recogida de fracciones se llevó a cabo por detección por MS con división de flujo.

Los espectros de ¹H RMN se registraron a 500,13 MHz en un instrumento Bruker Avance DRX500 o a 250,13 MHz en un instrumento Bruker AC 250. Como disolventes se utilizaron cloroformo (99,8%D) o dimetilsulfóxido (99,8%D). Como estándar de referencia interno se utilizó tetrametilsilano (TMS). Los valores de desplazamiento químico se expresan en valores de ppm. Se usan las siguientes abreviaturas para la multiplicidad de las señales de RMN: s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuadruplete, qui = quintuplete, h = heptete, dd = doble doblete, dt = doble triplete, dq = doble cuadruplete, tt = triplete de tripletes, m = multiplete y b = singlete ancho.

Las reacciones se llevaron a cabo en atmósfera inerte y condiciones secas a no ser que se indique otra cosa. Las reacciones llevadas a cabo en condiciones de microondas se realizaron en un aparato SmithSynthesizer de Personal Chemistry que funcionaba a 2.450 MHz.

Preparación de Intermedios

50 *1-bromo-2-(4-cloro-fenilsulfanil)-5-(trifluorometil)-benceno (intermedio para 1a)*

A una disolución agitada de tris(dibenciliden)dipaladio(0) (Pd₂dba₃, 0,183 g, 0,2 mmoles) y bis(2-difenilfosfino-fenil)éter (DPEphos, 0,215 g, 0,2 mmoles) en tolueno (80 mL) se añadió 3-bromo-4-yodobenzotrifluoruro (7,02 g, 20 mmoles; preparado a partir de 2-bromo-4-trifluorometil-fenilamina por diazotización según el procedimiento general por Tunney y Stille *J. Org. Chem.* 1987, 52, 748-753), 4-clorotiofenol (2,89 g, 20 mmoles) y *terc*-butóxido de potasio (2,46 g, 22 mmoles) a temperatura ambiente (rt). La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h a 100°C y se enfrió hasta temperatura ambiente (rt) y se filtró a través de celite. El disolvente se eliminó por evaporación y el producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/heptano 2:8) para producir 4,53 g (81%) de 1-bromo-2-(4-cloro-fenilsulfanil)-5-(trifluorometil)-benceno como un aceite.

60

Análogamente se prepararon los intermedios siguientes para 1b-1i y 2a-2c:

65 *1-Bromo-2-(4-metoxi-fenilsulfanil)-benceno (intermedio para 1b).* Preparado a partir de 4-metoxi-bencenotiol y 1-bromo-2-yodo-benceno.

66 *1-Bromo-2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-5-(trifluorometil)-benceno (intermedio para 1c).* Preparado a partir de 2,4-dimetil-bencenotiol y 2-bromo-1-yodo-4-trifluorometil-benceno.

1-Bromo-2-(4-cloro-fenilsulfanil)-4-fluoro-benceno (intermedio para 1d). Preparado a partir de 4-cloro-bencenotiol y 1-bromo-4-fluoro-2-yodo-benceno.

5 *1-Bromo-4-fluoro-2-(4-metoxi-fenilsulfanil)-benceno* (intermedio para 1e). Preparado a partir de 4-metoxi-bencenotiol y 1-bromo-4-fluoro-2-yodo-benceno.

1-Bromo-2-(4-metil-fenilsulfanil)-5-metil-benceno (intermedio para 1f). Preparado a partir de 4-metil-bencenotiol y 2-bromo-1-yodo-4-metil-benceno.

10 *1-Bromo-2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-5-metil-benceno* (intermedio para 1g). Preparado a partir de 2,4-dimetil-bencenotiol y 2-bromo-1-yodo-4-metil-benceno.

15 *1-Bromo-2-(4-fluoro-2-metil-fenilsulfanil)-5-metil-benceno* (intermedio para 1h). Preparado a partir de 4-fluoro-1-yodo-2-metil-benceno y 2-bromo-4-metil-bencenotiol (preparado a partir de 2-bromo-4-metil-fenilamina por diazotización según el procedimiento publicado para la conversión de 3-toluidina en 3-tiocresol por Tarbell y Fukushima *J. Am. Chem. Soc.* 1946, 68, 1456-1460).

20 *1-Bromo-2-(4-metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-benceno* (intermedio para 1i). Preparado a partir de 4-metoxi-bencenotiol y 2-bromo-1-yodo-4-metil-benceno.

25 *1-Bromo-2-(4-cloro-fenilsulfanil)-benceno* (intermedio para 2a). Preparado a partir de 4-cloro-bencenotiol y 1-bromo-2-yodo-benceno.

25 *2-Bromo-5-fluoro-1-(4-metoxi-fenilsulfanil)-benceno* (intermedio para 2b). Preparado a partir de 4-metoxi-bencenotiol y 2-bromo-4-fluoro-1-yodo-benceno (preparado a partir de 2-bromo-4-fluoro-fenilamina por diazotización según el procedimiento general por Tunney y Stille *J. Org. Chem.* 1987, 52, 748-753)

30 *1-Bromo-2-(4-cloro-fenilsulfanil)-5-fluoro-benceno* (intermedio para 2c). Preparado a partir de 4-cloro-bencenotiol y 2-bromo-4-fluoro-1-yodo-benceno.

Preparación de intermedios adicionales

35 *1-terc-Butoxicarbonil-4-[2-(4-clorofenilsulfanil)-5-trifluorometil-fenil]-piperidina-4-ol* (intermedio para 1a)

35 Una disolución de *n*-butil litio (2,5 M en hexano, 6,5 mL, 16,2 mmoles) se añadió lentamente a una disolución agitada de 1-bromo-2-(4-clorofenilsulfanil)-5-(trifluorometil)benceno (5,96 g, 16,2 mmoles) en THF seco (40 mL) bajo argón a -78°C. La disolución se agitó durante 10 min antes de añadir éster *terc*-butílico del ácido 4-oxo-piperidina-1-carboxílico (3,23 g, 16,2 mmoles) en una porción. Se dejó que la disolución se calentara hasta rt y se agitó toda la noche. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (80 mL) y la disolución se extrajo con acetato de etilo (80 mL). La fase orgánica se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó por evaporación. El producto crudo se purificó por cromatografía flash en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/heptano 2:8) para producir el compuesto diana como una espuma blanca, rendimiento: 4,53 g (57%).

45 Análogamente se prepararon los intermedios siguientes para 1b-1i y 2a-2c a partir de los intermedios correspondientes descritos previamente:

45 *1-terc-Butoxicarbonil-4-[2-(4-metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina-4-ol* (intermedio para 1b).

50 *1-terc-Butoxicarbonil-4-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-5-(trifluorometil-fenil]-piperidina-4-ol* (intermedio para 1c).

50 *1-terc-Butoxicarbonil-4-[2-(4-cloro-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidina-4-ol* (intermedio para 1d).

55 *1-terc-Butoxicarbonil-4-[2-(4-metoxi-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidina-4-ol* (intermedio para 1e).

55 *1-terc-Butoxicarbonil-4-[2-(4-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina-4-ol* (intermedio para 1f).

60 *1-terc-Butoxicarbonil-4-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina-4-ol* (intermedio para 1g).

60 *1-terc-Butoxicarbonil-4-[2-(4-fluoro-2-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina-4-ol* (intermedio para 1h).

65 *1-terc-Butoxicarbonil-4-[2-(4-metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina-4-ol* (intermedio para 1i).

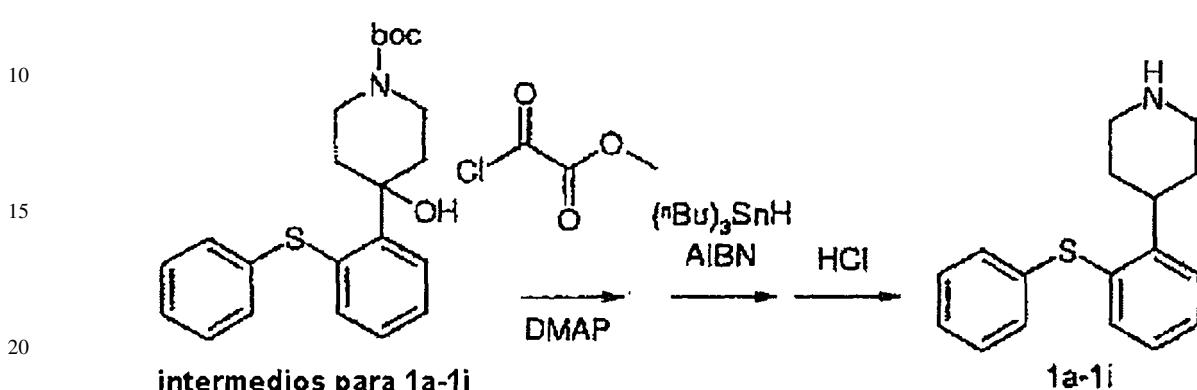
65 *1-terc-Butoxicarbonil-4-[2-(4-cloro-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina-4-ol* (intermedio para 2a).

65 *1-terc-Butoxicarbonil-4-[2-(4-metoxi-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina-4-ol* (intermedio para 2b).

1-terc-Butoxicarbonil-4-[2-(4-cloro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina-4-ol (intermedio para 2c).

Compuestos de la invención

5



Ejemplo 1

1a. 4-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-5-trifluorometil-fenil]-piperidina sal del ácido fumárico

Se añadió éster metílico del ácido cloro-oxo-acético (1,37 g, 11,2 mmoles) a una disolución agitada de 1-*terc*-butoxicarbonil-4-[2-(4-cloro-fenilsulfanil)-5-trifluorometil-fenil]-piperidina-4-ol (0,98 g, 2,0 mmoles) y dimetil-piridin-4-il-amina (DMAP, 0,44 g, 3,6 mmoles) en acetonitrilo seco (6,4 mL) a 0°C bajo argón. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó toda la noche. Se añadió acetato de etilo (40 mL) y las sales precipitadas se eliminaron por filtración a través de celite. La fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (40 mL), cloruro de sodio acuoso saturado (40 mL) y se secó sobre sulfato de magnesio. Los volátiles se eliminaron por evaporación y el material crudo se secó en vacío. Este material se disolvió en tolueno seco (13 mL) bajo argón. Se añadieron hidruro de tri-*n*-butil estaño (0,81 g, 3,0 mmoles) y 2-[(ciano-dimetil-metil)-azol]-2-metil-propionitrilo (AIBN, 82 mg, 0,5 mmoles). La disolución se agitó bajo argón a 90°C durante 3,5 h. El disolvente se evaporó y el material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/heptano 1:9) para producir éster *terc*-butílico del ácido 4-[2-(4-cloro-fenilsulfanil)-5-trifluorometil-fenil]-piperidina-1-carboxílico como un aceite claro (0,77 g, 82%). Este aceite se disolvió en metanol (8 mL) y se añadió cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2M, 8 mL) a 0°C. Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta temperatura ambiente y se agitó toda la noche. El disolvente se eliminó por evaporación y se añadió acetato de etilo (25 mL). La fase orgánica se extrajo con hidróxido de sodio acuoso (2M, 8 mL) y se lavó con cloruro de sodio acuoso saturado (10 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó por evaporación. Este material (588 mg) se disolvió en acetato de etilo (2,2 mL) y se añadió ácido fumárico (183 mg, 1,58 mmoles) disuelto en etanol caliente (96%, 4,4 mL). Se recogió el compuesto diana como un sólido blanco. LC/MS (m/z) 372,1 (MH+); TR = 2,54; pureza (UV, ELS): 97%, 100%; rendimiento: 0,187 g (19%).

Análogamente se prepararon los compuestos siguientes de la invención 1b-1i a partir de los intermedios correspondientes descritos previamente:

1b, 4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina sal del ácido oxálico se recogió como un sólido blanco. LC/MS (m/z) 299.9 (MH^+); TR = 2.04; pureza (UV, ELSD): 95%, 97%; rendimiento: 0.090 g (10%).

55 1c, 4-[2-(2,4-Dimetil-fenilsulfanil)-5-trifluorometil-fenil]-piperidina sal del ácido oxálico se recogió como un só-
lido blanco. LC/MS (m/z) 366,2 (MH^+); TR = 2,45; pureza (UV, ELS): 97%, 99%; rendimiento: 0,61 g (45%).

1d, 4-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidina sal del ácido oxálico se recogió como un sólido blanco. LC/MS (m/z) 322,1 (MH^+); TR = 2,33; pureza (UV, ELSD): 83%, 97%; rendimiento: 0,385 g (51%).

60 1e, 4-[2-(4-Metoxy-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidina sal del ácido clorhídrico se recogió como un sólido blanco. LC/MS (m/z) 318,1 (MH⁺); TR = 2,12; pureza (UV, ELSD): 96%, 99%; rendimiento: 0,308 g (30%).

1f, 4-[2-(4-Metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina sal del ácido oxálico se recogió como un sólido blanco. LC/MS (m/z) 298,2 (MH^+); TR = 2,29; pureza (UV, ELSD): 98%, 99%; rendimiento: 0,233 g (33%).

65 1g, 4-[2-(2,4-Dimetil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina sal del ácido oxálico se recogió como un sólido blanco. LC/MS (m/z) 312,0 (MH^+); TR = 2,41; pureza (UV, ELSD): 98%, 100%; rendimiento: 0,233 g (33%).

1h, 4-[2-(4-Fluoro-2-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina sal del ácido oxálico se aisló como un sólido blanco. LC/MS (m/z) 316,0 (MH⁺); TR = 2,33; pureza (UV, ELSD): 96%, 100%; rendimiento: 0,336 g (34%).

5 1i, 4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina sal del ácido oxálico se recogió como un sólido blanco. LC/MS (m/z) 313,8 (MH⁺); TR = 2,16; pureza (UV, ELSD): 96%, 99%; rendimiento: 0,375 g (34%).

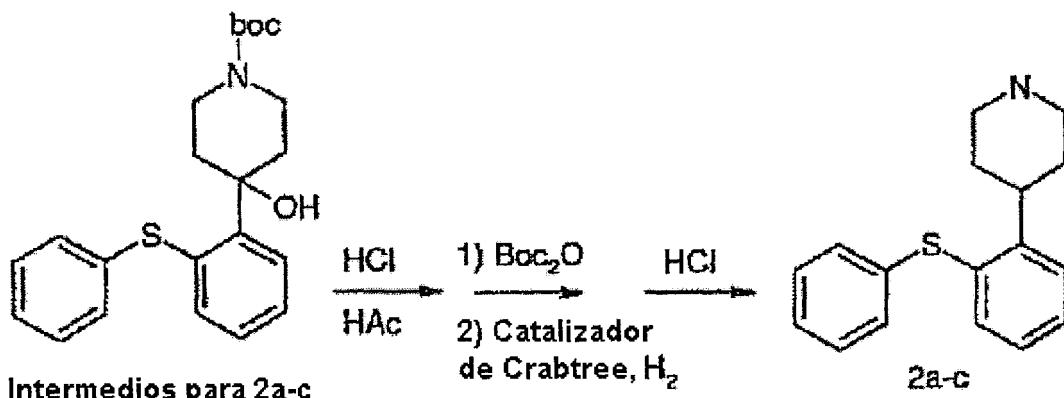
Método B

10

15

20

25



2a, 4-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-fenil-piperidina sal del ácido oxálico

30

35

40

45

50

55

60

65

Se añadió ácido clorhídrico acuoso concentrado (150 mL) a una disolución agitada de 1-terc-butoxicarbonil-4-[2-(4-cloro-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina-4-ol (12,13 g, 28,9 mmoles) en ácido acético (450 mL). La disolución se puso a reflugio toda la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó en un baño de hielo. Se añadió lentamente una disolución acuosa saturada de hidróxido de sodio (250 mL) y se extrajo la disolución no clara con acetato de etilo (3 x 450 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (450 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio y los disolventes se eliminaron por evaporación. El material crudo (8,02 g) se disolvió en THF (195 mL) y se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (Boc_2O , 6,96 g, 31,9 mmoles) y trietil amina (5 mL). La mezcla se agitó toda la noche y se inactivó mediante la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (200 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó por evaporación. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: Una cantidad creciente de acetato de etilo (0-20%) en heptano) para producir éster terc-butílico del ácido 4-[2-(4-cloro-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina-1-carboxílico como un sólido blanco (5,63 g). Este material se disolvió en cloruro de metileno (130 mL). Se burbujeó hidrógeno gas (3 bares) a través de la disolución utilizando un aparato agitador Parr y se añadió (1,5-ciclooctadieno)(piridina)(triciclohexilfosfina) (hexafluorofosfina) iridio(I) (catalizador de Crabtree, 0,495 g, 1,40 mmoles) y se dejó continuar la hidrogenación toda la noche. El catalizador se eliminó por filtración y el producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: Una cantidad creciente de acetato de etilo (0-20%) en heptano) para producir éster terc-butílico del ácido 4-[2-(4-cloro-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina-1-carboxílico (5,37 g). Este material se disolvió en metanol (70 mL) y se añadió cloruro de hidrógeno en éter dietílico (2M, 67 mL, 133 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó toda la noche. El disolvente se eliminó por evaporación y se añadieron hidróxido de sodio acuoso (2M, 200 mL) y acetato de etilo (400 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (400 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado (300 mL), se secaron sobre sulfato de magnesio y el disolvente se eliminó por evaporación. El resto se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyente: Una cantidad creciente de etanol (0-25%) en acetato de etilo que contiene 5% de trietil-amina) para producir 4-[2-(4-cloro-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina (1,63 g). Este material se disolvió en THF a 50°C y se añadió lentamente una disolución de ácido oxálico (0,48 g) en THF. Se recogió como un sólido blanco la 4-[2-(4-cloro-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina sal del ácido oxálico. LC/MS (m/z) 304,0 (MH⁺); TR = 2,29; pureza (UV, ELSD): 96%, 96%; rendimiento: 1,86 g (15%).

60

Análogamente se prepararon los compuestos de la invención siguientes 2b-2c a partir de los intermediarios correspondientes descritos previamente:

2b, 4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina sal del ácido oxálico se recogió como un sólido blanco. LC/MS (m/z) 318,1 (MH⁺); TR = 2,16; pureza (UV, ELSD): 91%, 98%.

65

2c, 4-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina sal del ácido oxálico se recogió como un sólido blanco. LC/MS (m/z) 321,9 (MH⁺); TR = 2,33; pureza (UV, ELSD): 94%, 96%; rendimiento: 0,241 g.

ES 2 309 514 T3

Mediciones de recaptación de [³H]-5-HT en sinaptosomas corticales de rata

Se homogeneizan cerebros completos de ratas Wistar macho (125-225 g), excluyendo el cerebelo, en sacarosa 0,32 M complementada con nialamid 1 mM con un homogeneizador de vidrio/teflón. El homogeneizado se centrifuga a

- 5 600 x g, durante 10 min, a 4°C. El sedimento se desecha y el sobrenadante se centrifuga a 20.000 x g durante 55 min. El sedimento final se homogeneiza (20 s) en este tampón de ensayo (0,5 mg de tejido original/pocillo). Se añaden los compuestos de ensayo (o tampón) y [³H]-5-HT 10 nM a placas de 96 pocillos y se agitan brevemente. Composición del tampón de ensayo: NaCl 123 mM, KCl 4,82 mM, CaCl₂ 0,973 mM, MgSO₄ 1,12 mM, Na₂HPO₄ 12,66 mM, NaH₂PO₄ 2,97 mM, EDTA 0,162 mM, glucosa 10 mM y ácido ascórbico 1 mM. El tampón se oxigena con 95% de O₂/5% de CO₂ durante 10 min a 37°C y el pH se ajusta a 7,4. La incubación se inicia por adición de tejido a un volumen final de ensayo de 0,2 mL. Después de 15 min de incubación con el radioligando a 37°C, las muestras se filtran directamente sobre filtros de fibra de vidrio Unifilter GF/C (empapados durante 1 hora en polietilenimina al 0,1%) en vacío y se lavan inmediatamente con 3 x 0,2 mL de tampón de ensayo. La captación no específica se determina utilizando citalopram (concentración final 10 µM). Se incluye citalopram como referencia en todos los experimentos como curva de dosis-respuesta.

Los compuestos preferidos de la presente invención presentan una inhibición de la recaptación de serotonina por debajo de 200 nM (CI₅₀) en el ensayo anterior. Son más preferidos los compuestos que presentan una inhibición por debajo de 100 nM y lo más preferiblemente por debajo de 50 nM.

Unión de [³H]Mesulergina a los receptores 5-HT_{2C}

Se recogieron líneas celulares que expresan 10-20 pmoles/mg proteína de receptores 5-HT_{2C-vsv} humanos (Euroscreen) en tampón Tris 50 mM pH 7,7 enfriado en hielo que contiene NaCl 125 mM y se almacenaron a -80°C. El 25 día del experimento se descongelaron rápidamente las células y se homogeneizaron en Tris 50 mM pH 7,7 usando un Ultra-Thurax. Se incubaron alicuotas que consisten en 6-30 µg proteína, [³H]Mesulergina (1 nM) y la sustancia de ensayo durante 30 min a 37°C. Se determinó la unión total utilizando el tampón de ensayo (Tris 50 mM pH 7,7) y se definió la unión no específica en presencia de 5-HT 100 µM. Se separó la [³H]Mesulergina unida y libre por filtración en vacío en filtros GF/B (empapados previamente en PEI al 0,1%, durante ½ hora) y se contó en un contador de centelleo.

Eficacia del receptor 5-HT_{2C} determinada por fluorometría

Este ensayo se realizó como describen Porter *et al. British Journal of Pharmacology* 1999, 128, 13 con las modificaciones descritas a continuación. 2 días antes del experimento se pusieron en placas células CHO que expresaban 35 10-20 pmol/mg de proteína de receptores 5-HT_{2C-vsv} humanos (Euroscreen) a una densidad suficiente para rendir una capa monoconfluente el día del experimento. Las células se incubaron con el marcador (kit Ca²⁺ de Molecular Devices y según sus instrucciones) a 37°C en un incubador con 5% CO₂ a una humedad del 95%. Se fijó la intensidad láser a un nivel adecuado para obtener valores basales de aproximadamente 8.000 RFU. La variación en la fluorescencia basal fue menor del 10%. Se evaluaron los valores CE₅₀ usando concentraciones crecientes del compuesto de ensayo cubriendo 3 órdenes de magnitud. Se evaluaron los valores CI₅₀ ensayando los cambios en la CE₈₅ de 5-HT con concentraciones que cubren 3 órdenes de magnitud de las sustancias de ensayo. Se calcularon valores Ki usando la ecuación de Cheng-Prusoff.

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

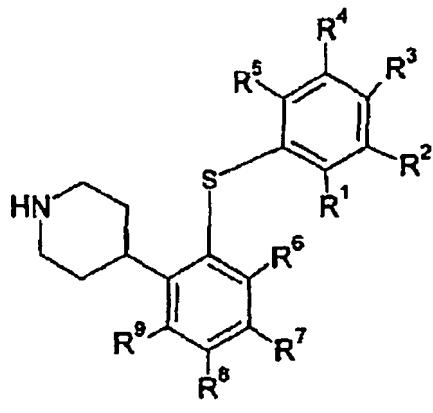
1. Un compuesto representado por la fórmula general I

5

10

15

20



En la que

25 R¹, R², R³, R⁴, R⁵ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, alqu(en/in)iloxi-C₁₋₆, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆sulfanilo, hidroxi, hidroxi-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, halo-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, halo-alqu(en/in)iloxi-C₁₋₆ o NR^xR^y en la que R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, ciano-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈, cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆ o NR^xR^w-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, en la que R^x y R^w se seleccionan independientemente de hidrógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈ o cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆; o R^x y R^y junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 3-7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo;

30 R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, alqu(en/in)iloxi-C₁₋₆, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆sulfanilo, hidroxi, hidroxi-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, halo-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆ o NR^xR^y en la que R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, ciano-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈, cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆ o NR^xR^w-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, en la que R^x y R^w se seleccionan independientemente de hidrógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈, cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆; o R^x y R^y junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 3-7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo;

40 con la condición de que al menos uno de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ y R⁹ sea diferente de hidrógeno; también con la condición de que cuando R³ sea metilo, al menos uno de R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ sea diferente de hidrógeno; o una sal del mismo.

45 2. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, alqu(en/in)iloxi-C₁₋₆, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆sulfanilo, halo-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆ o NR^xR^y en la que R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, ciano-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈ o cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, o NR^xR^w-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, en la que R^x y R^w se seleccionan independientemente de hidrógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, cicloalqu(en/in)ilo-C₃₋₈ o cicloalqu(en/in)ilo-C₃₋₈-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, con la condición de que si uno de R^x y R^y es NR^xR^w-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆ entonces el otro se selecciona de hidrógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, ciano-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈ o cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆; o R^x y R^y junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 3-7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo.

55 3. El compuesto según la reivindicación 2, en el que R¹ se selecciona de hidrógeno, alquilo-C₁₋₆ o halógeno.

4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que R² se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, alqu(en/in)iloxi-C₁₋₆, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆sulfanilo, halo-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆.

60 5. El compuesto según la reivindicación 4, en el que R² se selecciona de hidrógeno o alcoxi-C₁₋₆.

65 6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que R³ se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, alqu(en/in)iloxi-C₁₋₆, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆sulfanilo, halo-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆; típicamente, R³ se selecciona de hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, halógeno, halo-alquilo-C₁₋₆, hidroxi-alquilo-C₁₋₆, NR^xR^y en la que R^x es hidrógeno y R^y es alquilo-C₁₋₆ o alquenilo-C₂₋₆.

7. El compuesto según la reivindicación 6, en el que R³ se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆, alquilo-C₁₋₆sulfanilo o halo-alquilo-C₁₋₆.

ES 2 309 514 T3

8. El compuesto según la reivindicación 6, en el que R³ se selecciona de hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, alcoxi-C₁₋₆ o halógeno.
9. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que R⁴ se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, alqu(en/in)iloxi-C₁₋₆, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, halo-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆.
10. El compuesto según la reivindicación 9, en el que R⁴ se selecciona de hidrógeno o alcoxi-C₁₋₆.
11. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que R⁵ se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, alqu(en/in)iloxi-C₁₋₆, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆sulfanilo, halo-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆ o NR^xR^y en la que R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, ciano-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈, cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆ o NR^zR^w-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, en la que R^z y R^w se seleccionan independientemente de hidrógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈ o cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, con la condición de que si uno de R^x y R^y es NR^zR^w-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆ entonces el otro se selecciona de hidrógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, ciano-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈ o cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆; o R^x y R^y junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 3-7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo.
12. El compuesto según la reivindicación 11, en el que R⁵ se selecciona de hidrógeno, alquilo-C₁₋₆ o halógeno.
13. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que R⁶ se selecciona de hidrógeno, halógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, halo-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆.
14. El compuesto según la reivindicación 13, en el que R⁶ se selecciona de hidrógeno o halógeno.
15. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que R⁷ se selecciona de hidrógeno, halógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, halo-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆.
16. El compuesto según la reivindicación 15, en el que R⁷ se selecciona de hidrógeno o halógeno.
17. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en el que R⁸ se selecciona de hidrógeno, halógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, halo-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆ o NR^xR^y en la que R^x y R^y se seleccionan independientemente de hidrógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, ciano-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈, cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆ o NR^zR^w-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, en la que R^z y R^w se seleccionan independientemente de hidrógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈ o cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, con la condición de que si uno de R^x y R^y es NR^zR^w-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆ entonces el otro se selecciona de hidrógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, ciano-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈ o cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆; o R^x y R^y junto con el nitrógeno al que están unidos forman un anillo de 3-7 miembros que contiene opcionalmente otro heteroátomo.
18. El compuesto según la reivindicación 17, en el que R⁸ se selecciona de hidrógeno, alquilo-C₁₋₆, halo-alquilo-C₁₋₆ o halógeno.
19. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en el que R⁹ se selecciona de hidrógeno, halógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆ o halo-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆.
20. El compuesto según la reivindicación 19, en el que R⁹ se selecciona de hidrógeno.
21. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en el que el compuesto de fórmula I tiene 1-4 sustituyentes en el(los) anillo(s)de fenilo, seleccionados de uno cualquiera de R¹-R⁹, que son diferentes de hidrógeno y los sustituyentes restantes son hidrógeno.
22. El compuesto según la reivindicación 1, siendo dicho compuesto
4-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-5-trifluorometil-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina
4-[2-(2,4-Dimetil-fenilsulfanil)-5-trifluorometil-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
4-[2-(2,4-Dimetil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Fluoro-2-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina

ES 2 309 514 T3

4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina

4-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-fenil-piperidina

5 4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina

4-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina

o una sal aceptable farmacéuticamente de éstos.

10 23 Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-22, o una sal de adición de ácido aceptable farmacéuticamente de éste y al menos un vehículo o diluyente aceptable farmacéuticamente.

15 24. La utilización de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 o una sal de adición de ácido aceptable farmacéuticamente de éste para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos afectivos, tales como depresión, trastornos de ansiedad incluyendo trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno por estrés postraumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, ataques de pánico, fobias específicas, fobia social y agorafobia.

20 25. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-22 para utilizarse como un medicamento.

25

30

35

40

45

50

55

60

65