



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

05112440

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

DERIVADOS DE 4-(FENILSULFANIL-FENIL-PIPERIDIN
COMO INHIBIDORES DE RECAPTACION DE SEROTONINA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

H. LUNDBECK A/S

DOMICILIO

Valby-Copenhague, Dinamarca.

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

C.C. 438.019 de Usaquen

22. BOGOTÁ, D. C.,



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 05112440 00000000

Folios: 200 lón

Fecha (MM): 2005-11-03 17:29:48

Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

04-11-05

SOLICITUD DE:

1

☒ Patente de Invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: H. LUNDBECK A/S
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de Dinamarca.

Dirección: Ottilavej 9,
Valby-Copenhagen DK-2500
Dinamarca

Domicilio: Valby-Copenhagen
Dinamarca

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@camyp.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 438.019 T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Ask PÜSCHL
Aksel Möllers Have 2, 4.th.
Frederiksberg, DK-2000
Dinamarca

3. Thomas RUHLAND
Møllehusene 15,
Roskilde DK-4000
Dinamarca

5. Benny BANG-ANDERSEN
Lillegrund 33,
Copenhagen S DK-2300,
Dinamarca.

2. Morten JØRGENSEN
Godtgermt 24, 1-3,
Bagsværd, DK-2880
Dinamarca

4. Tine BRYAN STENSBOEL
Evavej 21,
Værløse, DK-3500
Dinamarca

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/DK2004/000244

Fecha: 2 de Abril 2004

Publicación Internacional No. WO2004/087156 A1

Fecha: 14 de Octubre 2004

6

Título (54)

**DERIVADOS DE 4-(2-FENILSULFANIL-FENIL)-PIPERIDINA COMO INHIBIDORES DE
RECAPTACIÓN DE SEROTONINA**

7

Clasificación Internacional (51) A61K 31/451; A61P 25/00

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

DK
US

(32) Fecha

4 de Abril 2003
4 de Abril 2003

(31) Número de Solicitud

PA200300520
60/460.528

9

Comprobante de pago No.: 05- 83.441

Fecha: 1 de Noviembre de 2005

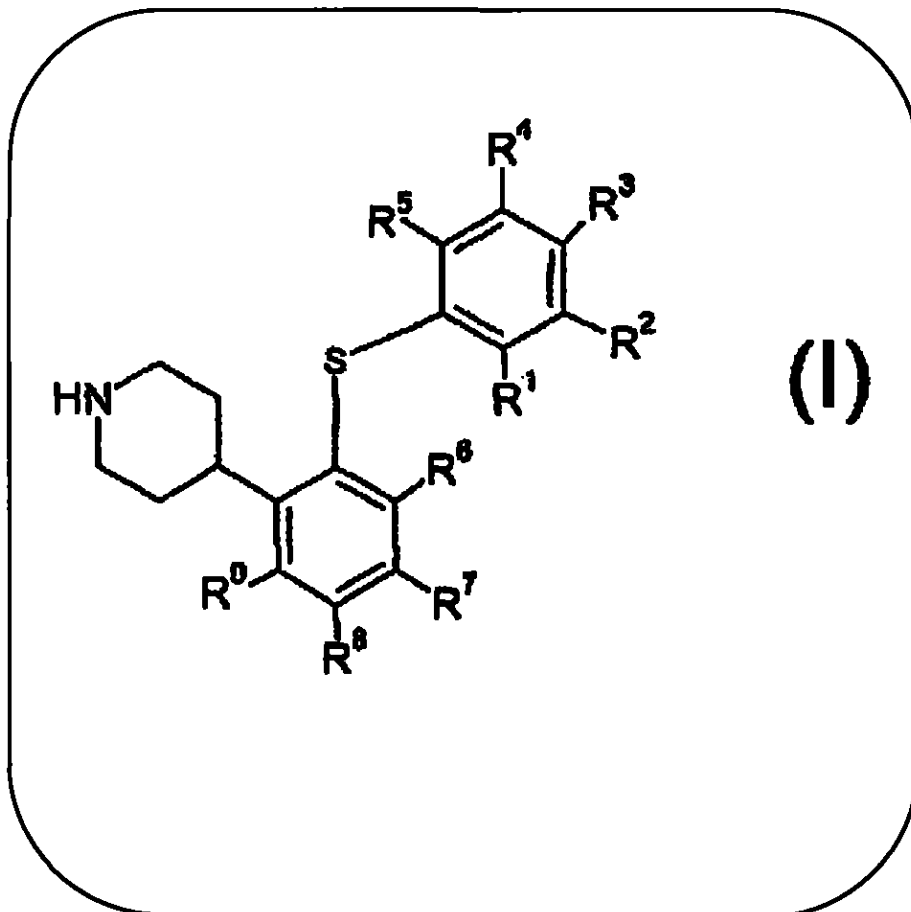
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 443.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☒ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2004/087156 A1

Descripción:

Páginas 78 en el idioma original

Páginas 78 en español

Reivindicaciones: Número (s) 16

Figuras: Número (s) _____

2. ☒ Forma PCT/IB/304. Notificación relacionada con la presentación o transmisión del documento de prioridad
3. ☒ Forma PCT/IB/306. Notificación de la inscripción de un cambio.

Descripción De Modificación: nuevo inventor

4. ☒ Forma PCT/IPEA/401. PCT Demand
5. ☒ Extracto de publicación.

NO HAY MODIFICACIONES EN FASE INTERNACIONAL.

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO
CARRERA 4ª N° 72-35
BOGOTÁ, C. COLOMBIA

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

I (we), the undersigned /Yo (nosotros), abajo firmado (s)
H. LUNDBECK A/S
of/domiciliado (s) en 9, Ottiliavej, DK-2500,
Copenhagen, DENMARK

03003
06049

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y al se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistír, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

In due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative courts, tribunals, and as before Arbitration Courts or before the following: a) Obtainment of patents of invention, industrial designs; the registration of trademarks, collective and defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection of the consumer, oppositions or observations, administrative cancellation, nullity, infringement, standing, tutela, the action for writ mandamus, the protection of industrial secrets in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy
11 June 1998
in/en Copenhagen
H. Lundbeck A/S
John Meidahl Petersen
Patent Department

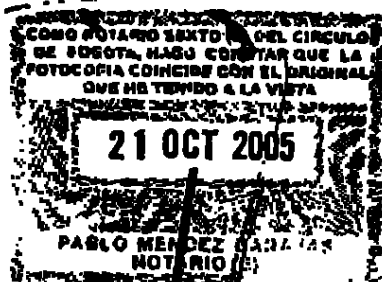
CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-1 (MINUTA N° 12.1.1.2.5)

LEGALIZACION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un *certificado consular* sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que ésta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto les solicitamos que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a *consular Certificate* the legal existence of the company which grants Power-of-Authority, (2) that it is in actual exercise company purposes, and (3) that the persons who exercise Power of Attorney is authorized to do so. To this effect, show the Consul the evidence to prove the above facts (1) and (3).



La suscrita Ilse Greby, notario público de Copenhague, Dinamarca, certifica que el señor

John Meidahl Petersen,

que en la fecha de hoy ha firmado ante mí el presente documento, está autorizado, según documentos justificativos que juzgo suficientes, para usar la firma de la sociedad denominada

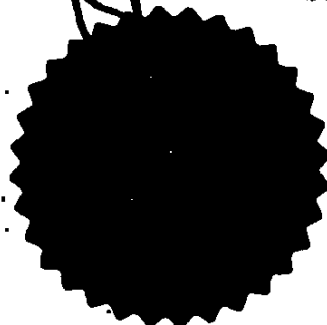
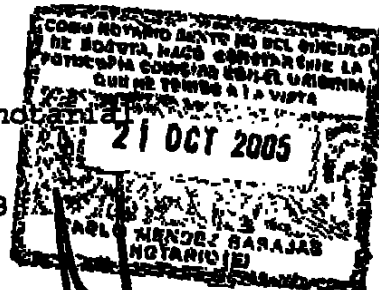
H. LUNBECK A/S,

domiciliada en 9, Ottiliavej, DK-2500 Copenhague, Dinamarca, y que legalmente existe y actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del Dinamarca.

En fé de lo cual pongo mi firma y el sello notarial

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1998

Ilse Greby
Ilse Greby
notario público



Derechos: 200,- DKK.



SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

ILSE GREBY

COPENHAGUE, EL 11 JUN 1998
POR EL MINISTRO DE RELACIONES EXTERIORES
P.A.

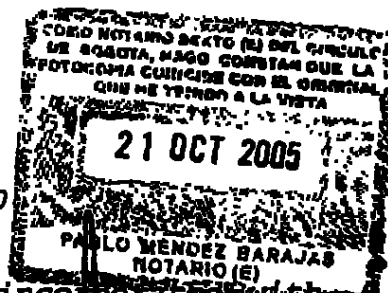
Ejger Elgaard
EJGER ELGAARD



The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Denmark

of the municipality of Copenhagen
which company was established 14th October 1950
under registration number A/S 22.472
in the Danish Commerce and Companies Agency incorporated with
limited liability, is legally existing as a Danish Public
Company, limited by shares, and duly registered and incor-
porated under the provisions of the Company Legislation of the
Kingdom of Denmark.



Copenhagen, 11th May 1998

Pia Sødequist



THE TRUE COPY OF

P. A. SØDEQUIST

LIMITED.

16 MAY 1998

FOR THE MINISTER OF FOREIGN AFFAIRS.

E.A.

INGRIG BLUMHART

CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

El suscrito, Cónsul de Colombia en Copenhague, Dinamarca, vistos los documentos presentados por los interesados,

CERTIFICA:

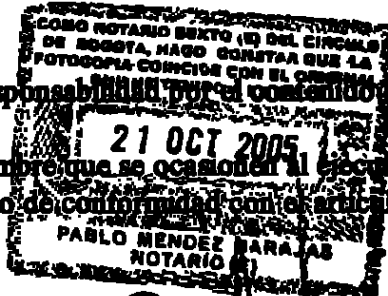
Que la Sra. Inger Elgaard quien autoriza el documento adjunto, ejercía legalmente, en la fecha allí expresada, sus funciones como Funcionario del Ministerio de Relaciones Exteriores de Dinamarca, y que su firma y sellos corresponden a los registrados en este Consulado.

Que la firma H. LUNDBECK A/S. existe legalmente, que ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes danesas y que el Sr. John Meidahl Petersen está autorizado para firmar el documento, de acuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr. A/S 22472, cuya copia se adjunta.

El suscrito Cónsul de Colombia no asume responsabilidad por el contenido del documento.

"Se pagarán en Colombia los impuestos de Timbre que se ocasionen al ejecutar en Colombia las obligaciones emanadas del presente documento de conformidad con el artículo 519 del Estatuto tributario."

Copenhague, Junio 23 de 1.998.



CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia

Pagado : Impuesto Timbre USD. 6.00
Derechos Consulares USD: 100.00

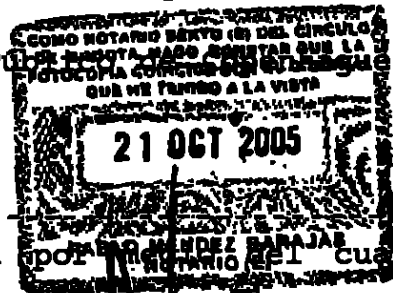


8
8

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 0807981 al español de un documento escrito en inglés, preparada por Jaime Armando Garavito Burgos, Traductor Oficial debidamente reconocido por el Ministerio de Relaciones Exteriores y aprobado por el Ministerio de Justicia de la República de Colombia mediante Resolución N° 034 de enero 11 de 1983

(En la parte superior central de las tres primeras páginas aparece sello redondo en relieve de la Embajada de Colombia en Copenhague, Dinamarca)

(Adherido en la esquina superior izquierda de las dos primeras hojas del documento aparece sello rojo de oblea, junto con sello en tinta del Notario Público, el cual



Documento escrito en inglés y español por H. LUNDBECK A/S, otorga poder a favor de GERMÁN CAVELIER, GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ. Dado y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca.

(firmado) John Meidahl Petersen, Departamento de Patentes

CERTIFICACIÓN NOTARIAL (SOCIEDAD) en español referente a la existencia legal de la sociedad H. LUNDBECK A/S y su representante autorizado John Meidahn Petersen, expedida el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca. (firmado) Ilse Greby, Notario Público (Aparece adherido sello notarial rojo de oblea)

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Copenhague,
Dinamarca legaliza la firma de Ilse Greby, Notario Público el
19 de junio de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVSMINISTERIET

(Aparece un símbolo)

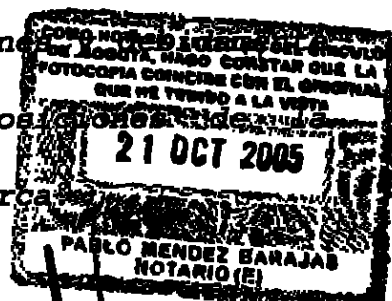
La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y

atestigua que

*"H. LUNDBECK A/S"
Ottiliavej 7-9
DK-2500 Valby
Dinamarca*

*del municipio de Copenhague, compañía que fue establecida el
14 de octubre de 1950 bajo el número de registro A/S 22.472
en la Agencia Danesa de Comercio y de Compañías constituida
con responsabilidad limitada, existe legalmente como una
Compañía Pública Danesa, limitada por acciones,
registrada y constituida bajo las disposiciones de la
Legislación de Compañías del Reino de Dinamarca.*

(Aparece copia de sello de oblea)



Copenhague, mayo 11, 1998
(firmado)
Pia Sødequist

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES EN COPENHAGUE,
DINAMARCA CERTIFICA LA FIRMA DE PIA SØDEQUIST el 14 de mayo
de 1998. (firmado) INGER ELGAARD

N° 33-98. EL CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA en Copenhague,
Dinamarca, certifica las funciones y firma de Inger Elgaard,
el 23 de junio de 1988. Pagado impuesto de timbre y derechos

consulares. (firmado) CARLOS ARTURO MORALES, Cónsul de Colombia

EL MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES en Santafé de Bogotá, D.C. certifica la firma y las funciones de Carlos Morales, el 1 de julio de 1998. N° 051248. (firmado) Jefe de Legalizaciones.

Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

Santafé de Bogotá, D.C., julio 8 de 1998

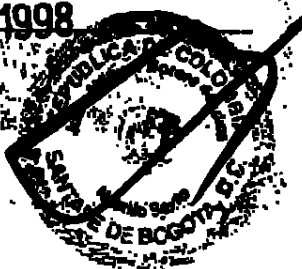
COLO: 3003-801-001-0
WPCL3003- ID # 19

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES
NO SE ASUME RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 JUL 14 PM 12:18
JEFE DE LEGALIZACIONES SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.
054833
ESTÁ FIRMA APARECE EN EL DOCUMENTO DESEMPEÑANDO LAS FUNCIONES INDICADAS

Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Edu 834 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA

COMO NOTARIO SEXTO (S) DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
21 OCT 1998
PABLO MENDEZ GARCIA
NOTARIO (S)

COMO NOTARIO PUBLICO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE
 BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRM(A)S
Pablo A. Gonsalo
 CONCORDAN CON LA FIRMA REGISTRADA POR
 EL (S) LOS, EN ESTA NOTARIA
 SANTAFE DE BOGOTA. 14 JUL 1998



COMO NOTARIO PUBLICO DEL CIRCULO
 DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
 FOTOCOPIA CONCIDE CON EL ORIGINAL
 QUE ME FUEMO A LA VISTA
 21 OCT 2005
 PABLO MENDEZ SARAJAN
 NOTARIO (E)



01-04-2005
 15:00
 01-04-2005

01-04-2005

01-04-2005

11

CAVELIER
ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier-abogados.com
E-MAIL: cavelier@columsat.net.co

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: H.LUNDBECK A/S

Poder conferido el: 11-06-98

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

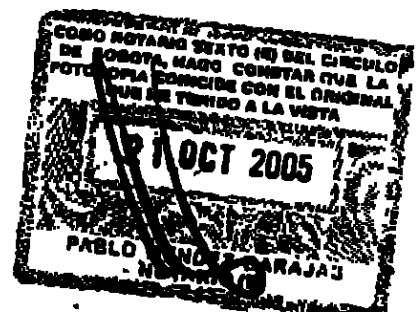
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. Nº 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



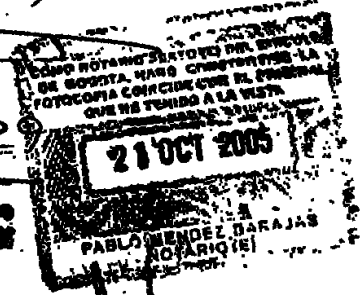
2e-780-2

NOTARIA SEXTO DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESERVAción PERSONAL
Bogotá, D. C. 14 AGO. 1998
A: MI PABLO MENDEZ BARAJAS S.
F. SEXTO DE BOGOTÁ, D. C. DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ
Comparación (tercer)

[Handwritten signature]
2897424
438079

832-VPD-3142

de la(s) en Bogotá y declaró(aron) que la(s) firma(s) que
aparecen en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es cierto.
En constancia se firma esta Diligencia



[Handwritten signature]

[Handwritten signature]
[Circular notary stamp]

ASSIGNMENT

We,

Ask Püschl, Holger Danskes Vej 20, 4. Sal, DK-2000 Frederiksberg
 Benny Bang-Andersen, Lillegrund 33, DK-2300 København S
 Morten Jørgensen, Godtgemt 24, 1. -3, DK-2880 Bagsværd
 Thomas Ruhland, Møllehusene 15, DK-4000 Roskilde
 Tine Bryan Stensbøl, Evavej 21, DK-3500 Værløse, Denmark

as the inventors, do hereby agree to assign, and hereby do assign, transfer and set over to

H. LUNDBECK A/S
 9, Ottiliavej
 DK-2500 COPENHAGEN-Valby
 DENMARK

(hereinafter designated the assignee), its successors, assignees and legal representatives, the entire right, title and interest in and to all subject matter invented by us and disclosed in International Patent Application No. PCT/DK2004/000244 filed on 02-Apr-2004, entitled

4-(2-Phenylsulfanyl-phenyl)-piperidine derivatives as serotonin reuptake inhibitors

and in and to any and all divisional applications thereof, and in and to all corresponding patent applications and all Convention and Treaty Rights of any kind in all countries throughout the world, for all such subject matter.

Further, we agree that we will communicate to said assignee or its representatives, any facts known to us respecting said invention, and testify in any legal proceedings, sign all lawful papers, execute all necessary assignment papers to cause any and all patents on said invention to be issued to said assignee, make all rightful oaths and generally do everything necessary or desirable to aid said assignee, its successors and assignees, to obtain and enforce proper protection for said invention.

The assignment does not involve payment of a consideration exceeding DKK 10 000.

Valby 7 Maj 2004
 Place & Date

Valby 10 Maj 2004
 Place & Date

Valby 18 Maj 2004
 Place & Date

Valby 18 Maj 2004
 Place & Date

Valby 21st Maj 2004
 Place & Date

Ask Püschl, inventor

Benny Bang-Andersen, inventor

Morten Jørgensen, inventor

Thomas Ruhland, inventor

Tine Bryan Stensbøl, inventor



13.

True copy certified

NOTARIATE OF GLADSAXE, DENMARK
2005 - 08 - 10

Lizzie Hørbye
Lizzie Hørbye
Notary Public



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2005 SEP -6 P 12: 04
Jefe de LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.



THE TRUE SIGNATURE OF
L. Hørbye
IS HEREBY CERTIFIED
17 AUG 2005
COPENHAGEN
FOR THE DANISH FOREIGN AFFAIRS
B.A.
L. Elkjær
LENE ELKJÆR

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

155859
Ole Waage
CUIA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO RESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

DERECHOS A PAGAR
EN COLOMBIA

EL CONSUL AD-HONOREM DE COLOMBIA EN
COPENHAGUE, DINAMARCA

Feca..... 20 AUG. 2005 No: 285

Previa la confrontación correspondiente DA
FE de que la firma que aparece en este docu-
mento es similar a la REGISTRADA aquí por

este Consulado

.....

.....

.....

.....

Ole Waage Pedersen
Ole Waage Pedersen
CONSUL AD-HONOREM



TRADUCCIÓN FICIAL No.05/090 de un documento escrito en Inglés el cual para su identificación se sella con el sello del traductor al tiempo con la presente. Esta traducción ha sido preparada por Hilda Aguilera de Piedrahíta, traductora e intérprete oficial en los idiomas inglés-español- inglés, debidamente reconocida por el Ministerio de Relaciones Exteriores y autorizada por el Ministerio del Interior y Justicia, por Resolución No. 323 de 1980, según consta en escritura pública No. 5883 del 22 de Septiembre de 1986, de la notaría sexta de Bogotá.

(Se traduce un documento de Cesión de Inventores a H. LUNDBECK A/S escrito en inglés, con autenticación notarial por Notario Público de Dinamarca, legalización Consular por el Cónsul AD-Honorem de Colombia en Copenhague, y del Cónsul por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia.)

C E S I O N

434 WO

Nosotros.

Ask Püschi, Holger Danskes Vej 20, 4. Sal, DK-2000 Frederiksberg

Benny Bang-Andersen, Lillegrund 33, DK 2300 København S

Morten Jørgensen, Godtgemt 24, 1 – 3, DK-2880 Bagsværd

Thomas Ruhland, Møllehusene 15, DK-4000 Roskilde

Tine Bryan Stensbøl, Evavej 21, DK-3500 Værløse, Dinamarca

En calidad de inventores, por el presente estamos de acuerdo en ceder, y por la presente nosotros cedemos, transferimos y traspasamos a

H. LUNDBECK A/S

9, Ottiliavej

DK-2500 COPENHAGEN- Valby

DENMARK

(en adelante designada como la cesionaria), a sus sucesores causahabientes, representantes legales, la totalidad del derecho, dominio y participación en y sobre todo el objeto materia de nuestra invención y la cual se encuentra revelada en la Solicitud Internacional de Patente Número PCT/ DK2004/000244 presentada día 02 de Abril, 2004, titulada

TRADUCCION OFICIAL No. 05/090
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

DERIVADOS DE 4-(2-FENILSULFANIL-FENIL)-PIPERIDINA COMO INHIBIDORES DE RECAPTACIÓN DE SEROTONINA.

y en, y sobre todas y cualesquiera solicitudes divisionales de la misma; y en y sobre todas las correspondientes solicitudes de patentes y todos los derechos bajo cualesquiera Convenciones y Tratados de cualquier tipo que ellos sean y en todos los países del mundo, todos ellos para dicho objeto materia de la patente.

Además, nosotros convenimos en que nos comunicaremos con los mencionados cesionarios o con sus representantes, en relación con todos los hechos conocidos por nosotros con respecto a dicha invención y presentaremos testimonios en cualesquiera procesos legales, suscribiremos todos los documentos de cesión y traspasos para hacer que cualesquiera y todas las patentes que sobre dicha invención puedan expedirse a dicho cesionario, y cumpliremos y prestaremos todos los juramentos que sean necesarios o convenientes y haremos todos lo que se requiera o sea convenientes para ayudar a tal cesionario, y a sus sucesores para que obtengan y hagan cumplir la debida protección para dicha invención.

La cesión no implica pago alguno como contraprestación que exceda DKK 10.000.

LUGAR Y FECHA

NOMBRE Y FIRMA

Walby Mayo 7, 2004	(Firmado) ASK PÜSCHL, Inventor
Walby, Mayo 10. 2004	(Firmado) BENNY BANG-ANDERSEN, Inventor
Walby Mayo 18, 2004	(Firmado) MORTEN JØRGENSEN Inventor
Walby Mayo 18, 2004	(Firmado) THOMAS RUHLAND, Inventor
Walby Mayo 21, 2004	(Firmado) TINE BRYAN STENSBØL, Inventor
(Sello de RADICACION) Grundafs. 1564632 01 0000.0013 10/08.2005 RA	

60100-01008/2005

100,00 K

TRADUCCION OFICIAL No. 051090
HILDA AGUILERA DE PEDRAÑA
INTERPRETE OFICIAL
REL. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

(SELLO NOTARIAL A TINTA DE LA AUTORIDAD CON REPRODUCCIÓN DE LA CORONA DANESA)

La Presente es una copia certificada por

NOTARIO DE GLADSAXE, DINAMARCA

2005 – 08 – 10 (SELLO A TINTA)

(Firmado) LIZZIE HORBYE

NOTARIO PUBLICO (Sello a tinta del Ministerio de Relaciones Exteriores de Copenhague, Dinamarca CERTIFICO LA FIRMA DEL NOTARIO L. HORBYE HOY 17 de Agosto, 2005 (Firmado) LENE ELKJER

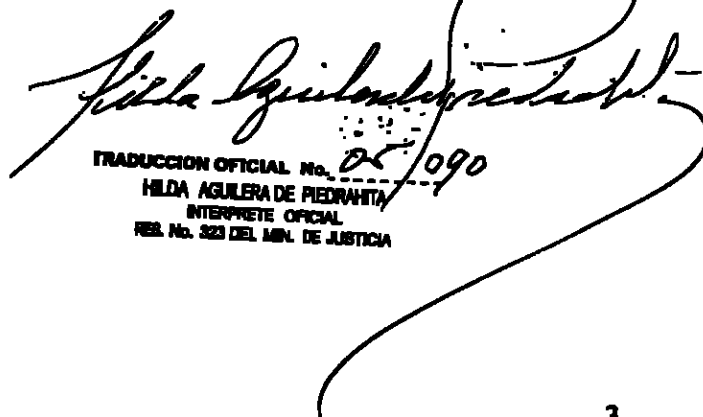
(SELLO QUE CERTIFICA LA AUTENTICIDAD DE LA FIRMA QUE ANTECEDE, POR EL CÓNSUL AD-HONOREM DE COLOMBIA EN COPENHAGUE, DINAMARCA el 20 de Agosto, 2005 No. 285)

PAGADOS DERECHOS CONSULARES

(LEGALIZACIÓN DE LA FIRMA DEL CÓNSUL AD-HONOREMEN COPENHAGUE, DINAMARCA, Por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia, Número 155859 del 06 de Septiembre, 2005, suscrita por el Jefe de Legalizaciones)

Es TRADUCCION FIEL Y COMPLETA de la que se deja copia en los archivos de esta oficina y a la cual me remito, habiendo tenido a la vista el documento original.
Bogotá, 07 de Septiembre , 2005.

Caracteres 3,530
Colo-03003-841-032-7
Solicitada por F.Cárdenas


TRADUCCION OFICIAL No. 05/090
HILDA AGUILERA DE PIEDRAHITA
INTERPRETE OFICIAL
RES. No. 323 DEL MIN. DE JUSTICIA

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) DE

Hilda Aguilera de Piedrahita

COINCIDE(N) CON LA FIRMA REGISTRADA POR EL(LOS) EN ESTA NOTARIA SANTAFE DE BOGOTA.

09 SEP 2005



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

7005 SEP -9 A 11:53

WOS
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

Hilda Aguilera
157344
COTA FIENMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 October 2004 (14.10.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/087156 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/451,
C07D 211/24, 407/12, A61P 25/00

Roskilde (DK). BRYAN, STENSBO, Tine [DK/DK];
Bravej 21, DK-3500 Værløse (DK).

(21) International Application Number:
PCT/DK2004/000244

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AR, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(22) International Filing Date: 2 April 2004 (02.04.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PA200300520 4 April 2003 (04.04.2003) DK
60460,528 4 April 2003 (04.04.2003) US

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Euro-
pean (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicants (for all designated States except US): H.
LUNDBECK A/S [DK/DK]; Østlævej 9, DK-2500
Valby-Copenhagen (DK). BANG-ANDERSEN, Benny
[DK/DK]; Lillegrund 33, DK-2300 København S (DK).

(72) Inventors; and

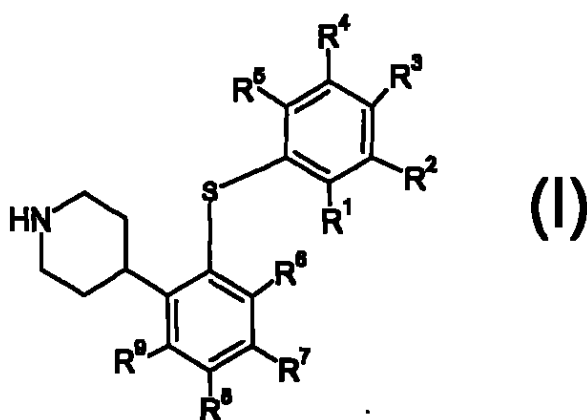
(75) Inventors/Applicants (for US only): FÜSCHL, Aik
[DK/DK]; Aksel Møllers Have 2, 4 th, DK-2000 Fred-
eriksberg (DK). JØRGENSEN, Morten [DK/DK];
Godtgemt 24, 1. -3, DK-2880 Bagved (DK). RUH-
LAND, Thomas [DE/DK]; Möllehusene 15, DK-4000

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 4-(2-PHENYLSULFANYL-PHENYL)-PIPERIDINE DERIVATIVES AS SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS



(57) Abstract: The invention provides compounds repre-
sented by the general formula (I) wherein the substituents
are defined in the application. The compounds are useful
in the treatment of an affective disorder, including depres-
sion, anxiety disorders including general anxiety disorder
and panic disorder and obsessive compulsive disorder.

4-(2-Phenylsulfanyl-phenyl)-piperidine derivatives as serotonin reuptake inhibitors

The present invention relates to novel compounds which are serotonin reuptake inhibitors and as such effective in the treatment of for example depression and anxiety.

Background of the invention

- 10 Selective serotonin reuptake inhibitors (hereinafter referred to as SSRIs) have become first choice therapeutics in the treatment of depression, certain forms of anxiety and social phobias, because they are effective, well tolerated and have a favourable safety profile compared to the classic tricyclic antidepressants.
- 15 However, clinical studies on depression indicate that non-response to SSRIs is substantial, up to 30%. Another, often neglected, factor in antidepressant treatment is compliance, which has a rather profound effect on the patient's motivation to continue pharmacotherapy.
- 20 First of all, there is the delay in therapeutic effect of SSRIs. Sometimes symptoms even worsen during the first weeks of treatment. Secondly, sexual dysfunction is a side effect common to all SSRIs. Without addressing these problems, real progress in the pharmacotherapy of depression and anxiety disorders is not likely to happen.
- 25 In order to cope with non-response, psychiatrists sometimes make use of augmentation strategies. Augmentation of antidepressant therapy may be accomplished through the co-administration of mood stabilizers such as lithium carbonate or triiodothyronin or by the use of electroshock.
- 30 The effect of combined administration of a compound that inhibits serotonin reuptake and a 5-HT_{1A} receptor antagonist has been evaluated in several studies (Innis *et al. Eur. J. Pharmacol.* 1987, 143, 1095-204 and Gartside *Br. J. Pharmacol.* 1995, 115, 1064-1070, Blier *et al. Trends in Pharmacol. Science* 1994, 15, 220). In these

studies, it was found that 5-HT_{1A} receptor antagonists would abolish the initial brake on 5-HT neurotransmission induced by the serotonin reuptake inhibitors and thus produce an immediate boost of 5-HT transmission and a rapid onset of therapeutic action.

5

Several patent applications have been filed, which cover the use of a combination of a 5-HT_{1A} antagonist and a serotonin reuptake inhibitor for the treatment of depression (see e.g. EP-A2-687472 and EP-A2-714663).

10 Another approach to increase terminal 5-HT would be through blockade of the 5-HT_{1B} autoreceptor. Microdialysis experiments in rats have indeed shown that increase of hippocampal 5-HT by citalopram is potentiated by GMC 2-29, an experimental 5-HT_{1B} receptor antagonist.

15 Several patent applications covering the combination of an SSRI and a 5-HT_{1B} antagonist or partial agonist have also been filed (WO 97/28141, WO 96/03400, EP-A-701819 and WO 99/13877).

It has previously been found that the combination of a serotonin reuptake inhibitor with a compound having 5-HT_{2C} antagonistic or inverse agonistic effect (compounds having a negative efficacy at the 5-HT_{2C} receptor) provides a considerable increase in the level of 5-HT in terminal areas, as measured in microdialysis experiments (WO 01/41701). This would imply a shorter onset of antidepressant effect in the clinic and an augmentation or potentiation of the therapeutic effect of the serotonin reuptake inhibitor (SRI).

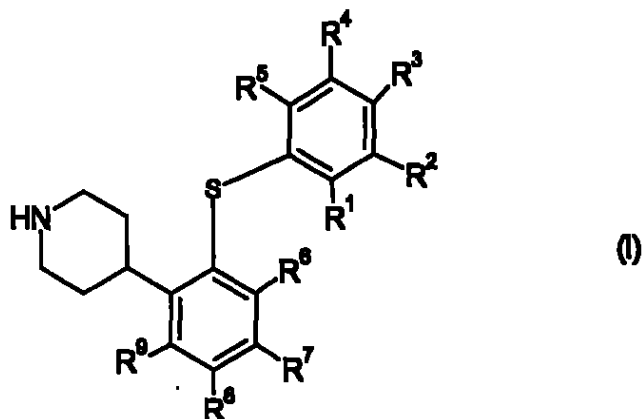
25

The present invention provides compounds which are serotonin reuptake inhibitors for the treatment of affective disorders, such as depression, anxiety disorders including general anxiety disorder, social anxiety disorder, post traumatic stress disorder, obsessive compulsive disorder, panic disorder, panic attacks, specific phobias, social phobia and agoraphobia. Some of the compounds also have a combined effect of serotonin reuptake inhibition and 5-HT_{2C} receptor modulation, which according to WO01/41701 would imply a faster onset of antidepressant activity.

30

Summary of the invention

The present invention provides compounds of the general formula I



wherein R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, and R⁹ are as defined below.

The invention provides a compound according to the above for use as a medicament.

The invention provides a pharmaceutical composition comprising a compound according to the above or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof and at least one pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

The invention provides the use of a compound according to the above or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof for the preparation of a medicament for the treatment of affective disorders, such as depression, anxiety disorders including general anxiety disorder, social anxiety disorder, post traumatic stress disorder, obsessive compulsive disorder, panic disorder, panic attacks, specific phobias, social phobia and agoraphobia.

The invention provides a method for the treatment of an affective disorders, such as depression, anxiety disorders including general anxiety disorder, social anxiety disorder, post traumatic stress disorder, obsessive compulsive disorder, panic disorder, panic attacks, specific phobias, social phobia and agoraphobia in a living animal body, including a human, comprising administering a therapeutically effective amount of a

compound according to the above or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

Definition of substituents

5

Halogen means fluoro, chloro, bromo or iodo.

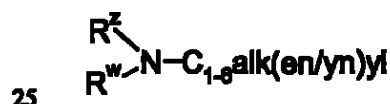
The expression C₁₋₆-alk(en/yn)yl means a C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl or a C₂₋₆-alkynyl group.

10

The term C₁₋₆ alkyl refers to a branched or unbranched alkyl group having from one to six carbon atoms inclusive, including but not limited to methyl, ethyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-methyl-2-propyl and 2-methyl-1-propyl.

15 Similarly, C₂₋₆ alkenyl and C₂₋₆ alkynyl, respectively, designate such groups having from two to six carbon atoms, including one double bond and one triple bond respectively, including but not limited to ethenyl, propenyl, butenyl, ethynyl, propynyl and butynyl.

20 The terms C₁₋₆-alk(en/yn)yoxy, C₁₋₆ alk(en/yn)ylsulfanyl, hydroxy-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, cyano-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, NR^{R^W}-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)yoxy-C₁₋₆-alk(en/yn)yl and halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yoxy designate such groups in which the C₁₋₆-alk(en/yn)yl are as defined above. Halo means halogen. NR^{R^W}-C₁₋₆-alk(en/yn)yl designate the group



The term C₃₋₈ cycloalkyl designates a monocyclic or bicyclic carbocycle having three to eight C-atoms, including but not limited to cyclopropyl, cyclopentyl, cyclohexyl, etc.

30

The term C₃₋₈ cycloalkenyl designates a monocyclic or bicyclic carbocycle having three to eight C-atoms and including one double bond.

In the term C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl and C_{1-6} -alk(en/yn)yl are as defined above.

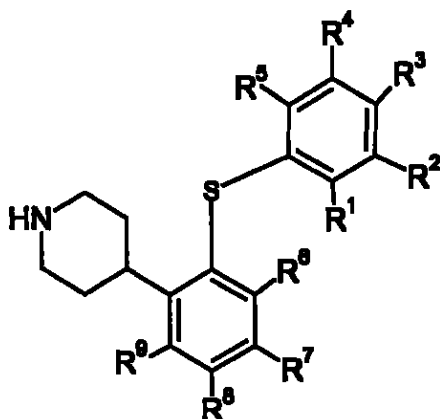
The term 3-7-membered ring optionally containing one further heteroatom, such as N,
 5 O, or S, as used herein refers to ring systems such as 1-morpholinyl, 1-piperidinyl, 1-azepinyl, 1-piperazinyl, 1-homopiperazinyl, 1-imidazolyl, 1-pyrrolidinyl, 1-azetidyl, 1-pyrrolyl or pyrazolyl, all of which may be further substituted with a group selected from a C_{1-6} -alk(en/yn)yl, hydroxy, hydroxy- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl.

10

Description of the invention

The present invention relates to 4-(2-phenylsulfanyl-phenyl)-piperidine derivatives
 which are serotonin reuptake inhibitors and as such effective in the treatment of for
 15 example depression and anxiety.

Accordingly the present invention relates to a compound represented by the general
 formula I



20 I

wherein

R¹, R², R³, R⁴, R⁵ are independently selected from hydrogen, halogen, cyano, C_{1-6} -
 25 alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, hydroxy, hydroxy- C_{1-6} -
 alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, or NR^xR^y wherein R^x

limiting the invention an embodiment of R^2 is hydrogen; another embodiment of R^2 is C_{1-6} -alkoxy; such as methoxy; a further embodiment of R^2 is halogen, such as fluoro, or chloro; a further embodiment of R^2 is C_{1-6} -alkyl, such as methyl.

- 5 In a further embodiment of the compound of formula I, R^3 is selected from hydrogen, halogen, cyano, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)ylloxy, C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfanyl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl. Typically, R^3 is selected from hydrogen, halogen, cyano, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkylloxy, C_{1-6} -alkylsulfanyl, halo- C_{1-6} -alkyl. To further illustrate without limiting the invention an embodiment of R^3 is hydrogen; another embodiment of R^3 is
- 10 C_{1-6} -alkyl, such as methyl; a further embodiment of R^3 is C_{1-6} -alkoxy, such as methoxy; a further embodiment of R^3 is halogen, such as bromo, chloro, or fluoro; a further embodiment of R^3 is halo- C_{1-6} -alkyl, such as CF_3 ; a further embodiment of R^3 is hydroxy- C_{1-6} -alkyl, such as hydroxy-methyl; a further embodiment of R^3 is NR^xR^y wherein R^x is hydrogen and R^y is C_{1-6} -alkyl, such as methylamino; a further
- 15 embodiment of R^3 is C_{2-6} -alkenyl, such as ethenyl.

- In a further embodiment of the compound of formula I, R^4 is selected from hydrogen, halogen, cyano, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)ylloxy, C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfanyl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl. Typically, R^4 is selected from hydrogen, halogen, cyano, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkylloxy, C_{1-6} -alkylsulfanyl, halo- C_{1-6} -alkyl. To further illustrate without
- 20 limiting the invention an embodiment of R^4 is hydrogen; another embodiment of R^4 is C_{1-6} -alkoxy, such as methoxy; a further embodiment of R^4 is halogen, such as fluoro, or chloro; a further embodiment of R^4 is C_{1-6} -alkyl, such as methyl.

- 25 In a further embodiment of the compound of formula I, R^5 is selected from hydrogen, halogen, cyano, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)ylloxy, C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfanyl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, or NR^xR^y wherein R^x and R^y are independently selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, cyano- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, or NR^xR^w - C_{1-6} -alk(en/yn)yl, wherein R^x and R^w are
- 30 independently selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, or C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, provided that if one of R^x and R^y is NR^xR^w - C_{1-6} -alk(en/yn)yl then the other is selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, cyano- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, or C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl; or R^x and

R^y together with the nitrogen to which they are attached form a 3-7-membered ring which optionally contains one further heteroatom. In a further embodiment of the compound of formula I R^5 is selected from hydrogen, halogen, cyano, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)yl oxy, C_{1-6} -alk(en/yn)yl sulfanyl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl.

5 In a further embodiment R^5 is NR^xR^y wherein R^x and R^y are independently selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, cyano- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, such as hydrogen, cyanomethyl, C_{1-6} -alk(en/yn)yl. In a further embodiment R^5 is NR^xR^y wherein R^x is NR^xR^w - C_{1-6} -alk(en/yn)yl, wherein R^x and R^w are independently selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, or C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, and R^y is selected from

10 hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, cyano- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, or C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl. In a further embodiment R^5 is NR^xR^y wherein R^x and R^y together with the nitrogen to which they are attached form a 3-7-membered ring which optionally contains one further heteroatom, such as 1-morpholinyl, 1-

15 piperidinyl, 1-azepinyl, 1-piperazinyl, 1-homopiperazinyl, 1-imidazolyl, 1-pyrrolidinyl, 1-azetidyl, 1-pyrrolyl or pyrazolyl, optionally substituted with one or more selected from a C_{1-6} -alk(en/yn)yl, hydroxy, hydroxy- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)yl oxy- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, e.g. one or two selected from hydroxy, hydroxy- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyloxy- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyl, in particular one or two selected from

20 hydroxy, methoxy-methyl, methyl. Typically, R^5 is selected from hydrogen; halogen; cyano; C_{1-6} -alkyl; C_{1-6} -alkyloxy; C_{1-6} -alkyl sulfanyl; halo- C_{1-6} -alkyl; NR^xR^y wherein R^x and R^y are independently selected from hydrogen, C_{1-6} -alkyl, cyanomethyl; NR^xR^y wherein R^y is selected from hydrogen, or C_{1-6} -alkyl, and R^x is NR^xR^w - C_{1-6} -alk(en/yn)yl wherein R^x and R^w are independently selected from hydrogen, or C_{1-6} -alkyl; 1-morpholinyl, 1-piperidinyl, 1-azepinyl, 1-piperazinyl, 1-homopiperazinyl, 1-

25 imidazolyl, 1-pyrrolidinyl, 1-azetidyl, 1-pyrrolyl or pyrazolyl, optionally substituted with one or two selected from hydroxy, hydroxy- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyloxy- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyl, in particular one or two selected from hydroxy, methoxy-methyl, methyl. To further illustrate without limiting the invention an embodiment of R^5 is hydrogen;

30 another embodiment of R^5 is C_{1-6} -alkyl, such as methyl; a further embodiment of R^5 is halogen, such as chloro, or fluoro.

In a further embodiment of the compound of formula I, R^6 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl. Typically, R^6 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl. To further illustrate without limiting the invention an embodiment of R^6 is hydrogen; another embodiment of R^6 is halogen, such as fluoro.

In a further embodiment of the compound of formula I, R^7 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl. Typically, R^7 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} -alkyl, halo- C_{1-6} -alkyl. To further illustrate without limiting the invention an embodiment of R^7 is hydrogen; another embodiment of R^7 is halogen, such as fluoro.

In a further embodiment of the compound of formula I, R^8 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, or NR^xR^y wherein R^x and R^y are independently selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, cyano- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, or NR^zR^w - C_{1-6} -alk(en/yn)yl, wherein R^z and R^w are independently selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, or C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, provided that if one of R^x and R^y is NR^zR^w - C_{1-6} -alk(en/yn)yl then the other is selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, cyano- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, or C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl; or R^x and R^y together with the nitrogen to which they are attached form a 3-7-membered ring which optionally contains one further heteroatom. In a further embodiment of the compound of formula I, R^8 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl. In a further embodiment, R^8 is NR^xR^y wherein R^x and R^y are independently selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, cyano- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, such as hydrogen, cyanomethyl, C_{1-6} -alk(en/yn)yl. In a further embodiment, R^8 is NR^xR^y wherein R^x is NR^zR^w - C_{1-6} -alk(en/yn)yl, wherein R^z and R^w are independently selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, or C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, and R^y is selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, cyano- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, or C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl. In a further embodiment, R^8 is NR^xR^y wherein R^x and R^y together with the nitrogen to which they are attached form a 3-7-membered ring which optionally contains one further

heteroatom, such as 1-morpholinyl, 1-piperidinyl, 1-azepinyl, 1-piperazinyl, 1-homopiperazinyl, 1-imidazolyl, 1-pyrrolidinyl, 1-azetidiny, 1-pyrrolyl or pyrazolyl, optionally substituted with one or more selected from a C₁₋₆-alk(en/yn)yl, hydroxy, hydroxy-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)oxy-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, e.g. one or two
 5 selected from hydroxy, hydroxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkyloxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkyl, in particular one or two selected from hydroxy, methoxy-methyl, methyl. Typically, R⁸ is selected from hydrogen; halogen; cyano; C₁₋₆-alkyl; C₁₋₆-alkyloxy; C₁₋₆-alkylsulfanyl; halo-C₁₋₆-alkyl; NR^xR^y wherein R^x and R^y are independently selected from hydrogen, C₁₋₆-alkyl, cyanomethyl; NR^xR^y wherein R^y is selected from
 10 hydrogen, or C₁₋₆-alkyl, and R^x is NR^xR^w-C₁₋₆-alk(en/yn)yl wherein R^x and R^w are independently selected from hydrogen, or C₁₋₆-alkyl; 1-morpholinyl, 1-piperidinyl, 1-azepinyl, 1-piperazinyl, 1-homopiperazinyl, 1-imidazolyl, 1-pyrrolidinyl, 1-azetidiny, 1-pyrrolyl or pyrazolyl, optionally substituted with one or two selected from hydroxy, hydroxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkyloxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkyl, in particular one or two
 15 selected from hydroxy, methoxy-methyl, methyl. To further illustrate without limiting the invention an embodiment of R⁸ is hydrogen; another embodiment of R⁸ is halogen, such as fluoro, or bromo; a further embodiment of R⁸ is C₁₋₆-alkyl, such as methyl; another embodiment of R⁸ is C₁₋₆-alkyloxy, such as methoxy; a further embodiment of R⁸ is halo-C₁₋₆-alkyl, such as CF₃.

20

In a further embodiment of the compound of formula I, R⁹ is selected from hydrogen, halogen, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl. Typically, R⁹ is selected from hydrogen, halogen, C₁₋₆-alkyl, halo-C₁₋₆-alkyl. To further illustrate without limiting the invention an embodiment of R⁹ is hydrogen; another embodiment of R⁹ is
 25 halogen, such as fluoro.

Typically, the compound of formula I has at least one substituent in the phenyl ring(s), selected from any one of R¹-R⁹, which is different from hydrogen, such as 1, 2, 3, or 4 substituents in the phenyl ring(s), selected from any one of R¹-R⁹, which
 30 is/are different from hydrogen, and the remaining substituents are hydrogen. Thus, in a further embodiment 1 substituent selected from any one of R¹-R⁹, which is different from hydrogen, is present in either of the two phenyl rings, such as 1 substituent selected from R¹-R⁵, or the substituent is selected from R⁶-R⁹. In a further

embodiment, 2 substituents selected from R^1 - R^9 , which are different from hydrogen, are present in either of the two phenyl rings, such as 1 substituent selected from R^1 - R^5 , and the other selected from R^6 - R^9 , or both substituents are selected from R^1 - R^5 . In a further embodiment, 3 substituents selected from R^1 - R^9 , which are different from hydrogen, are present in either of the two phenyl rings, such as 2 substituents selected from R^1 - R^5 , and the last substituent is selected from R^6 - R^9 . In each embodiment, as mentioned the remaining substituents are hydrogen. To illustrate this further without limiting the invention, some typical embodiments are outlined hereafter.

- 10 Thus, in a further embodiment of the compound of formula I one substituent is present which is R^2 as defined above, except hydrogen. In a further embodiment of the compound of formula I, one substituent is present which is R^3 as defined above, except hydrogen. In a further embodiment of the compound of formula I, two substituents are present being R^3 and R^8 , wherein R^3 and R^8 are as defined above, except hydrogen. In a further embodiment of the compound of formula I, two substituents are present being R^3 and R^6 , wherein R^3 and R^6 are as defined above, except hydrogen. In a further embodiment of the compound of formula I, two substituents are present being R^3 and R^7 , wherein R^3 and R^7 are as defined above, except hydrogen. In a further embodiment of the compound of formula I, two substituents are present being R^1 and R^3 , wherein R^1 and R^3 are as defined above, except hydrogen. In a further embodiment of the compound of formula I, two substituents are present being R^2 and R^3 , wherein R^2 and R^3 are as defined above, except hydrogen. In a further embodiment of the compound of formula I, three substituents are present being R^1 , R^3 and R^8 , wherein R^1 , R^3 and R^8 are as defined above, except hydrogen. In each embodiment, as mentioned above the remaining substituents are hydrogen.

In a further embodiment of the compound of formula I, said compound is selected from

- 30 4-[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine
4-[2-(2,4-Dimethyl-phenylsulfanyl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine

- 4-[2-(4-Methoxy-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine
4-[2-(2,4-Dimethyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Fluoro-2-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine
5 4-[2-(4-Methoxy-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Chloro-2-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine
4-[2-(2,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine
4-[2-(2-Chloro-4-methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine
10 4-[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Methoxy-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Methoxy-phenylsulfanyl)-3-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2,4-Dimethyl-phenylsulfanyl)-5-bromo-phenyl]-piperidine
15 4-[2-(4-Methyl-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Methyl-phenylsulfanyl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-piperidine
4-[2-(2,4-Dimethyl-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Fluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
20 4-[2-(2-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Methyl-4-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(3-Methoxy-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2-Chloro-4-methyl-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2-Chloro-4-methoxy-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
25 4-[2-(4-Chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2-Fluoro-4-methyl-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2-Chloro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2,4-Difluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
30 4-[2-(2,4-Dimethyl-phenylsulfanyl)-3-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(Phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Bromo-2-fluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine

- 4-[2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2-Fluoro-4-methoxy-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2-Methyl-4-methoxy-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2-Methyl-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
5 4-[2-(2-Fluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-
4-[2-(2-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Methoxy-2-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine
4-[2-(2,4-Difluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine
10 4-[2-(2,3-Dimethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine
4-[2-(3,4-Dimethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine
4-[2-(2-Chloro-4-methoxy-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine
4-[2-(2-Chloro-4-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine
4-[2-(2-Fluoro-4-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine
15 4-[2-(4-Fluoro-3-methoxy-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine
4-[2-(3-Fluoro-2-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine
4-[2-(3-Fluoro-4-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine
4-[2-(5-Chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine
4-[2-(2-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine
20 4-[2-(3-Methoxy-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine
4-[2-(3-Chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine
4-[2-(2,4-Difluoro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Methyl-phenylsulfanyl)-5-methoxy-phenyl]-piperidine
25 4-[2-(4-Fluoro-phenylsulfanyl)-5-methoxy-phenyl]-piperidine
4-[2-(2-Methyl-4-methoxy-phenylsulfanyl)-5-methoxy-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Fluoro-2-methyl-phenylsulfanyl)-5-methoxy-phenyl]-piperidine
4-[2-(3-Methoxy-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2-Methyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
30 4-[2-(3-Methyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Methoxy-2-methyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2-Methoxy-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Fluoro-2-Methyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine

- 4-[2-(3-Fluoro-4-methyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2,3-Dimethyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(3-Fluoro-2-methyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
5 4-[2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2-Fluoro-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Fluoro-3-methoxy-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2-Chloro-4-methyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
10 4-[2-(4-Trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(3-Chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Methyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(3,4-Dimethyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
15 4-[2-(2-Fluoro-4-methyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2-Fluoro-4-methoxy-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2,4-Difluoro-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2-Chloro-4-methoxy-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
20 4-[2-(4-Methoxy-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Fluoro-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2,3-Dichloro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2-Methoxy-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Trifluoromethoxy-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
25 4-[2-(4-Fluoro-2-methyl-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(3-Methyl-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Chloro-2-methyl-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2,3-Dimethyl-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
30 4-[2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Fluoro-3-methoxy-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2-Methyl-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2-Chloro-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine

- 4-[2-(4-Fluoro-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine
 4-[2-(3,4-Dimethyl-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine
 4-[2-(2-Chloro-4-Methyl-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine
 4-[2-(2-Fluoro-4-methyl-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine
 5 4-[2-(5-Chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine
 4-[2-(2-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine
 4-[2-(2,3-Dimethyl-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine
 4-[2-(3-Fluoro-2-methyl-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine
 4-[2-(4-Methoxy-2-methyl-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine
 10 4-[2-(3-Fluoro-4-methyl-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine
 4-[2-(4-Fluoro-2-methyl-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine
 4-[2-(4-Hydroxymethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine
 4-[2-(2-Fluoro-4-methyl-amine-phenylsulfanyl)-5-fluorophenyl]-piperidine
 4-[2-(2-Fluoro-4-vinyl-phenylsulfanyl)-5-fluorophenyl]-piperidine,
 15 or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Each of these compounds is considered a specific embodiment and may be subject to individual claims.

As mentioned above, the present compounds of formula I are serotonin reuptake inhibitors. Some of the tested compounds have also shown good affinity to the 5HT_{2C} receptor, typically $K_i < 75$ nM as measured in the test described in the examples section, and such compounds are considered to be further aspects of the invention. Accordingly, in a further aspect the present invention relates to a compound of formula I or a salt thereof, wherein R³ is selected from C₁₋₆ alkoxy (such as methoxy), halogen (such as Cl), or halo-C₁₋₆ alkyl (such as CF₃), and R¹, R², and R⁴-R⁹ are all hydrogen. In a still further aspect, the present invention relates to a compound of formula I or a salt thereof, wherein R¹ is selected from halogen (such as Cl or F), and R³ is selected from halogen (such as F), and R², and R⁴-R⁹ are all hydrogen. In a still further aspect, the present invention relates to a compound of formula I or a salt thereof, wherein R¹ is selected from halogen (such as Cl), and R⁷ is selected from halogen (such as F), and R²-R⁶ and R⁸-R⁹ are all hydrogen. In a still further aspect, the present invention relates to a compound of formula I or a salt thereof, wherein R³ is selected from halogen (such as F), and R⁷ is selected from halogen (such as F), and R¹-R², R⁴-R⁶ and R⁸-R⁹ are all hydrogen. In a still further aspect, the present invention

relates to a compound of formula I or a salt thereof, wherein R^1 is selected from halogen (such as F), and R^9 is selected from halogen (such as F), and R^2 - R^8 , are all hydrogen. In a still further aspect, the present invention relates to a compound of formula I or a salt thereof, wherein R^2 is selected from halogen (such as Cl or F), and R^9 is selected from halogen (such as F), and R^1 and R^3 - R^8 , are all hydrogen. In a still further aspect, the present invention relates to a compound of formula I or a salt thereof, wherein R^3 is selected from C_{1-6} alkyl (such as methyl), C_{1-6} alkoxy (such as methoxy), or halogen (such as Cl or F), and R^9 is selected from halogen (such as F), and R^1 , R^2 , and R^4 - R^8 , are all hydrogen. In a still further aspect, the present invention relates to a compound of formula I or a salt thereof, wherein R^3 is selected from C_{1-6} alkoxy (such as methoxy), and R^6 is selected from halogen (such as F), and R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , and R^7 - R^9 are all hydrogen. In a still further aspect, the present invention relates to a compound of formula I or a salt thereof, wherein R^3 is selected from C_{1-6} alkoxy (such as methoxy), or halogen (such as Cl), and R^7 is selected from halogen (such as F), and R^1 , R^2 , R^4 - R^6 , and R^8 - R^9 are all hydrogen. In a still further aspect, the present invention relates to a compound of formula I or a salt thereof, wherein R^3 is selected from C_{1-6} alkyl (such as methyl), C_{1-6} alkoxy (such as methoxy), or halogen (such as F or Cl), and R^8 is selected from C_{1-6} alkyl (such as methyl), C_{1-6} alkoxy (such as methoxy), or halogen (such as F), and R^1 , R^2 , R^4 - R^7 , and R^9 are all hydrogen. In a still further aspect, the present invention relates to a compound of formula I or a salt thereof, wherein R^1 is selected from C_{1-6} alkyl (such as methyl), R^3 is selected from C_{1-6} alkyl (such as methyl), and R^6 is selected from halogen (such as F), and R^2 , R^4 - R^5 , and R^7 - R^9 are all hydrogen. In a still further aspect, the present invention relates to a compound of formula I or a salt thereof, wherein R^1 is selected from C_{1-6} alkyl (such as methyl), or halogen (such as F), R^3 is selected from C_{1-6} alkoxy (such as methoxy), or halogen (such as F, Br, or Cl), and R^8 is selected from C_{1-6} alkyl (such as methyl), or halogen (such as F), and R^2 , R^4 - R^7 , and R^9 are all hydrogen. In a still further aspect, the present invention relates to a compound of formula I or a salt thereof, wherein R^1 is selected from C_{1-6} alkyl (such as methyl), or halogen (such as F or Cl), R^3 is selected from C_{1-6} alkyl (such as methyl), C_{1-6} alkoxy (such as methoxy), or halogen (such as F, or Cl), and R^9 is selected from halogen (such as F), and R^2 , and R^4 - R^8 , are all hydrogen. In a still further aspect, the present invention relates to a compound of formula I or a salt thereof, wherein R^1 is selected from halogen (such as F), R^2 is

selected from halogen (such as Cl), and R⁹ is selected from halogen (such as F), and R³, and R⁴-R⁸, are all hydrogen. In a still further aspect, the present invention relates to a compound of formula I or a salt thereof, wherein R² is selected from C₁₋₆ alkoxy (such as methoxy), or halogen (such as F), R³ is selected from halogen (such as F), or C₁₋₄ alkyl (such as methyl), and R⁹ is selected from halogen (such as F), and R¹, and R⁴-R⁸, are all hydrogen. Preferred compounds which are serotonin reuptake inhibitors and has shown good affinity to the 5HT_{2C} receptor are selected from:

- 4-[2-(4-Methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine
- 4-[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine
- 10 4-[2-(4-Methoxy-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine
- 4-[2-(4-Methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine
- 4-[2-(4-Fluoro-2-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine
- 4-[2-(4-Methoxy-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine
- 4-[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine
- 15 4-[2-(4-Methoxy-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
- 4-[2-(4-Methoxy-phenylsulfanyl)-3-fluoro-phenyl]-piperidine
- 4-[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine
- 4-[2-(4-Fluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
- 4-[2-(4-Chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
- 20 4-[2-(2-Fluoro-4-methyl-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
- 4-[2-(2,4-Difluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
- 4-[2-(2,4-Dimethyl-phenylsulfanyl)-3-fluoro-phenyl]-piperidine
- 4-[2-(4-Bromo-2-fluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
- 4-[2-(2-Fluoro-4-methoxy-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
- 25 4-[2-(2-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine
- 4-[2-(2,4-Difluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine
- 4-[2-(4-Fluoro-phenylsulfanyl)-5-methoxy-phenyl]-piperidine
- 4-[2-(4-Methoxy-2-methyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
- 4-[2-(3-Fluoro-4-methyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
- 30 4-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
- 4-[2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
- 4-[2-(2-Fluoro-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
- 4-[2-(4-Fluoro-3-methoxy-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine

4-[2-(4-Chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine

4-[2-(4-Trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine

4-[2-(3-Chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine

4-[2-(4-Methyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine

5 4-[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine

4-[2-(2-Fluoro-4-methyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine

4-[2-(2-Fluoro-4-methoxy-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine

4-[2-(2,4-Difluoro-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine

4-[2-(2-Chloro-4-methoxy-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine

10 4-[2-(4-Methoxy-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine

4-[2-(4-Fluoro-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine

4-[2-(2-Chloro-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine

4-[2-(4-Fluoro-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15

The present invention also comprises salts of the present compounds, typically, pharmaceutically acceptable salts. Such salts include pharmaceutical acceptable acid addition salts, pharmaceutically acceptable metal salts, ammonium and alkylated ammonium salts. Acid addition salts include salts of inorganic acids as well as organic acids.

20

Representative examples of suitable inorganic acids include hydrochloric, hydrobromic, hydroiodic, phosphoric, sulfuric, sulfamic, nitric acids and the like. Representative examples of suitable organic acids include formic, acetic, trichloroacetic, trifluoroacetic, propionic, benzoic, cinnamic, citric, fumaric, glycolic, itaconic, lactic, methanesulfonic, maleic, malic, malonic, mandelic, oxalic, picric, pyruvic, salicylic, succinic, methane sulfonic, ethanesulfonic, tartaric, ascorbic, pantoic, bismethylene salicylic, ethanedisulfonic, gluconic, citraconic, aspartic, stearic, palmitic, EDTA, glycolic, p-aminobenzoic, glutamic, benzenesulfonic, p-toluenesulfonic acids, theophylline acetic acids, as well as the 8-halotheophyllines, for example 8-bromotheophylline and the like.

30

Examples of metal salts include lithium, sodium, potassium, magnesium salts and the

~~37~~
37

like.

Examples of ammonium and alkylated ammonium salts include ammonium, methyl-, dimethyl-, trimethyl-, ethyl-, hydroxyethyl-, diethyl-, *n*-butyl-, *sec*-butyl-, *tert*-butyl-,
5 tetramethylammonium salts and the like.

Further, the compounds of this invention may exist in unsolvated as well as in solvated forms with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol and the like. In general, the solvated forms are considered equivalent to the unsolvated
10 forms for the purposes of this invention.

The compounds of the present invention may have one or more asymmetric centres and it is intended that any optical isomers (i.e. enantiomers or diastereomers), as separated, pure or partially purified optical isomers and any mixtures thereof
15 including racemic mixtures are included within the scope of the invention.

Racemic forms can be resolved into the optical antipodes by known methods, for example, by separation of diastereomeric salts thereof with an optically active acid, and liberating the optically active amine compound by treatment with a base. Another
20 method for resolving racemates into the optical antipodes is based upon chromatography on an optically active matrix. Racemic compounds of the present invention can also be resolved into their optical antipodes, e.g. by fractional crystallization of d- or l- (tartrates, mandelates or camphorsulphonate) salts. The compounds of the present invention may also be resolved by the formation of
25 diastereomeric derivatives.

Additional methods for the resolution of optical isomers, known to those skilled in the art, may be used. Such methods include those discussed by Collet and Wilen in the textbook *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, John Wiley and Sons, New York
30 (1981).

Optically active compounds can also be prepared from optically active starting materials, or by stereo selective synthesis.

Furthermore, when a double bond or a fully or partially saturated ring system is present in the molecule geometric isomers may be formed. It is intended that any geometric isomers, as separated, pure or partially purified geometric isomers or mixtures thereof are included within the scope of the invention. Likewise, molecules
5 having a bond with restricted rotation may form geometric isomers. These are also intended to be included within the scope of the present invention.

Furthermore, some of the compounds of the present invention may exist in different tautomeric forms and it is intended that any tautomeric forms that the compounds are
10 able to form are included within the scope of the present invention.

The invention also encompasses prodrugs of the present compounds, which on administration undergo chemical conversion by metabolic processes before becoming pharmacologically active substances. In general, such prodrugs will be functional
15 derivatives of the compounds of the general formula (I), which are readily convertible in vivo into the required compound of the formula (I). Conventional procedures for the selection and preparation of suitable prodrug derivatives are described, for example, in the textbook *Design of Prodrugs*, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

20 The invention also encompasses active metabolites of the present compounds.

As mentioned above, the compounds of formula I are serotonin reuptake inhibitors, and accordingly may be applicable for the treatment, including prevention, of affective disorders, such as depression, anxiety disorders including general anxiety
25 disorder and panic disorder and obsessive compulsive disorder.

Accordingly, in a further aspect the invention relates to a compound of formula I for use as a medicament.

30 The present invention also relates to a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I and a pharmaceutically acceptable carrier or diluent. The composition may comprise any one of the embodiments of formula I described above.

In an embodiment of the pharmaceutical composition, the compound of formula I is present in an amount of from about 0.001 to about 100 mg/kg body weight per day.

5 The present invention also relates to use of a compound of formula I for the preparation of a medicament for the treatment of a disease or disorder, wherein a serotonin reuptake inhibitor is beneficial. The medicament may comprise any one of the embodiments of formula I described above.

10 In particular, the present invention also relates to use of a compound of formula I for the preparation of a medicament for the treatment of affective disorders.

In a further embodiment, the present invention also relates to use of a compound of formula I for the preparation of a medicament for the treatment of depression.

15 In a further embodiment, the present invention also relates to use of a compound of formula I for the preparation of a medicament for the treatment of anxiety disorders.

20 In a further embodiment, the present invention also relates to use of a compound of formula I for the preparation of a medicament for the treatment of general anxiety disorder.

25 In a further embodiment, the present invention also relates to use of a compound of formula I for the preparation of a medicament for the treatment of social anxiety disorder.

In a further embodiment, the present invention also relates to use of a compound of formula I for the preparation of a medicament for the treatment of post traumatic stress disorder.

30 In a further embodiment, the present invention also relates to use of a compound of formula I for the preparation of a medicament for the treatment of obsessive compulsive disorder.

In a further embodiment, the present invention also relates to use of a compound of formula I for the preparation of a medicament for the treatment of panic disorder.

5 In a further embodiment, the present invention also relates to use of a compound of formula I for the preparation of a medicament for the treatment of panic attacks.

In a further embodiment, the present invention also relates to use of a compound of formula I for the preparation of a medicament for the treatment of specific phobias.

10 In a further embodiment, the present invention also relates to use of a compound of formula I for the preparation of a medicament for the treatment of social phobia.

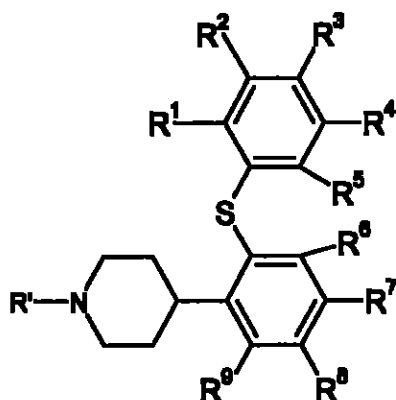
In a further embodiment, the present invention also relates to use of a compound of formula I for the preparation of a medicament for the treatment of agoraphobia.

15

A further aspect of the invention relates to a method for the treatment of a disease or disorder selected from the group consisting of an affective disorder, such as depression, anxiety disorders including general anxiety disorder, social anxiety disorder, post traumatic stress disorder, obsessive compulsive disorder, panic disorder,
20 panic attacks, specific phobias, social phobia and agoraphobia in a living animal body, including a human, comprising administering to a subject in need thereof a therapeutically effective amount of a compound of formula I.

In a further aspect, the present invention relates to a method of preparing a compound
25 of formula I, comprising

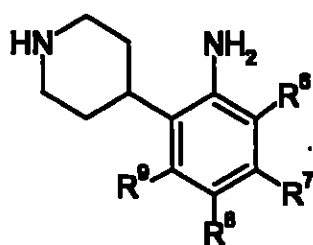
a) Deprotection or cleavage from a polymer support of a compound with formula II



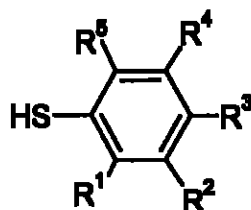
II

wherein R¹-R⁹ are as previously described, and R⁹ is a carbamate (such as methyl-, ethyl-, *tert*-butyl-, allyl-, or benzyl-carbamate) or a benzyl-derived protective group, wherein the protective groups may be linked to a solid support, for example the Wang resin-based carbamate linker; or

b) Chemical transformation of a compound with formula III to the corresponding diazonium compound and subsequent reaction with a thiophenol of formula IV



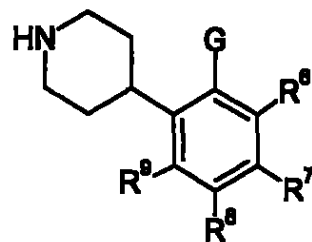
III



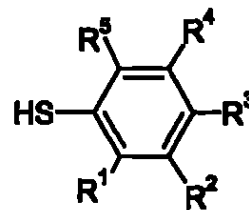
IV

10 wherein R¹-R⁹ are as previously described; or

c) Reacting a compound of formula V with a thiophenol of formula IV in the presence of a palladium or copper catalyst



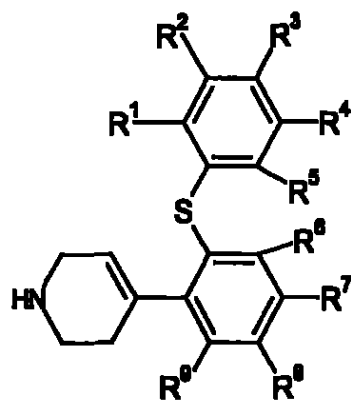
V



IV

wherein R^1 - R^9 are as previously described, and G is a chlorine, bromine, or iodine atom or a sulfonyl ester, wherein the sulfonyl ester is derived from the corresponding phenol by reaction with 4-methyl-benzenesulfonyl chloride, trifluoro-methanesulfonic acid anhydride, 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluoro-butane-1-sulfonyl fluoride, or related compounds; or

d) Hydrogenate the double bond in a compound of formula VI



VI

10

wherein R^1 - R^9 are as described above.

Pharmaceutical compositions

15

The compounds of the invention may be administered alone or in combination with pharmaceutically acceptable carriers or excipients, in either single or multiple doses.

The pharmaceutical compositions according to the invention may be formulated with pharmaceutically acceptable carriers or diluents as well as any other known adjuvants and excipients in accordance with conventional techniques such as those disclosed in the textbook *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19 Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

The pharmaceutical compositions may be specifically formulated for administration by any suitable route such as the oral, rectal, nasal, pulmonary, topical (including buccal and sublingual), transdermal, intracisternal, intraperitoneal, vaginal and parenteral (including subcutaneous, intramuscular, intrathecal, intravenous and intradermal) route, the oral route being preferred. It will be appreciated that the preferred route will depend on the general condition and age of the subject to be treated, the nature of the condition to be treated and the active ingredient chosen. Pharmaceutical compositions for oral administration include solid dosage forms such as capsules, tablets, dragees, pills, lozenges, powders and granules. Where appropriate, they can be prepared with coatings such as enteric coatings or they can be formulated so as to provide controlled release of the active ingredient such as sustained or prolonged release according to methods well known in the art.

Liquid dosage forms for oral administration include solutions, emulsions, suspensions, syrups and elixirs.

Pharmaceutical compositions for parenteral administration include sterile aqueous and nonaqueous injectable solutions, dispersions, suspensions or emulsions as well as sterile powders to be reconstituted in sterile injectable solutions or dispersions prior to use. Depot injectable formulations are also contemplated as being within the scope of the present invention.

Other suitable administration forms include suppositories, sprays, ointments, cremes, gels, inhalants, dermal patches, implants etc.

A typical oral dosage is in the range of from about 0.001 to about 100 mg/kg body

weight per day, preferably from about 0.01 to about 50 mg/kg body weight per day, and more preferred from about 0.05 to about 10 mg/kg body weight per day administered in one or more dosages such as 1 to 3 dosages. The exact dosage will depend upon the frequency and mode of administration, the sex, age, weight and
5 general condition of the subject treated, the nature and severity of the condition treated and any concomitant diseases to be treated and other factors evident to those skilled in the art.

The formulations may conveniently be presented in unit dosage form by methods
10 known to those skilled in the art. A typical unit dosage form for oral administration one or more times per day such as 1 to 3 times per day may contain from 0.01 to about 1000 mg, preferably from about 0.05 to about 500 mg, and more preferred from about 0.5 mg to about 200 mg.

15 For parenteral routes such as intravenous, intrathecal, intramuscular and similar administration, typically doses are in the order of about half the dose employed for oral administration.

The compounds of this invention are generally utilized as the free substance or as a
20 pharmaceutically acceptable salt thereof. One example is an acid addition salt of a compound having the utility of a free base. When a compound of the formula (I) contains a free base such salts are prepared in a conventional manner by treating a solution or suspension of a free base of the formula (I) with a chemical equivalent of a pharmaceutically acceptable acid. Representative examples are mentioned above.

25

For parenteral administration, solutions of the novel compounds of the formula (I) in sterile aqueous solution, aqueous propylene glycol, aqueous vitamin E or sesame or peanut oil may be employed. Such aqueous solutions should be suitably buffered if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic with sufficient saline or
30 glucose. The aqueous solutions are particularly suitable for intravenous, intramuscular, subcutaneous and intraperitoneal administration. The sterile aqueous media employed are all readily available by standard techniques known to those skilled in the art.

Suitable pharmaceutical carriers include inert solid diluents or fillers, sterile aqueous solution and various organic solvents. Examples of solid carriers are lactose, terra alba, sucrose, cyclodextrin, talc, gelatine, agar, pectin, acacia, magnesium stearate, stearic acid and lower alkyl ethers of cellulose. Examples of liquid carriers are syrup, peanut oil, olive oil, phospho lipids, fatty acids, fatty acid amines, polyoxyethylene and water. Similarly, the carrier or diluent may include any sustained release material known in the art, such as glyceryl monostearate or glyceryl distearate, alone or mixed with a wax. The pharmaceutical compositions formed by combining the novel compounds of the formula (I) and the pharmaceutical acceptable carriers are then readily administered in a variety of dosage forms suitable for the disclosed routes of administration. The formulations may conveniently be presented in unit dosage form by methods known in the art of pharmacy.

Formulations of the present invention suitable for oral administration may be presented as discrete units such as capsules or tablets, each containing a predetermined amount of the active ingredient, and which may include a suitable excipient. Furthermore, the orally available formulations may be in the form of a powder or granules, a solution or suspension in an aqueous or non-aqueous liquid, or an oil-in-water or water-in-oil liquid emulsion.

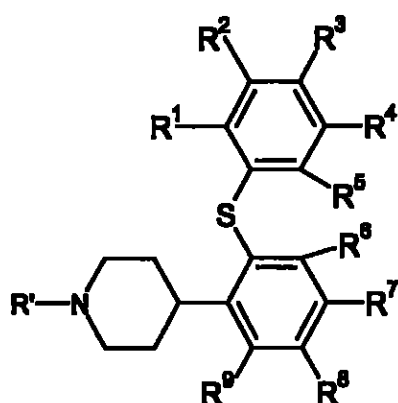
If a solid carrier is used for oral administration, the preparation may be a tablet, placed in a hard gelatine capsule in powder or pellet form or it can be in the form of a troche or lozenge.

The amount of solid carrier will vary widely but will usually be from about 25 mg to about 1 g.

If a liquid carrier is used, the preparation may be in the form of a syrup, emulsion, soft gelatine capsule or sterile injectable liquid such as an aqueous or non-aqueous liquid suspension or solution.

The compounds of the invention are prepared by the following general methods:

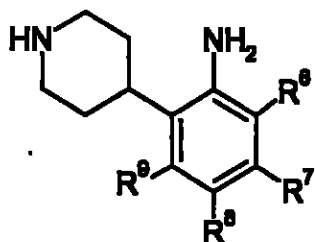
a) Deprotection or cleavage from a polymer support of a compound with formula II



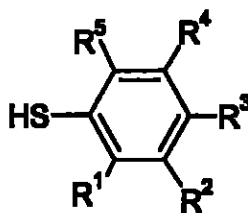
II

5 wherein R^1 - R^9 are as previously described, and R' is a carbamate or a benzyl-derived protective group. These protective groups may be linked to a solid support, for example the Wang resin-based carbamate linker.

10 b) Chemical transformation of a compound with formula III to the corresponding diazonium compound and subsequent reaction with a thiophenol of formula IV



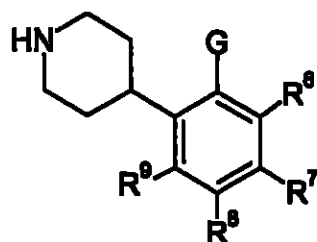
III



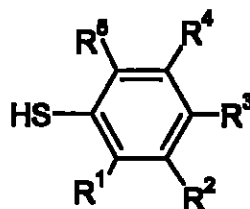
IV

wherein R^1 - R^9 are as previously described.

15 c) Reacting a compound of formula V with a thiophenol of formula IV in the presence of a palladium or copper catalyst



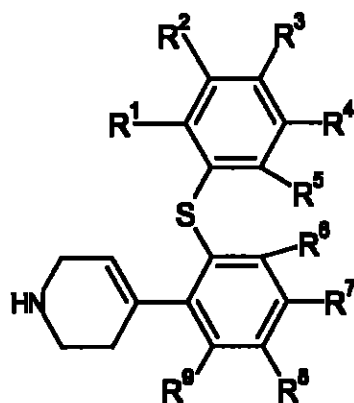
V



IV

wherein R^1 - R^9 are as previously described, and G is a chlorine, bromine, or iodine atom or a sulfonyl ester. The sulfonyl ester is derived from the corresponding phenol
 5 by reaction with 4-methyl-benzenesulfonyl chloride, trifluoro-methanesulfonic acid anhydride, 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluoro-butane-1-sulfonyl fluoride, or related compounds; or

d) Hydrogenate the double bond in a compound of formula VI



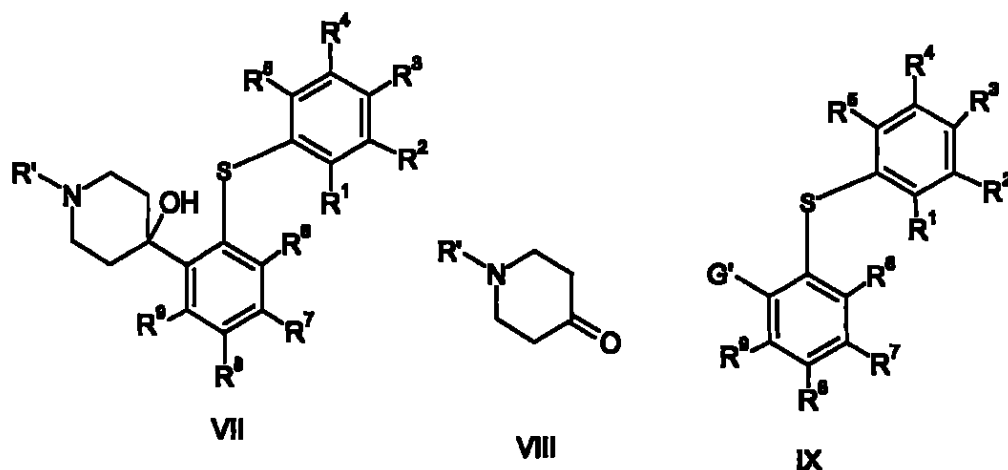
VI

10

wherein R^1 - R^9 are as described above.

The deprotection according to method a) was performed by standard techniques, known to the persons skilled in the art and detailed in the textbook *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene and Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN
 15 0471623016. The cleavage from a polymer support, such as from the Wang resin based carbamate linker, according to method a) was performed according to literature

known procedures (Zaragoza *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 8677-8678 and Conti *et al. Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 2915-2918).



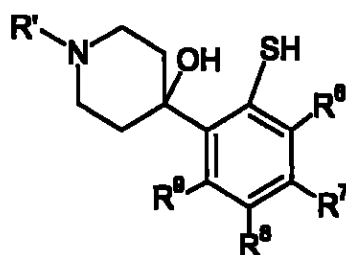
- 5 Compounds of formula II can be prepared by dehydrating a compound of formula VII under conditions that do not lead to cleavage of the N-R' bond followed by hydrogenation of the double bond. Alternatively, compounds of formula VII can be dehydrated with subsequent or concomitant cleavage of the N-R' bond to provide compounds of formula VI; subsequent protection of the amino group and
- 10 hydrogenation of the double bond then provides compounds of formula II. The reduction of the double bond may be performed using standard heterogeneous hydrogenation procedures or using homogeneous hydrogenation methods such as e.g. Crabtree's or Wilkinson's catalysts (see e.g. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Paquette (Ed.), Wiley (1995), ISBN 0471936235, p. 1447 and p 1253,
- 15 respectively), or vice-versa. The dehydration reaction and optional deprotection of a compound of formula VII to yield compounds II or VI was performed in a similar manner as described in Palmer *et al. J. Med. Chem.* 1997, 40, 1982-1989.

- The starting material of formula VII wherein R'=H was prepared from a compound of
- 20 formula VII wherein R' is a carbamate or benzyl-derived protective group by deprotection under standard conditions known to the persons skilled in the art and detailed in the textbook *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene and Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016. Compounds of formula VII wherein R' = *tert*-butyl oxo carbonyl (BOC), may be prepared as described in Palmer *et al. J.*

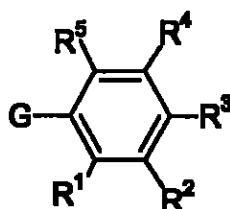
Med. Chem. 1997, 40, 1982-1989. Compounds VII were prepared from the corresponding properly substituted 1-bromo-phenylsulfanylbenzenes or 1-iodo-phenylsulfanylbenzenes of formula IX by metal-halogen exchange followed by addition of an appropriate electrophile of the formula VIII in a similar manner as described in Palmer *et al. J. Med. Chem.* 1997, 40, 1982-1989 or by following the procedures of Kitagawa *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 2481-2483, or of Boymond *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 1701-1703. Compounds VII, VIII, and IX have R^1 - R^9 and R' as previously described, and G' is a bromine or iodine atom. The properly substituted 1-bromo-phenylsulfanylbenzenes or 1-iodo-phenylsulfanylbenzenes were prepared from thiophenols IV and properly substituted aryl iodides or aryl bromides according to the general procedures by Schopfer and Schlapbach *Tetrahedron* 2001, 57, 3069-3073; Bates *et al. Org. Lett.* 2002, 4, 2803-2806 and Kwong *et al. Org. Lett.* 2002, 4, 581-584.

Starting materials of formula VII can also be prepared by palladium or copper catalysed coupling of a thiophenol of formula X with a compound of formula XI according to Schopfer and Schlapbach *Tetrahedron* 2001, 57, 3069-3073; Bates *et al. Org. Lett.* 2002, 4, 2803-2806, or Kwong *et al. Org. Lett.* 2002, 4, 581-584. Compounds X can be prepared by ortholithiation of compounds IV, or by metal-halogen exchange of properly substituted 2-bromo-thiophenol or 2-iodo-thiophenol derivatives, followed by addition of electrophile of formula VIII, as exemplified in the experimental. Compounds of formula X and XI have R^1 - R^9 , R' , and G as described previously. The sulfonyl esters can be derived from the corresponding phenol by reaction with 4-methyl-benzenesulfonyl chloride, trifluoro-methanesulfonic acid anhydride, 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluoro-butane-1-sulfonyl fluoride, or related compounds, as described by e.g. Cho *et al. J. Org. Chem.*, 2003, 68, 3017-3025, Arnould *et al. Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 45-23-4524, and Anderson *et al. J. Org. Chem.* 2003, 68, 9563-9573. The phenol in terms can be prepared from the analogous anisole or suitably protected phenol by standard techniques, known to the persons skilled in the art and detailed in the textbook *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene and Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016.

Starting materials of formula V and XI can be prepared by diazotation of properly substituted aniline derivatives followed by addition of either copper bromide or copper iodide as described in the textbook *Advanced Organic Chemistry* March, John Wiley & Sons (1992), ISBN 0471601802, by diazotation of the corresponding aniline derivative followed by addition of potassium iodide as described by Tunney and Stille *J. Org. Chem.* 1987, 52, 748-753, or by diazotization under the conditions reported by Doyle *et al. J. Org. Chem.* 1977, 42, 2426-2431 and Doyle *et al. J. Org. Chem.* 1980, 45, 2570-2575. Alternatively, compound V in which G is a sulfonyl ester may be derived from the corresponding phenol as described above for compound XI. The phenol in terms can be prepared from the analogous anisole or suitably protected phenol by standard techniques, known to the persons skilled in the art and detailed in the textbook *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene and Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016.

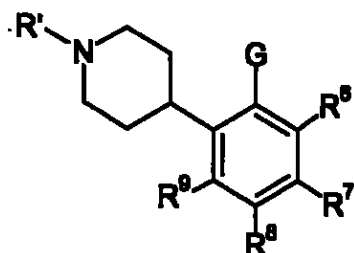


X

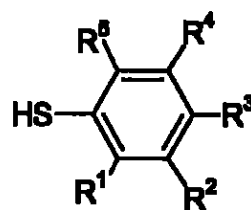


XI

Compounds II can also be prepared by removal of the hydroxyl group from compounds VII using standard deoxygenation procedures (e.g. Barton-type reduction). One example of this uses activation with methyl oxalyl chloride followed by reduction with tri-*n*-butyltin hydride and 2-[(cyano-dimethyl-methyl)-azo]-2-methyl-propionitrile (AIBN) as described by Hansen *et al. Synthesis* 1999, 1925-1930. Alternatively, one can use trifluoro-acetic acid and triethyl-silane or use sodium borohydride or related reducing reagents as described in the textbook *Reductions in Organic Chemistry*, Hudlicky, ACS Monograph 188, The American Chemical Society (1996), ISBN 0841233446.

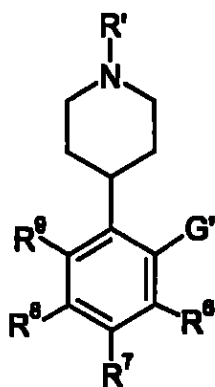


XII

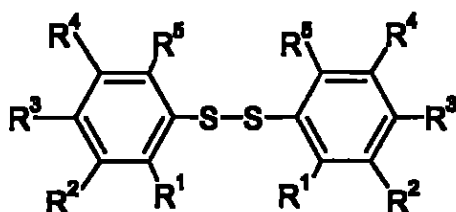


IV

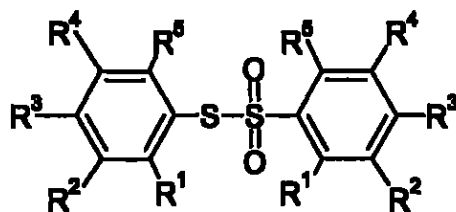
Compounds II can also be prepared by reacting compound XII with thiophenol IV in the presence of a palladium or copper catalyst using the methods described previously for compounds X and XI. Compound XII has R⁶-R⁹, R', and G are as defined previously. Compound XII may be prepared from compound III via the general diazotization methods outlined for compounds V and IX below, or from compound XX as discussed below.



XIII



XIV



XV

10

Compounds II can also be prepared by reacting compound XIII with an alkyl metal species followed by reaction with disulfide XIV, e.g. via the method reported by Carreno *et al. Tetrahedron*, 1991, 47, 605-614. Alternatively, the metallated species derived from compounds XIII may be quenched with compounds of formula XV according to the procedure of Marchand *et al. Tetrahedron* 2000, 56, 7331-7338. Compounds XIV and XV are either commercially available or can be prepared from thiophenols IV, e.g. via the methods described in the the textbook *Advanced Organic Chemistry* March, John Wiley & Sons (1992), ISBN 0471601802, or by the

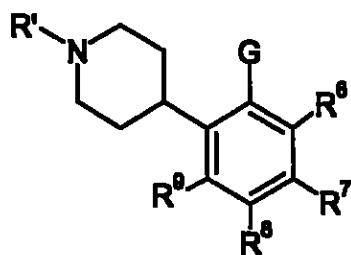
15

procedures reported by Barnard *J. Chem. Soc.* 1957, 4673-4675, Miller *J. Chem. Soc.* 1925, 224-233, or Evans *et al. J. Org. Chem.* 1990, 55, 2337-2344. Compounds XIII can be prepared using the same techniques as discussed for compounds XII. For compounds XIII and XIV, R^1 - R^9 , R' , and G' are as defined previously.

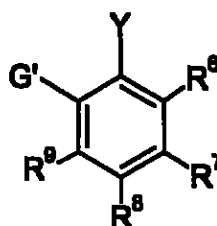
5

Diazotation of compound III followed by reaction with a thiophenol IV to yield compound I can be performed by addition of the diazonium salt of the corresponding aniline to a solution of sodium salt of a thiophenol in an aqueous suspension of copper under conditions similar to those described for starting material XI below. The starting material of formula III are either commercially available or can be prepared by methods analogous to those described in the literature (e.g. Berridge, M. S. *et al. J. Med. Chem.* 1993, 36, 1284-1290). Thiophenols IV are either commercially available or can be prepared according to methods described in standard works such as Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry)*, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc. New York, or from compounds XI using the methods of Arnould *et al. Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 4523-4524 and Rane *et al. Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 3225-3226 followed by deprotection under standard conditions known to the persons skilled in the art and detailed in the textbook *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene and Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016.

The coupling of a compound of formula V with a thiophenol of formula IV according to method c) was performed in the presence of a palladium or copper catalyst e.g. by using the method described by Schopfer and Schlapbach *Tetrahedron* 2001, 57, 3069-307, Bates *et al. Org. Lett.* 2002, 4, 2803-2806, or Kwong *et al. Org. Lett.* 2002, 4, 581-584.

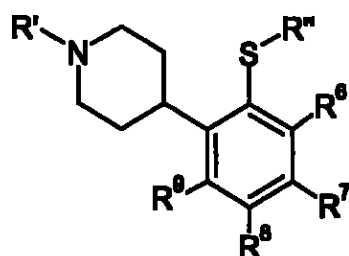


XVII

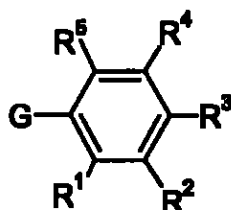


XVI

Compounds V can be prepared by from compounds XII by N-deprotection using standard techniques, known to the persons skilled in the art and detailed in the textbook *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene and Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016. Compounds XVII can be derived from compounds XVI by palladium catalysed reaction with 4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (or related boronic acid derivatives) using the method of Eastwood *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 3705-3708 or by using the conditions for the Suzuki coupling reported by Zhuravel and Nguyen *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 7925-7928 as exemplified in the experimental followed by reduction of the double bond as described previously. Compounds of formula XVI have R⁶-R⁹, and G' as described above, while Y is either a chlorine, bromine, or iodine atom or a hydroxyl group, or a methoxy group or



XVII

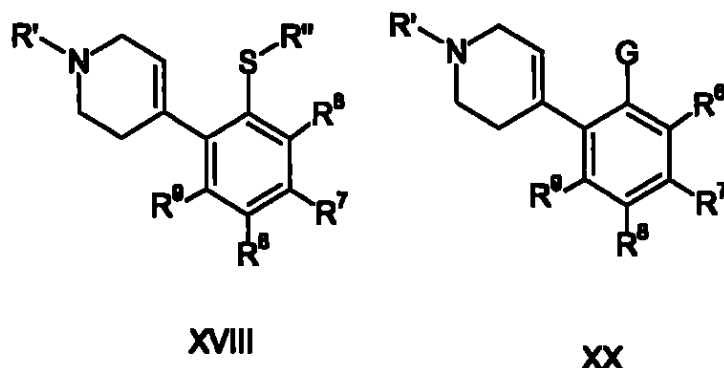


XI

alternatively protected hydroxyl group that can be deprotected under conditions, known to the persons skilled in the art and detailed in the textbook *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene and Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016, or a sulfonyl ester as described for compounds of formula XI.

Compounds of formula II can further be prepared by coupling of compounds of structures XVII when R'' is a hydrogen and compound XI in the presence of a suitable palladium or copper catalyst as described by Schopfer and Schlapbach *Tetrahedron* 2001, 57, 3069-3073; Bates *et al. Org. Lett.* 2002, 4, 2803-2806 or Kwong *et al. Org. Lett.* 2002, 4, 581-584. Compound XVII has R⁶-R⁹, and R' as defined previously, and R'' is a hydrogen or a trialkyl, a dialkylaryl, a alkylidiaryl silyl protection group. Compounds of formula XVII for which R'' is a silyl group can be prepared from compounds of formula XII under the conditions reported by Arnould *et*

al. Tetrahedron Lett. 1996, 37, 45-23-4524 and Rane *et al. Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 3225-3226. The coupling of compounds XVII and XI when R'' is a silyl group can be effected by the use of copper or palladium catalyst in the presence of a stoichiometric amount of fluoride ions, e.g. in the form of tetra-*n*-butyl ammonium fluoride (TBAF) under conditions closely related to those reported by Arnould *et al. Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 45-23-4524 and Rane *et al. Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 3225-3226 as detailed in the experimental.

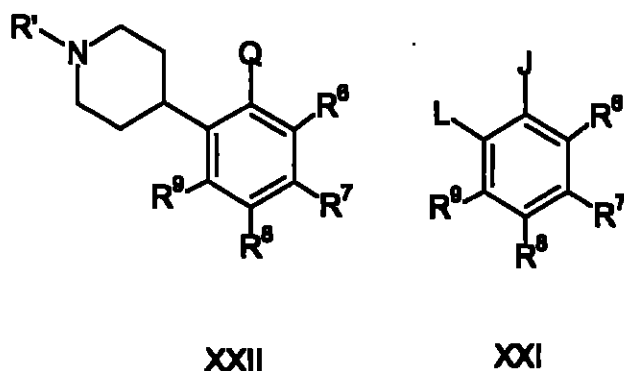


10

Compounds of formula II can be prepared by coupling of compounds XVIII and XI in the presence of a suitable copper or palladium catalyst as detailed for the analogous coupling of compounds XVII and XI above, followed by reduction of the double bond under the conditions outlined above for compound VI. Compounds XVIII have R⁶-R⁹, R', and R'' as defined previously. Compounds of formula XVIII for which R'' is a silyl group can be prepared from compounds of formula XX wherein R⁶-R⁹, R', and G are as defined above under the conditions reported by Arnould *et al. Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 4523-4524 and Rane *et al. Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 3225-3226. Compound XX can be derived from compound XVI by copper or palladium catalysed reaction with 4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (or related boronic acid derivatives) as described by Eastwood *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 3705-3708 or by using the conditions for the Suzuki coupling reported by Zhuravel and Nguyen *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 7925-7928 as exemplified in the experimental. Alternatively, compound XX can be derived from compound XXI by directed ortho lithiation (L = hydrogen) or halide-lithium exchange (L = iodide or bromide), trapping with electrophile VIII as described for compound XXII below, followed by an elimination-

25

protection sequence as previously described for compounds VII. For compounds XXI



R⁶-R⁹ are as defined above while J is a methoxy group or a similarly directing
 5 hydroxyl derivative, and L is a hydrogen, bromide, or iodide atom.

Compound X may be prepared from compounds XXI by directed ortho lithiation or
 halide-metal exchange according to the methods reported by Palmer *et al. J. Med.*
Chem. 1997, 40, 1982-1989, Kitagawa *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 2481-
 10 2483, or Boymond *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* 1998, 37, 1701-1703, or according to
 the procedures reported in the textbook *Organometallics in Synthesis. A Manual*,
 Schlosser (Ed), John Wiley & Sons, Ltd (2002), ISBN 0471984167 followed by
 quenching with electrophiles of the formula VIII. Upon deoxygenation or elimination-
 reduction as described above for compound VII, compounds XXI may be transformed
 15 into compounds XXII for which R⁶-R⁹ are as defined above, and Q is an sulfonyl ester
 as described for compounds XI. Hence, compounds XXII can be transformed into
 compounds XVII under the conditions described for compounds XVII. The product of
 the reaction of the lithiated compound XXI and the electrophile VIII can be activated
 as a sulfonyl ester after transformation of J into a hydroxyl group by methods known
 20 to the persons skilled in the art and detailed in the textbook *Protective Groups in*
Organic Synthesis, Greene and Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016.
 The resulting sulfonyl esters can be transformed into compounds X under the
 conditions discussed for compounds XVII followed by cleavage of the silyl protective
 group by methods known to the persons skilled in the art and detailed in the textbook
 25 *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene and Wuts, Wiley Interscience,
 (1991), ISBN 0471623016.

The reduction of the double bond according to method d) was generally performed by catalytic hydrogenation at low pressure (< 3 bar) in a Parr shaker apparatus. Starting material of formula VI may be prepared from compounds of formula VII.

5 Examples

Analytical LC-TOF data were obtained on a 4 channel Micromass LCT instrument equipped with MUX electrospray source and Waters 1525 LC system. Analytical LC-MS data were obtained on a PE Sciex API 150EX instrument equipped with IonSpray source and Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC system. Column: 30 X 4.6 mm Waters Symmetry C18 column with 3.5 μ m particle size; Solvent system: A = water/TFA (100:0.05) and B = water/acetonitrile/TFA (5:95:0.03) (TFA = trifluoro-acetic acid); Method: Linear gradient elution with 90% A to 100% B in 4 min and with a flow rate of 2 mL/min. Purity was determined by integration of the UV (254 nm) and ELSD trace. The retention times (RT) are expressed in minutes.

Preparative LC-MS-purification was performed on the same instrument. Column: 50 X 20 mm YMC ODS-A with 5 μ m particle size; Method: Linear gradient elution with 80% A to 100% B in 7 min and with a flow rate of 22.7 mL/min. Fraction collection was performed by split-flow MS detection.

^1H NMR spectra were recorded at 500.13 MHz on a Bruker Avance DRX500 instrument or at 250.13 MHz on a Bruker AC 250 instrument. Chloroform (99.8%D) or dimethyl sulfoxide (99.8%D) were used as solvents. Tetramethylsilane (TMS) was used as internal reference standard. Chemical shift values are expressed in ppm-values. The following abbreviations are used for multiplicity of NMR signals: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, qui = quintet, h = heptet, dd = double doublet, dt = double triplet, dq = double quartet, tt = triplet of triplets, m = multiplet and b = broad singlet.

Reactions were run under inert atmosphere and dry conditions unless otherwise stated. Reactions carried out under microwave conditions were performed in a SmithSynthesizer from Personal Chemistry operating at 2450 MHz.

Preparation of Intermediates

1-bromo-2-(4-chloro-phenylsulfanyl)-5-(trifluoromethyl)-benzene (intermediate for 1a)

- 5 To a stirred solution of tris(dibenzylidene)dipalladium(0) (Pd_2dba_3 , 0.183 g, 0.2 mmol) and bis(2-diphenylphosphinophenyl)ether (DPPEphos, 0.215 g, 0.2 mmol) in toluene (80 mL) was added 3-bromo-4-iodobenzotrifluoride (7.02 g, 20 mmol; prepared from 2-bromo-4-trifluoromethyl-phenylamine by diazotization according to the general procedure by Tunney and Stille *J. Org. Chem.* 1987, 52, 748-753), 4-chlorothiophenol (2.89 g, 20 mmol) and potassium *tert*-butoxide (2.46 g, 22 mmol) at
10 room temperature (rt). The reaction mixture was stirred for 2.5 h at 100 °C and then cooled to room temperature (rt) and filtered through celite. The solvent was evaporated off and the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (eluent: ethyl acetate/heptane 2:8) to produce 4.53 g (81%) of 1-bromo-2-(4-chloro-phenylsulfanyl)-5-(trifluoromethyl)-benzene as an oil.
15

The following intermediates for 1b-1m and 2a-2x were prepared analogously:

- 1-Bromo-2-(4-methoxy-phenylsulfanyl)-benzene* (intermediate for 1b). Prepared from
20 4-methoxy-benzenethiol and 1-bromo-2-iodo-benzene.

- 1-Bromo-2-(2,4-dimethyl-phenylsulfanyl)-5-(trifluoromethyl)-benzene* (intermediate for 1c). Prepared from 2,4-dimethyl-benzenethiol and 2-bromo-1-iodo-4-trifluoromethyl-benzene.
25

1-Bromo-2-(4-chloro-phenylsulfanyl)-4-fluoro-benzene (intermediate for 1d). Prepared from 4-chloro-benzenethiol and 1-bromo-4-fluoro-2-iodo-benzene.

- 1-Bromo-4-fluoro-2-(4-methoxy-phenylsulfanyl)-benzene* (intermediate for 1e).
30 Prepared from 4-methoxy-benzenethiol and 1-bromo-4-fluoro-2-iodo-benzene.

1-Bromo-2-(4-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-benzene (intermediate for 1f). Prepared from 4-methyl-benzenethiol and 2-bromo-1-iodo-4-methyl-benzene.

1-Bromo-2-(2,4-dimethyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-benzene (intermediate for 1g) .
Prepared from 2,4-dimethyl-benzenethiol and 2-bromo-1-iodo-4-methyl-benzene.

5 *1-Bromo-2-(4-fluoro-2-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-benzene* (intermediate for 1h). Prepared from 4-fluoro-1-iodo-2-methyl-benzene and 2-bromo-4-methyl-benzenethiol (prepared from 2-bromo-4-methyl-phenylamine by diazotization according to the procedure reported for the conversion of 3-toluidine to 3-thiocresol by Tarbell and Fukushima *J. Am. Chem. Soc.* 1946, 68, 1456-1460).

10 *1-Bromo-2-(4-methoxy-phenylsulfanyl)-5-methyl-benzene* (intermediate for 1i) . Prepared from 4-methoxy-benzenethiol and 2-bromo-1-iodo-4-methyl-benzene.

1-Bromo-2-(4-chloro-2-methyl-phenylsulfanyl)-benzene (intermediate for 1j). Prepared from 4-chloro-1-iodo-2-methyl-benzene and 2-bromo-benzenethiol.

15 *1-Bromo-2-(4-chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-benzene* (intermediate for 1k). Prepared from 4-chloro-2-fluoro-1-iodo-benzene and 2-bromo-benzenethiol.

1-Bromo-2-(2,4-dichloro-phenylsulfanyl)-benzene (intermediate for 1l). Prepared from 2,4-dichloro-benzenethiol and 2-bromo-1-iodo-benzene.

20 *1-Bromo-2-(2-chloro-4-methoxy-phenylsulfanyl)-benzene* (intermediate for 1m). Prepared from 2-bromo-benzenethiol and 2-chloro-1-iodo-4-methoxy-benzene (prepared from 4-amino-3-chloro-phenol by diazotization according to the general procedure by Tunney and Stille *J. Org. Chem.* 1987, 52, 748-753 followed by alkylation with methyl iodide according to the general procedure by Uozumi *et al. J. Org. Chem.* 1993, 58, 1945-1945)

30 *1-Bromo-2-(4-chloro-phenylsulfanyl)-benzene* (intermediate for 2a). Prepared from 4-chloro-benzenethiol and 1-bromo-2-iodo-benzene.

2-Bromo-5-fluoro-1-(4-methoxy-phenylsulfanyl)-benzene (intermediate for 2b). Prepared from 4-methoxy-benzenethiol and 2-bromo-4-fluoro-1-iodo-benzene

(prepared from 2-bromo-4-fluoro-phenylamine by diazotization according to the general procedure by Tunney and Stille *J. Org. Chem.* 1987, 52, 748-753)

1-Bromo-2-(4-chloro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-benzene (intermediate for 2c).

5 Prepared from 4-chloro-benzenethiol and 2-bromo-4-fluoro-1-iodo-benzene.

1-Bromo-3-fluoro-2-(4-methoxy-phenylsulfanyl)-benzene (intermediate for 2d).

Prepared from 4-methoxy-benzenethiol and 1-bromo-3-fluoro-2-iodo-benzene (prepared from 2-bromo-6-fluoro-phenylamine by diazotization according to the general procedure by Tunney and Stille *J. Org. Chem.* 1987, 52, 748-753).

1,5-Dibromo-2-(2,4-dimethyl-phenylsulfanyl)-benzene (intermediate for 2e). Prepared from 2,4-dimethyl-benzenethiol and 2,4-dibromo-1-iodo-benzene (prepared from 2,4-dibromo-phenylamine by diazotization according to the general procedure by Tunney and Stille *J. Org. Chem.* 1987, 52, 748-753).

1-Bromo-4-fluoro-2-(4-methyl-phenylsulfanyl)-benzene (intermediate for 2f).

Prepared from 4-methyl-benzenethiol and 1-bromo-4-fluoro-2-iodo-benzene.

1-Bromo-2-(4-chloro-phenylsulfanyl)-5-methyl-benzene (intermediate for 2g).

Prepared from 4-chloro-benzenethiol and 2-bromo-1-iodo-4-methyl-benzene.

1-Bromo-2-(4-methyl-phenylsulfanyl)-5-trifluoromethyl-benzene (intermediate for 2h). Prepared from 4-methyl-benzenethiol and 3-bromo-4-iodo-benzotrifluoride.

1-Bromo-5-fluoro-2-(2,4-dimethyl-phenylsulfanyl)-benzene (intermediate for 2i).

Prepared from 2,4-dimethyl-benzenethiol and 2-bromo-4-fluoro-1-iodo-benzene.

1-Bromo-2-(4-fluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-benzene (intermediate for 2j). Prepared

from 4-fluoro-benzenethiol and 2-bromo-4-fluoro-1-iodo-benzene.

1-Bromo-2-(2-chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-benzene (intermediate for 2k). Prepared from 2-chloro-4-fluoro-benzenethiol and 2-bromo-4-fluoro-1-iodo-benzene.

- 5 *1-Bromo-5-fluoro-2-(4-methyl-phenylsulfanyl)-benzene* (intermediate for 2l). Prepared from 4-methyl-benzenethiol and 2-bromo-4-fluoro-1-iodo-benzene.

1-Bromo-5-fluoro-2-(3-methoxy-phenylsulfanyl)-benzene (intermediate for 2m). Prepared from 3-methoxy-benzenethiol and 2-bromo-4-fluoro-1-iodo-benzene.

10

1-Bromo-2-(2-chloro-4-methyl-phenylsulfanyl)-5-fluoro-benzene (intermediate for 2n). Prepared from 2-chloro-4-methyl-benzenethiol and 2-bromo-4-fluoro-1-iodo-benzene.

- 15 *1-Bromo-2-(2-chloro-4-methoxy-phenylsulfanyl)-5-fluoro-benzene* (intermediate for 2o). Prepared from 2-chloro-1-iodo-4-methoxy-benzene and 2-bromo-4-fluoro-benzenethiol (prepared from 2-bromo-4-fluoro-phenylamine by diazotization according to the procedure reported for the conversion of 3-toluidine to 3-thiocresol by Tarbell and Fukushima *J. Am. Chem. Soc.* 1946, 68, 1456-1460).

- 20 *1-Bromo-2-(4-chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-benzene* (intermediate for 2p). Prepared from 4-chloro-2-fluoro-1-iodo-benzene and 2-bromo-4-fluoro-benzenethiol.

- 25 *1-Bromo-2-(2-fluoro-4-methyl-phenylsulfanyl)-5-fluoro-benzene* (intermediate for 2q). Prepared from 2-fluoro-1-iodo-4-methyl-benzene and 2-bromo-4-fluoro-benzenethiol.

1-Bromo-2-(2-chloro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-benzene (intermediate for 2r). Prepared from 2-chloro-benzenethiol and 2-bromo-4-fluoro-1-iodo-benzene.

30

1-Bromo-2-(2,4-dichloro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-benzene (intermediate for 2s). Prepared from 2,4-dichloro-benzenethiol and 2-bromo-4-fluoro-1-iodo-benzene.

1-Bromo-2-(2,4-difluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-benzene (intermediate for 2t).

Prepared from 2,4-difluoro-benzenethiol and 2-bromo-4-fluoro-1-iodo-benzene.

1-Bromo-2-(2,4-dimethyl-phenylsulfanyl)-3-fluoro-benzene (intermediate for 2n).

5 Prepared from 2,4-dimethyl-benzenethiol and 1-bromo-3-fluoro-2-iodo-benzene.

1-Bromo-5-fluoro-2-(phenylsulfanyl)-benzene (intermediate for 2v). Prepared from

benzenethiol and 2-bromo-4-fluoro-1-iodo-benzene.

10 *1-Bromo-2-(4-bromo-2-fluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-benzene* (intermediate for 2x).

Prepared from 4-bromo-2-fluoro-1-iodo-benzene and 2-bromo-4-fluoro-benzenethiol.

4-(5-Fluoro-2-mercapto-phenyl)-4-hydroxy-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (intermediate for 2a1-2a6)

15 To a solution of 2-bromo-4-fluoro-thiophenol (6.0 g, 28.9 mmol) in dry tetrahydrofuran (THF, 25 mL) at -78°C was slowly added methyl lithium (1M in cumene/THF, 28.9 mL, 28.9 mmol). After 30 min at -78°C , *tert*-butyl lithium (1.7 M in THF, 39.9 mL, 63.8 mmol) was added and the reaction mixture was stirred 30 min at -78°C . A solution of 4-oxo-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (5.77 g, 28.9 mmol) in THF (20 mL) was added and the reaction mixture was allowed to warm to rt and stirred overnight. Water (50 mL) and ethyl acetate (25 mL) were added, and organic phase was discarded. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (50 mL) and saturated aqueous ammonium chloride (25 mL). The organic phase was washed with saturated aqueous ammonium chloride (25 mL) and dried over
20 magnesium sulfate, and evaporated to afford the crude product. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (eluent: An increasing amount (0-20%) of ethyl acetate in heptane). Yield: 4.67 g (49%).

4-(2-Tri-iso-propylsilanylsulfanyl-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (intermediate for 3a1-3a6)

30 To a 10 mL microwave vial was added 4-(2-hydroxy-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (0.30 g, 1.08 mmol), *N*-phenyl-bis(trifluoromethanesulfoneimide) (393 mg, 1.1 mmol), and potassium carbonate (448 mg, 3.25 mmol). THF (2.2 mL)

was added and the vial was closed with a septum. The mixture was heated under microwave conditions at 120°C for 10 min. The reaction mixture was cooled to rt and diluted with diethyl ether (10 mL). The mixture was filtered through celite, the solvent was evaporated off and the crude product was purified by chromatography on silica gel (eluent: An increasing amount (0-100%) of ethyl acetate in heptane) to produce 349 mg of 4-(2-trifluoromethanesulfonyloxy-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester. Some of this material (92 mg, 0.22 mmol) and tri-(*iso*-propyl)-silanethiol (59 mg, 0.31 mmol) was dissolved in dry toluene (1.1 mL) and added to palladium(II) acetate (5 mg, 0.022 mmol), (S)-2,2'-bis-(di-*p*-tolyl-phosphanyl)-[1,1']binaphthalenyl (S-(-)-Tol-BINAP, 16 mg, 0.024 mmol) and sodium *tert*-butoxide (30 mg, 0.31 mmol) placed in a 10 mL microwave vial. THF (2.2 mL) was added and the vial was closed with a septum. The mixture was heated under microwave conditions at 120°C for 30 min. The reaction mixture was cooled to rt and the solvent was evaporated off. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (eluent: An increasing amount (0-100%) of ethyl acetate in heptane). Yield of 4-(2-tri-*iso*-propylsilylsulfanyl-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester: 64 mg (65%).

4-(5-Methyl-2-tri-*iso*-propylsilylsulfanyl-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (intermediate for 3b1-3b12) was prepared in a similar way from 4-(2-hydroxy-5-methyl-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester. This compound was prepared from 2-bromo-4-methyl-phenol by the following procedure: A mixture of 2-bromo-4-methyl-phenol (1.12 g, 6.0 mmol), 4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (1.86 g, 6.0 mmol), dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium (II) dichloromethane adduct (0.245 g, 0.3 mmol), and potassium carbonate (2.48 g, 18.0 mmol) was suspended in 1,2-dimethoxy-ethane (DME, 23 mL) and water (7 mL). The suspension was stirred overnight at 90°C, cooled to RT, and then quenched at 5°C by adding aqueous hydrochloric acid (2M, 18 mL). Diethyl ether (18 mL) was added, the phases were separated and the aqueous phase was extracted with diethyl ether (2 x 18 mL). The combined organic phases were washed with saturated aqueous sodium chloride (30 mL), and dried over magnesium sulfate, and evaporated. The crude product was purified by chromatography on silica gel (eluent: An increasing amount

(0-100%) of ethyl acetate in heptane). Yield: 1.03 g (59%) of the intermediate 4-(2-hydroxy-5-methyl-phenyl)-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester. This material was dissolved in ethanol (35 mL), 20% Pd/C (0.1 g) was added, and the mixture was treated with hydrogen gas (3 bar) on a Parr shaker apparatus overnight.
5 The mixture was filtered through celite and the solvent was evaporated off to produce 4-(2-hydroxy-5-methyl-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester. Yield: 0.91 g (91%).

4-(5-Methoxy-2-tri-iso-propylsilanylsulfanyl-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid
10 *tert*-butyl ester (intermediate for 3c1-3c4) was prepared in a similar way from 4-(2-hydroxy-5-methoxy-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester. This compound was prepared from 2-bromo-4-methoxy-phenol (prepared by bromination from 4-methoxy-phenol according to the procedure by Carreno *et al.* *Synlett* 1997, 1241-1242) was coupled to 4-(4,4,5,5-tetramethyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-3,6-
15 dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester, and the product was reduced with Pd/C and hydrogen gas as described for 4-(2-hydroxy-5-methyl-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester.

4-(2-Fluoro-6-tri-iso-propylsilanylsulfanyl-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-
20 *butyl* ester (intermediate for 3d1-3d27). A solution of 1-fluoro-3-methoxy-benzene (10.0g, 79.3 mmol) in dry THF (100 mL) was treated with *n*-butyl lithium (1.6M in hexane, 49.8 mL, 79.3 mmol) at -78 °C for five hours. A solution of 4-oxo-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (15.8 g, 79.3 mmol) in THF (50 mL) was added at a rate so that the temperature was maintained below -65°C, and the reaction
25 mixture was allowed to warm to rt and stirred overnight. Saturated aqueous ammonium chloride (50 mL) followed by ethyl acetate (10 mL) was added. The organic layer was washed with saturated aqueous ammonium chloride (50 mL), dried over magnesium sulfate, and evaporated *in vacuo* to afford the crude product. Purification by chromatography over silica gel (eluent: ethyl acetate/heptane 1:1)
30 provided 7.80 g (31%) of 4-(2-fluoro-6-methoxy-phenyl)-4-hydroxy-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester. A solution of this compound in acetic acid (70 mL) was treated with concentrated aqueous hydrochloric acid (30 mL) at reflux overnight. The volatiles were removed *in vacuo*, and the residue was partitioned between

methylene chloride (100 mL) and a mixture of saturated aqueous sodium bicarbonate (100 mL) and aqueous sodium hydroxide (10%, to adjust pH to 11). The organic layer was dried over magnesium sulfate and the volatiles were removed *in vacuo*. The residue was refluxed overnight in a mixture of 33% hydrogen bromide in acetic acid (10 mL) and concentrated aqueous hydrobromic acid (20 mL). Approximately 15 mL of the solvent was removed *in vacuo* and the residue was cooled on an icebath for 3 h to precipitate 4.10 g (59% overall) of 4-(5-fluoro-2-methoxy-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine as the hydrobromic acid salt. A slurry of this compound (4.10 g, 14.2 mmol) in 1,2-dichloro-ethane (100 mL) and triethyl amine (2.3 mL) is stirred at rt for 30 min before Boc_2O (2.78 g, 14.0 mmol) was added. After stirring overnight, the precipitate was filtered off, and the filtrate is washed with saturated aqueous ammonium chloride (50 mL) and dried over magnesium sulfate. The volatiles were removed *in vacuo* to yield 1.02 g (23%) of 4-(2-fluoro-6-hydroxy-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester. This material was dissolved in a mixture of ethyl acetate (10 mL) and ethanol (40 mL) and treated overnight with 5% Pd/C (0.1 g) and hydrogen gas (3 bar) using a Parr shaker apparatus. The catalyst was removed by filtration, and the volatiles were removed *in vacuo*. The residue (1.0 g) was suspended in 1,2-dichloro-ethane (20 mL) and treated with ethyl-di-*iso*-propylamine (0.53 g, 4.1 mmol) at 0 °C for 30 min before 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutane-1-sulfonyl fluoride (1.12 g, 3.7 mmol) was added and stirring was continued overnight at rt. The precipitate was filtered off, and the filtrate was washed with water (20 mL), dried over magnesium sulfate, and evaporated to afford the crude product. Purification by chromatography over silica gel (eluent: ethyl acetate/heptane 1:4) provided 1.27 g (65% over two steps) of 4-[2-fluoro-6-(nonafluorobutane-1-sulfonyloxy)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester. A mixture of this compound (1.27 g, 2.2 mmol) and sodium *tert*-butoxide (0.27 g, 2.9 mmol) in dry toluene (25 mL) was added to a solution of Pd_2dba_3 (0.10 g, 0.11 mmol) and DPPEphos (0.12 g, 0.22 mmol) in dry toluene (25 mL). Tri-*iso*-propyl-silanethiol (0.42 g, 2.2 mmol) was added, and the mixture was stirred for 5 h at 100°C. After cooling to rt, the crude mixture was washed with water (50 mL), dried over magnesium sulfate, and the volatiles were removed *in vacuo*. The residue was purified by chromatography over silica gel (eluent: ethyl acetate/heptane 1:4) to yield 0.8 g (78%) of 4-(2-fluoro-6-tri-*iso*-propylsilylsulfonyl-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester.

65
4-(5-Fluoro-2-tri-iso-propylsilanylsulfanyl-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (intermediate for *3a1-3e10*).

A mixture of 2-bromo-4-fluoro-1-methoxy-benzene (36.2 g, 176.7 mmol) and dry THF (25 mL) was added to a cooled solution of *n*-butyl lithium (2.1 M in hexane, 101 mL, 212.1 mmol) in dry THF (100 mL) at a rate so that the temperature was maintained below -40 °C. The mixture was stirred for 30 min at -78 °C before 4-oxo-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester (30.4 g, 176.7 mmol) was added at a rate so that the temperature was maintained below -50 °C. The resulting mixture was allowed to warm to rt and stirring was continued overnight. Water (100 mL) and ethyl acetate (100 mL) was added. The organic layer was washed with saturated aqueous ammonium chloride (100 mL), dried over magnesium sulfate, and evaporated *in vacuo* to afford 52.3 g (>95%) of 4-(5-fluoro-2-methoxy-phenyl)-4-hydroxy-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester, which was sufficiently pure for the next step.

This material was dissolved in triethyl-silane (100 mL) and TFA (200 mL) and stirred at rt for 3 days. The volatiles were removed *in vacuo* and the residue was purified by chromatography on silica gel (eluent: ethyl acetate/heptane 1:3) to afford 44.4 g (ca. 90%) of 4-(5-fluoro-2-methoxy-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid ethyl ester. This material was refluxed overnight in a mixture of 33% hydrogen bromide in acetic acid (75 mL) and concentrated aqueous hydrobromic acid (75 mL). The crude mixture was cooled on an icebath, and 18.9 g (43%) of 4-fluoro-2-piperidin-4-yl-phenol as the hydrobromic acid salt. A slurry of this compound (23.9 g, 86.5 mmol) in dichloromethane (200 mL) was treated with triethyl amine (13.2 mL, 95.2 mmol) for 1 h before Boc₂O (18.9 g, 86.5 mmol) was added and stirring was continued for 30 min. The crude mixture was washed with saturated aqueous ammonium chloride (50 mL) and water (25 mL). The organic layer was dried over magnesium sulfate and the volatiles were removed *in vacuo*. The residue crystallized to yield 14.2 g (55%) of 4-(5-fluoro-2-hydroxy-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester. This compound was transformed into 4-(5-fluoro-2-tri-iso-propylsilanylsulfanyl-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester in a similar way as described for 4-(2-fluoro-6-tri-iso-propylsilanylsulfanyl-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester.

4-(4-Fluoro-2-tri-iso-propylsilylsulfanyl-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (intermediate for 3f1-3f13).

Using the procedure described for 4-(2-hydroxy-5-methyl-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester, 2-bromo-5-fluoro-phenol was converted into 4-(4-fluoro-2-hydroxy-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester. This compound was transformed into 4-(4-fluoro-2-triisopropylsilylsulfanyl-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester under conditions described for 4-(2-fluoro-6-tri-*iso*-propylsilylsulfanyl-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester.

4-Hydroxy-4-(2-mercapto-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (intermediate for 4a)

This intermediate was prepared from 2-bromo-benzenethiol and 4-oxo-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester in a similar way as described for 4-(5-fluoro-2-mercapto-phenyl)-4-hydroxy-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester.

Preparation of further intermediates

1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(4-chlorophenylsulfanyl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-piperidine-4-ol (intermediate for 1a)

A solution of *n*-butyl lithium (2.5 M in hexane, 6.5 mL, 16.2 mmol) was slowly added to a stirred solution of 1-bromo-2-(4-chlorophenylsulfanyl)-5-(trifluoromethyl)benzene (5.96 g, 16.2 mmol) in dry THF (40 mL) under argon at -78 °C. The solution was stirred for 10 min before 4-oxo-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (3.23 g, 16.2 mmol) was added in one portion. The solution was allowed to warm to rt and then stirred overnight. Saturated aqueous ammonium chloride (80 mL) was added and the solution was extracted with ethyl acetate (80 mL). The organic phase was washed with saturated aqueous sodium chloride (50 mL), dried over magnesium sulfate and the solvent was evaporated off. The crude product was purified by flash chromatography on silica gel (eluent: ethyl acetate/heptane 2:8) to produce the target compound as a white foam, yield: 4.53 g (57%).

The following intermediates for 1b-1m and 2a-2x were prepared analogously from the corresponding previously described intermediates:

5 *1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(4-methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine-4-ol*
(intermediate for 1b) .

1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(2,4-dimethyl-phenylsulfanyl)-5-(trifluoromethyl-phenyl)-piperidine-4-ol (intermediate for 1c).

10 *1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(4-chloro-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine-4-ol* (intermediate for 1d).

1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(4-methoxy-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine-4-ol (intermediate for 1e).

15 *1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(4-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine-4-ol* (intermediate for 1f).

1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(2,4-dimethyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine-4-ol (intermediate for 1g).

1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(4-fluoro-2-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine-4-ol (intermediate for 1h).

25 *1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(4-methoxy-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine-4-ol* (intermediate for 1i).

1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(4-chloro-2-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine-4-ol (intermediate for 1j)

30 *1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(4-chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine-4-ol* (intermediate for 1k)

1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(2,4-dichloro-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine-4-ol
(intermediate for 1l)

5 *1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(2-chloro-4-methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine-4-ol* (intermediate for 1m)

1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(4-chloro-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine-4-ol
(intermediate for 2a).

10 *1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(4-methoxy-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine-4-ol* (intermediate for 2b).

1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(4-chloro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine-4-ol
(intermediate for 2c).

15 *1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(4-methoxy-phenylsulfanyl)-3-fluoro-phenyl]-piperidine-4-ol* (intermediate for 2d)

20 *1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(2,4-dimethyl-phenylsulfanyl)-5-bromo-phenyl]-piperidine-4-ol* (intermediate for 2e)

1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(4-methyl-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine-4-ol
(intermediate for 2f)

25 *1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(4-chloro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine-4-ol* (intermediate for 2g)

1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(4-methyl-phenylsulfanyl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-piperidine-4-ol
(intermediate for 2h)

30 *1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(2,4-dimethyl-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine-4-ol* (intermediate for 2i)

1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(4-fluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine-4-ol (intermediate for 2j)

5 *1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(2-chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine-4-ol (intermediate for 2k)*

1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(4-methyl-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine-4-ol (intermediate for 2l)

10 *1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(3-methoxy-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine-4-ol (intermediate for 2m)*

1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(2-chloro-4-methyl-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine-4-ol (intermediate for 2n)

15 *1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(2-chloro-4-methoxy-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine-4-ol (intermediate for 2o)*

20 *1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(4-chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine-4-ol (intermediate for 2p)*

1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(2-fluoro-4-methyl-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine-4-ol (intermediate for 2q)

25 *1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(2-chloro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine-4-ol (intermediate for 2r)*

1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(2,4-dichloro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine-4-ol (intermediate for 2s).

30 *1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(2,4-difluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine-4-ol (intermediate for 2t).*

1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(2,4-dimethyl-phenylsulfanyl)-3-fluoro-phenyl]-piperidine-4-ol (intermediate for 2u).

5 *1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine-4-ol (intermediate for 2v).*

1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(4-bromo-2-fluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine-4-ol (intermediate for 2x).

10 Further intermediates for 2a1-2a6 were prepared from 4-hydroxy-4-(2-mercapto-5-fluoro-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester, and appropriately substituted aryl iodides as detailed below by the palladium-catalysed coupling procedure described for 1-bromo-2-(4-chloro-phenylsulfanyl)-5-(trifluoromethyl)-benzene.

15

1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(3-chloro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine-4-ol (intermediate for 2a1). Prepared from 4-hydroxy-4-(2-mercapto-5-fluoro-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester and 1-chloro-3-iodo-benzene.

20 *1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine-4-ol (intermediate for 2a2).* Prepared from 4-hydroxy-4-(2-mercapto-5-fluoro-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester and 1-fluoro-3-iodo-benzene.

25 *1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(2-fluoro-4-methoxy-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine-4-ol (intermediate for 2a3).* Prepared from 4-hydroxy-4-(2-mercapto-5-fluoro-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester and 2-fluoro-1-iodo-4-methoxy-benzene (prepared from 3-fluoro-4-nitro-phenol by reduction to 4-amino-3-fluoro-phenol as reported by Hodgson and Nicholson *J. Chem. Soc.* 1941, 645-646 followed by diazotization according to the general procedure by Tunney and Stille *J. Org. Chem.* 1987, 52, 748-753 followed by alkylation with methyl iodide according to the general procedure by Uozumi *et al. J. Org. Chem.* 1993, 58, 1945-1945).

30

1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(4-methoxy-2-methyl-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine-4-ol (intermediate for 2a4). Prepared from 4-hydroxy-4-(2-mercapto-5-fluoro-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester and 1-iodo-4-methoxy-2-methyl-benzene (prepared from 4-methoxy-2-methyl-phenylamine by diazotization according to the general procedure by Tunney and Stille *J. Org. Chem.* 1987, 52, 748-753).

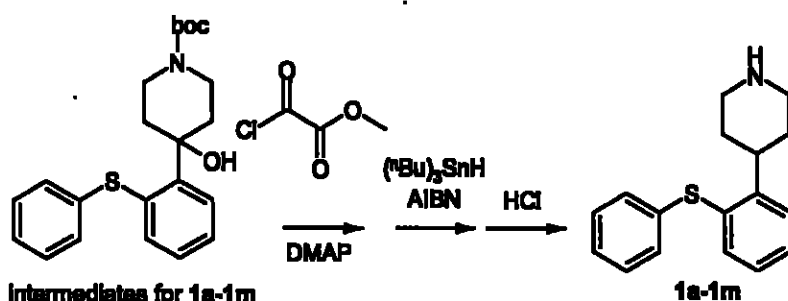
1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(2-methyl-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine-4-ol (intermediate for 2a5). Prepared from 4-hydroxy-4-(2-mercapto-5-fluoro-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester and 1-iodo-2-methyl-benzene.

1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(2-fluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine-4-ol (intermediate for 2a6). Prepared from 4-hydroxy-4-(2-mercapto-5-fluoro-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester and 2-fluoro-1-iodo-benzene.

1-tert-Butoxycarbonyl-4-[2-(4-methoxycarbonyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine-4-ol (intermediate for 4a) was prepared from 4-hydroxy-4-(2-mercapto-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester, and 4-iodo-benzoic acid methyl ester by the palladium-catalysed coupling procedure described for 1-bromo-2-(4-chlorophenylsulfanyl)-5-(trifluoromethyl)-benzene.

Compounds of the invention:

Method A:



Example 1

1a, 4-[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-piperidine fumaric acid salt

5

Chloro-oxo-acetic acid methyl ester (1.37 g, 11.2 mmol) was added to a stirred solution of 1-*tert*-butoxycarbonyl-4-[2-(4-chloro-phenylsulfanyl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-piperidine-4-ol (0.98 g, 2.0 mmol) and dimethyl-pyridin-4-yl-amine (DMAP, 0.44 g, 3.6 mmol) in dry acetonitrile (6.4 mL) at 0 °C under argon. The reaction mixture was allowed to reach room temperature and then stirred overnight. Ethyl acetate (40 mL) was added and the precipitated salts were removed by filtration through celite. The organic phase was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate (40 mL), saturated aqueous sodium chloride (40 mL), and dried over magnesium sulfate. The volatiles were evaporated off, and the crude material was dried *in vacuo*. This material was dissolved in dry toluene (13 mL) under argon. Tri-*n*-butyl tin hydride (0.81 g, 3.0 mmol) and 2-[(cyano-dimethyl-methyl)-azo]-2-methyl-propionitrile (AIBN, 82 mg, 0.5 mmol) were added. The solution was stirred under argon at 90 °C for 3.5 h. The solvent was evaporated, and the crude material was purified by chromatography on silica gel (eluent: ethyl acetate/ heptane 1:9) to produce 4-[2-(4-chloro-phenylsulfanyl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester as a clear oil (0.77 g, 82%). This oil was dissolved in methanol (8 mL) and hydrogen chloride in diethyl ether (2M, 8 mL) was added at 0°C. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The solvent was evaporated off and ethyl acetate (25 mL) was added. The organic phase was extracted with aqueous sodium hydroxide (2M, 8 mL) and washed with saturated aqueous sodium chloride (10 mL), dried over magnesium sulfate, and the solvent was evaporated off. This material (588 mg) was dissolved in ethyl acetate (2.2 mL) and fumaric acid (183 mg, 1.58 mmol) dissolved in hot ethanol (96%, 4.4 mL) was added. The target compound was collected as a white solid. LC/MS (*m/z*) 372.1 (MH⁺); RT = 2.54; purity (UV, ELSD): 97%, 100%; yield: 0.187 g (19%).

10

15

20

25

30

The following compounds of the invention 1b-1m were prepared analogously from the corresponding previously described intermediates:

1b, 4-[2-(4-Methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine oxalic acid salt was collected as a white solid. LC/MS (m/z) 299.9 (MH^+); RT = 2.04; purity (UV, ELSD): 95%, 97%; yield: 0.090 g (10%).

5 1c, 4-[2-(2,4-Dimethyl-phenylsulfanyl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-piperidine oxalic acid salt was collected as a white solid. LC/MS (m/z) 366.2 (MH^+); RT = 2.45; purity (UV, ELSD): 97%, 99%; yield: 0.61 g (45%).

10 1d, 4-[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine oxalic acid salt was collected as a white solid. LC/MS (m/z) 322.1 (MH^+); RT = 2.33; purity (UV, ELSD): 83%, 97%; yield: 0.385 g (51%).

15 1e, 4-[2-(4-Methoxy-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine hydrochloric acid salt was collected as a white solid. LC/MS (m/z) 318.1 (MH^+); RT = 2.12; purity (UV, ELSD): 96%, 99%; yield: 0.308 g (30%).

1f, 4-[2-(4-Methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine oxalic acid salt was collected as a white solid. LC/MS (m/z) 298.2 (MH^+); RT = 2.29; purity (UV, ELSD): 98%, 99%; yield: 0.233 g (33%).

20

1g, 4-[2-(2,4-Dimethyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine oxalic acid salt was collected as a white solid. LC/MS (m/z) 312.0 (MH^+); RT = 2.41; purity (UV, ELSD): 98%, 100%; yield: 0.233 g (33%).

25 1h, 4-[2-(4-Fluoro-2-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine oxalic acid salt was isolated as a white solid. LC/MS (m/z) 316.0 (MH^+); RT = 2.33; purity (UV, ELSD): 96%, 100%; yield: 0.336 g (34%).

30 1i, 4-[2-(4-Methoxy-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine oxalic acid salt was collected as a white solid. LC/MS (m/z) 313.8 (MH^+); RT = 2.16; purity (UV, ELSD): 96%, 99%; yield: 0.375 g (34%).

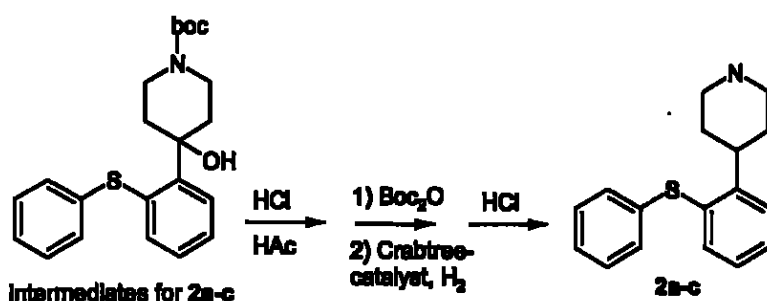
1j, 4-[2-(4-Chloro-2-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was collected as a clear oil. LC/TOF (m/z) 318.0 (MH⁺); RT = 2.36; purity (UV, ELSD): 99.7%, 99.0%.

5 1k, 4-[2-(4-Chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was collected as a clear oil. LC/MS (m/z) 322.0 (MH⁺); RT = 2.27; purity (UV, ELSD): 94.6%, 99.7%.

1l, 4-[2-(2,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was collected as a clear oil. LC/MS (m/z) 337.9 (MH⁺); RT = 2.37; purity (UV, ELSD): 94.9%, 99.6%.

1m, 4-[2-(2-Chloro-4-methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was collected as a clear oil. LC/MS (m/z) 334.0 (MH⁺); RT = 2.23; purity (UV, ELSD): 95.9, 99.9.

Method B:



20 2a, 4-[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine oxalic acid salt

Concentrated aqueous hydrochloric acid (150 mL) was added to a stirred solution of 1-*tert*-butoxycarbonyl-4-[2-(4-chloro-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine-4-ol (12.13 g, 28.9 mmol) in acetic acid (450 mL). The solution was refluxed overnight, cooled to room temperature and then stirred on an ice bath. A saturated aqueous solution of sodium hydroxide (250 mL) was slowly added and the unclear solution was extracted with ethyl acetate (3 x 450 mL). The combined organic phases were washed with

75

saturated aqueous sodium chloride (450 mL), dried over magnesium sulfate and the solvents evaporated off. The crude material (8.02 g) was dissolved in THF (195 mL) and di-*tert*-butyl dicarbonate (Boc₂O, 6.96 g, 31.9 mmol) and triethyl amine (5 mL) were added. The mixture was stirred overnight and then quenched by addition of

5 saturated aqueous ammonium chloride (200 mL). The organic phase was dried over magnesium sulfate, and the solvent was evaporated off. The crude material was purified by chromatography on silica gel (eluent: An increasing amount of ethyl acetate (0-20%) in heptane) to produce 4-[2-(4-chloro-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester as a white solid (5.63 g). This material

10 was dissolved in methylene chloride (130 mL). Hydrogen gas (3 bar) was bubbled through the solution using a Parr shaker apparatus and (1,5-cyclooctadiene)(pyridine)(tricyclohexylphosphine)(hexafluorophosphine) iridium(I) (Crabtree's catalyst, 0.495 g, 1.40 mmol) was added and the hydrogenation was allowed to continue overnight. The catalyst was filtered off and the crude product was

15 purified by chromatography on silica gel (eluent: An increasing amount of ethyl acetate (0-20%) in heptane) to produce 4-[2-(4-chloro-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (5.37 g). This material was dissolved in methanol (70 mL) and hydrogen chloride in diethyl ether (2M, 67 mL, 133 mmol) was added and the reaction mixture was stirred overnight. The solvent was evaporated

20 off, and aqueous sodium hydroxide (2M, 200 mL), and ethyl acetate (400 mL) were added. The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate (400 mL). The combined organic phases were washed with saturated aqueous sodium chloride (300 mL), dried over magnesium sulfate, and the solvent was evaporated off. The residue was purified by chromatography on silica gel (eluent: An

25 increasing amount of ethanol (0-25%) in ethyl acetate containing 5% triethyl-amine) to produce 4-[2-(4-chloro-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine (1.63 g). This material was dissolved in THF at 50°C and a solution of oxalic acid (0.48 g) in THF was slowly added. 4-[2-(4-chloro-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine oxalic acid salt was collected as a white solid. LC/MS (m/z) 304.0 (MH⁺); RT = 2.29; purity (UV, ELSD):

30 96%, 96%; yield: 1.86 g (15%).

The following compounds of the invention 2b-2x and 2a1-2a6 were prepared analogously from the corresponding previously described intermediates:

2b, 4-[2-(4-Methoxy-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine oxalic acid salt was collected as a white solid. LC/MS (m/z) 318.1 (MH⁺); RT = 2.16; purity (UV, ELSD): 91%, 98%.

5 2c, 4-[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine oxalic acid salt was collected as a white solid. LC/MS (m/z) 321.9 (MH⁺); RT = 2.33; purity (UV, ELSD): 94%, 96%; yield: 0.241 g.

10 2d, 4-[2-(4-Methoxy-phenylsulfanyl)-3-fluoro-phenyl]-piperidine oxalic acid salt was collected as a white solid. LC/MS (m/z) 318.1 (MH⁺); RT = 2.12; purity (UV, ELSD): 98.6%, 98.5%.

15 2e, 4-[2-(2,4-Dimethyl-phenylsulfanyl)-5-bromo-phenyl]-piperidine fumaric acid salt was collected as a white solid. LC/MS (m/z) 378.0 (MH⁺); RT = 2.50; purity (UV, ELSD): 99.3%, 98.5%.

20 2f, 4-[2-(4-Methyl-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was collected as a clear oil. LC/MS (m/z) 302.1 (MH⁺); RT = 2.12; purity (UV, ELSD): 73.3%, 97.9%.

2g, 4-[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was collected as a clear oil. LC/MS (m/z) 317.0 (MH⁺); RT = 2.41; purity (UV, ELSD): 94.9%, 99.8%.

25 2h, 4-[2-(4-Methyl-phenylsulfanyl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was collected as a clear oil. LC/MS (m/z) 352.2 (MH⁺); RT = 2.49; purity (UV, ELSD): 95.0%, 99.8%.

30 2i, 4-[2-(2,4-Dimethyl-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine oxalic acid salt was collected as a white solid. LC/MS (m/z) 316.1 (MH⁺); RT = 2.38; purity (UV, ELSD): 95.1%, 100%.

2j, 4-[2-(4-Fluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine oxalic acid salt was collected as a white solid. LC/MS (m/z) 306.0 (MH⁺); RT = 2.10; purity (UV, ELSD): 88.1%, 97.6%.

5 2k, 4-[2-(2-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine oxalic acid salt was collected as a white solid. LC/MS (m/z) 340.0 (MH⁺); RT = 2.20; purity (UV, ELSD): 95.1%, 100%.

10 2l, 4-[2-(4-Methyl-4-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine fumaric acid salt was collected as a white solid. LC/MS (m/z) 302.0 (MH⁺); RT = 2.26; purity (UV, ELSD): 96%, 99.7%.

15 2m, 4-[2-(3-Methoxy-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine oxalic acid salt was collected as a white solid. LC/MS (m/z) 318.0 (MH⁺); RT = 2.17; purity (UV, ELSD): 91.1%, 97.1%.

2n, 4-[2-(2-Chloro-4-methyl-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine fumaric acid salt was collected as a white solid. LC/MS (m/z) 335.9 (MH⁺); RT = 2.24; purity (UV, ELSD): 95.8%, 99.6%.

20

2o, 4-[2-(2-Chloro-4-methoxy-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine fumaric acid salt was collected as a white solid. LC/MS (m/z) 352.2 (MH⁺); RT = 2.27; purity (UV, ELSD): 95.8%, 97.2%.

25 2p, 4-[2-(4-Chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine fumaric acid salt was collected as a white solid. LC/MS (m/z) 340.0 (MH⁺); RT = 2.25; purity (UV, ELSD): 97.4%, 99.9%.

30 2q, 4-[2-(2-Fluoro-4-methyl-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine fumaric acid salt was collected as a white solid. LC/MS (m/z) 320.0 (MH⁺); RT = 2.22; purity (UV, ELSD): 92.7%, 97.1%.

2r, 4-[2-(2-Chloro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine hydrobromic acid salt was collected as a clear oil. LC/MS (m/z) 321.9 (MH⁺); RT = 2.14 min; purity (UV, ELSD): 72.0%, 96.6%.

5 2s, 4-[2-(2,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine fumaric acid salt was collected as a white solid. LC/MS (m/z) 358.0 (MH⁺); RT = 2.34; purity (UV, ELSD): 97%, 99%.

10 2t, 4-[2-(2,4-Difluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine fumaric acid salt was collected as a white solid. LC/MS (m/z) 324.0 (MH⁺); RT = 2.11; purity (UV, ELSD): 97.0%, 100%.

15 2u, 4-[2-(2,4-Dimethyl-phenylsulfanyl)-3-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was collected as a clear oil. LC/MS (m/z) 314.0 (MH⁺); RT = 2.33; purity (UV, ELSD): 85.3%, 98.5%.

20 2v, 4-[2-(Phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was collected as a clear oil. LC/MS (m/z) 288.0 (MH⁺); RT = 2.06; purity (UV, ELSD): 98.6%, 99.4%.

2x, 4-[2-(4-Bromo-2-fluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was collected as a clear oil. LC/MS (m/z) 386.0 (MH⁺); RT = 2.16; purity (UV, ELSD): 96.7%, 99.3%.

25 2a1, 4-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine oxalic acid salt was collected as a white solid. LC/MS (m/z) 322.0 (MH⁺); RT = 2.22; purity (UV, ELSD): 95.4%, 89%.

30 2a2, 4-[2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine oxalic acid salt was collected as a clear oil. LC/MS (m/z) 306.0 (MH⁺); RT = 2.23; purity (UV, ELSD): 90%, 99%.

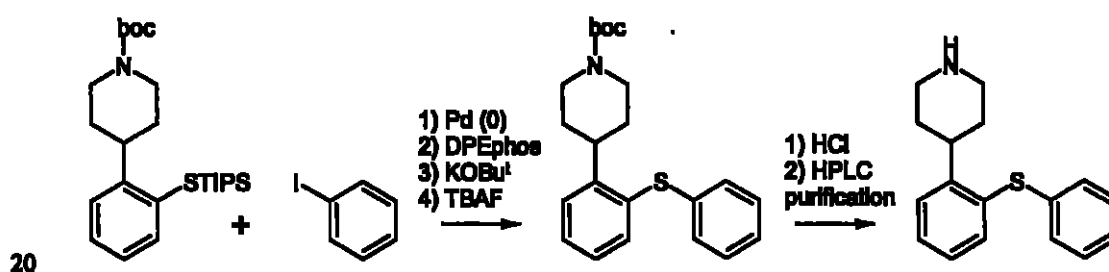
2a3, 4-[2-(2-Fluoro-4-methoxy-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine fumaric acid salt was collected as a white solid. LC/MS (m/z) 336.0 (MH⁺); RT = 2.06; purity (UV, ELSD): 97.3%, 99.9%.

2a4, 4-[2-(2-Methyl-4-methoxy-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoroacetic acid salt was collected as a clear oil. LC/MS (m/z) 332.0 (MH⁺); RT = 2.16; purity (UV, ELSD): 96%, 100%.

2a5, 4-[2-(2-Methyl-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine fumaric acid salt was collected as a white solid. LC/MS (m/z) 302.1 (MH⁺); RT = 2.20; purity (UV, ELSD): 79.9%, 99.0%.

2a6, 4-[2-(2-Fluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine hydrobromic acid salt was collected as a clear oil. LC/MS (m/z) 306.0 (MH⁺); RT = 2.17; purity (UV, ELSD): 86.7%, 94.0%.

Method C:



3a1, 4-[2-(4-Trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine trifluoroacetic acid salt

25

A mixture of 4-(2-tri-*iso*-propylsilylsulfanyl-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (38 mg, 0.085 mmol) and 1-iodo-4-trifluoromethyl-benzene (23 mg, 0.085 mmol) was dissolved in dry degassed toluene (0.3 mL). Pd₂dba₃ (1 mg) and DPEphos (1 mg) dissolved in dry toluene (0.2 mL) were added. To this solution were

86
80

added potassium *tert*-butoxide (10 mg) and tetra-*n*-butyl ammonium fluoride (TBAF, 1M in THF, 0.1 mL, 0.1 mmol) and the reaction mixture was stirred at 110°C for 1 h under argon. The solution was filtered and the solvent was evaporated off. The crude product was purified by chromatography on silica gel (eluent: An increasing amount
5 (0-100%) of ethyl acetate in heptane) to produce 4-[2-(4-trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (3a1) as a clear oil (22 mg, 59% yield). This material was dissolved in methanol (1 mL) and hydrogen chloride in diethyl ether (2M, 1mL) was added and the solution was stirred overnight at rt. The solvent was evaporated of and the crude product was purified by HPLC
10 (containing 0.1% TFA in the standard eluent) to produce 4-[2-(4-trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine 3a1 as the trifluoro-acetic acid salt. Yield: 3.2 mg (8% overall). LC/TOF (m/z) 338.0 (MH⁺); RT = 2.29 min; purity (UV, ELSD): 98.3%, 97.1%.

15 The following compounds of the invention 3a1-3a6 (prepared from 4-(2-tri-*iso*-propylsilylsulfanyl-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester) 3b1-3b12 (prepared from 4-(2-tri-*iso*-propylsilylsulfanyl-5-methyl-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester) 3c1-3c4 (prepared from 4-(2-tri-*iso*-propylsilylsulfanyl-5-methoxy-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl
20 ester) 3d1-3d27 (prepared from 4-(2-fluoro-6-tri-*iso*-propylsilylsulfanyl-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester) 3e1-3e10 (prepared from 4-(5-fluoro-2-tri-*iso*-propylsilylsulfanyl-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester) 3f1-3f13 (prepared from 4-(4-fluoro-2-tri-*iso*-propylsilylsulfanyl-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester) were prepared analogously:

25 3a2, 4-[2-(2-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 2-chloro-4-fluoro-1-iodo-benzene and collected as a clear oil (5.0 mg). LC/TOF (m/z) 322.0 (MH⁺); RT = 2.27 min; purity (UV, ELSD): 98.4%, 97.7%.

30 3a3, 4-[2-(4-Methoxy-2-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 1-iodo-4-methoxy-2-methyl-benzene wasand collected as

a clear oil (5.8 mg). LC/MS (m/z) 314.0 (MH⁺); RT = 2.24 min; purity (UV, ELSD): 98.4%, 100%.

5 3a4, 4-[2-(2,4-Difluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from and 2,4-difluoro-1-iodo-benzene and collected as a clear oil (3.7 mg). LC/MS (m/z) 306.0 (MH⁺); RT = 2.24 min; purity (UV, ELSD): 97.9%, 100%.

10 3a5, 4-[2-(2,3-Dimethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 1-iodo-2,3-dimethyl-benzene and collected as a clear oil (6.0 mg). LC/MS (m/z) 298.1 (MH⁺); RT = 2.37 min; purity (UV, ELSD): 95.9%, 95.9%.

15 3a6, 4-[2-(3,4-Dimethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 4-iodo-1,2-dimethyl-benzene and collected as a clear oil (4.2 mg). LC/MS (m/z) 298.0 (MH⁺); RT = 2.37 min; purity (UV, ELSD): 96.6%, 100%.

20 3b1, 4-[2-(2-Chloro-4-methoxy-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 2-chloro-1-iodo-4-methoxy-benzene and collected as a clear oil (3.8 mg). LC/MS (m/z) 347.9 (MH⁺); RT = 2.28 min; purity (UV, ELSD): 92.3%, 100%.

25 3b2, 4-[2-(2-Chloro-4-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 2-chloro-1-iodo-4-methyl-benzene and collected as a clear oil (4.4 mg). LC/MS (m/z) 331.9 (MH⁺); RT = 2.39 min; purity (UV, ELSD): 97.3%, 100%.

30 3b3, 4-[2-(2-Fluoro-4-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 2-fluoro-1-iodo-4-methyl-benzene and collected as a clear oil (4.3 mg). LC/MS (m/z) 315.9 (MH⁺); RT = 2.30 min; purity (UV, ELSD): 85.8%, 100%.

3b4, 4-[2-(4-Fluoro-3-methoxy-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 2-fluoro-4-iodo-1-methoxy-benzene

(prepared from 3-fluoro-4-methoxy-phenylamine by diazotization according to the general procedure by Tunney and Stille *J. Org. Chem.* 1987, 52, 748-753) and collected as a clear oil (4.3 mg). LC/MS (m/z) 332.0 (MH⁺); RT = 2.20 min; purity (UV, ELSD): 88.1%, 100%.

5

3b5, 4-[2-(3-Fluoro-2-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine trifluoroacetic acid salt was prepared from 1-fluoro-3-iodo-2-methyl-benzene and collected as a clear oil (5.2 mg). LC/MS (m/z) 315.9 (MH⁺); RT = 2.34 min; purity (UV, ELSD): 88.9%, 97.5%.

10

3b6, 4-[2-(3-Fluoro-4-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine trifluoroacetic acid salt was prepared from 2-fluoro-4-iodo-1-methyl-benzene and collected as a clear oil (6.1 mg). LC/MS (m/z) 316.0 (MH⁺); RT = 2.34 min; purity (UV, ELSD): 99.1%, 100%.

15

3b7, 4-[2-(5-Chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine trifluoroacetic acid salt was prepared from 4-chloro-1-fluoro-2-iodo-benzene and collected as a clear oil (5.8 mg). LC/MS (m/z) 336.1 (MH⁺); RT = 2.34 min; purity (UV, ELSD): 92.6%, 99.9%.

20

3b8, 4-[2-(2-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine trifluoroacetic acid salt was prepared from 2-chloro-4-fluoro-1-iodo-benzene and collected as a clear oil (6.0 mg). LC/MS (m/z) 336.1 (MH⁺); RT = 2.34 min; purity (UV, ELSD): 98.0%, 100%.

25

3b9, 4-[2-(3-Methoxy-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine trifluoroacetic acid salt was prepared from 1-iodo-3-methoxy-benzene and collected as a clear oil (4.0 mg). LC/MS (m/z) 313.9 (MH⁺); RT = 2.18 min; purity (UV, ELSD): 92.6%, 99.9%.

30

3b10, 4-[2-(4-Chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine trifluoroacetic acid salt was prepared from 4-chloro-2-fluoro-1-iodo-benzene and collected as

a clear oil (6.1 mg). LC/MS (m/z) 336.2 (MH^+); RT = 2.37 min; purity (UV, ELSD): 93.4%, 99.9%.

3b11, 4-[2-(3-Chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from and 1-chloro-2-fluoro-3-iodo-benzene and collected as a clear oil (6.3 mg). LC/MS (m/z) 336.0 (MH^+); RT = 2.35 min; purity (UV, ELSD): 97.8%, 99.8%.

3b12, 4-[2-(2,4-Difluoro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 2,4-difluoro-1-iodo-benzene and collected as a clear oil (3.7 mg). LC/MS (m/z) 319.7 (MH^+); RT = 2.22 min; purity (UV, ELSD): 92.5%, 99.9%.

3c1, 4-[2-(4-Methyl-phenylsulfanyl)-5-methoxy-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 1-iodo-4-methyl-benzene and collected as a clear oil (2.6 mg). LC/MS (m/z) 314.1 (MH^+); RT = 2.21 min; purity (UV, ELSD): 89.2%, 100%.

3c2, 4-[2-(4-Fluoro-phenylsulfanyl)-5-methoxy-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 1-fluoro-4-iodo-benzene and collected as a clear oil (2.1 mg). LC/MS (m/z) 318.1 (MH^+); RT = 2.13 min; purity (UV, ELSD): 80.9%, 99.2%.

3c3, 4-[2-(2-Methyl-4-methoxy-phenylsulfanyl)-5-methoxy-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 4-iodo-2-methyl-1-methoxy-benzene (prepared from 2-methyl-4-methoxy-phenylamine by diazotization according to the general procedure by Tunney and Stille *J. Org. Chem.* 1987, 52, 748-753) and collected as a clear oil (2.5 mg). LC/MS (m/z) 344.1 (MH^+); RT = 2.17 min; purity (UV, ELSD): 93.6%, 99.8%.

3c4, 4-[2-(4-Fluoro-2-methyl-phenylsulfanyl)-5-methoxy-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 4-fluoro-1-iodo-2-methyl-benzene and collected as a clear oil (2.2 mg). LC/MS (m/z) 332.0 (MH^+); RT = 2.25 min; purity (UV, ELSD): 87.6%, 75.3%.

3d1, 4-[2-(3-Methoxy-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 1-iodo-3-methoxy-benzene and collected as a clear oil (2.3 mg). LC/MS (m/z) 332.0 (MH⁺); RT = 2.03 min; purity (UV, ELSD): 98.7%, 100%.

5

3d2, 4-[2-(2-Methyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 1-iodo-4-methyl-benzene and collected as a clear oil (2.1 mg). LC/MS (m/z) 302.1 (MH⁺); RT = 2.12 min; purity (UV, ELSD): 97.8%, 99.9%.

3d3, 4-[2-(3-Methyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 1-iodo-3-methyl-benzene and collected as a clear oil (3.6 mg). LC/MS (m/z) 302.2 (MH⁺); RT = 2.14 min; purity (UV, ELSD): 97.4%, 100%.

3d4, 4-[2-(4-Methoxy-2-methyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 4-iodo-2-methyl-1-methoxy-benzene (prepared from 2-methyl-4-methoxy-phenylamine by diazotization according to the general procedure by Tunney and Stille *J. Org. Chem.* 1987, 52, 748-753) and collected as a clear oil (2.2 mg). LC/MS (m/z) 332.1 (MH⁺); RT = 2.14 min; purity (UV, ELSD): 96.9%, 100%.

3d5, 4-[2-(2-Methoxy-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 1-iodo-2-methoxy-benzene and collected as a clear oil (1.7 mg). LC/MS (m/z) 317.9 (MH⁺); RT = 1.98 min; purity (UV, ELSD): 98.7%, 100%.

3d6, 4-[2-(4-Fluoro-2-Methyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 4-fluoro-1-iodo-2-methyl-benzene and collected as a clear oil (2.3 mg). LC/MS (m/z) 332.0 (MH⁺); RT = 2.16 min; purity (UV, ELSD): 96.3%, 100%.

3d7, 4-[2-(3-Fluoro-4-methyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 2-fluoro-4-iodo-1-methyl-benzene and collected as a clear oil (1.9 mg). LC/MS (m/z) 320.0 (MH⁺); RT = 2.21 min; purity (UV, ELSD): 96.1%, 100%.

3d8, 4-[2-(2,3-Dimethyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 1-iodo-2,3-dimethyl-benzene and collected as a clear oil (1.7 mg). LC/MS (m/z) 315.9 (MH⁺); RT = 2.23 min; purity (UV, ELSD): 95.8%, 100%.

5

3d9, 4-[2-(3-Fluoro-2-methyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 1-fluoro-3-iodo-2-methyl-benzene and collected as a clear oil (1.8 mg). LC/MS (m/z) 319.9 (MH⁺); RT = 2.18 min; purity (UV, ELSD): 94.6%, 100%.

10

3d10, 4-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 1-chloro-3-iodo-benzene and collected as a clear oil (1.7 mg). LC/MS (m/z) 321.9 (MH⁺); RT = 2.15 min; purity (UV, ELSD): 94.1%, 99.6%.

15

3d11, 4-[2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 1-fluoro-3-iodo-benzene and collected as a clear oil (3.4 mg). LC/MS (m/z) 305.8 (MH⁺); RT = 2.04 min; purity (UV, ELSD): 92.6%, 100%.

20

3d12, 4-[2-(2-Fluoro-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 1-fluoro-2-iodo-benzene and collected as a clear oil (3.5 mg). LC/MS (m/z) 305.9 (MH⁺); RT = 2.00 min; purity (UV, ELSD): 92.5%, 99.9%.

25

3d13, 4-[2-(4-Fluoro-3-methoxy-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 1-fluoro-4-iodo-2-methoxy-benzene (prepared from 4-fluoro-3-methoxy-phenylamine by diazotization according to the general procedure by Tunney and Stille *J. Org. Chem.* 1987, 52, 748-753) and collected as a clear oil (1.2 mg). LC/MS (m/z) 336.0 (MH⁺); RT = 2.07 min; purity (UV, ELSD): 91.7%, 100%.

30

3d14, 4-[2-(2-Chloro-4-methyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 2-chloro-1-iodo-4-methyl-benzene and collected as a clear oil (2.5 mg). LC/MS (m/z) 336.2 (MH⁺); RT = 2.24 min; purity (UV, ELSD): 91.6%, 96.3%.

3d15, 4-[2-(4-Chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 4-chloro-2-fluoro-1-iodo-benzene and collected as a clear oil (1.7 mg). LC/MS (m/z) 340.0 (MH⁺); RT = 2.20 min; purity (UV, ELSD): 91.5%, 99.9%.

5

3d16, 4-[2-(4-Trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 1-iodo-4-trifluoromethyl-benzene and collected as a clear oil (2.0 mg). LC/MS (m/z) 356.2 (MH⁺); RT = 2.29 min; purity (UV, ELSD): 91.5%, 93.4%.

10

3d17, 4-[2-(3-Chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 1-chloro-2-fluoro-3-iodo-benzene and collected as a clear oil (1.2 mg). LC/MS (m/z) 340.1 (MH⁺); RT = 2.17 min; purity (UV, ELSD): 90.8%, 99.7%.

15

3d18, 4-[2-(4-Methyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 1-iodo-4-methyl-benzene and collected as a clear oil (3.2 mg). LC/MS (m/z) 302.1 (MH⁺); RT = 2.15 min; purity (UV, ELSD): 89.9%, 98.7%.

20

3d19, 4-[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 1-chloro-4-iodo-benzene and collected as a clear oil (2.6 mg). LC/MS (m/z) 321.7 (MH⁺); RT = 2.19 min; purity (UV, ELSD): 89.3%, 100%.

25

3d20, 4-[2-(3,4-Dimethyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 4-iodo-1,2-dimethyl-benzene and collected as a clear oil (2.5 mg). LC/MS (m/z) 316.0 (MH⁺); RT = 2.26 min; purity (UV, ELSD): 89.1%, 99.5%.

30

3d21, 4-[2-(2-Fluoro-4-methyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 2-fluoro-1-iodo-4-methyl-benzene and collected as a clear oil (2.9 mg). LC/MS (m/z) 319.9 (MH⁺); RT = 2.13 min; purity (UV, ELSD): 89.0%, 100%.

3d22, 4-[2-(2,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 2,4-dichloro-1-iodo-benzene and collected as a clear oil (3.1 mg). LC/MS (m/z) 356.1 (MH⁺); RT = 2.31 min; purity (UV, ELSD): 87.9%, 100%.

5

3d23, 4-[2-(2-Fluoro-4-methoxy-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 2-fluoro-1-iodo-4-methoxy-benzene (MOJJMOJJ) and collected as a clear oil (1.1 mg). LC/MS (m/z) 336.1 (MH⁺); RT = 2.05 min; purity (UV, ELSD): 86.0%, 100%.

10

3d24, 4-[2-(2,4-Difluoro-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 2,4-difluoro-1-iodo-benzene and collected as a clear oil (1.0 mg). LC/MS (m/z) 324.1 (MH⁺); RT = 2.05 min; purity (UV, ELSD): 85.8%, 99.9%.

15

3d25, 4-[2-(2-Chloro-4-methoxy-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 2-chloro-1-iodo-4-methoxy-benzene (prepared from 2-chloro-4-methoxy-phenylamine by diazotization according to the general procedure by Tunney and Stille *J. Org. Chem.* 1987, 52, 748-753) and collected as a clear oil (2.8 mg). LC/MS (m/z) 352.2 (MH⁺); RT = 2.16 min; purity (UV, ELSD): 85.3%, 98.9%.

20

3d26, 4-[2-(4-Methoxy-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 1-iodo-4-methoxy-benzene and collected as a clear oil (3.7 mg). LC/MS (m/z) 318.1 (MH⁺); RT = 2.02 min; purity (UV, ELSD): 81.2%, 100%.

25

3d27, 4-[2-(4-Fluoro-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 4-fluoro-1-iodo-benzene and collected as a clear oil (4.7 mg). LC/MS (m/z) 306.1 (MH⁺); RT = 2.05 min; purity (UV, ELSD): 74.2%, 100%.

30

88
88

3e1, 4-[2-(2,3-Dichloro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 1,2-dichloro-3-iodo-benzene and collected as a clear oil (2.8 mg). LC/MS (m/z) 356.1 (MH⁺); RT = 2.33 min; purity (UV, ELSD): 96.7%, 100%.

5

3e2, 4-[2-(2-Methoxy-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 1-iodo-2-methoxy-benzene and collected as a clear oil (3.0 mg). LC/MS (m/z) 318.1 (MH⁺); RT = 2.02 min; purity (UV, ELSD): 96.0%, 99.8%.

10

3e3, 4-[2-(4-Trifluoromethoxy-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 1-iodo-4-trifluoromethoxy-benzene and collected as a clear oil (7.0 mg). LC/MS (m/z) 371.9 (MH⁺); RT = 2.38 min; purity (UV, ELSD): 94.7%, 98.7%.

15

3e4, 4-[2-(4-Fluoro-2-methyl-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 4-fluoro-1-iodo-2-methyl-benzene and collected as a clear oil (4.1 mg). LC/MS (m/z) 320.0 (MH⁺); RT = 2.21 min; purity (UV, ELSD): 94.1%, 99.8%.

20

3e5, 4-[2-(4-Trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 1-iodo-4-trifluoromethyl-benzene and collected as a clear oil (3.9 mg). LC/MS (m/z) 356.1 (MH⁺); RT = 2.33 min; purity (UV, ELSD): 92.6%, 100%.

25

3e6, 4-[2-(3-Methyl-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 1-iodo-3-methyl-benzene and collected as a clear oil (4.5 mg). LC/MS (m/z) 302.1 (MH⁺); RT = 2.19 min; purity (UV, ELSD): 86.0%, 87.8%.

30

3e7, 4-[2-(4-Chloro-2-methyl-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 4-chloro-1-iodo-2-methyl-benzene and collected as a clear oil (6.1 mg). LC/MS (m/z) 336.1 (MH⁺); RT = 2.38 min; purity (UV, ELSD): 85.5%, 70.5%.

89

89

3e8, 4-[2-(2,3-Dimethyl-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 1-iodo-2,3-dimethyl-benzene and collected as a clear oil (6.1 mg). LC/MS (m/z) 316.0 (MH⁺); RT = 2.28 min; purity (UV, ELSD): 75.3%, 74.4%.

5 3e9, 4-[2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 6-iodo-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxine and collected as a clear oil (4.8 mg). LC/MS (m/z) 346.0 (MH⁺); RT = 2.04 min; purity (UV, ELSD): 74.7%, 86.3%.

10 3e10, 4-[2-(4-Fluoro-3-methoxy-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 2-fluoro-4-iodo-1-methoxy-benzene (prepared from 3-fluoro-4-methoxy-phenylamine by diazotization according to the general procedure by Tunney and Stille *J. Org. Chem.* 1987, 52, 748-753) and collected as a clear oil (3.7 mg). LC/MS (m/z) 336.0 (MH⁺); RT = 2.11 min; purity
15 (UV, ELSD): 73.4%, 88.6%.

3f1, 4-[2-(2-Methyl-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 1-iodo-2-methyl-benzene and collected as a clear oil (4.1 mg). LC/MS (m/z) 302.1 (MH⁺); RT = 2.20 min; purity (UV, ELSD): 98.3%, 100%.

20

3f2, 4-[2-(2-Chloro-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 1-chloro-2-iodo-benzene and collected as a clear oil (4.1 mg). LC/MS (m/z) 321.8 (MH⁺); RT = 2.19 min; purity (UV, ELSD): 96.6%, 100%.

25 3f3, 4-[2-(4-Fluoro-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 1-fluoro-4-iodo-benzene and collected as a clear oil (2.7 mg). LC/MS (m/z) 305.8 (MH⁺); RT = 2.14 min; purity (UV, ELSD): 87.6%, 99.8%.

3f4, 4-[2-(3,4-Dimethyl-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic
30 acid salt was prepared from 1-iodo-3,4-dimethyl-benzene and collected as a clear oil (4.9 mg). LC/MS (m/z) 315.9 (MH⁺); RT = 2.35 min; purity (UV, ELSD): 91.7%, 100%.

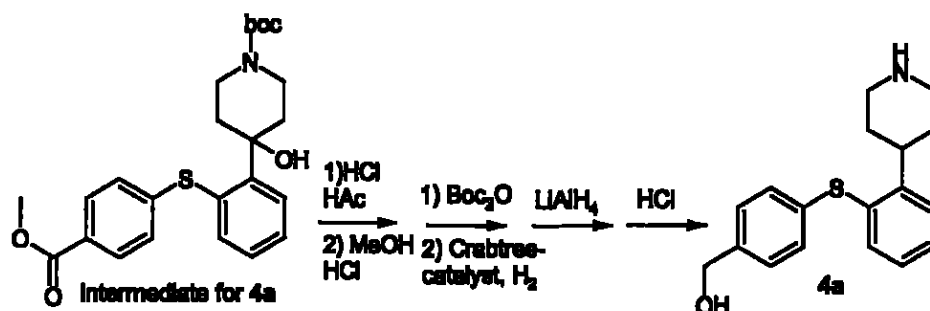
- 3f5, 4-[2-(2-Chloro-4-Methyl-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 2-chloro-1-iodo-4-methyl-benzene and collected as a clear oil (4.9 mg). LC/MS (m/z) 336.1 (MH⁺); RT = 2.33 min; purity (UV, ELSD): 93.0%, 99.3%.
- 5 3f6, 4-[2-(2-Fluoro-4-methyl-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 2-fluoro-1-iodo-4-methyl-benzene and collected as a clear oil (4.4 mg). LC/MS (m/z) 319.9 (MH⁺); RT = 2.23 min; purity (UV, ELSD): 87.8%, 98.5%.
- 10 3f7, 4-[2-(5-Chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 4-chloro-1-fluoro-2-iodo-benzene and collected as a clear oil (5.3 mg). LC/MS (m/z) 340.1 (MH⁺); RT = 2.24 min; purity (UV, ELSD): 93.1%, 99.7%.
- 15 3f8, 4-[2-(2-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 2-chloro-4-fluoro-1-iodo-benzene and collected as a clear oil (5.1 mg). LC/MS (m/z) 340.0 (MH⁺); RT = 2.23 min; purity (UV, ELSD): 95.6%, 99.9%.
- 20 3f9, 4-[2-(2,3-Dimethyl-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 1-iodo-2,3-dimethyl-benzene and collected as a clear oil (5.6 mg). LC/MS (m/z) 316.0 (MH⁺); RT = 2.34 min; purity (UV, ELSD): 97.4%, 99.8%.
- 25 3f10, 4-[2-(3-Fluoro-2-methyl-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 1-fluoro-2-methyl-3-iodo-benzene and collected as a clear oil (4.0 mg). LC/MS (m/z) 319.9 (MH⁺); RT = 2.26 min; purity (UV, ELSD): 85.5%, 99.9%.
- 30 3f11, 4-[2-(4-Methoxy-2-methyl-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt was prepared from 4-iodo-2-methyl-1-methoxy-benzene (prepared from 2-methyl-4-methoxy-phenylamine by diazotization according to the general procedure by Tunney and Stille *J. Org. Chem.* 1987, 52, 748-753) and

collected as a clear oil (4.5 mg). LC/MS (m/z) 332.0 (MH^+); RT = 2.19 min; purity (UV, ELSD): 96.1%, 99.8%.

3f12, 4-[2-(3-Fluoro-4-methyl-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoroacetic acid salt was prepared from 2-fluoro-4-iodo-1-methyl-benzene and collected as a clear oil (4.3 mg). LC/MS (m/z) 320.0 (MH^+); RT = 2.29 min; purity (UV, ELSD): 91.7%, 100%.

3f13, 4-[2-(4-Fluoro-2-methyl-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine trifluoroacetic acid salt was prepared from 4-fluoro-1-iodo-2-methyl-benzene and collected as a clear oil (4.7 mg). LC/MS (m/z) 320.1 (MH^+); RT = 2.24 min; purity (UV, ELSD): 73.4%, 100%.

Method D:



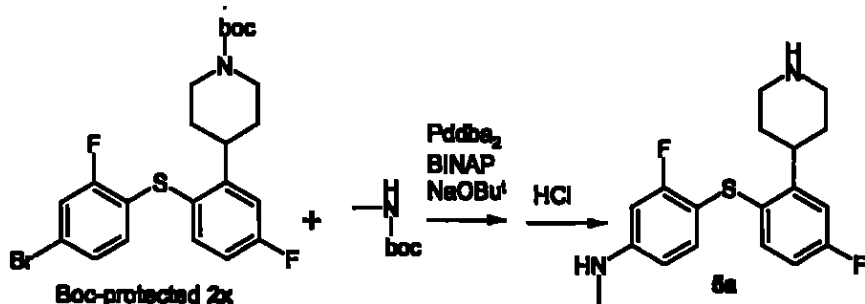
15

4a, 4-[2-(4-Hydroxymethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine hydrochloric acid salt
Concentrated aqueous hydrochloric acid (38 mL) was added to a stirred solution of 1-*tert*-butoxycarbonyl-4-[2-(4-methoxycarbonyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine-4-ol (1.25 g, 4 mmol) in acetic acid (12 mL). The solution was refluxed for 6 h, cooled to room temperature and then quenched by adding ice/water (100 mL). The solution was extracted with ethyl acetate (3x100 mL). The combined organic phases were dried over magnesium sulfate and the solvents were evaporated off. This crude material was dissolved in methanol (25 mL) and hydrogen chloride in diethyl ether (2M, 25 mL) was added. The mixture was refluxed for 12 h and the solvents were evaporated off. The residue was partitioned between aqueous sodium hydroxide (2M, 100 mL) and ethyl acetate (2x100 mL). The ethyl acetate phase was dried over

magnesium sulfate and the solvents were evaporated off. This material (4-[2-(4-methoxycarbonyl-phenylsulfanyl)-phenyl] piperidine, 0.98 g, 3 mmol) was dissolved in methylene chloride (25 mL) and Boc_2O (0.66 g, 3 mmol) was added. The reaction was stirred for 2 h and Crabtree's catalyst (0.13 g, 0.16 mmol) was added. The reaction mixture was treated with hydrogen gas (1.5 bar) overnight on a Parr shaker apparatus. The crude mixture was filtered through a plough of silica gel, and the filtrate was concentrated *in vacuo*. The residue was purified by chromatography on silica gel (eluent: ethyl acetate/heptane 1:2) to produce a solid (0.495 g). 0.285 g of this material was refluxed for 1 h a mixture of hydrogen chloride in diethyl ether (2M, 25 mL) and methanol (25 mL). The solvent was evaporated off and aqueous sodium hydroxide (2M, 50 mL) and ethyl acetate (2x50 mL) were added. The combined organic phases were dried over magnesium sulfate, and the solvent was evaporated off. This material (0.15 g) was dissolved in THF (25 mL) and lithium aluminium hydride (50 mg, 1.32 mmol) was added. The reaction was stirred overnight, before the reaction was quenched with water (0.1 mL) and saturated aqueous sodium hydroxide (0.2 mL). After stirring for 30 min, water (1 mL) was added, and the precipitate was filtered off. The organic filtrate phase was dried over magnesium sulfate, and the solvent was evaporated off. The crude product was purified by chromatography on silica gel (eluent: ethyl acetate/triethyl amine/methanol 8:1:2) to produce the free base which was precipitated as the hydrochloric acid salt from hydrogen chloride in diethyl ether (2M, 5 mL). Yield: 12.6 mg. LC/MS (m/z) 300.0 (MH^+); RT = 1.79; purity (UV, ELSD): 96.8%, 88%.

Method E:

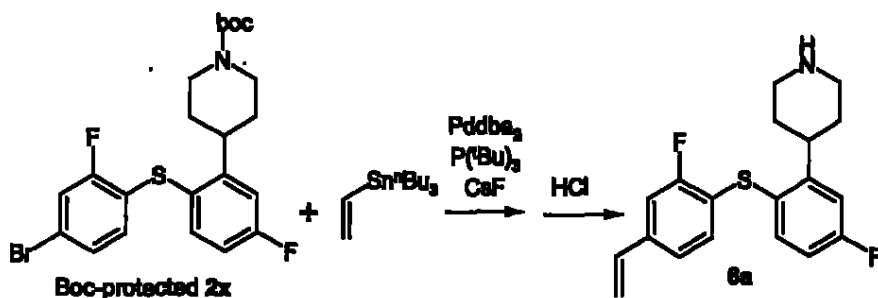
25



5a, 4-[2-(2-Fluoro-4-methyl-amine-phenylsulfanyl)-5-fluorophenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt

1-*tert*-Butoxycarbonyl-4-[2-(2-fluoro-4-bromo-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine (Boc-protected 2x, 0.1 g, 0.21 mmol) and methyl-carbamic acid *tert*-butyl ester (0.033g, 0.25 mmol; prepared from methyl amine and Boc₂O according to the procedure of Lee *et al. J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125, 7307-7312) dissolved in toluene (2 mL) was added to a stirred solution of bis(dibenzylideneacetone)palladium(0) (Pddba₂, 0.006 g, 0.011 mmol) and racemic 2,2'-bis-diphenylphosphanyl-[1,1']binaphthalenyl (BINAP, 0.009 g, 0.016 mmol) in toluene (1 mL). Sodium *tert*-butoxide (0.028 g, 0.28 mmol) was added and the reaction mixture was stirred overnight at 100 °C. The reaction mixture was cooled to rt and filtered through celite using toluene (4x5 mL) to elude the product. The solvent was evaporated off and the residue was dissolved in methylene chloride (3 mL) and hydrogen chloride in diethyl ether (4M, 0.25 mL) was added and the reaction was stirred overnight. The solvent was evaporated off and the crude product was purified by HPLC to produce 4-[2-(4-methylamine-phenylsulfanyl)-5-fluorophenyl] piperidine 5a as the trifluoric acetic acid salt. Yield: 9.8 mg. LC/MS (m/z) 335.2 (MH⁺); RT = 1.98; purity (UV, ELSD): 75.9%, 96.7%.

20 Method F:



6a, 4-[2-(2-Fluoro-4-vinyl-phenylsulfanyl)-5-fluorophenyl]-piperidine trifluoro-acetic acid salt

To a stirred solution of 1-*tert*-butoxycarbonyl-4-[2-(2-fluoro-4-bromo-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine (*tert*-butyl-oxo-carbonyl-protected 2x) (0.12 g, 0.25 mmol) and Pd₂dba₃ (0.007 g, 0.015 mmol) in 1,4-dioxane (1 mL) was added cesium fluoride (0.084 g, 0.055 mmol), vinyltri-*n*-butyltin (0.083 g, 0.26 mmol)

94

and tris-*tert*-butyl-phosphine (0.091 mL, 10% in hexane, approx. 0.03 mmol). The reaction mixture was stirred overnight at 50 °C. The reaction mixture was cooled to rt, diluted with acetonitrile (20 mL) and filtered. The filtrate was extracted with heptane (2 x 20 mL) and the acetonitrile phase was concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in methylene chloride (5 mL) and hydrogen chloride in diethyl ether (4M, 0.25 mL) was added and the reaction was stirred overnight. The solvent was evaporated off and the crude product (0.077 g) was purified by HPLC to produce 4-[2-(2-fluoro-4-vinyl-phenylsulfanyl)-5-fluorophenyl]-piperidine 6a as the trifluoroacetic acid salt. LC/MS (m/z) 332.0 (MH⁺); RT = 2.30; purity (UV, ELSD): 80.9%, 89.3%.

Measurements of [³H]-5-HT uptake into rat cortical synaptosomes.

Whole brains from male Wistar rats (125-225 g), excluding cerebellum, are homogenized in 0.32 M sucrose supplemented with 1mM nialamid with a glass/teflon homogenizer. The homogenate is centrifuged at 600 x g for 10 min at 4 °C. The pellet is discarded and the supernatant is centrifuged at 20.000 x g for 55 min. The final pellet is homogenized (20 sec) in this assay buffer (0.5 mg original tissue/well). Test compounds (or buffer) and 10 nM [³H]-5-HT are added to 96 well plates and shaken briefly. Composition of assay buffer: 123 mM NaCl, 4.82 mM KCl, 0.973 mM CaCl₂, 1.12 mM MgSO₄, 12.66 mM Na₂HPO₄, 2.97 mM NaH₂PO₄, 0.162 mM EDTA, 10 mM glucose and 1 mM ascorbic acid. Buffer is oxygenated with 95% O₂/5% CO₂ for 10 min at 37 °C and pH is adjusted 7.4. The incubation is started by adding tissue to a final assay volume of 0.2 mL. After 15 min incubation with radioligand at 37 °C, samples are filtered directly on Unifilter GF/C glass fiber filters (soaked for 1 hour in 0.1% polyethylenimine) under vacuum and immediately washed with 3 x 0.2 mL assay buffer. Non-specific uptake is determined using citalopram (10 μM final concentration). Citalopram is included as reference in all experiments as dose-response curve.

30

Preferred compounds of the present invention exhibit serotonin reuptake inhibition below 200 nM (IC₅₀) in the assay above. More preferred are the compounds which exhibit inhibition below 100 nM and most preferably below 50 nM.

[³H]Mesulergine binding to 5-HT_{2C} receptors.

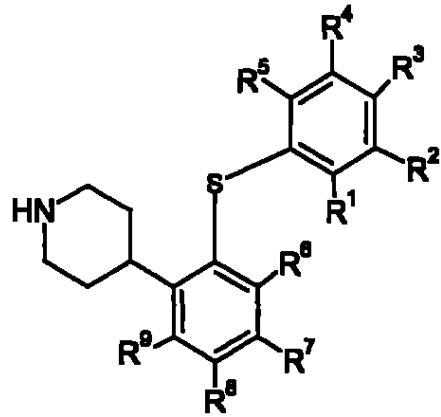
Cell lines expressing 10-20 pmol/mg protein human 5-HT_{2C}-vsv receptors (Euroscreen) were harvested in ice-cold 50 mM Tris pH 7.7 buffer containing 125 mM NaCl and stored at -80 ° C. On the day of the experiment cells were quickly
5 thawed and homogenized in 50 mM Tris pH 7.7 using an Ultra-Thurax. Aliquots consisting of 6-30 µg protein, [³H]Mesulergine (1 nM) and testsubstance were incubated for 30 min at 37 °C. Total binding was determined using assay buffer (50 mM Tris pH 7.7) and non-specific binding was defined in the presence of 100 µM 5-HT. Bound and free [³H]Mesulergine was separated by vacuum filtration on GF/B
10 filters (pre-soaked in 0.1% PEI for ½ hour) and counted in a scintillation counter.

5-HT_{2C} receptor efficacy as determined by fluorometry.

This assay was carried out as described by Porter *et al. British Journal of Pharmacology* 1999, 128, 13 with the modifications described below. 2 days before
15 the experiment CHO cells expressing 10-20 pmol/mg protein human 5-HT_{2C}-vsv receptors (Euroscreen) were plated at a density sufficient to yield a mono-confluent layer on the day of the experiment. The cells were dye loaded (Ca²⁺-kit from Molecular Devices, and according to their instructions) at 37 °C in a 5% CO₂ incubator at 95% humidity. Lazer intensity was set to a suitable level to obtain basal
20 values of approximately 8000 RFUs. The variation in basal fluorescence was less than 10%. EC₅₀ values were assessed using increasing concentrations of test compound covering 3 decades. IC₅₀ values were assessed challenging the EC₅₀ of 5-HT with concentrations covering 3 decades of test substances. Ki values were calculated using Cheng-Prusoff equation.

Claims:

1. A compound represented by the general formula I



I

Wherein

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 are independently selected from hydrogen, halogen, cyano, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, hydroxy, hydroxy- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, or NR^xR^y wherein R^x and R^y are independently selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, cyano- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, or NR^xR^w - C_{1-6} -alk(en/yn)yl, wherein R^x and R^w are independently selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, or C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl; or R^x and R^y together with the nitrogen to which they are attached form a 3-7-membered ring which optionally contains one further heteroatom;

R^6, R^7, R^8, R^9 are independently selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, hydroxy, hydroxy- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, or NR^xR^y wherein R^x and R^y are independently selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, cyano- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, or NR^xR^w - C_{1-6} -alk(en/yn)yl, wherein R^x and R^w are independently selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl; or R^x and R^y together with the

nitrogen to which they are attached form a 3-7-membered ring which optionally contains one further heteroatom;

provided that at least one of R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , and R^9 is different from hydrogen; also provided that when R^3 is methyl, then at least one of R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 is different from hydrogen; or a salt thereof.

2. The compound of claim 1, wherein R^1 is selected from hydrogen, halogen, cyano, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfanyl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, or NR^xR^y wherein R^x and R^y are independently selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, cyano- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, or NR^zR^w - C_{1-6} -alk(en/yn)yl, wherein R^z and R^w are independently selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, or C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, provided that if one of R^x and R^y is NR^zR^w - C_{1-6} -alk(en/yn)yl then the other is selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, cyano- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, or C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl; or R^x and R^y together with the nitrogen to which they are attached form a 3-7-membered ring which optionally contains one further heteroatom; typically R^1 is selected from hydrogen, C_{1-6} -alkyl, or halogen.

3. The compound of any one of claims 1-2, wherein R^2 is selected from hydrogen, halogen, cyano, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfanyl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl; typically, R^2 is selected from hydrogen, C_{1-6} -alkoxy, halogen, or C_{1-6} -alkyl.

4. The compound of any one of claims 1-3, wherein R^3 is selected from hydrogen, halogen, cyano, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfanyl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl; typically, R^3 is selected from hydrogen, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, halogen, halo- C_{1-6} -alkyl, hydroxy- C_{1-6} -alkyl, NR^xR^y wherein R^x is hydrogen and R^y is C_{1-6} -alkyl, or C_{2-6} -alkenyl; more typically, R^3 is selected from hydrogen, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkoxy, or halogen.

98
98

5. The compound of any one of claims 1-4 wherein R^4 is selected from hydrogen, halogen, cyano, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)ylloxy, C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfanyl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl; typically, R^4 is selected from hydrogen, C_{1-6} -alkoxy, halogen, or C_{1-6} -alkyl

6. The compound of any one of claims 1-5 wherein R^5 is selected from hydrogen, halogen, cyano, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)ylloxy, C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfanyl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, or NR^xR^y wherein R^x and R^y are independently selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, cyano- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, or NR^xR^w - C_{1-6} -alk(en/yn)yl, wherein R^x and R^w are independently selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, or C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, provided that if one of R^x and R^y is NR^xR^w - C_{1-6} -alk(en/yn)yl then the other is selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, cyano- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, or C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl; or R^x and R^y together with the nitrogen to which they are attached form a 3-7-membered ring which optionally contains one further heteroatom; typically R^5 is selected from hydrogen, C_{1-6} -alkyl, or halogen.

7. The compound of any one of claims 1-6 wherein R^6 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl; typically R^6 is selected from hydrogen, or halogen.

8. The compound of any one of claims 1-7 wherein R^7 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl; typically R^7 is selected from hydrogen, or halogen.

9. The compound of any one of claims 1-8 wherein R^8 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)ylloxy, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, or NR^xR^y wherein R^x and R^y are independently selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, cyano- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, or NR^xR^w - C_{1-6} -alk(en/yn)yl, wherein R^x and R^w are independently selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, or C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, provided that if one of R^x and R^y is NR^xR^w - C_{1-6} -alk(en/yn)yl then the

other is selected from hydrogen, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, cyano-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, or C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl; or R² and R³ together with the nitrogen to which they are attached form a 3-7-membered ring which optionally contains one further heteroatom; typically R⁸ is selected from hydrogen, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkoxy, halo-C₁₋₆-alkyl, or halogen.

10. The compound of any one of claims 1-9 wherein R⁹ is selected from hydrogen, halogen, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl; typically, R⁹ is selected from hydrogen, or halogen.

11. The compound of any one of claims 1-10 wherein the compound of formula I has 1-4 substituents in the phenyl ring(s), selected from any one of R¹-R⁹, which are different from hydrogen, and the remaining substituents are hydrogen.

12. The compound of claim 1, said compound being
- 4-[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-piperidine
 - 4-[2-(4-Methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine
 - 4-[2-(2,4-Dimethyl-phenylsulfanyl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-piperidine
 - 4-[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine
 - 4-[2-(4-Methoxy-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine
 - 4-[2-(4-Methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine
 - 4-[2-(2,4-Dimethyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine
 - 4-[2-(4-Fluoro-2-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine
 - 4-[2-(4-Methoxy-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine
 - 4-[2-(4-Chloro-2-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine
 - 4-[2-(4-Chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine
 - 4-[2-(2,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine
 - 4-[2-(2-Chloro-4-methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine
 - 4-[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine
 - 4-[2-(4-Methoxy-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
 - 4-[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
 - 4-[2-(4-Methoxy-phenylsulfanyl)-3-fluoro-phenyl]-piperidine
 - 4-[2-(2,4-Dimethyl-phenylsulfanyl)-5-bromo-phenyl]-piperidine

- 4-[2-(4-Methyl-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Methyl-phenylsulfanyl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-piperidine
4-[2-(2,4-Dimethyl-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
5 4-[2-(4-Fluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Methyl-4-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(3-Methoxy-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2-Chloro-4-methyl-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
10 4-[2-(2-Chloro-4-methoxy-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2-Fluoro-4-methyl-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2-Chloro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
15 4-[2-(2,4-Difluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2,4-Dimethyl-phenylsulfanyl)-3-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(Phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Bromo-2-fluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
20 4-[2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2-Fluoro-4-methoxy-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2-Methyl-4-methoxy-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2-Methyl-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2-Fluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
25 4-[2-(4-Trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-
4-[2-(2-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Methoxy-2-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine
4-[2-(2,4-Difluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine
4-[2-(2,3-Dimethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine
30 4-[2-(3,4-Dimethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine
4-[2-(2-Chloro-4-methoxy-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine
4-[2-(2-Chloro-4-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine
4-[2-(2-Fluoro-4-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine

101

101

- 4-[2-(4-Fluoro-3-methoxy-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine
4-[2-(3-Fluoro-2-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine
4-[2-(3-Fluoro-4-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine
4-[2-(5-Chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine
5 4-[2-(2-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine
4-[2-(3-Methoxy-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine
4-[2-(3-Chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine
4-[2-(2,4-Difluoro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-piperidine
10 4-[2-(4-Methyl-phenylsulfanyl)-5-methoxy-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Fluoro-phenylsulfanyl)-5-methoxy-phenyl]-piperidine
4-[2-(2-Methyl-4-methoxy-phenylsulfanyl)-5-methoxy-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Fluoro-2-methyl-phenylsulfanyl)-5-methoxy-phenyl]-piperidine
4-[2-(3-Methoxy-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
15 4-[2-(2-Methyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(3-Methyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Methoxy-2-methyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2-Methoxy-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Fluoro-2-Methyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
20 4-[2-(3-Fluoro-4-methyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2,3-Dimethyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(3-Fluoro-2-methyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
25 4-[2-(2-Fluoro-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Fluoro-3-methoxy-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2-Chloro-4-methyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
30 4-[2-(3-Chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Methyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Chloro-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(3,4-Dimethyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine

- 4-[2-(2-Fluoro-4-methyl-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2-Fluoro-4-methoxy-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2,4-Difluoro-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
5 4-[2-(2-Chloro-4-methoxy-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Methoxy-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Fluoro-phenylsulfanyl)-6-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2,3-Dichloro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2-Methoxy-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
10 4-[2-(4-Trifluoromethoxy-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Fluoro-2-methyl-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(3-Methyl-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Chloro-2-methyl-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
15 4-[2-(2,3-Dimethyl-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Fluoro-3-methoxy-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2-Methyl-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2-Chloro-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine
20 4-[2-(4-Fluoro-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(3,4-Dimethyl-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2-Chloro-4-Methyl-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2-Fluoro-4-methyl-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(5-Chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine
25 4-[2-(2-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(2,3-Dimethyl-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(3-Fluoro-2-methyl-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Methoxy-2-methyl-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(3-Fluoro-4-methyl-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine
30 4-[2-(4-Fluoro-2-methyl-phenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-piperidine
4-[2-(4-Hydroxymethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-piperidine
4-[2-(2-Fluoro-4-methyl-amine-phenylsulfanyl)-5-fluorophenyl]-piperidine
4-[2-(2-Fluoro-4-vinyl-phenylsulfanyl)-5-fluorophenyl]-piperidine,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

13. A pharmaceutical composition comprising a compound of any one of claims 1-12 or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof and at least one
5 pharmaceutically acceptable carrier or diluent.

14. The use of a compound of any one of claims 1 to 12 or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof for the preparation of a medicament for the treatment of affective disorders, such as depression, anxiety disorders including
10 general anxiety disorder, social anxiety disorder, post traumatic stress disorder, obsessive compulsive disorder, panic disorder, panic attacks, specific phobias, social phobia and agoraphobia.

15. A method for the treatment of an affective disorder, such as depression, anxiety disorders including general anxiety disorder, social anxiety disorder, post
15 traumatic stress disorder, obsessive compulsive disorder, panic disorder, panic attacks, specific phobias, social phobia and agoraphobia in a living animal body, including a human, comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 1- 12 or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

20

16. A compound of any one of claims 1-12 for use as a medicament.

**Derivados de 4-(2-Fenilsulfanil-fenil)-piperidina como
inhibidores de recaptación de serotonina**

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

Fundamento de la invención

Los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (denominados de aquí en adelante SSRIs) se han convertido en productos terapéuticos de primera elección en el tratamiento de la depresión, ciertas formas de ansiedad y fobias sociales, ya que son efectivos, bien tolerados y presentan un favorable perfil de seguridad comparado con los antidepresivos tricíclicos clásicos.

Sin embargo, estudios clínicos realizados sobre la depresión indican que la falta de sensibilidad a los SSRIs es sustancial, de hasta un 30%. Otro factor, con frecuencia negado, en el tratamiento con antidepresivos, es el cumplimiento, que tiene un efecto bastante profundo en la motivación del paciente por continuar el tratamiento farmacológico.

En primera instancia, existe la demora en el efecto terapéutico de los SSRIs. En ocasiones, los síntomas incluso empeoran durante las primeras semanas de tratamiento. En segunda instancia, la disfunción sexual es un efecto colateral común de todos los SSRIs. Sin citar estos problemas, es improbable que ocurra progreso real en el tratamiento farmacológico de la depresión y la ansiedad.

Para superar el problema de la falta de sensibilidad, los psiquiatras con frecuencias recurren al uso de estrategias de escalación. La escalación del tratamiento con antidepresivos puede lograrse a través de la administración concomitante de estabilizadores del estado de ánimo como carbonato de litio o triyodotironina, o con el uso de electroshock.

372 D.P.G.

El efecto de la administración combinada de un compuesto que inhibe la recaptación de serotonina y un antagonista del receptor 5-HT_{1A} se ha evaluado 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 de 5-HT inducida por los inhibidores de recaptación de serotonina y por consiguiente producirían una propulsión inmediata de la transmisión de 5-HT y un rápido inicio de la acción terapéutica.

Se han presentado varias solicitudes de patentes, que cubren el uso de una combinación de un antagonista de 5-HT_{1A} y un inhibidor de recaptación de serotonina para el tratamiento de la depresión (ver, por ej. EP-A2-687472 y EP-A2-714663).

Otro método para aumentar el 5-HT terminal sería a través del bloqueo del auto-receptor de 5-HT_{1B}. Los experimentos de micro diálisis en ratas han demostrado por cierto que el aumento en el 5-HT del hipocampo producido por el citalopram se potencia con el uso de GMC 2-29, un antagonista de 5-HT_{1B} experimental.

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

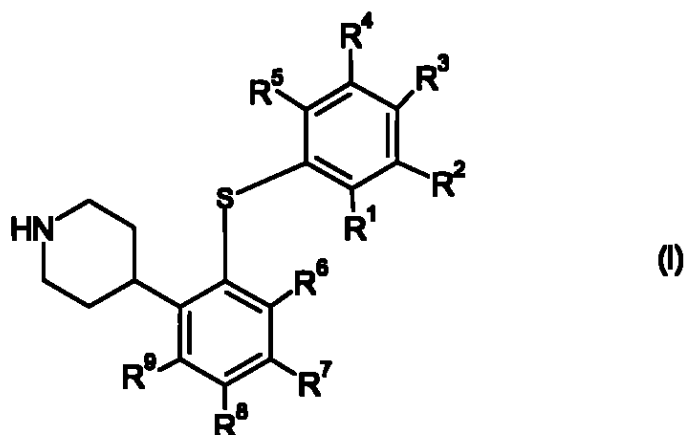
Se ha encontrado previamente que la combinación de un inhibidor de recaptación de serotonina con un compuesto que tiene efecto como antagonista de 5-HT_{2C} o agonístico inverso (compuestos que tienen una eficacia negativa en el receptor de 5-HT_{2C}) provee un aumento considerable en el nivel de 5-HT en áreas terminales, según la medición realizada en los experimentos con micro diálisis (WO 01/41701). Esto implicaría un inicio más rápido del efecto antidepresivo en la clínica y una escalación o potenciación del efecto terapéutico del inhibidor de recaptación de serotonina (SRI).

La presente invención provee compuestos que son inhibidores de recaptación de serotonina para el tratamiento de trastornos afectivos, como depresión, trastornos de la ansiedad incluyendo trastorno de ansiedad general, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés pos-traumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno del pánico, ataques de pánico, fobias específicas, fobia social y agorafobia. Algunos de los compuestos tienen, también, efecto combinado de inhibición de la recaptación de serotonina y modulación del receptor

de 5-HT_{2C}, que de acuerdo con la WO01/41701 implicaría un inicio más rápido de la actividad del antidepresivo.

Breve Descripción de la invención

La presente invención provee compuestos de fórmula general I



en los cuales R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, y R⁹ son como se los define más adelante.

La invención provee un compuesto de acuerdo con lo anterior para usar como medicamento.

La invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con lo anterior o una de sus sales de adición con ácido aceptables desde el punto de vista farmacéutico y por lo menos un vehículo o diluyente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

La invención provee el uso de un compuesto de acuerdo con lo anterior o una de sus sales de adición con ácido aceptables desde el punto de vista farmacéutico para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos afectivos, como depresión, trastornos de la ansiedad incluyendo trastorno de ansiedad general, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés pos-traumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno del pánico, ataques de pánico, fobias específicas, fobia social y agorafobia.

La invención provee un método para el tratamiento de un trastorno afectivo, como depresión, trastornos de la ansiedad incluyendo trastorno de ansiedad general, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés pos-traumático, trastorno

obsesivo compulsivo, trastorno del pánico, ataques de pánico, fobias específicas, fobia social y agorafobia en el cuerpo de un animal vivo, incluyendo un humano, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con lo anterior o una de sus sales de adición con ácido aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

Definición de los Sustituyentes

Halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo.

La expresión alq(uen/uin)ilo C₁₋₆ se refiere a un alquilo C₁₋₆, un grupo alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆.

El término alquilo C₁₋₆ se refiere a un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene desde uno hasta seis átomos de carbono inclusive, incluyendo, sin carácter limitativo, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo y 2-metil-1-propilo.

De un modo similar, alquenilo C₂₋₆ y alquinilo C₂₋₆, respectivamente, designan aquellos grupos que tienen desde dos hasta seis átomos de carbono, que incluyen un enlace doble y un enlace triple respectivamente, incluyendo, sin carácter limitativo, etenilo, propenilo, butenilo, etinilo, propinilo y butinilo.

Los términos alq(uen/uin)iloxi C₁₋₆, alq(uen/uin)ilsulfanilo C₁₋₆, hidroxialq(uen/uin)ilo C₁₋₆, halo-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, ciano-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, NR²R^w-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, alq(uen/uin)iloxi C₁₋₆-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆ y halo-alq(uen/uin)iloxi C₁₋₆ designan dichos grupos en los cuales el alq(uen/uin)ilo C₁₋₆ son como se los definió con anterioridad. Halo significa halógeno.

NR²R^w-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆ designan el grupo



El término cicloalquilo C₃₋₆ designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene tres a ocho átomos C, incluyendo, sin carácter limitativo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

El término cicloalquenilo C₃₋₆ designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene tres a ocho átomos C y incluyendo un enlace doble.

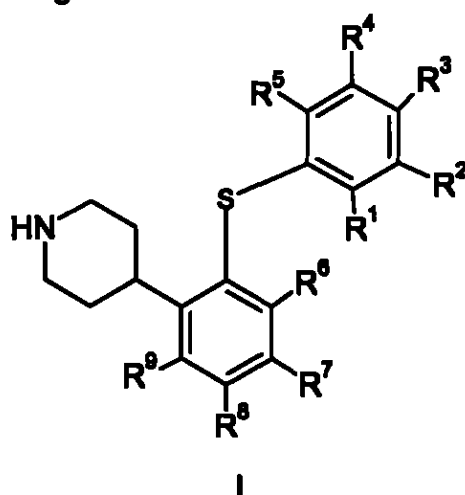
En el término cicloalq(uen)il C₃₋₈-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, cicloalq(uen)ilo C₃₋₈ y alq(uen/uin)ilo C₁₋₆ son como se los definió con anterioridad.

El término anillo de 3-7 miembros que contiene en forma opcional un heteroátomo adicional, como N, O, o S, según se utiliza aquí se refiere a sistemas anulares 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 en forma adicional con un grupo seleccionado de un alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, hidroxil, hidroxil-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, alq(uen/uin)iloxi C₁₋₆-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆.

Descripción de la invención

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

Conforme a lo anterior la presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula general I



en la que

R¹, R², R³, R⁴, R⁵ se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, halógeno, ciano, alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, alq(uen/uin)iloxi C₁₋₆, alq(uen/uin)il C₁₋₆ sulfanilo, hidroxil, hidroxil-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, halo-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, halo-alq(uen/uin)iloxi C₁₋₆, o NR^xR^y en los cuales R^x y R^y se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, ciano-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, cicloalq(uen)ilo C₃₋₈, cicloalq(uen)il C₃₋₈-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, o NR^zR^w-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, en los cuales R^z y R^w se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, alq(uen/uin)ilo C₁₋₆,

cicloalq(uen)ilo C₃₋₈, cicloalq(uen)il C₃₋₈-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆; o R^x y R^y junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 3-7 miembros que contiene, en forma opcional, un heteroátomo adicional;

R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, halógeno, alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, alq(uen/uin)iloxi C₁₋₆, alq(uen/uin)il C₁₋₆ sulfanilo, hidroxi, hidroxi-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, halo-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, halo-alq(uen/uin)iloxi C₁₋₆, o NR^xR^y en los cuales R^x y R^y se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, ciano-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, cicloalq(uen)ilo C₃₋₈, cicloalq(uen)il C₃₋₈-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, o NR^zR^w-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, en los cuales R^z y R^w se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, cicloalq(uen)ilo C₃₋₈, cicloalq(uen)il C₃₋₈-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆; o R^x y R^y junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 3-7 miembros que contiene, en forma opcional, un heteroátomo adicional;

siempre que por lo menos uno de R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, y R⁹ sea distinto de hidrógeno; además, siempre que cuando R³ es metilo, entonces por lo menos uno de R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ sea distinto de hidrógeno; o una de sus sales.

En una realización del compuesto de formula I, R¹ se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, alq(uen/uin)iloxi C₁₋₆, alq(uen/uin)il C₁₋₆ sulfanilo, halo-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, o NR^xR^y en los cuales R^x y R^y se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, ciano-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, cicloalq(uen)ilo C₃₋₈, cicloalq(uen)il C₃₋₈-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, o NR^zR^w-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, en los cuales R^z y R^w se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, cicloalq(uen)ilo C₃₋₈, o cicloalq(uen)il C₃₋₈-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, siempre que si uno de R^x y R^y es NR^zR^w-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆ entonces el otro se selecciona de hidrógeno, alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, ciano-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, cicloalq(uen)ilo C₃₋₈, o cicloalq(uen)il C₃₋₈-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆; o R^x y R^y junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 3-7 miembros que contiene, en forma opcional, un heteroátomo adicional. En una realización adicional del compuesto de formula I R¹ se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, alq(uen/uin)iloxi C₁₋₆, alq(uen/uin)il

C_{1-6} sulfanilo, halo- $alq(uen/uin)ilo C_{1-6}$. En una realización adicional R^1 es NR^xR^y en los cuales R^x y R^y se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, $alq(uen/uin)ilo C_{1-6}$, ciano- $alq(uen/uin)ilo C_{1-6}$, cicloalq(uen)ilo C_{3-6} , cicloalq(uen)il C_{3-6} - $alq(uen/uin)ilo C_{1-6}$, como hidrógeno, cianometilo, $alq(uen/uin)ilo C_{1-6}$. En una realización adicional R^1 es NR^xR^y en los cuales R^x es NR^zR^w - $alq(uen/uin)ilo C_{1-6}$, en los cuales R^z y R^w se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, $alq(uen/uin)ilo C_{1-6}$, cicloalq(uen)ilo C_{3-6} , o cicloalq(uen)il C_{3-6} - $alq(uen/uin)ilo C_{1-6}$, y R^y se selecciona de hidrógeno, $alq(uen/uin)ilo C_{1-6}$, ciano- $alq(uen/uin)ilo C_{1-6}$, cicloalq(uen)ilo C_{3-6} , o cicloalq(uen)il C_{3-6} - $alq(uen/uin)ilo C_{1-6}$. En una realización adicional R^1 es NR^xR^y en los cuales R^x y R^y junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 3-7 miembros que contiene, en forma opcional, un heteroátomo adicional, como 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 1-piperazinilo, 1-homopiperazinilo, 1-imidazolilo, 1-pirrolidinilo, 1-azetidinilo, 1-pimolilo o pirazolilo, sustituidos en forma opcional con uno o más seleccionados de un $alq(uen/uin)ilo C_{1-6}$, hidroxilo, hidroxilo- $alq(uen/uin)ilo C_{1-6}$, $alq(uen/uin)iloxi C_{1-6}$ - $alq(uen/uin)ilo C_{1-6}$, por ej., uno o dos seleccionados de hidroxilo, hidroxilo-alquilo C_{1-6} , alquiloalquilo C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , en particular uno o dos seleccionados de hidroxilo, metoxi-metilo, metilo. Normalmente, R^1 se selecciona de hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo C_{1-6} ; alquiloalquilo C_{1-6} ; alquilsulfanilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} ; NR^xR^y en los cuales R^x y R^y se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cianometilo; NR^xR^y en los cuales R^y se selecciona de hidrógeno, o alquilo C_{1-6} , y R^x es NR^zR^w - $alq(uen/uin)ilo C_{1-6}$ en los cuales R^z y R^w se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, o alquilo C_{1-6} ; 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 1-piperazinilo, 1-homopiperazinilo, 1-imidazolilo, 1-pirrolidinilo, 1-azetidinilo, 1-pirrolilo o pirazolilo, sustituidos en forma opcional con uno o dos seleccionados de hidroxilo, hidroxilo-alquilo C_{1-6} , alquiloalquilo C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , en particular, uno o dos seleccionados de hidroxilo, metoxi-metilo, metilo. Para ilustrar en forma adicional sin limitar la invención una realización de R^1 es hidrógeno; otra realización de R^1 es alquilo C_{1-6} , como metilo; una realización de R^1 es halógeno, como flúor, o cloro.

En una realización adicional del compuesto de formula I, R^2 se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , alq(uen/uin)iloxi C_{1-6} , alq(uen/uin)il C_{1-6} sulfanilo, halo-alq(uen/uin)ilo C_{1-6} . Normalmente, R^2 se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sulfanilo, halo-alquilo C_{1-6} . Para ilustrar en forma adicional sin limitar la invención una realización de R^2 es hidrógeno; otra realización de R^2 es alcoxi C_{1-6} , como metoxi; una realización de R^2 es halógeno, como flúor, o cloro; una realización de R^2 es alquilo C_{1-6} , como metilo.

En una realización adicional del compuesto de formula I, R^3 se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , alq(uen/uin)iloxi C_{1-6} , alq(uen/uin)il C_{1-6} sulfanilo, halo-alq(uen/uin)ilo C_{1-6} . Normalmente, R^3 se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sulfanilo, halo-alquilo C_{1-6} . Para ilustrar en forma adicional sin limitar la invención una realización de R^3 es hidrógeno; otra realización de R^3 es alquilo C_{1-6} , como metilo; una realización de R^3 es alcoxi C_{1-6} , como metoxi; una realización de R^3 es halógeno, como bromo, cloro, o flúor; una realización de R^3 es halo-alquilo C_{1-6} , como CF_3 ; una realización de R^3 es hidroxialquilo C_{1-6} , como hidroximetilo; una realización de R^3 es NR^xR^y en los cuales R^x es hidrógeno y R^y es alquilo C_{1-6} , como metilamino; una realización de R^3 es alqueno C_{2-6} , como etenilo.

En una realización adicional del compuesto de formula I, R^4 se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , alq(uen/uin)iloxi C_{1-6} , alq(uen/uin)il C_{1-6} sulfanilo, halo-alq(uen/uin)ilo C_{1-6} . Normalmente, R^4 se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} sulfanilo, halo-alquilo C_{1-6} . Para ilustrar en forma adicional sin limitar la invención una realización de R^4 es hidrógeno; otra realización de R^4 es alcoxi C_{1-6} , como metoxi; una realización de R^4 es halógeno, como flúor, o cloro; una realización de R^4 es alquilo C_{1-6} , como metilo.

En una realización adicional del compuesto de formula I, R^5 se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , alq(uen/uin)iloxi C_{1-6} , alq(uen/uin)il C_{1-6} sulfanilo, halo-alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , o NR^xR^y en los cuales R^x y R^y se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , ciano-

alq(uen/uin)ilo C₁₋₈, cicloalq(uen)ilo C₃₋₈, cicloalq(uen)il C₃₋₈-alq(uen/uin)ilo C₁₋₈, o NR^zR^w-alq(uen/uin)ilo C₁₋₈, en los cuales R^z y R^w se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, alq(uen/uin)ilo C₁₋₈, cicloalq(uen)ilo C₃₋₈, o cicloalq(uen)il C₃₋₈-alq(uen/uin)ilo C₁₋₈, siempre que si uno de R^x y R^y es NR^zR^w-alq(uen/uin)ilo C₁₋₈ entonces el otro se selecciona de hidrógeno, alq(uen/uin)ilo C₁₋₈, ciano-alq(uen/uin)ilo C₁₋₈, cicloalq(uen)ilo C₃₋₈, o cicloalq(uen)il C₃₋₈-alq(uen/uin)ilo C₁₋₈; o R^x y R^y junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 3-7 miembros que contiene, en forma opcional, un heteroátomo adicional. En una realización adicional del compuesto de fórmula I R⁵ se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alq(uen/uin)ilo C₁₋₈, alq(uen/uin)iloxi C₁₋₈, alq(uen/uin)il C₁₋₈ sulfanilo, halo-alq(uen/uin)ilo C₁₋₈. En una realización adicional R⁵ es NR^xR^y en los cuales R^x y R^y se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, alq(uen/uin)ilo C₁₋₈, ciano-alq(uen/uin)ilo C₁₋₈, cicloalq(uen)ilo C₃₋₈, cicloalq(uen)il C₃₋₈-alq(uen/uin)ilo C₁₋₈, como hidrógeno, cianometilo, alq(uen/uin)ilo C₁₋₈. En una realización adicional R⁵ es NR^xR^y en los cuales R^x es NR^zR^w-alq(uen/uin)ilo C₁₋₈, en los cuales R^z y R^w se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, alq(uen/uin)ilo C₁₋₈, cicloalq(uen)ilo C₃₋₈, o cicloalq(uen)il C₃₋₈-alq(uen/uin)ilo C₁₋₈, y R^y se selecciona de hidrógeno, alq(uen/uin)ilo C₁₋₈, ciano-alq(uen/uin)ilo C₁₋₈, cicloalq(uen)ilo C₃₋₈, o cicloalq(uen)il C₃₋₈-alq(uen/uin)ilo C₁₋₈. En una realización adicional R⁵ es NR^xR^y en los cuales R^x y R^y junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 3-7 miembros que contiene, en forma opcional, un heteroátomo adicional, como 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 1-piperazinilo, 1-homopiperazinilo, 1-imidazolilo, 1-pirrolidinilo, 1-azetidinilo, 1-pirrolilo o pirazolilo, sustituidos en forma opcional con uno o más seleccionados de un alq(uen/uin)ilo C₁₋₈, hidroxilo, hidroxilo-alq(uen/uin)ilo C₁₋₈, alq(uen/uin)iloxi C₁₋₈-alq(uen/uin)ilo C₁₋₈, por ej. uno o dos seleccionados de hidroxilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₈, alquiloaloxi C₁₋₈-alquilo C₁₋₈, alquilo C₁₋₈, en particular, uno o dos seleccionados de hidroxilo, metoxi-metilo, metilo. Normalmente, R⁵ se selecciona de hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo C₁₋₈; alquiloaloxi C₁₋₈; alquilsulfanilo C₁₋₈; haloalquilo C₁₋₈; NR^xR^y en los cuales R^x y R^y se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, alquilo C₁₋₈, cianometilo; NR^xR^y en los cuales R^y se selecciona de hidrógeno, o

alquilo C₁₋₆, y R^x es NR^zR^w-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆ en los cuales R^z y R^w se seleccionan en forma independiente 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, sustituidos en forma opcional con uno o dos seleccionados de hidroxilo, hidroxilo-alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆, en particular, uno o dos seleccionados de hidroxilo, metoxi-metilo, metilo. Para ilustrar en forma adicional sin limitar la invención una realización de R⁵ es hidrógeno; otra realización de R⁵ es alquilo C₁₋₆, como metilo; una realización de R⁵ es halógeno, como cloro, o flúor.

En una realización adicional del compuesto de formula I, R⁶ se selecciona de hidrógeno, halógeno, alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, halo-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆. Normalmente, R⁶ se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆. Para ilustrar en forma adicional sin limitar la invención una realización de R⁶ es hidrógeno; otra realización de R⁶ es halógeno, como flúor.

En una realización adicional del compuesto de formula I, R⁷ se selecciona de hidrógeno, halógeno, alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, halo-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆. Normalmente, R⁷ se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆. Para ilustrar en forma adicional sin limitar la invención una realización de R⁷ es hidrógeno; otra realización de R⁷ es halógeno, como flúor.

En una realización adicional del compuesto de formula I, R⁸ se selecciona de hidrógeno, halógeno, alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, halo-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, o NR^xR^y en los cuales R^x y R^y se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, ciano-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, cicloalq(uen)ilo C₃₋₆, cicloalq(uen)il C₃₋₆-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, o NR^zR^w-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, en los cuales R^z y R^w se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, cicloalq(uen)ilo C₃₋₆, o cicloalq(uen)il C₃₋₆-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, siempre que si uno de R^x y R^y es NR^zR^w-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆ entonces el otro se selecciona de hidrógeno, alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, ciano-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, cicloalq(uen)ilo C₃₋₆, o cicloalq(uen)il C₃₋₆-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆; o R^x y R^y junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 3-7 miembros que contiene, en forma opcional, un heteroátomo adicional. En una realización adicional del compuesto de formula

I, R^8 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , halo-alq(uen/uin)ilo C_{1-6} . En una realización adicional, R^8 es NR^xR^y en los cuales R^x y R^y se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , ciano-alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , cicloalq(uen)ilo C_{3-6} , cicloalq(uen)il C_{3-6} -alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , como hidrógeno, cianometilo, alq(uen/uin)ilo C_{1-6} . En una realización adicional, R^8 es NR^xR^y en los cuales R^x es NR^zR^w -alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , en los cuales R^z y R^w se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , cicloalq(uen)ilo C_{3-6} , o cicloalq(uen)il C_{3-6} -alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , y R^y se selecciona de hidrógeno, alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , ciano-alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , cicloalq(uen)ilo C_{3-6} , o cicloalq(uen)il C_{3-6} -alq(uen/uin)ilo C_{1-6} . En una realización adicional, R^8 es NR^xR^y en los cuales R^x y R^y junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 3-7 miembros que contiene, en forma opcional, un heteroátomo adicional, como 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 1-piperazinilo, 1-homopiperazinilo, 1-imidazolilo, 1-pirrolidinilo, 1-azetidinilo, 1-pirrolilo o pirazolilo, sustituidos en forma opcional con uno o más seleccionados de un alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , hidroxilo, hidroxil-alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , alq(uen/uin)iloxi C_{1-6} -alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , por ej. uno o dos seleccionados de hidroxilo, hidroxil-alquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , en particular, uno o dos seleccionados de hidroxilo, metoxi-metilo, metilo. Normalmente, R^8 se selecciona de hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} ; alquilsulfanilo C_{1-6} ; haloalquilo C_{1-6} ; NR^xR^y en los cuales R^x y R^y se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , cianometilo; NR^xR^y en los cuales R^y se selecciona de hidrógeno, o alquilo C_{1-6} , y R^x es NR^zR^w -alq(uen/uin)ilo C_{1-6} en los cuales R^z y R^w se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, o alquilo C_{1-6} ; 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 1-piperazinilo, 1-homopiperazinilo, 1-imidazolilo, 1-pirrolidinilo, 1-azetidinilo, 1-pirrolilo o pirazolilo, sustituidos en forma opcional con uno o dos seleccionados de hidroxilo, hidroxil-alquilo C_{1-6} , alquiloxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , en particular, uno o dos seleccionados de hidroxilo, metoxi-metilo, metilo. Para ilustrar en forma adicional sin limitar la invención una realización de R^8 es hidrógeno; otra realización de R^8 es halógeno, como flúor, o bromo; una realización de R^8 es alquilo C_{1-6} , como metilo;

otra realización de R^8 es alquiloxi C_{1-6} , como metoxi; una realización de R^8 es halo-alquilo C_{1-6} , como CF_3 .

En una realización adicional del compuesto de fórmula I, R^9 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , halo-alq(uen/uin)ilo C_{1-6} . Normalmente, R^9 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} . Para ilustrar en forma adicional sin limitar la invención una realización de R^9 es hidrógeno; otra realización de R^9 es halógeno, como flúor.

Normalmente, el compuesto de fórmula I tiene, por lo menos, un sustituyente en el(los) anillo(s) de fenilo, seleccionado de cualquiera de R^1-R^9 , que sea distinto de hidrógeno, como 1, 2, 3, o 4 sustituyentes en el(los) anillo(s) de fenilo, seleccionados de cualquiera de R^1-R^9 , que sea/sean diferentes de hidrógeno, y los sustituyentes restantes son hidrógeno. Por consiguiente, en una realización adicional 1 sustituyente seleccionado de cualquiera de R^1-R^9 , que sea distinto de hidrógeno, está presente en cualesquiera de los dos anillos de fenilo, como 1 sustituyente seleccionado de R^1-R^5 , o el sustituyente se selecciona de R^6-R^9 . En una realización adicional, 2 sustituyentes seleccionados de R^1-R^9 , que son diferentes de hidrógeno, están presentes en cualesquiera de los dos anillos de fenilo, como 1 sustituyente seleccionado de R^1-R^5 , y el otro seleccionado de R^6-R^9 , o ambos sustituyentes se seleccionan de R^1-R^5 . En una realización adicional, 3 sustituyentes seleccionados de R^1-R^9 , que son diferentes de hidrógeno, están presentes en cualesquiera de los dos anillos de fenilo, como 2 sustituyentes seleccionados de R^1-R^5 , y el último sustituyente se selecciona de R^6-R^9 . En cada realización, como se mencionó, los sustituyentes restantes son hidrógeno. Para ilustrar esto en forma adicional sin limitar la invención, a continuación se definen algunas realizaciones típicas.

Por consiguiente, en una realización adicional del compuesto de fórmula I está presente un sustituyente que es R^2 como se definió con anterioridad, excepto hidrógeno. En una realización adicional del compuesto de fórmula I, está presente un sustituyente que es R^3 como se definió con anterioridad, excepto hidrógeno. En una realización adicional del compuesto de fórmula I, están presentes dos sustituyentes que son R^3 y R^6 , en los cuales R^3 y R^6 son como se los definió con

anterioridad, excepto hidrógeno. En una realización adicional del compuesto de formula I, están presentes dos sustituyentes que son R^3 y R^6 , en los cuales R^3 y R^6 son como se los definió con anterioridad, excepto hidrógeno. En una realización adicional del compuesto de formula I, están presentes dos sustituyentes que son R^3 y R^7 , en los cuales R^3 y R^7 son como se los definió con anterioridad, excepto hidrógeno. En una realización adicional del compuesto de formula I, están presentes dos sustituyentes que son R^1 y R^3 , en los cuales R^1 y R^3 son como se los definió con anterioridad, excepto hidrógeno. En una realización adicional del compuesto de formula I, están presentes dos sustituyentes que son R^2 y R^3 , en los cuales R^2 y R^3 son como se los definió con anterioridad, excepto hidrógeno. En una realización adicional del compuesto de formula I, están presentes tres sustituyentes que son R^1 , R^3 y R^6 , en los cuales R^1 , R^3 y R^6 son como se los definió con anterioridad, excepto hidrógeno. En cada realización, como se mencionó con anterioridad los sustituyentes restantes son hidrógeno.

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

- 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
- 4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
- 4-[2-(4-Cloro-2-metil-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina
- 4-[2-(4-Cloro-2-fluoro-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina
- 4-[2-(2,4-Dicloro-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina
- 4-[2-(2-Cloro-4-metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina
- 4-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina
- 4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina

4-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-3-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2,4-Dimetil-fenilsulfanil)-5-bromo-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Metil-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Metil-fenilsulfanil)-5-trifluorometil-fenil]-piperidina
4-[2-(2,4-Dimetil-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Fluoro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Metil-4-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(3-Metoxi-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Cloro-4-metil-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Cloro-4-metoxi-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Cloro-2-fluoro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Fluoro-4-metil-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Cloro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2,4-Dicloro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2,4-Difluoro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2,4-Dimetil-fenilsulfanil)-3-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(Fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Bromo-2-fluoro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(3-Cloro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(3-Fluoro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Fluoro-4-metoxi-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Metil-4-metoxi-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Metil-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Fluoro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Trifluorometil-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Metoxi-2-metil-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina
4-[2-(2,4-Difluoro-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina

4-[2-(2,3-Dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina
4-[2-(3,4-Dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Cloro-4-metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Cloro-4-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Fluoro-4-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Fluoro-3-metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
4-[2-(3-Fluoro-2-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
4-[2-(3-Fluoro-4-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
4-[2-(3-Metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Cloro-2-fluoro-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
4-[2-(3-Cloro-2-fluoro-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
4-[2-(2,4-Difluoro-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Metil-fenilsulfanil)-5-metoxi-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Fluoro-fenilsulfanil)-5-metoxi-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Metil-4-metoxi-fenilsulfanil)-5-metoxi-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Fluoro-2-metil-fenilsulfanil)-5-metoxi-fenil]-piperidina
4-[2-(3-Metoxi-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Metil-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(3-Metil-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Metoxi-2-metil-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Metoxi-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Fluoro-2-Metil-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(3-Fluoro-4-metil-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2,3-Dimetil-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(3-Fluoro-2-metil-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(3-Cloro-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(3-Fluoro-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Fluoro-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Fluoro-3-metoxi-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina

4-[2-(2-Cloro-4-metil-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Cloro-2-fluoro-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Trifluorometil-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(3-Cloro-2-fluoro-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Metil-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(3,4-Dimetil-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Fluoro-4-metil-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2,4-Dicloro-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Fluoro-4-metoxi-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2,4-Difluoro-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Cloro-4-metoxi-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Fluoro-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2,3-Dicloro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Metoxi-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Trifluorometoxi-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Fluoro-2-metil-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Trifluorometil-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(3-Metil-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Cloro-2-metil-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2,3-Dimetil-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Fluoro-3-metoxi-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Metil-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Cloro-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Fluoro-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(3,4-Dimetil-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Cloro-4-Metil-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Fluoro-4-metil-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidina

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

4-[2-(2,3-Dimetil-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidina

4-[2-(3-Fluoro-2-metil-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidina

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

4-[2-(3-Fluoro-4-metil-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidina

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

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

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

4-[2-(2-Fluoro-4-vinil-fenilsulfanil)-5-fluorofenil]-piperidina,

o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Cada uno de estos compuestos se considera una realización específica y puede ser sujeto de reivindicaciones individuales.

Como se mencionó con anterioridad, los presentes compuestos de fórmula I son inhibidores de recaptación de serotonina. Algunos de los compuestos evaluados han demostrado, además, buena afinidad por el receptor de 5HT_{2C}, normalmente $K_i < 75$ nM según lo medido en la prueba descrita en la sección de ejemplos, y dichos compuestos se consideran como aspectos adicionales de la invención. Conforme a lo anterior, en un aspecto adicional la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una de sus sales, en los cuales R³ se selecciona de alcoxi C₁₋₆ (como metoxi), halógeno (como Cl), o haloalquilo C₁₋₆ (como CF₃), y R¹, R², y R⁴-R⁹ son todos hidrógeno. Incluso, en un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una de sus sales, en los cuales R¹ se selecciona de halógeno (como Cl o F), y R³ se selecciona de halógeno (como F), y R², y R⁴-R⁹ son todos hidrógeno. Incluso, en un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una de sus sales, en los cuales R¹ se selecciona de halógeno (como Cl), y R⁷ se selecciona de halógeno (como F), y R²-R⁶ y R⁸-R⁹ son todos hidrógeno. Incluso, en un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una de sus sales, en los cuales R³ se selecciona de halógeno (como F), y R⁷ se selecciona de halógeno (como F), y R¹-R², R⁴-R⁶ y R⁸-R⁹ son todos hidrógeno. Incluso, en un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un

compuesto de fórmula I o una de sus sales, en los cuales R^1 se selecciona de halógeno (como F), y R^9 se selecciona de halógeno (como F), y R^2 - R^8 , son todos hidrógeno. Incluso, en un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una de sus sales, en los cuales R^2 se selecciona de halógeno (como Cl o F), y R^9 se selecciona de halógeno (como F), y R^1 y R^3 - R^8 , son todos hidrógeno. Incluso, en un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una de sus sales, en los cuales R^3 se selecciona de alquilo C_{1-8} (como metilo), alcoxi C_{1-8} (como metoxi), o halógeno (como Cl o F), y R^9 se selecciona de halógeno (como F), y R^1 , R^2 , y R^4 - R^8 , son todos hidrógeno. Incluso, en un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una de sus sales, en los cuales R^3 se selecciona de alcoxi C_{1-8} (como metoxi), y R^9 se selecciona de halógeno (como F), y R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , y R^7 - R^8 son todos hidrógeno. Incluso, en un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una de sus sales, en los cuales R^3 se selecciona de alquilo C_{1-8} (como metilo), alcoxi C_{1-8} (como metoxi), o halógeno (como Cl), y R^7 se selecciona de halógeno (como F), y R^1 , R^2 , R^4 - R^6 , y R^8 - R^9 son todos hidrógeno. Incluso, en un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una de sus sales, en los cuales R^3 se selecciona de alquilo C_{1-8} (como metilo), alcoxi C_{1-8} (como metoxi), o halógeno (como F o Cl), y R^8 se selecciona de alquilo C_{1-8} (como metilo), alcoxi C_{1-8} (como metoxi), o halógeno (como F), y R^1 , R^2 , R^4 - R^7 , y R^9 son todos hidrógeno. Incluso, en un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una de sus sales, en los cuales R^1 se selecciona de alquilo C_{1-8} (como metilo), R^3 se selecciona de alquilo C_{1-8} (como metilo), y R^8 se selecciona de halógeno (como F), y R^2 , R^4 - R^5 , y R^7 - R^9 son todos hidrógeno. Incluso, en un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una de sus sales, en los cuales R^1 se selecciona de alquilo C_{1-8} (como metilo), o halógeno (como F), R^3 se selecciona de alcoxi C_{1-8} (como metoxi), o halógeno (como F, Br, o Cl), y R^8 se selecciona de alquilo C_{1-8} (como metilo), o halógeno (como F), y R^2 , R^4 - R^7 , y R^9 son todos hidrógeno. Incluso, en un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una de sus sales, en los cuales R^1 se

selecciona de alquilo C₁₋₈ (como metilo), o halógeno (como F o Cl), R³ se selecciona de alquilo C₁₋₈ (como metilo), alcoxi C₁₋₈ (como metoxi), o halógeno (como F, o Cl), y R⁹ se selecciona de halógeno (como F), y R², y R⁴-R⁸, son todos hidrógeno. Incluso, en un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una de sus sales, en los cuales R¹ se selecciona de halógeno (como F), R² se selecciona de halógeno (como Cl), y R⁹ se selecciona de halógeno (como F), y R³, y R⁴-R⁸, son todos hidrógeno. Incluso, en un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I o una de sus sales, en los cuales R² se selecciona de alcoxi C₁₋₈ (como metoxi), o halógeno (como F), R³ se selecciona de halógeno (como F), o alquilo C₁₋₈ (como metilo), y R⁹ se selecciona de halógeno (como F), y R¹, y R⁴-R⁸, son todos hidrógeno. Los compuestos preferidos que son inhibidores de recaptación de serotonina y han demostrado buena afinidad por el receptor de 5HT_{2C} se seleccionan de:

4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-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-(4-Fluoro-2-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-3-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Fluoro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Cloro-2-fluoro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Fluoro-4-metil-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2,4-Difluoro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2,4-Dimetil-fenilsulfanil)-3-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Bromo-2-fluoro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Fluoro-4-metoxi-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina

4-[2-(2,4-Difluoro-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Fluoro-fenilsulfanil)-5-metoxi-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Metoxi-2-metil-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(3-Fluoro-4-metil-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(3-Cloro-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(3-Fluoro-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Fluoro-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Fluoro-3-metoxi-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Cloro-2-fluoro-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Trifluorometil-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(3-Cloro-2-fluoro-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Metil-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Fluoro-4-metil-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Fluoro-4-metoxi-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2,4-Difluoro-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Cloro-4-metoxi-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Fluoro-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Cloro-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Fluoro-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidina,

o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

La presente invención comprende, además, las sales de los presentes compuestos, normalmente, sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Dichas sales incluyen sales de adición con ácido aceptables desde el punto de vista farmacéutico, sales de metal, de amonio y de amonio alquilado aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Las sales de adición con ácido incluyen sales de ácidos inorgánicos como también sales de ácidos orgánicos.

Ejemplos representativos de ácidos inorgánicos apropiados incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfámico, nítrico y similares. Ejemplos representativos de ácidos orgánicos apropiados incluyen

ácidos fórmico, acético, tricloroacético, trifluoroacético, propiónico, benzoico, cinámico, cítrico, fumárico, glicólico, itacónico, láctico, metansulfónico, maleico, málico, malónico, mandélico, oxálico, pícrico, pirúvico, salicílico, succínico, metansulfónico, etansulfónico, tartárico, ascórbico, pamoico, bismetilen salicílico, etandisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencensulfónico, p-toluensulfónico, ácidos teofilin acéticos, como también las 8-haloteofilinas, por ejemplo 8-bromoteofilina y similares.

Ejemplos de sales de metal incluyen las sales de sodio, potasio, magnesio y similares.

Ejemplos de sales de amonio y amonio alquilado incluyen sales de amonio, metil-, dimetil-, trimetil-, etil-, hidroxietil-, dietil-, *n*-butil-, *sec*-butil-, *ter*-butil-, tetrametilamonio y similares.

En forma adicional, los compuestos de esta invención pueden existir en forma no solvatada como también en formas solvatadas con solventes aceptables desde el punto de vista farmacéutico 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 busca que cualquier isómero óptico (es decir, enantiómeros o diasterómeros), como los isómeros ópticos separados, puros o parcialmente purificados y cualquiera de sus mezclas incluyendo mezclas racémicas, se incluyan dentro del alcance de la invención.

Las formas racémicas pueden resolverse en las antípodas ópticas a través de métodos conocidos, por ejemplo, por separación de sus sales diasteroméricas con un ácido ópticamente activo, y liberación del compuesto amina ópticamente activa por tratamiento con una base. Otro método para resolver racematos en las antípodas ópticas se basa en la cromatografía sobre matriz ópticamente activa. Los compuestos racémicos de la presente invención pueden resolverse, además en sus antípodas ópticas, por ej. por cristalización fraccional de las sales d- o l- (tartratos, mandelatos o alcanforsulfonatos). Los compuestos de la presente

invención pueden resolverse, además, mediante la formación de derivados diastereoméricos.

Pueden usarse otros métodos adicionales para la resolución de isómeros ópticos, conocidos por los expertos en el arte. Dichos métodos incluyen aquellos descritos por Collet and Wilen en el libro de texto *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, John Wiley and Sons, New York (1981).

Los compuestos ópticamente activos también pueden prepararse a partir de materiales iniciales ópticamente activos, o por síntesis estereo selectiva.

En forma adicional, cuando un enlace doble o un sistema anular total o parcialmente saturado está presente en la molécula, pueden formarse isómeros geométricos. Se busca que cualquier isómero geométrico, como los isómeros geométricos separados, puros o parcialmente purificados o sus mezclas se incluyan dentro del alcance de la invención. Del mismo modo, las moléculas que tienen un enlace con rotación restringida pueden formar isómeros geométricos. También se pretende que estos se incluyan dentro del alcance de la presente invención.

En forma adicional, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas y se pretende que cualquiera de las formas tautoméricas que los compuestos son capaces de formar se incluyan dentro del alcance de la presente invención.

La invención abarca, además, profármacos de los presentes compuestos, que luego de la administración sufren conversión química por procesos metabólicos antes de tomarse sustancias farmacológicamente activas. En general, dichos profármacos serán derivados funcionales de los compuestos de fórmula general (I), que son ampliamente convertibles in vivo en el compuesto requerido de fórmula (I). Los procedimientos convencionales para la selección y la preparación de derivados de profármacos apropiados se describen, por ejemplo, en el libro de texto *Design of Prodrugs*, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

La invención abarca, además, los metabolitos activos de los presentes compuestos.

Como se mencionó con anterioridad, los compuestos de fórmula I son inhibidores de recaptación de serotonina, y conforme a lo anterior pueden aplicarse para el tratamiento, incluyendo prevención, de trastornos afectivos, como la depresión, trastornos de la ansiedad incluyendo trastorno de ansiedad general y trastorno del pánico y trastorno obsesivo compulsivo.

Conforme a lo anterior, en un aspecto adicional la invención se refiere a un compuesto de fórmula I para usar como medicamento.

La presente invención se refiere, además, a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y un vehículo o diluyente aceptable desde el punto de vista farmacéutico. La composición puede comprender cualesquiera de las realizaciones de fórmula I descritas con anterioridad.

En una realización de la composición farmacéutica, el compuesto de fórmula I está presente en una cantidad de desde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día.

La presente invención se refiere, además, al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno, en los cuales un inhibidor de recaptación de serotonina resulta beneficioso. El medicamento puede comprender cualesquiera de las realizaciones de fórmula I descritas con anterioridad.

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

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

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

En una realización adicional, la presente invención se refiere, además, 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 se refiere, además, al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastorno de estrés pos-traumático.

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

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

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

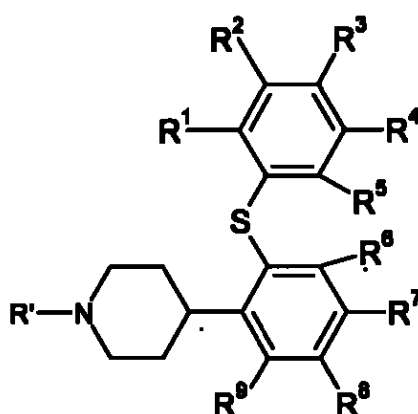
En una realización adicional, la presente invención se refiere, además, al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de agorafobia.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un método para el tratamiento de una enfermedad o un trastorno seleccionados del grupo formado por un trastorno afectivo, como la depresión, trastornos de la ansiedad incluyendo trastorno de ansiedad general, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés pos-traumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno del pánico, ataques de pánico, fobias específicas, fobia social y agorafobia el cuerpo de un animal vivo,

incluyendo un humano, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I.

En un aspecto adicional, la presente invención se refiere a un método de preparar un compuesto de fórmula I, que comprende

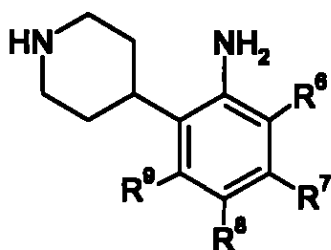
Desprotección o ruptura de un soporte polimérico de un compuesto con formula II



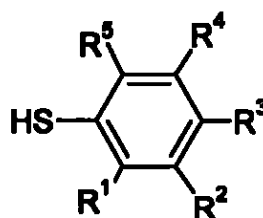
II

en la cuales R¹-R⁹ son como se describieron con anterioridad, y R' es un carbamato (como metil-, etil-, *ter*-butil-, alil-, o bencil-carbamato) o un grupo protector derivado de bencilo, en el que los grupos protectores pueden estar ligados a un soporte sólido, por ejemplo la ligadura de carbamato basada en resina de Wang; o

a) Transformación química de un compuesto con fórmula III al correspondiente compuesto de diazonio y la posterior reacción con un tiofenol de fórmula IV



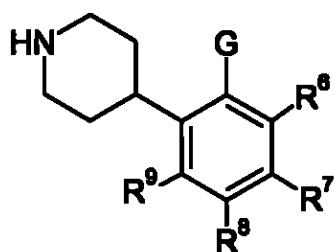
III



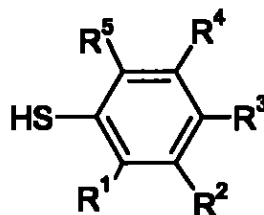
IV

en la cuales R¹-R⁹ son como se describieron con anterioridad; o

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



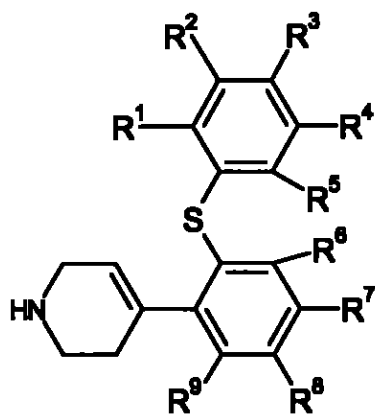
V



IV

en las cuales R^1 - R^9 son como se describieron con anterioridad, y G es un átomo de cloro, bromo o yodo o un sulfonil éster, en los que el sulfonil éster deriva del correspondiente fenol por reacción con cloruro de 4-metil-bencensulfonilo, anhídrido del ácido trifluoro-metansulfónico, fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluoro-butan-1-sulfonilo, o compuestos relacionados; o

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



VI

en la cuales R^1 - R^9 son como se describió con anterioridad.

Composiciones farmacéuticas

Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o combinados con vehículos o excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en una única dosis o en dosis múltiples. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden formularse con vehículos o diluyentes aceptables

desde el punto de vista farmacéutico como también cualquier otro adyuvante o excipiente de acuerdo con técnicas convencionales como las descritas en el libro de texto *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 19 Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Las composiciones farmacéuticas pueden formularse específicamente para administración por cualquier vía apropiada como la vía oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, intracistema, intraperitoneana, vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intratecal, endovenosa e intradérmica), prefiriéndose la vía oral. Se apreciará que la vía preferida dependerá de la condición general y la edad del sujeto a tratar, la naturaleza de la afección a tratar y el ingrediente activo elegido.

Las composiciones farmacéuticas para administración oral incluyen formas de dosificación como cápsulas, comprimidos, grageas, píldoras, pastillas, polvos y gránulos. Cuando corresponda, pueden prepararse con recubrimientos como recubrimientos entéricos o pueden formularse de modo tal que suministren una liberación controlada del ingrediente activo, como liberación prolongada o sostenida, de acuerdo con métodos conocidos en el arte.

Las formas de dosificación sólida para administración oral incluyen soluciones, emulsiones, suspensiones, jarabes y elixires.

Las composiciones farmacéuticas para administración parenteral incluyen soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones estériles acuosas y no acuosas, inyectables como también polvos estériles para reconstituir en soluciones o dispersiones inyectables estériles antes de usar. Además, se contemplan dentro del alcance de la presente invención las formulaciones inyectables de depósito.

Otras formas de administración apropiadas incluyen supositorios, aerosoles, ungüentos, cremas, geles, inhalantes, parches transdérmicos, implantes, etc.

Una dosificación oral típica se encuentra comprendida dentro del rango de desde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, con preferencia desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día, y con mayor preferencia

desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 10 mg/kg de peso corporal por día administrados en una o más dosis como 1 a 3 dosis. La dosificación exacta dependerá de la frecuencia y el modo de administración, el sexo, la edad, el peso y la condición general del sujeto tratado, la naturaleza y la gravedad de la afección tratada y cualquier enfermedad concomitante y otros factores evidentes para aquellos expertos en el arte.

Las formulaciones pueden presentarse en forma conveniente en forma de dosificación unitaria por métodos conocidos por los expertos en el arte. Una forma de dosificación unitaria típica para administración oral una o más veces por día como 1 a 3 veces por día puede contener desde 0,01 hasta aproximadamente 1000 mg, con preferencia desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 500 mg, y con mayor preferencia desde aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 200 mg.

Para vías parenterales como la vía endovenosa, intratecal, intramuscular y similares, normalmente las dosis se encuentran en el orden de aproximadamente la mitad de la dosis empleada para administración oral.

Los compuestos de esta invención se utilizan generalmente como sustancia libre o como su sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Un ejemplo es una sal de adición con 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 un modo convencional por tratamiento de una solución o suspensión de una base libre de fórmula (I) con un equivalente químico de un ácido aceptable desde el punto de vista farmacéutico. Los ejemplos representativos se mencionaron con anterioridad.

Para administración parenteral, pueden emplearse las soluciones de los nuevos compuestos de fórmula (I) en solución acuosa estéril, propilenglicol acuoso, vitamina E acuosa o aceite de sésamo o maní. Dichas soluciones acuosas deberán tener pH regulado en forma apropiada si es necesario y primero tomar el diluyente líquido en isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Las soluciones acuosas son particularmente apropiadas para administración endovenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneana. Los medios acuosos

empleados se encuentran ampliamente disponibles por técnicas estándar conocidas por los expertos en el arte.

Los vehículos farmacéuticos apropiados incluyen diluyentes o rellenos sólidos inertes, solución acuosa estéril y varios solventes orgánicos. Algunos ejemplos de vehículos sólidos son lactosa, terra alba, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico y ésteres de celulosa de alquilo inferior. Algunos ejemplos de vehículos líquidos son jarabe, aceite de maní, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácido graso, polioxietileno y agua. De un modo similar, el vehículo o diluyente puede incluir cualquier material de liberación prolongada conocido en el arte, como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, sólo o mezclado con una cera. Las composiciones farmacéuticas formadas combinando los nuevos compuestos de fórmula (I) y los vehículos aceptables desde el punto de vista farmacéutico se administran entonces fácilmente en la variedad de formas de administración descritas. Las formulaciones pueden presentarse en forma conveniente en forma de dosificación unitaria a través de métodos conocidos en el arte de la farmacia.

Las formulaciones de la presente invención apropiadas para administración oral pueden presentarse como unidades individuales como cápsulas o comprimidos, cada una con una cantidad predeterminada del ingrediente activo, y que pueden incluir un excipiente apropiado. En forma adicional, las formulaciones que se administran por vía oral pueden encontrarse en forma de polvo o gránulos, una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso o una emulsión de aceite en agua o agua en aceite.

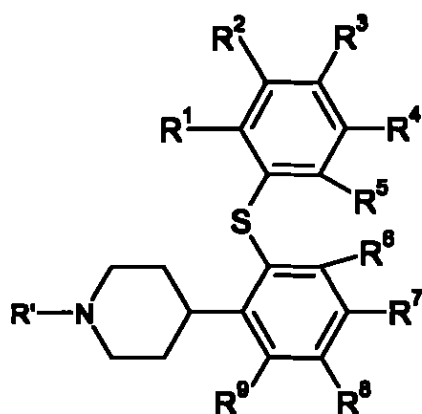
Si se usa un vehículo sólido para administración oral, la preparación puede ser un comprimido, colocado en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o pellet o puede encontrarse en forma de pastilla o gragea.

La cantidad de vehículo sólido variará ampliamente aunque usualmente será desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 1 g.

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

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

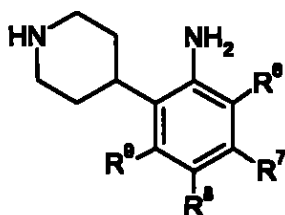
a) Desprotección o ruptura de un soporte polimérico de un compuesto con fórmula II



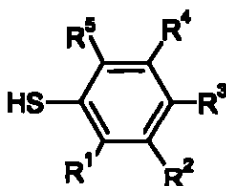
II

en los cuales R¹-R⁹ son como se describieron con anterioridad, y R' es un carbamato o un grupo protector derivado de bencilo. Estos grupos protectores pueden estar ligados a un soporte sólido, por ejemplo la ligadura de carbamato basada en resina de Wang.

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



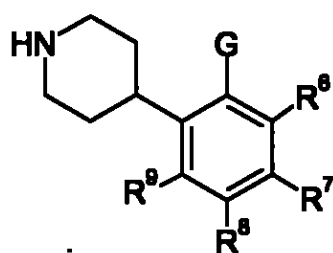
III



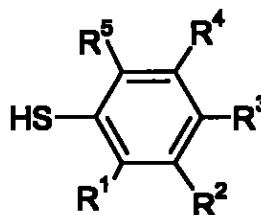
IV

en los cuales R¹-R⁹ son como se describieron con anterioridad.

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



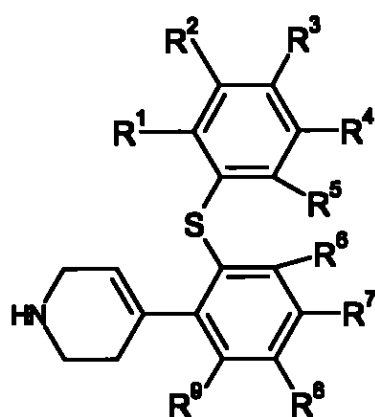
V



IV

en los cuales R^1 - R^9 son como se describieron con anterioridad, y G es un átomo de cloro, bromo o yodo o un sulfonil éster. El sulfonil éster deriva del correspondiente fenol por reacción con cloruro de 4-metil-bencensulfonilo, anhídrido del ácido trifluoro-metansulfónico, fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluoro-butan-1-sulfonilo, o compuestos relacionados; o

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



VI

en los cuales R^1 - R^9 son como se describió con anterioridad.

La desprotección de acuerdo con el método a) se realizó por técnicas estándar, conocidas por los expertos en el arte y se detalla en el libro de texto *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene and Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016. La ruptura de un soporte polimérico, como a partir de la ligadura de carbamato con base de resina de Wang, de acuerdo con el método a)

se realizó de acuerdo con procedimientos conocidos en la literatura (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 conduzcan a la ruptura del enlace N-R' seguido de hidrogenación del enlace doble. En forma alternativa, los compuestos de fórmula VII pueden deshidratarse con ruptura sucesiva o concomitante del enlace N-R' para proveer compuestos de fórmula VI; la protección sucesiva del grupo amino e hidrogenación del enlace doble entonces provee compuestos de fórmula II. La reducción del enlace doble puede realizarse usando procedimientos estándar de hidrogenación heterogénea o usando métodos de hidrogenación homogénea como por ej. catalizadores de Crabtree o Wilkinson (remitirse, por ej., a *Enciclopedia 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 producir los compuestos II o VI se realizó de un modo similar al que se describe en Palmer *et al. J. Med. Chem.* 1997, 40, 1982-1989.

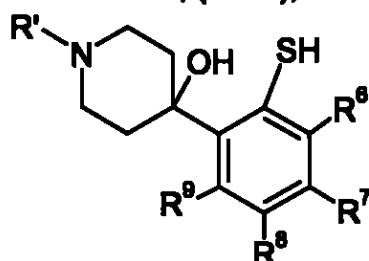
El material inicial de fórmula VII en el cual R'=H se preparó a partir de un compuesto de fórmula VII en el cual R' es un carbamato o grupo protector derivado de bencilo por desprotección en condiciones estándar conocidas por aquellas personas expertas en el arte y detalladas en el libro de texto *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene and Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016. Los compuestos de fórmula VII en los cuales R' = *ter*-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 correspondientes 1-bromo-fenilsulfanilbencenos o 1-yodo-fenilsulfanilbencenos sustituidos en forma apropiada de fórmula IX por intercambio de metal-halógeno seguido del agregado de un electrófilo apropiado de fórmula VIII de un modo similar al que se describe 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 R^1-R^9 y R' como se describió con anterioridad, y G' es un átomo de bromo o de yodo. Los 1-bromo-fenilsulfanilbencenos o 1-yodo-fenilsulfanilbencenos sustituidos en forma apropiada se prepararon a partir de los tiofenoles IV y arilyoduros o aril bromuros sustituidos en forma apropiada de acuerdo con los procedimientos generales descritos por Schopfer and 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.

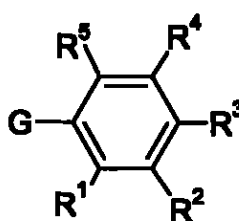
Los materiales iniciales apropiados de fórmula VII pueden prepararse también por acoplamiento catalizado con paladio o cobre de un tiofenol de fórmula X con un compuesto de fórmula XI de acuerdo con Schopfer and Schlapbach *Tetrahedron* 2001, 57, 3069-3073; Bates *et al. Org. Lett.* 2002, 4, 2803-2806, o Kwong *et al. Org. Lett.* 2002, 4, 581-584. Los compuestos X pueden prepararse por ortolitiación de compuestos IV, o por intercambio de metal-halógeno de 2-derivados de bromo-tiofenol o 2-yodo-tiofenol sustituidos en forma apropiada, seguido del agregado de un electrófilo de fórmula VIII, como se ejemplifica en la parte experimental. Los compuestos de fórmula X y XI tienen R^1-R^9 , R' , y G como se describió con anterioridad. Los sulfonil ésteres pueden derivar del correspondiente fenol por reacción con cloruro de 4-metil-bencensulfonilo, anhídrido del ácido trifluoro-metansulfónico, fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluoro-butan-1-sulfonilo, o compuestos relacionados, como lo describe, por ej. 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 por su parte puede prepararse a partir del anisol análogo o fenol protegido en forma apropiada mediante técnicas estándar, conocidas por aquellas personas expertas en el arte y detalladas en el libro de texto *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene and Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016.

Los materiales iniciales de fórmula V y XI pueden prepararse por diazotación de derivados de anilina sustituidos en forma apropiada seguido del agregado de cualquiera de bromuro de cobre o yoduro de cobre como se describe en el libro de texto *Advanced Organic Chemistry* March, John Wiley & Sons

(1992), ISBN 0471601802, por diazotación del correspondiente derivado de anilina seguido del agregado de yoduro de potasio como se describe en Tunney and Stille *J. Org. Chem.* 1987, 52, 748-753, o por diazotización en las condiciones reportadas por Doyle *et al. J. Org. Chem.* 1977, 42, 2426-2431 y Doyle *et al. J. Org. Chem.* 1980, 45, 2570-2575. En forma alternativa, el compuesto V en el cual G es un sulfonil éster puede derivar del correspondiente fenol como se describió anteriormente para el compuesto XI. El fenol por su parte puede prepararse a partir del anisol análogo o fenol protegido en forma apropiada mediante técnicas estándar, conocidas por aquellas personas expertas en el arte y detalladas en el libro de texto *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene and Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016.

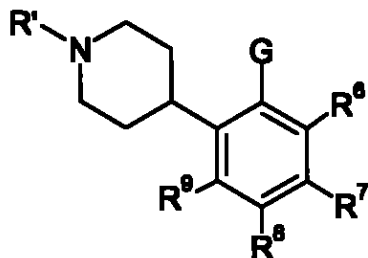


X

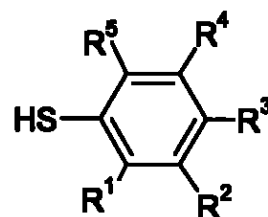


XI

Los compuestos II pueden prepararse también por eliminación del grupo hidroxilo de los compuestos VII usando procedimientos estándares de desoxigenación (por ej. reducción del tipo de Barton). Un ejemplo de esto usa la activación con cloruro de oxalil metilo seguido de reducción con hidruro de tri-*n*-butilina y 2-[(ciano-dimetil-metil)-azo]-2-metil-propionitrilo (AIBN) como se describe en Hansen *et al. Synthesis* 1999, 1925-1930. En forma alternativa, se puede usar ácido trifluoroacético y trietilsilano o usar borohidruro de sodio o reactivos reductores relacionados como se describe en el libro de texto *Reductions in Organic Chemistry*, Hudlicky, ACS Monograph 188, The American Chemical Society (1996), ISBN 0841233446.

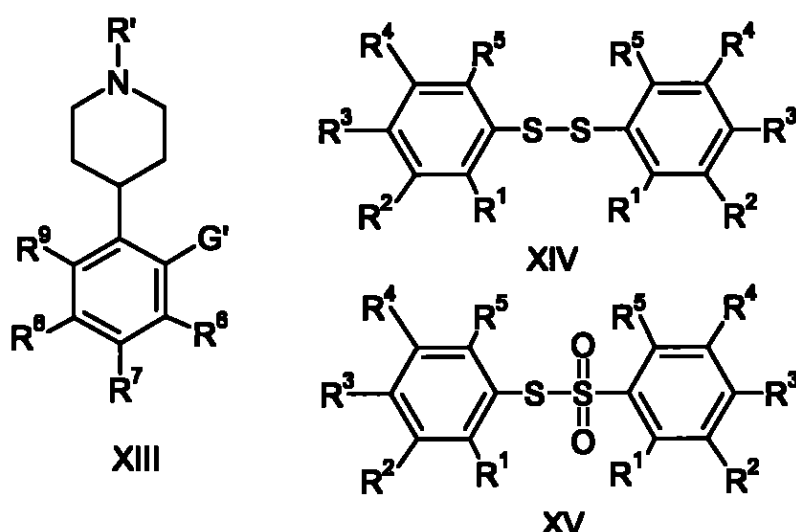


XII



IV

Los compuestos II pueden prepararse también por reacción del compuesto XII con tiofenol IV en presencia de un catalizador de paladio o cobre usando los métodos descritos anteriormente para los compuestos X y XI. El compuesto XII tiene R^6 - R^9 , R' , y G son como se definió con anterioridad. El compuesto XII puede prepararse a partir del compuesto IIIa través de los métodos de diazotización generales definidos para los compuestos V y IX que siguen, o a partir del compuesto XX como se menciona más adelante.

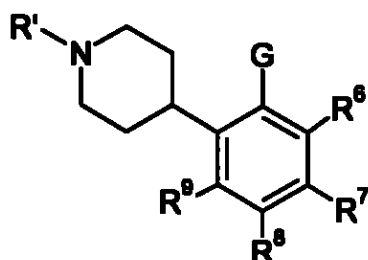


Los compuestos II pueden prepararse también por reacción del compuesto XIII con una especie metálica alquilo seguido de reacción con disulfuro XIV, por ej. a través del método reportado por Carreno *et al. Tetrahedron*, 1991, 47, 605-614. En forma alternativa, la especie metálica derivada a partir del compuesto XIII puede desactivarse con compuestos de fórmula XV de acuerdo con el procedimiento de Marchand *et al. Tetrahedron* 2000, 56, 7331-7338. Los compuestos XIV y XV se encuentran disponibles en el mercado o pueden prepararse a partir de tiofenoles IV, por ej. a través de los métodos descritos en el libro de texto *Advanced Organic Chemistry* March, John Wiley & Sons (1992), ISBN 0471601802, o a través de los procedimientos mencionados 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

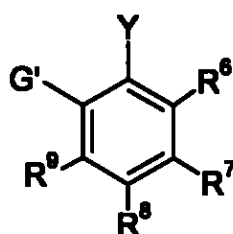
usando las mismas técnicas que las presentadas para los compuestos XII. Para los compuestos XIII y XIV, R¹-R⁹, R', y G' son como se definió con anterioridad.

La diazotación del compuesto III seguido de reacción con un tiofenol IV para producir compuesto I puede realizarse por el agregado de la sal de diazonio de la correspondiente anilina a una solución de cloruro de sodio de un tiofenol en una suspensión acuosa de cobre en condiciones similares a las descritas para el material inicial XI que sigue. El material inicial de fórmula III se encuentra disponible en el mercado o puede prepararse a través de métodos análogos a aquellos descritos en la literatura (por ej. Berridge, M. S. *et al. J. Med. Chem.* 1993, 36, 1284-1290). Los tiofenoles IV se encuentran disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con los métodos descritos en trabajos estándar como Houben-Weilo, *Methoden der organischen Chemie* (Methods of Organic Chemistry), Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc. New York, o a partir del compuestos XI usando 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 conocida por aquellas personas expertas en el arte y detalladas en el libro de texto *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene and Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016.

El acoplamiento de un compuesto de fórmula V con un tiofenol de fórmula IV de acuerdo con el método c) se realizó en presencia de un catalizador de paladio o cobre por ej. usando el método descrito por Schopfer and 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.

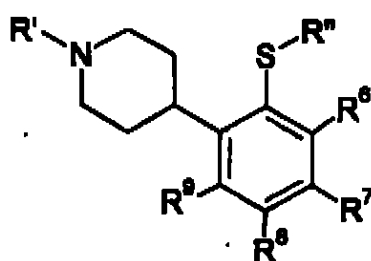


XVII

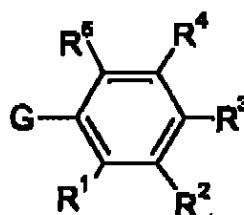


XVI

Los compuestos V pueden prepararse a partir del compuestos XII por N-desprotección usando técnicas estándar, conocidos por aquellas personas expertas en el arte y detalladas en el libro de texto *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene and Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016. Los compuestos XVII pueden derivar de los compuestos XVI por reacción catalizada con paladio con *ter*-butil éster del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (o derivados relacionados de ácido borónico) usando el método de Eastwood *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 3705-3708 o usando las condiciones para el acoplamiento de Suzuki reportado por Zhuravel and Nguyen *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 7925-7928 como se ejemplifica en la parte experimental seguido de reducción del enlace doble como se describió con anterioridad. Los compuestos de fórmula XVI tienen R^6 - R^9 , y G' como se describió con anterioridad, mientras que Y es cualquiera de un átomo de cloro, bromo, o yodo o un grupo hidroxilo, o un grupo metoxi o en forma alternativa grupo hidroxilo protegido que puede desprotegerse en condiciones, conocidas por aquellas personas expertas en el arte y detalladas en el libro de texto *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene and Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016, o un sulfonil éster como se describió para los compuestos de fórmula XI.



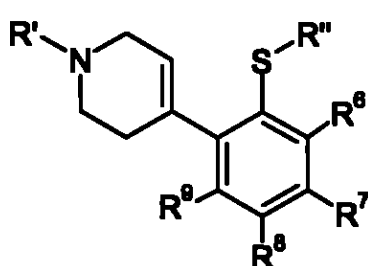
XVII



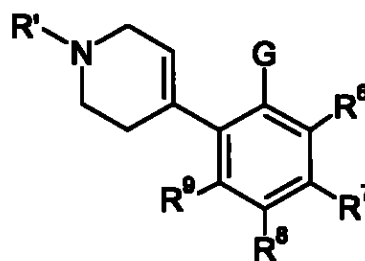
XI

Los compuestos de fórmula II pueden prepararse en forma adicional 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 cobre apropiado como se describe en Schopfer and 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 R^6 - R^9 , y R' como se definió con anterioridad, y R'' es un hidrógeno o un grupo de protección de trialkilo, dialquilarilo, alquildiaril sililo. Los compuestos de fórmula XVII para los cuales R'' es un grupo sililo pueden prepararse a partir del compuestos de fórmula XII en las condiciones reportadas 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 afectarse por el uso de catalizador de cobre o paladio en presencia de una cantidad estequimétrica de iones de flúor, por ej. en forma de fluoruro de tetra-*n*-butil amonio (TBAF) en condiciones íntimamente relacionadas con aquellas reportadas 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.



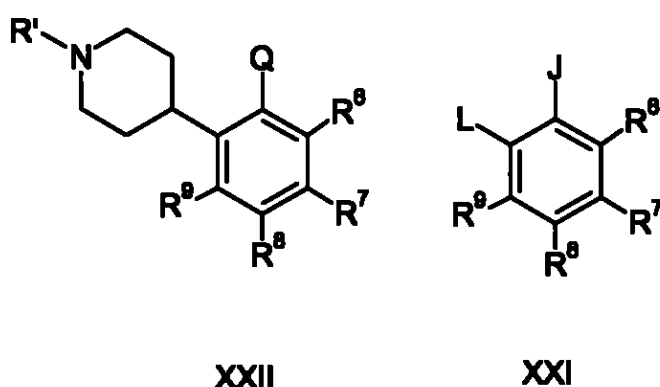
XVIII



XX

Los compuestos de fórmula II pueden prepararse por acoplamiento de los compuestos XVIII y XI en presencia de un catalizador apropiado de cobre o paladio como se detalla para el acoplamiento análogo de los compuestos XVII y XI anteriores, seguido de reducción del enlace doble en las condiciones definidas anteriormente para el compuesto VI. Los compuestos XVIII tienen R^6 - R^9 , R' , y R'' como se definió con anterioridad. Los compuestos de fórmula XVIII para los cuales R'' es un grupo sililo pueden prepararse a partir del compuestos de fórmula XX en los cuales R^6 - R^9 , R' , y G son como se los definió con anterioridad en las condiciones reportadas por Arnould *et al. Tetrahedron Lett.* 1996, 37, 4523-4524 y Rane *et al. Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 3225-3226. El compuesto XX puede

derivar del compuesto XVI por reacción catalizada por cobre o paladio con *ter*-butil éster del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxílico (o derivados relacionados de ácido borónico) como se describe en Eastwood *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 3705-3708 o usando las condiciones para el acoplamiento de Suzuki reportado por Zhuravel and Nguyen *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 7925-7928 como se ejemplifica en la parte experimental. En forma alternativa, el compuesto XX puede derivar del compuesto XXI por ortolitiación dirigida (L = hidrógeno) o intercambio de haluro-litio (L = yodo o bromo), atrapamiento con electrófilo VIII como se describe para el compuesto XXII más adelante, seguido de una secuencia de eliminación-protección como se describió con anterioridad para los compuestos VII. Para los compuestos XXI R⁶-R⁹ son como se los definió con anterioridad mientras que J es un grupo metoxi o de un modo similar dirigir el derivado de hidroxilo, y L es un átomo de hidrógeno, bromo o yodo.



El compuesto X puede prepararse a partir del compuesto XXI por ortolitiación dirigida o intercambio de haluro-metal de acuerdo con los métodos reportados 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 de acuerdo con los procedimientos reportados en el libro de texto *Organometallics in Synthesis. A Manual*, Schlosser (Ed), John Wiley & Sons, Ltd (2002), ISBN 0471984167 seguido de desactivación con los electrófilos de fórmula VIII. Luego de la desoxigenación o eliminación-reducción como se describió anteriormente para el compuesto VII, los compuestos XXI

pueden transformarse en compuestos XXII para los cuales R^6 - R^9 son como se los definió con anterioridad, y Q es un sulfonil éster como se describió para los compuestos XI. Por consiguiente, los compuestos XXII pueden transformarse en los compuestos XVII en las condiciones descritas para los compuestos XVII. El producto de la reacción del compuesto con litio XXI y el electrófilo VIII puede activarse como un sulfonil éster luego de la transformación de J en un grupo hidroxilo mediante métodos conocidos por aquellas personas expertas en el arte y detallados en el libro de texto *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene and Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016. Los sulfonil ésteres resultantes pueden transformarse en compuestos X en las condiciones descritas para los compuestos XVII seguido de ruptura del grupo protector sililo a través de métodos conocidos por aquellas personas expertas en el arte y detallados en el libro de texto *Protective Groups in Organic Synthesis*, Greene and Wuts, Wiley Interscience, (1991), ISBN 0471623016.

La reducción del enlace doble de acuerdo con el método d) se realizó, en general, por hidrogenación catalítica a baja presión (< 3 bar) en un aparato agitador de Parr. El material inicial de fórmula VI puede prepararse a partir del compuesto de fórmula VII.

Ejemplos

Se obtuvieron los datos analíticos de CL-TOF en un instrumento Micromass LCT de 4 canales con fuente de electrospray MUX y sistema Waters 1525 LC. Los datos analíticos de CL-EM se obtuvieron en un instrumento PE Sciex API 150EX equipado con fuente IonSpray y sistema Shimadzu LC-8A/SLC-10A LC. Columna: columna de 30 X 4,6 mm Waters Symmetry C18 con un tamaño de partícula de 3,5 μ m; Sistema solvente: A = agua/TFA (100:0,05) y B = agua/acetonitrilo/TFA (5:95:0,03) (TFA = ácido trifluoroacético); Método: Elución con gradiente lineal con 90% A a 100% B en 4 min y con una velocidad de flujo de 2 mL/min. Se determinó la pureza por integración de la traza UV (254 nm) y ELSD. Los tiempos de retención se expresan en minutos.

La purificación por CL-EM preparativa se realizó en el mismo instrumento. Columna: YMC ODS-A de 50 X 20 mm con tamaño de partícula de 5 μ m; Método:

Elución con gradiente lineal con 80% A a 100% B en 7 min y con una velocidad de flujo de 22,7 mL/min. La recolección de fracciones se realizó por detección de EM por flujo salpicado.

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. Se usaron cloroformo (99,8%D) o dimetil sulfóxido (99,8%D) como solventes. Se usó tetrametilsilano (TMS) como estándar de referencia interna. Se expresaron los valores de desviación química en valores por ppm. Se usan las siguientes abreviaturas para multiplicidad de señales de RMN: s = singulete, d = duplete, t = triplete, q = cuarteto, qui = quinteto, h = hepteto, dd = doble duplete, dt = doble triplete, dq = doble cuarteto, tt = triplete de tripletes, m = multiplete y b = singulete amplio.

Las reacciones se corrieron bajo atmósfera inerte y condiciones anhidras salvo que se indique de otro modo.

Las reacciones llevadas a cabo en condiciones de microondas se realizaron en un SmithSynthesizer de Personal Chemistry que operaba a 2450 MHz.

Preparación de los Intermedarios

1-bromo-2-(4-cloro-fenilsulfanil)-5-(trifluorometil)-benceno (intermediario para 1a)

A una solución agitada de tris(benciliden)dipaladio(0) (Pd_2dba_3 , 0,183 g, 0,2 mmol) y bis(2-difenilfosfinofenil)éter (DPEphos, 0,215 g, 0,2 mmol) en tolueno (80 mL) se agregó 3-bromo-4-yodobenzotrifluoruro (7,02 g, 20 mmol; preparado a partir de 2-bromo-4-trifluorometil-fenilamina por diazotización de acuerdo con el procedimiento general descrito por Tunney and Stille *J. Org. Chem.* 1987, 52, 748-753), 4-clorotiofenol (2,89 g, 20 mmol) y -butóxido de potasio (2,46 g, 22 mmol) a temperatura ambiente (rt). La mezcla de reacción se agitó durante 2,5 h a 100°C y luego se enfrió hasta la temperatura ambiente (rt) y se filtró a través de celite. Se evaporó el solvente hasta eliminarlo y se purificó el producto en bruto por cromatografía flash sobre 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.

Los siguientes intermediarios para 1b-1m y 2a-2x se prepararon en forma análoga:

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

1-Bromo-2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-5-(trifluorometil)-benceno (intermediario 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 (intermediario para 1d). Preparado a partir de 4-cloro-bencenotiol y 1-bromo-4-fluoro-2-yodo-benceno.

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

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

1-Bromo-2-(4-fluoro-2-metil-fenilsulfanil)-5-metil-benceno (intermediario 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 de acuerdo con el procedimiento reportado para la conversión de 3-toluidina a 3-tiocresol por Tarbell y Fukushima *J. Am. Chem. Soc.* 1948, 68, 1456-1460).

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

1-Bromo-2-(4-cloro-2-metil-fenilsulfanil)-benceno (intermediario para 1j). Preparado a partir de 4-cloro-1-yodo-2-metil-benceno y 2-bromo-bencenotiol.

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

1-Bromo-2-(2,4-dicloro-fenilsulfanil)-benceno (intermediario para 1l). Preparado a partir de 2,4-dicloro-bencenotiol y 2-bromo-1-yodo-benceno.

1-Bromo-2-(2-cloro-4-metoxi-fenilsulfanil)-benceno (intermediario para 1m). Preparado a partir de 2-bromo-bencenotiol y 2-cloro-1-yodo-4-metoxi-benceno (preparado a partir de 4-amino-3-cloro-fenol por diazotización de acuerdo con el procedimiento general descrito por Tunney and Stille *J. Org. Chem.* 1987, 52, 748-753 seguido de alquilación con yoduro de metilo de acuerdo con el procedimiento general descrito por Uozumi *et al. J. Org. Chem.* 1993, 58, 1945-1945)

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

2-Bromo-5-fluoro-1-(4-metoxi-fenilsulfanil)-benceno (intermediario 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 de acuerdo con el procedimiento general descrito por Tunney and Stille *J. Org. Chem.* 1987, 52, 748-753)

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

1-Bromo-3-fluoro-2-(4-metoxi-fenilsulfanil)-benceno (intermediario para 2d). Preparado a partir de 4-metoxi-bencenotiol y 1-bromo-3-fluoro-2-yodo-benceno (preparado a partir de 2-bromo-6-fluoro-fenilamina por diazotización de acuerdo con el procedimiento general descrito por Tunney and Stille *J. Org. Chem.* 1987, 52, 748-753).

1,5-Dibromo-2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-benceno (intermediario para 2e). Preparado a partir de 2,4-dimetil-bencenotiol y 2,4-dibromo-1-yodo-benceno (preparado a partir de 2,4-dibromo-fenilamina por diazotización de acuerdo con el procedimiento general descrito por Tunney and Stille *J. Org. Chem.* 1987, 52, 748-753).

1-Bromo-4-fluoro-2-(4-metil-fenilsulfanil)-benceno (intermediario para 2f).

Preparado a partir de 4-metil-benzenotiol y 1-bromo-4-fluoro-2-yodo-benceno.

1-Bromo-2-(4-cloro-fenilsulfanil)-5-metil-benceno (intermediario para 2g).

Preparado a partir de 4-cloro-benzenotiol y 2-bromo-1-yodo-4-metil-benceno.

1-Bromo-2-(4-metil-fenilsulfanil)-5-trifluorometil-benceno (intermediario para 2h).

Preparado a partir de 4-metil-benzenotiol y 3-bromo-4-yodo-benzotrifluoruro.

1-Bromo-5-fluoro-2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-benceno (intermediario para 2i).

Preparado a partir de 2,4-dimetil-benzenotiol y 2-bromo-4-fluoro-1-yodo-benceno.

1-Bromo-2-(4-fluoro-fenilsulfanil)-5-fluoro-benceno (intermediario para 2j).

Preparado a partir de 4-fluoro-benzenotiol y 2-bromo-4-fluoro-1-yodo-benceno.

1-Bromo-2-(2-cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-5-fluoro-benceno (intermediario para 2k).

Preparado a partir de 2-cloro-4-fluoro-benzenotiol y 2-bromo-4-fluoro-1-yodo-benceno.

1-Bromo-5-fluoro-2-(4-metil-fenilsulfanil)-benceno (intermediario para 2l).

Preparado a partir de 4-metil-benzenotiol y 2-bromo-4-fluoro-1-yodo-benceno.

1-Bromo-5-fluoro-2-(3-metoxi-fenilsulfanil)-benceno (intermediario para 2m).

Preparado a partir de 3-metoxi-benzenotiol y 2-bromo-4-fluoro-1-yodo-benceno.

1-Bromo-2-(2-cloro-4-metil-fenilsulfanil)-5-fluoro-benceno (intermediario para 2n).

Preparado a partir de 2-cloro-4-metil-benzenotiol y 2-bromo-4-fluoro-1-yodo-benceno.

1-Bromo-2-(2-cloro-4-metoxi-fenilsulfanil)-5-fluoro-benceno (intermediario para

2o). Preparado a partir de 2-cloro-1-yodo-4-metoxi-benceno y 2-bromo-4-fluoro-benzenotiol (preparado a partir de 2-bromo-4-fluoro-fenilamina por diazotización de acuerdo con el procedimiento reportado para la conversión de 3-toluidina a 3-tiocresol por Tarbell y Fukushima *J. Am. Chem. Soc.* 1946, 68, 1456-1460).

1-Bromo-2-(4-cloro-2-fluoro-fenilsulfanil)-5-fluoro-benceno (intermediario para 2p).
Preparado a partir de 4-cloro-2-fluoro-1-yodo-benceno y 2-bromo-4-fluoro-benzenotiol.

1-Bromo-2-(2-fluoro-4-metil-fenilsulfanil)-5-fluoro-benceno (intermediario para 2q).
Preparado a partir de 2-fluoro-1-yodo-4-metil-benceno y 2-bromo-4-fluoro-benzenotiol.

1-Bromo-2-(2-cloro-fenilsulfanil)-5-fluoro-benceno (intermediario para 2r).
Preparado a partir de 2-cloro-benzenotiol y 2-bromo-4-fluoro-1-yodo-benceno.

1-Bromo-2-(2,4-dicloro-fenilsulfanil)-5-fluoro-benceno (intermediario para 2s).
Preparado a partir de 2,4-dicloro-benzenotiol y 2-bromo-4-fluoro-1-yodo-benceno.

1-Bromo-2-(2,4-difluoro-fenilsulfanil)-5-fluoro-benceno (intermediario para 2t).
Preparado a partir de 2,4-difluoro-benzenotiol y 2-bromo-4-fluoro-1-yodo-benceno.

1-Bromo-2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-3-fluoro-benceno (intermediario para 2u).
Preparado a partir de 2,4-dimetil-benzenotiol y 1-bromo-3-fluoro-2-yodo-benceno.

1-Bromo-5-fluoro-2-(fenilsulfanil)-benceno (intermediario para 2v). Preparado a partir de benzenotiol y 2-bromo-4-fluoro-1-yodo-benceno.

1-Bromo-2-(4-bromo-2-fluoro-fenilsulfanil)-5-fluoro-benceno (intermediario para 2x). Preparado a partir de 4-bromo-2-fluoro-1-yodo-benceno y 2-bromo-4-fluoro-benzenotiol.

ter-butil éster del ácido 4-(5-Fluoro-2-mercapto-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico (Intermediario para 2a1-2a6)

A una solución de 2-bromo-4-fluoro-tiofenol (6,0 g, 28,9 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (THF, 25 mL) a -78°C se agregó lentamente metil litio (1M en cumeno/THF, 28,9 mL, 28,9 mmol). Luego de 30 min a -78°C , se agregó ter-butil litio (1,7 M en THF, 39,9 mL, 63,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 30 min a -78°C . Se agregó una solución de ter butil éster del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico (5,77 g, 28,9 mmol) en THF (20 mL) y se dejó entibiar la

mezcla de reacción hasta rt y se agitó hasta la mañana siguiente. Se agregaron agua (50 mL) y acetato de etilo (25 mL), y se descartó la fase orgánica. Se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (50 mL) y cloruro de amonio acuoso saturado (25 mL). Se lavó la fase orgánica con cloruro de amonio acuoso saturado (25 mL) y se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó para producir el producto en bruto. Se purificó el producto en bruto por cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyente: Una cantidad creciente (0-20%) de acetato de etilo en heptano). Rendimiento: 4,67 g (49%).

ter-butil éster del ácido 4-(2-Tri-iso-propilsilanilsulfanil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (intermediario para 3a1-3a6)

A un vial para microondas de 10 mL se agregó ter-butil éster del ácido 4-(2-hidroxi-fenil)-piperidin-1-carboxílico (0,30 g, 1,08 mmol), *N*-fenil-bis(trifluorometansulfonimida) (393 mg, 1,1 mmol), y carbonato de potasio (448 mg, 3,25 mmol). Se agregó THF (2,2 mL) y se cerró el vial con un tabique. Se calentó la mezcla en condiciones de microondas a 120°C durante 10 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt y se diluyó con dietil éter (10 mL). Se filtró la mezcla a través de celite, se evaporó el solvente hasta eliminarlo y se purificó el producto en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: Una cantidad creciente (0-100%) de acetato de etilo en heptano) para producir 349 mg de ter-butil éster del ácido 4-(2-trifluorometansulfonilo-fenil)-piperidin-1-carboxílico. Parte de este material (92 mg, 0,22 mmol) y tri-(iso-propil)-silantiol (59 mg, 0,31 mmol) se disolvió en tolueno anhidro (1,1 mL) y se agregó a acetato de paladio(II) (5 mg, 0,022 mmol), (S)-2,2'-bis-(di-*p*-tolil-fosfanil)-[1,1']binaftalenil (S-(-)-Tol-BINAP, 16 mg, 0,024 mmol) y *ter*-butóxido de sodio (30 mg, 0,31 mmol) se colocaron en un vial para microondas de 10 mL. Se agregó THF (2,2 mL) y se cerró el vial con un tabique. Se calentó la mezcla en condiciones de microondas a 120°C durante 30 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt y se evaporó el solvente hasta eliminarlo. Se purificó el producto en bruto por cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyente: Una cantidad creciente (0-100%) de acetato de etilo en heptano). Rendimiento de ter-butil éster del ácido 4-(2-tri-iso-propilsilanilsulfanil-fenil)-piperidin-1-carboxílico: 64 mg (65%).

El *ter*-butil éster del ácido 4-(5-Metil-2-tri-iso-propilsilanilsulfanil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (intermediario para 3b1-3b12) se preparó de un modo similar a partir de *ter*-butil éster del ácido 4-(2-hidroxi-5-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico. Este compuesto se preparó a partir de 2-bromo-4-metil-fenol mediante el siguiente procedimiento: Una mezcla de 2-bromo-4-metil-fenol (1,12 g, 6,0 mmol), *ter*-butil éster del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxílico (1,86 g, 6,0 mmol), aducto de diclorometano dicloro[1,1'-bis(difenilfosfin)ferrocen]paladio (II) (0,245 g, 0,3 mmol), y carbonato de potasio (2,48 g, 18,0 mmol) se suspendió en 1,2-dimetoxi-etano (DME, 23 mL) y agua (7 mL). La suspensión se agitó hasta la mañana siguiente a 90°C, se enfrió hasta rt, y luego se desactivó a 5°C mediante el agregado de ácido clorhídrico acuoso (2*M*, 18 mL). Se agregó dietil éter (18 mL), se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con dietil éter (2 x 18 mL). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con cloruro de sodio acuoso saturado (30 mL), y se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó. Se purificó el producto en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: Una cantidad creciente (0-100%) de acetato de etilo en heptano). Rendimiento: 1,03 g (59%) del intermediario *ter*-butil éster del ácido 4-(2-hidroxi-5-metil-fenil)-3,6-dihidro-2*H*-piridin-1-carboxílico. Este material se disolvió en etanol (35 mL), se agregó Pd/C al 20% (0,1 g), y se trató la mezcla con hidrógeno gaseoso (3 bar) en un aparato agitador de Parr hasta la mañana siguiente. Se filtró la mezcla a través de celite y se evaporó el solvente hasta eliminarlo para producir *ter*-butil éster del ácido 4-(2-hidroxi-5-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico. Rendimiento: 0,91 g (91%).

El *ter*-butil éster del ácido 4-(5-Metoxi-2-tri-iso-propilsilanilsulfanil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (intermediario para 3c1-3c4) se preparó de un modo similar a partir de *ter*-butil éster del ácido 4-(2-hidroxi-5-metoxi-fenil)-piperidin-1-carboxílico. Este compuesto se preparó a partir de 2-bromo-4-metoxi-fenol (preparado por brominación a partir de 4-metoxi-fenol de acuerdo con el procedimiento descrito por Carreno *et al.* *Synlett* 1997, 1241-1242) se acopló a *ter*-butil éster del ácido 4-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2*H*-

piridin-1-carboxílico, y se redujo el producto con Pd/C e hidrógeno gaseoso como se describió para el *ter*-butil éster del ácido 4-(2-hidroxi-5-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico.

ter-butil éster del ácido 4-(2-Fluoro-6-*tri*-iso-propilsilanilsulfanil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (intermediario para **3d1-3d27**). Una solución de 1-fluoro-3-metoxi-benceno (10,0g, 79,3 mmol) en THF anhidro (100 mL) se trató con *n*-butil litio (1,6M en hexano, 49,8 mL, 79,3 mmol) a -78°C durante cinco horas. Una solución de *ter* butil éster del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico (15,8 g, 79,3 mmol) en THF (50 mL) se agregó a una velocidad tal que se mantuvo la temperatura por debajo de -65°C , y se dejó entibiar la mezcla de reacción hasta rt y se agitó hasta la mañana siguiente. Se agregó cloruro de amonio acuoso saturado (50 mL) seguido de acetato de etilo (10 mL). Se lavó la fase orgánica con cloruro de amonio acuoso saturado (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó *in vacuo* para producir el producto en bruto. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/heptano 1:1) suministró 7,80 g (31%) de *ter*-butil éster del ácido 4-(2-fluoro-6-metoxi-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico. Una solución de este compuesto en ácido acético (70 mL) se trató con ácido clorhídrico acuoso concentrado (30 mL) a reflujo hasta la mañana siguiente. Se eliminaron los volátiles *al vacio*, y se repartió el residuo entre cloruro de metileno (100 mL) y una mezcla de bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 mL) e hidróxido de sodio acuoso (10%, para ajustar el pH a 11). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se eliminaron los volátiles *al vacio*. Se reflujo el residuo hasta la mañana siguiente en una mezcla de bromuro de hidrógeno al 33% en ácido acético (10 mL) y ácido bromhídrico acuoso saturado (20 mL). Aproximadamente 15 mL del solvente se eliminó *al vacio* y se enfrió el residuo en un baño de hielo durante 3 h para precipitar 4,10 g (59% en total) de 4-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina como sal de ácido bromhídrico. Una emulsión de este compuesto (4,10 g, 14,2 mmol) en 1,2-dicloro-etano (100 mL) y trietil amina (2,3 mL) se agita a rt durante 30 min antes de agregar Boc_2O (2,78 g, 14,0 mmol). Luego de agitar hasta la mañana siguiente, se eliminó el precipitado por filtración, y se lava el filtrado con cloruro de amonio

acuoso saturado (50 mL) y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminaron los volátiles *al vacío* para producir 1,02 g (23%) de *ter*-butil éster del ácido 4-(2-fluoro-6-hidroxi-fenil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridin-1-carboxílico. Este material se disolvió en una mezcla de acetato de etilo (10 mL) y etanol (40 mL) y se trató hasta la mañana siguiente con Pd/C al 5% (0,1 g) e hidrógeno gaseoso (3 bar) usando un aparato agitador de Parr. El catalizador se eliminó por filtración, y se eliminaron los volátiles *al vacío*. El residuo (1,0 g) se suspendió en 1,2-dicloro-etano (20 mL) y se trató con etil-di-*iso*-propil-amina (0,53 g, 4,1 mmol) a 0°C durante 30 min antes de agregar fluoruro de 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluoro-butan-1-sulfonilo (1,12 g, 3,7 mmol) y se continuó con la agitación hasta la mañana siguiente a rt. Se eliminó el precipitado por filtración, y se lavó el filtrado con agua (20 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó para producir el producto en bruto. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/heptano 1:4) suministró 1,27 g (65% en dos etapas) de *ter*-butil éster del ácido 4-[2-fluoro-6-(nonafluorobutan-1-sulfonilo)-fenil]-piperidin-1-carboxílico. Una mezcla de este compuesto (1,27 g, 2,2 mmol) y *ter*-butóxido de sodio (0,27 g, 2,9 mmol) en tolueno anhidro (25 mL) se agregó a una solución de Pd₂dba₃ (0,10 g, 0,11 mmol) y DPEphos (0,12 g, 0,22 mmol) en tolueno anhidro (25 mL). Se agregó tri-*iso*-propil-silantol (0,42 g, 2,2 mmol), y se agitó la mezcla durante 5 h a 100°C. Luego de enfriar hasta rt, se lavó la mezcla en bruto con agua (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, y se eliminaron los volátiles *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/heptano 1:4) para producir 0,8 g (78%) de *ter*-butil éster del ácido 4-(2-fluoro-6-tri-*iso*-propilsilanilsulfanil-fenil)-piperidin-1-carboxílico.

ter-butil éster del ácido 4-(5-Fluoro-2-tri-*iso*-propilsilanilsulfanil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (intermediario para 3e1-3e10).

Una mezcla de 2-bromo-4-fluoro-1-metoxi-benceno (36,2 g, 176,7 mmol) y THF anhidro (25 mL) se agregó a una solución enfriada de *n*-butil litio (2,1 M en hexano, 101 mL, 212,1 mmol) en THF anhidro (100 mL) a una velocidad tal que se mantuvo la temperatura por debajo de -40°C. Se agitó la mezcla durante 30 min a -78°C antes de agregar etil éster del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico (30,4 g,

176,7 mmol) a una velocidad tal que se mantuvo la temperatura por debajo de -50°C . Se dejó entibiar la mezcla resultante hasta rt y se continuó con la agitación hasta la mañana siguiente. Se agregó agua (100 mL) y acetato de etilo (100 mL). Se lavó la fase orgánica con cloruro de amonio acuoso saturado (100 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó *al vacío* para producir 52,3 g (>95%) de etil éster del ácido 4-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico, que fue lo suficientemente puro para el paso siguiente. Este material se disolvió en trietilsilano (100 mL) y TFA (200 mL) y se agitó a rt durante 3 días. Se eliminaron los volátiles *al vacío* y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/heptano 1:3) para producir 44,4 g (aprox. 90%) de etil éster del ácido 4-(5-fluoro-2-metoxi-fenil)-piperidin-1-carboxílico. Este material se reflujo hasta la mañana siguiente en una mezcla de bromuro de hidrógeno al 33% en ácido acético (75 mL) y ácido bromhídrico acuoso saturado (75 mL). Se enfrió la mezcla en bruto en un baño de hielo, y 18,9 g (43%) de 4-fluoro-2-piperidin-4-il-fenol como sal de ácido bromhídrico. Una emulsión de este compuesto (23,9 g, 86,5 mmol) en diclorometano (200 mL) se trató con trietil amina (13,2 mL, 95,2 mmol) durante 1 h antes de agregar Boc_2O (18,9 g, 86,5 mmol) y se continuó con la agitación durante 30 min. Se lavó la mezcla en bruto con cloruro de amonio acuoso saturado (50 mL) y agua (25 mL). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio y se eliminaron los volátiles *al vacío*. El residuo se cristalizó para producir 14,2 g (55%) de ter-butil éster del ácido 4-(5-fluoro-2-hidroxi-fenil)-piperidin-1-carboxílico. Este compuesto se transformó en ter-butil éster del ácido 4-(5-fluoro-2-tri-iso-propilsilanilsulfanil-fenil)-piperidin-1-carboxílico de un modo similar al que se describió para el ter-butil éster del ácido 4-(2-fluoro-6-tri-iso-propilsilanilsulfanil-fenil)-piperidin-1-carboxílico.

ter-butil éster del ácido 4-(4-Fluoro-2-tri-Iso-propilsilanilsulfanil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (intermediario para **3f1-3f13**).

Usando el procedimiento descrito para el ter-butil éster del ácido 4-(2-hidroxi-5-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico, el 2-bromo-5-fluoro-fenol se convirtió en ter-butil éster del ácido 4-(4-fluoro-2-hidroxi-fenil)-piperidin-1-carboxílico. Este compuesto se transformó en ter-butil éster del ácido 4-(4-fluoro-2-

triisopropilsilanilsulfanil-fenil)-piperidin-1-carboxílico en condiciones descritas para el ter-butil éster del ácido 4-(2-fluoro-6-tri-iso-propilsilanilsulfanil-fenil)-piperidin-1-carboxílico.

ter-butil éster del ácido 4-Hidroxi-4-(2-mercapto-fenil)-piperidin-1-carboxílico (intermediario para 4a)

Este intermediario se preparó a partir de 2-bromo-benzenotiol y ter butil éster del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico de un modo similar al que se describió para el ter-butil éster del ácido 4-(5-fluoro-2-mercapto-fenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carboxílico.

Preparación de Intermedarios adicionales

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(4-clorofenilsulfanil)-5-trifluorometil-fenil]-piperidin-4-ol (intermediario para 1a)

Una solución de *n*-butil litio (2,5 M en hexano, 6,5 mL, 16,2 mmol) se agregó lentamente a una solución agitada de 1-bromo-2-(4-clorofenilsulfanil)-5-(trifluorometil)benceno (5,96 g, 16,2 mmol) en THF anhidro (40 mL) bajo argón a –78°C. La solución se agitó durante 10 min antes de agregar ter butil éster del ácido 4-oxo-piperidin-1-carboxílico (3,23 g, 16,2 mmol) en una porción. La solución se dejó entibiar hasta rt y luego se agitó hasta la mañana siguiente. Se agregó cloruro de amonio acuoso saturado (80 mL) y la solución se extrajo con acetato de etilo (80 mL). Se lavó la fase orgánica con cloruro de sodio acuoso saturado (50 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y se evaporó el solvente hasta eliminarlo. Se purificó el producto en bruto por cromatografía flash sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/heptano 2:8) para producir el compuesto buscado como una espuma blanca, rendimiento: 4,53 g (57%).

Los siguientes intermediarios para 1b-1m y 2a-2x se prepararon en forma análoga a partir de los intermediarios correspondientes descritos anteriormente:

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(4-metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-piperidin-4-ol (intermediario para 1b) .

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-5-(trifluorometil-fenil)-piperidin-4-ol (intermediario para 1c).

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(4-cloro-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidin-4-ol
(intermediario para 1d).

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(4-metoxi-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidin-4-ol
(intermediario para 1e).

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(4-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidin-4-ol
(intermediario para 1f).

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidin-4-ol
(intermediario para 1g).

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(4-fluoro-2-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidin-4-ol
(intermediario para 1h).

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(4-metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidin-4-ol
(intermediario para 1i).

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(4-cloro-2-metil-fenilsulfanil)-fenil]-piperidin-4-ol
(intermediario para 1j)

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(4-cloro-2-fluoro-fenilsulfanil)-fenil]-piperidin-4-ol
(intermediario para 1k)

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(2,4-dicloro-fenilsulfanil)-fenil]-piperidin-4-ol (intermediario
para 1l)

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-piperidin-4-ol
(intermediario para 1m)

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(4-cloro-fenilsulfanil)-fenil]-piperidin-4-ol (intermediario
para 2a).

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(4-metoxi-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin-4-ol
(intermediario para 2b).

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(4-cloro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin-4-ol
(intermediario para 2c).

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(4-metoxi-fenilsulfanil)-3-fluoro-fenil]-piperidin-4-ol
(intermediario para 2d)

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-5-bromo-fenil]-piperidin-4-ol
(intermediario para 2e)

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(4-metil-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidin-4-ol
(intermediario para 2f)

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(4-cloro-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidin-4-ol
(intermediario para 2g)

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(4-metil-fenilsulfanil)-5-trifluorometil-fenil]-piperidin-4-ol
(intermediario para 2h)

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin-4-ol
(intermediario para 2i)

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(4-fluoro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin-4-ol
(intermediario para 2j)

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(2-cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin-4-ol
(intermediario para 2k)

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(4-metil-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin-4-ol
(intermediario para 2l)

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(3-metoxi-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin-4-ol
(intermediario para 2m)

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(2-cloro-4-metil-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin-4-ol
(intermediario para 2n)

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(2-cloro-4-metoxi-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin-4-ol
(intermediario para 2o)

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(4-cloro-2-fluoro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin-4-ol
(intermediario para 2p)

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(2-fluoro-4-metil-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin-4-ol
(intermediario para 2q)

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(2-cloro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin-4-ol
(intermediario para 2r)

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(2,4-dicloro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin-4-ol
(intermediario para 2s).

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(2,4-difluoro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin-4-ol
(intermediario para 2t).

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(2,4-dimetil-fenilsulfanil)-3-fluoro-fenil]-piperidin-4-ol
(intermediario para 2u).

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin-4-ol (intermediario
para 2v).

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(4-bromo-2-fluoro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin-4-ol
(intermediario para 2x).

Los intermediarios adicionales para 2a1-2a6 se prepararon a partir de ter-butyl éster del ácido 4-hidroxi-4-(2-mercapto-5-fluoro-fenil)-piperidin-1-carboxílico, y arilyoduros sustituidos en forma apropiada como se detalla más adelante a través del procedimiento de acoplamiento catalizado con paladio descrito para el 1-bromo-2-(4-cloro-fenilsulfanil)-5-(trifluorometil)-benceno.

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(3-cloro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin-4-ol
(intermediario para 2a1). Preparado a partir de ter-butyl éster del ácido 4-hidroxi-4-(2-mercapto-5-fluoro-fenil)-piperidin-1-carboxílico y 1-cloro-3-yodo-benceno.

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(3-fluoro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin-4-ol (*intermediario para 2a2*). Preparado a partir de ter-butil éster del ácido 4-hidroxi-4-(2-mercapto-5-fluoro-fenil)-piperidin-1-carboxílico y 1-fluoro-3-yodo-benceno.

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(2-fluoro-4-metoxi-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin-4-ol (*intermediario para 2a3*). Preparado a partir de ter-butil éster del ácido 4-hidroxi-4-(2-mercapto-5-fluoro-fenil)-piperidin-1-carboxílico y 2-fluoro-1-yodo-4-metoxi-benceno (preparado a partir de 3-fluoro-4-nitro-fenol por reducción al 4-amino-3-fluoro-fenol reportado por Hogdson y Nicholson *J. Chem. Soc.* **1941**, 645-646 seguido de diazotización de acuerdo con el procedimiento general descrito por Tunney and Stille *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 748-753 seguido de alquilación con yoduro de metilo de acuerdo con el procedimiento general descrito por Uozumi *et al. J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1945-1945).

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(4-metoxi-2-metil-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin-4-ol (*intermediario para 2a4*). Preparado a partir de ter-butil éster del ácido 4-hidroxi-4-(2-mercapto-5-fluoro-fenil)-piperidin-1-carboxílico y 1-yodo-4-metoxi-2-metil-benceno (preparado a partir de 4-metoxi-2-metil-fenilamina por diazotización de acuerdo con el procedimiento general descrito por Tunney and Stille *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 748-753).

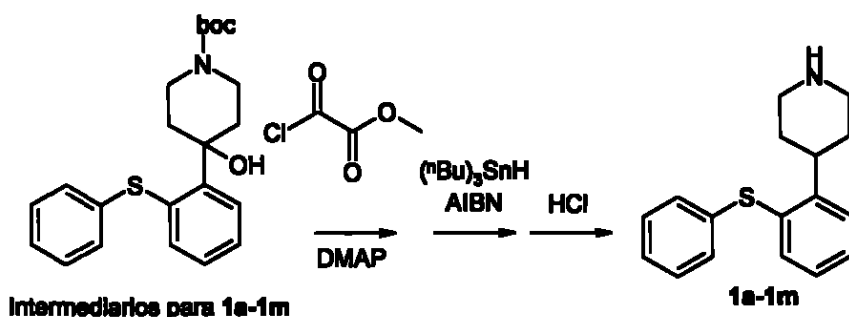
1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(2-metil-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin-4-ol (*intermediario para 2a5*). Preparado a partir de ter-butil éster del ácido 4-hidroxi-4-(2-mercapto-5-fluoro-fenil)-piperidin-1-carboxílico y 1-yodo-2-metil-benceno.

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(2-fluoro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin-4-ol (*intermediario para 2a6*). Preparado a partir de ter-butil éster del ácido 4-hidroxi-4-(2-mercapto-5-fluoro-fenil)-piperidin-1-carboxílico y 2-fluoro-1-yodo-benceno.

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(4-metoxycarbonil-fenilsulfanil)-fenil]-piperidin-4-ol (*intermediario para 4a*) se preparó a partir de ter-butil éster del ácido 4-hidroxi-4-(2-mercapto-fenil)-piperidin-1-carboxílico, y metil éster del ácido 4-yodo-benzoico por el procedimiento de acoplamiento catalizado con paladio descrito para el 1-bromo-2-(4-cloro-fenilsulfanil)-5-(trifluorometil)-benceno.

Compuestos de la Invención:

Método A:



Ejemplo 1

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

Se agregó metil éster del ácido cloro-oxo-acético (1,37 g, 11,2 mmol) a una solución agitada de 1-*ter*-butoxicarbonil-4-[2-(4-cloro-fenilsulfanil)-5-trifluorometil-fenil]-piperidin-4-ol (0,98 g, 2,0 mmol) y dimetil-piridin-4-il-amina (DMAP, 0,44 g, 3,6 mmol) en acetonitrilo anhidro (6,4 mL) a 0°C bajo argón. La mezcla de reacción se dejó alcanzar la temperatura ambiente y luego se agitó hasta la mañana siguiente. Se agregó acetato de etilo (40 mL) y se eliminaron las sales precipitadas por filtración a través de celite. Se lavó la fase orgánica con bicarbonato de sodio acuoso saturado (40 mL), cloruro de sodio acuoso saturado (40 mL), y se secó sobre sulfato de magnesio. Se eliminaron los volátiles por filtración, y se secó el material en bruto *al vacío*. Este material se disolvió en tolueno anhidro (13 mL) bajo argón. Se agregaron hidruro de tri-*n*-butil estaño (0,81 g, 3,0 mmol) y 2-[(ciano-dimetil-metil)-azo]-2-metil-propionitrilo (AIBN, 82 mg, 0,5 mmol). La solución se agitó bajo argón a 90°C durante 3,5 h. Se evaporó el solvente, y se purificó el material en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/ heptano 1:9) para producir *ter*-butil éster del ácido 4-[2-(4-cloro-fenilsulfanil)-5-trifluorometil-fenil]-piperidin-1-carboxílico como un aceite translúcido (0,77 g, 82%). Este aceite se disolvió en metanol (8 mL) y se agregó cloruro de hidrógeno en dietil éter (2M, 8 mL) a 0°C. Se dejó entibiar la mezcla de reacción hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó hasta la mañana siguiente. Se evaporó el solvente hasta eliminarlo y se agregó acetato de etilo (25 mL). Se extrajo la fase orgánica 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 se evaporó el solvente hasta eliminarlo. Este material (588 mg) se disolvió en acetato de etilo (2,2 mL) y se agregó ácido fumárico (183 mg, 1,58 mmol) disuelto en etanol caliente (96%, 4,4 mL). Se recolectó el compuesto buscado como un sólido blanco. CL/EM (m/z) 372,1 (MH⁺); T. RET = 2,54; pureza (UV, ELSD): 97%, 100%; rendimiento: 0,187 g (19%).

Los siguientes compuestos de la invención **1b-1m** se prepararon en forma análoga a partir de los intermediarios correspondientes descritos anteriormente:

1b, La sal del ácido 4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-piperidin oxálico se recolectó como un sólido blanco. CL/EM (m/z) 299,9 (MH⁺); T. RET = 2,04; pureza (UV, ELSD): 95%, 97%; rendimiento: 0,090 g (10%).

1c, La sal del ácido 4-[2-(2,4-Dimetil-fenilsulfanil)-5-trifluorometil-fenil]-piperidin oxálico se recolectó como un sólido blanco. CL/EM (m/z) 366,2 (MH⁺); T. RET = 2,45; pureza (UV, ELSD): 97%, 99%; rendimiento: 0,61 g (45%).

1d, La sal del ácido 4-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidin oxálico se recolectó como un sólido blanco. CL/EM (m/z) 322,1 (MH⁺); T. RET = 2,33; pureza (UV, ELSD): 83%, 97%; rendimiento: 0,385 g (51%).

1e, La sal del ácido 4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidin clorhídrico se recolectó como un sólido blanco. CL/EM (m/z) 318,1 (MH⁺); T. RET = 2,12; pureza (UV, ELSD): 96%, 99%; rendimiento: 0,308 g (30%).

1f, La sal del ácido 4-[2-(4-Metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidin oxálico se recolectó como un sólido blanco. CL/EM (m/z) 298,2 (MH⁺); T. RET = 2,29; pureza (UV, ELSD): 98%, 99%; rendimiento: 0,233 g (33%).

1g, La sal del ácido 4-[2-(2,4-Dimetil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidin oxálico se recolectó como un sólido blanco. CL/EM (m/z) 312,0 (MH⁺); T. RET = 2,41; pureza (UV, ELSD): 98%, 100%; rendimiento: 0,233 g (33%).

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

1i, La sal del ácido 4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidin oxálico se recolectó como un sólido blanco. CL/EM (m/z) 313,8 (MH⁺); T. RET = 2,16; pureza (UV, ELSD): 96%, 99%; rendimiento: 0,375 g (34%).

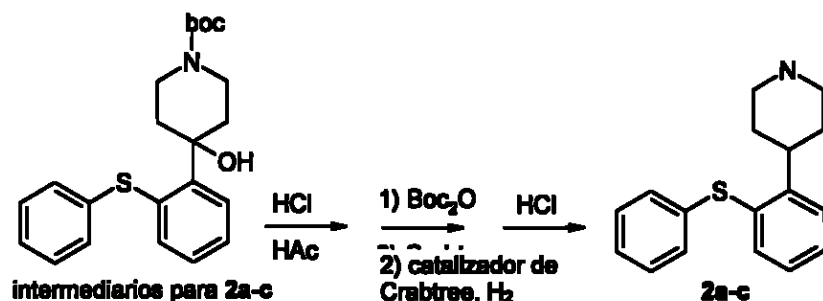
1j, La sal del ácido 4-[2-(4-Cloro-2-metil-fenilsulfanil)-fenil]-piperidin trifluoroacético se recolectó como un aceite translúcido. LC/TOF (m/z) 318,0 (MH⁺); T. RET = 2,36; pureza (UV, ELSD): 99,7%, 99,0%.

1k, La sal del ácido 4-[2-(4-Cloro-2-fluoro-fenilsulfanil)-fenil]-piperidin trifluoroacético se recolectó como un aceite translúcido. CL/EM (m/z) 322,0 (MH⁺); T. RET = 2,27; pureza (UV, ELSD): 94,6%, 99,7%.

1l, La sal del ácido 4-[2-(2,4-Dicloro-fenilsulfanil)-fenil]-piperidin trifluoroacético se recolectó como un aceite translúcido. CL/EM (m/z) 337,9 (MH⁺); T. RET = 2,37; pureza (UV, ELSD): 94,9%, 99,6%.

1m, La sal del ácido 4-[2-(2-Cloro-4-metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-piperidin trifluoroacético se recolectó como un aceite translúcido. CL/EM (m/z) 334,0 (MH⁺); T. RET = 2,23; pureza (UV, ELSD): 95,9, 99,9.

Método B:



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

Se agregó Ácido clorhídrico acuoso saturado (150 mL) a una solución agitada de 1-ter-butoxicarbonil-4-[2-(4-cloro-fenilsulfanil)-fenil]-piperidin-4-ol (12,13 g, 28,9 mmol) en ácido acético (450 mL). La solución se reflujo hasta la mañana siguiente, se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y luego se agitó en un baño de hielo. Una solución acuosa saturada de hidróxido de sodio (250 mL) se agregó lentamente y la solución no translúcida se extrajo con acetato de etilo (3 x 450 mL). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con cloruro de sodio acuoso saturado (450 mL), se secó sobre sulfato de magnesio y los solventes se eliminaron por filtración. El material en bruto (8,02 g) se disolvió en THF (195 mL) y se agregaron dicarbonato de di-ter-butilo (Boc₂O, 6,96 g, 31,9 mmol) y trietil

amina (5 mL). Se agitó la mezcla hasta la mañana siguiente y luego se desactivó mediante el agregado de cloruro de amonio acuoso saturado (200 mL). Se secó la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, y se evaporó el solvente hasta eliminarlo. Se purificó el material en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: Una cantidad creciente de acetato de etilo (0-20%) en heptano) para producir ter-butil éster del ácido 4-[2-(4-cloro-fenilsulfanil)-fenil]-piperidin-1-carboxílico como un sólido blanco (5,63 g). Este material se disolvió en cloruro de metileno (130 mL). Hidrógeno gaseoso (3 bar) se burbujeó a través de la solución usando un aparato agitador de Parr y se agregó (1,5-ciclooctadien)(piridin)(triciclohexilfosfin)(hexafluorofosfin) iridio(I) (catalizador de Crabtree, 0,495 g, 1,40 mmol) y se dejó continuar la hidrogenación hasta la mañana siguiente. El catalizador se eliminó por filtración y se purificó el producto en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: Una cantidad creciente de acetato de etilo (0-20%) en heptano) para producir ter-butil éster del ácido 4-[2-(4-cloro-fenilsulfanil)-fenil]-piperidin-1-carboxílico (5,37 g). Este material se disolvió en metanol (70 mL) y se agregó cloruro de hidrógeno en dietil éter (2M, 67 mL, 133 mmol) y la mezcla de reacción se agitó hasta la mañana siguiente. Se evaporó el solvente hasta eliminarlo, y se agregaron hidróxido de sodio acuoso (2M, 200 mL), y acetato de etilo (400 mL). Se separaron las fases, y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (400 mL). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con cloruro de sodio acuoso saturado (300 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó el solvente hasta eliminarlo. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: Una cantidad creciente de etanol (0-25%) en acetato de etilo que contenía trietil-amina al 5%) para producir 4-[2-(4-cloro-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina (1,63 g). Este material se disolvió en THF a 50°C y una solución de ácido oxálico (0,48 g) en THF se agregó lentamente. Se recolectó sal del ácido 4-[2-(4-cloro-fenilsulfanil)-fenil]-piperidin oxálico como un sólido blanco. CL/EM (m/z) 304,0 (MH⁺); T. RET = 2,29; pureza (UV, ELSD): 96%, 96%; rendimiento: 1,86 g (15%).

Los siguientes compuestos de la invención 2b-2x y 2a1-2a6 se prepararon en forma análoga a partir de los intermediarios correspondientes descritos anteriormente:

2b, La sal del ácido 4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin oxálico se recolectó como un sólido blanco. CL/EM (m/z) 318,1 (MH⁺); T. RET = 2,16; pureza (UV, ELSD): 91%, 98%.

2c, La sal del ácido 4-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin oxálico se recolectó como un sólido blanco. CL/EM (m/z) 321,9 (MH⁺); T. RET = 2,33; pureza (UV, ELSD): 94%, 96%; rendimiento: 0,241 g.

2d, La sal del ácido 4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-3-fluoro-fenil]-piperidin oxálico se recolectó como un sólido blanco. CL/EM (m/z) 318,1 (MH⁺); T. RET = 2,12; pureza (UV, ELSD): 98,6%, 98,5%.

2e, La sal del ácido 4-[2-(2,4-Dimetil-fenilsulfanil)-5-bromo-fenil]-piperidin fumárico se recolectó como un sólido blanco. CL/EM (m/z) 378,0 (MH⁺); T. RET = 2,50; pureza (UV, ELSD): 99,3%, 98,5%.

2f, La sal del ácido 4-[2-(4-Metil-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético se recolectó como un aceite translúcido. CL/EM (m/z) 302,1 (MH⁺); T. RET = 2,12; pureza (UV, ELSD): 73,3%, 97,9%.

2g, La sal del ácido 4-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidin trifluoroacético se recolectó como un aceite translúcido. CL/EM (m/z) 317,0 (MH⁺); T. RET = 2,41; pureza (UV, ELSD): 94,9%, 99,8%.

2h, La sal del ácido 4-[2-(4-Metil-fenilsulfanil)-5-trifluorometil-fenil]-piperidin trifluoroacético se recolectó como un aceite translúcido. CL/EM (m/z) 352,2 (MH⁺); T. RET = 2,49; pureza (UV, ELSD): 95,0%, 99,8%.

2i, La sal del ácido 4-[2-(2,4-Dimetil-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin oxálico se recolectó como un sólido blanco. CL/EM (m/z) 316,1 (MH⁺); T. RET = 2,38; pureza (UV, ELSD): 95,1%, 100%.

2j, La sal del ácido 4-[2-(4-Fluoro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin oxálico se recolectó como un sólido blanco. CL/EM (m/z) 306,0 (MH⁺); T. RET = 2,10; pureza (UV, ELSD): 88,1%, 97,6%.

2k, La sal del ácido 4-[2-(2-Cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin oxálico se recolectó como un sólido blanco. CL/EM (m/z) 340,0 (MH⁺); T. RET = 2,20; pureza (UV, ELSD): 95,1%, 100%.

2l, La sal del ácido 4-[2-(4-Metil-4-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin fumárico se recolectó como un sólido blanco. CL/EM (m/z) 302,0 (MH⁺); T. RET = 2,26; pureza (UV, ELSD): 96%, 99,7%.

2m, La sal del ácido 4-[2-(3-Metoxi-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin oxálico se recolectó como un sólido blanco. CL/EM (m/z) 318,0 (MH⁺); T. RET = 2,17; pureza (UV, ELSD): 91,1%, 97,1%.

2n, La sal del ácido 4-[2-(2-Cloro-4-metil-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin fumárico se recolectó como un sólido blanco. CL/EM (m/z) 335,9 (MH⁺); T. RET = 2,24; pureza (UV, ELSD): 95,8%, 99,6%.

2o, La sal del ácido 4-[2-(2-Cloro-4-metoxi-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin fumárico se recolectó como un sólido blanco. CL/EM (m/z) 352,2 (MH⁺); T. RET = 2,27; pureza (UV, ELSD): 95,8%, 97,2%.

2p, La sal del ácido 4-[2-(4-Cloro-2-fluoro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin fumárico se recolectó como un sólido blanco. CL/EM (m/z) 340,0 (MH⁺); T. RET = 2,25; pureza (UV, ELSD): 97,4%, 99,9%.

2q, La sal del ácido 4-[2-(2-Fluoro-4-metil-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin fumárico se recolectó como un sólido blanco. CL/EM (m/z) 320,0 (MH⁺); T. RET = 2,22; pureza (UV, ELSD): 92,7%, 97,1%.

2r, La sal del ácido 4-[2-(2-Cloro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin bromhídrico se recolectó como un aceite translúcido. CL/EM (m/z) 321,9 (MH⁺); T. RET = 2,14 min; pureza (UV, ELSD): 72,0%, 96,6%.

2s, La sal del ácido 4-[2-(2,4-Dicloro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin fumárico se recolectó como un sólido blanco. CL/EM (m/z) 358,0 (MH⁺); T. RET = 2,34; pureza (UV, ELSD): 97%, 99%.

2t, La sal del ácido 4-[2-(2,4-Difluoro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin fumárico se recolectó como un sólido blanco. CL/EM (m/z) 324,0 (MH⁺); T. RET = 2,11; pureza (UV, ELSD): 97,0%, 100%.

2u, La sal del ácido 4-[2-(2,4-Dimetil-fenilsulfanil)-3-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético se recolectó como un aceite translúcido. CL/EM (m/z) 314,0 (MH⁺); T. RET = 2,33; pureza (UV, ELSD): 85,3%, 98,5%.

2v, La sal del ácido 4-[2-(Fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético se recolectó como un aceite translúcido. CL/EM (m/z) 288,0 (MH⁺); T. RET = 2,06; pureza (UV, ELSD): 98,6%, 99,4%.

2x, La sal del ácido 4-[2-(4-Bromo-2-fluoro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético se recolectó como un aceite translúcido. CL/EM (m/z) 386,0 (MH⁺); T. RET = 2,16; pureza (UV, ELSD): 96,7%, 99,3%.

2a1, La sal del ácido 4-[2-(3-Cloro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin oxálico se recolectó como un sólido blanco. CL/EM (m/z) 322,0 (MH⁺); T. RET = 2,22; pureza (UV, ELSD): 95,4%, 89%.

2a2, La sal del ácido 4-[2-(3-Fluoro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin oxálico se recolectó como un aceite translúcido. CL/EM (m/z) 306,0 (MH⁺); T. RET = 2,23; pureza (UV, ELSD): 90%, 99%.

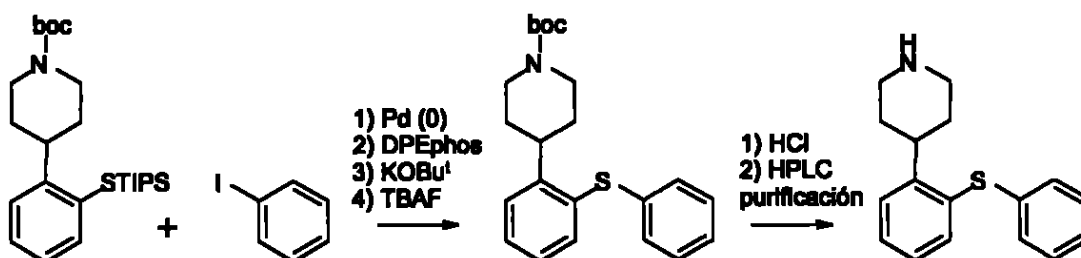
2a3, La sal del ácido 4-[2-(2-Fluoro-4-metoxi-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin fumárico se recolectó como un sólido blanco. CL/EM (m/z) 336,0 (MH⁺); T. RET = 2,06; pureza (UV, ELSD): 97,3%, 99,9%.

2a4, La sal del ácido 4-[2-(2-Metil-4-metoxi-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético se recolectó como un aceite translúcido. CL/EM (m/z) 332,0 (MH⁺); T. RET = 2,16; pureza (UV, ELSD): 96%, 100%.

2a5, La sal del ácido 4-[2-(2-Metil-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin fumárico se recolectó como un sólido blanco. CL/EM (m/z) 302,1 (MH⁺); T. RET = 2,20; pureza (UV, ELSD): 79,9%, 99,0%.

2a6, La sal del ácido 4-[2-(2-Fluoro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin bromhídrico se recolectó como un aceite translúcido. CL/EM (m/z) 306,0 (MH⁺); T. RET = 2,17; pureza (UV, ELSD): 86,7%, 94,0%.

Método C:



3a1, Sal del ácido 4-[2-(4-Trifluorometil-fenilsulfanil)-fenil]-piperidin trifluoroacético

Una mezcla de ter-butil éster del ácido 4-(2-tri-*iso*-propilsilanilsulfanil-fenil)-piperidin-1-carboxílico (38 mg, 0,085 mmol) y 1-yodo-4-trifluorometil-benceno (23 mg, 0,085 mmol) se disolvió en tolueno anhidro desgasificado (0,3 mL). Se agregaron Pd_2dba_3 (1 mg) y DPEphos (1 mg) disueltos en tolueno anhidro (0,2 mL). A esta solución se agregaron ter-butoxido de potasio (10 mg) y fluoruro de tetra-*n*-butilamonio (TBAF, 1M en THF, 0,1 mL, 0,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 110°C durante 1 h bajo argón. La solución se filtró y se evaporó el solvente hasta eliminarlo. Se purificó el producto en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: Una cantidad creciente (0-100%) de acetato de etilo en heptano) para producir ter-butil éster del ácido 4-[2-(4-trifluorometil-fenilsulfanil)-fenil]-piperidin-1-carboxílico (**3a1**) como un aceite translúcido (22 mg, 59% de rendimiento). Este material se disolvió en metanol (1 mL) y cloruro de hidrógeno en dietil éter (2M, 1mL) se agregó y la solución se agitó hasta la mañana siguiente a rt. Se evaporó el solvente hasta eliminarlo y se purificó el producto en bruto por HPLC (que contenía TFA al 0,1% en el eluyente estándar) para producir 4-[2-(4-trifluorometil-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina **3a1** como la sal del ácido trifluoroacético. Rendimiento: 3,2 mg (8% en total). LC/TOF (m/z) 338,0 (MH^+); T. RET = 2,29 min; pureza (UV, ELSD): 98,3%, 97,1%.

Los siguientes compuestos de la invención **3a1-3a6** (preparados a partir de ter-butil éster del ácido 4-(2-tri-*iso*-propilsilanilsulfanil-fenil)-piperidin-1-carboxílico) **3b1-3b12** (preparados a partir de ter-butil éster del ácido 4-(2-tri-*iso*-propilsilanilsulfanil-5-metil-fenil)-piperidin-1-carboxílico) **3c1-3c4** (preparados a partir de ter-butil éster del ácido 4-(2-tri-*iso*-propilsilanilsulfanil-5-metoxi-fenil)-piperidin-1-carboxílico) **3d1-3d27** (preparados a partir de ter-butil éster del ácido 4-(2-fluoro-6-tri-*iso*-propilsilanilsulfanil-fenil)-piperidin-1-carboxílico) **3e1-3e10**

(preparados a partir de ter-butil éster del ácido 4-(5-fluoro-2-tri-iso-propilsilanilsulfanil-fenil)-piperidin-1-carboxílico) **3f1-3f13** (preparados a partir de ter-butil éster del ácido 4-(4-fluoro-2-tri-iso-propilsilanilsulfanil-fenil)-piperidin-1-carboxílico) se prepararon de un modo análogo:

3a2, La sal del ácido 4-[2-(2-Cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-fenil]-piperidin trifluoroacético se preparó a partir de 2-cloro-4-fluoro-1-yodo-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (5,0 mg). LC/TOF (m/z) 322,0 (MH⁺); T. RET = 2,27 min; pureza (UV, ELSD): 98,4%, 97,7%.

3a3, La sal del ácido 4-[2-(4-Metoxi-2-metil-fenilsulfanil)-fenil]-piperidin trifluoroacético se preparó a partir de 1-yodo-4-metoxi-2-metil-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (5,8 mg). CL/EM (m/z) 314,0 (MH⁺); T. RET = 2,24 min; pureza (UV, ELSD): 98,4%, 100%.

3a4, La sal del ácido 4-[2-(2,4-Difluoro-fenilsulfanil)-fenil]-piperidin trifluoroacético se preparó a partir de y 2,4-difluoro-1-yodo-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (3,7 mg). CL/EM (m/z) 306,0 (MH⁺); T. RET = 2,24 min; pureza (UV, ELSD): 97,9%, 100%.

3a5, La sal del ácido 4-[2-(2,3-Dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperidin trifluoroacético se preparó a partir de 1-yodo-2,3-dimetil-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (6,0 mg). CL/EM (m/z) 298,1 (MH⁺); T. RET = 2,37 min; pureza (UV, ELSD): 95,9%, 95,9%.

3a6, La sal del ácido 4-[2-(3,4-Dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperidin trifluoroacético se preparó a partir de 4-yodo-1,2-dimetil-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (4,2 mg). CL/EM (m/z) 298,0 (MH⁺); T. RET = 2,37 min; pureza (UV, ELSD): 96,6%, 100%.

3b1, La sal del ácido 4-[2-(2-Cloro-4-metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidin trifluoroacético se preparó a partir de 2-cloro-1-yodo-4-metoxi-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (3,8 mg). CL/EM (m/z) 347,9 (MH⁺); T. RET = 2,28 min; pureza (UV, ELSD): 92,3%, 100%.

3b2, La sal del ácido 4-[2-(2-Cloro-4-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidin trifluoroacético se preparó a partir de 2-cloro-1-yodo-4-metil-benceno y se

recolectó como un aceite translúcido (4,4 mg). CL/EM (m/z) 331,9 (MH⁺); T. RET = 2,39 min; pureza (UV, ELSD): 97,3%, 100%.

3b3, La sal del ácido 4-[2-(2-Fluoro-4-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidin trifluoroacético se preparó a partir de 2-fluoro-1-yodo-4-metil-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (4,3 mg). CL/EM (m/z) 315,9 (MH⁺); T. RET = 2,30 min; pureza (UV, ELSD): 85,8%, 100%.

3b4, La sal del ácido 4-[2-(4-Fluoro-3-metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidin trifluoroacético se preparó a partir de 2-fluoro-4-yodo-1-metoxi-benceno (preparado a partir de 3-fluoro-4-metoxi-fenilamina por diazotización de acuerdo con el procedimiento general descrito por Tunney and Stille *J. Org. Chem.* 1987, 52, 748-753) y se recolectó como un aceite translúcido (4,3 mg). CL/EM (m/z) 332,0 (MH⁺); T. RET = 2,20 min; pureza (UV, ELSD): 88,1%, 100%.

3b5, La sal del ácido 4-[2-(3-Fluoro-2-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidin trifluoroacético se preparó a partir de 1-fluoro-3-yodo-2-metil-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (5,2 mg). CL/EM (m/z) 315,9 (MH⁺); T. RET = 2,34 min; pureza (UV, ELSD): 88,9%, 97,5%.

3b6, La sal del ácido 4-[2-(3-Fluoro-4-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidin trifluoroacético se preparó a partir de 2-fluoro-4-yodo-1-metil-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (6,1 mg). CL/EM (m/z) 316,0 (MH⁺); T. RET = 2,34 min; pureza (UV, ELSD): 99,1%, 100%.

3b7, La sal del ácido 4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidin trifluoroacético se preparó a partir de 4-cloro-1-fluoro-2-yodo-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (5,8 mg). CL/EM (m/z) 336,1 (MH⁺); T. RET = 2,34 min; pureza (UV, ELSD): 92,6%, 99,9%.

3b8, La sal del ácido 4-[2-(2-Cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidin trifluoroacético se preparó a partir de 2-cloro-4-fluoro-1-yodo-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (6,0 mg). CL/EM (m/z) 336,1 (MH⁺); T. RET = 2,34 min; pureza (UV, ELSD): 98,0%, 100%.

3b9, La sal del ácido 4-[2-(3-Metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidin trifluoroacético se preparó a partir de 1-yodo-3-metoxi-benceno y se recolectó

como un aceite translúcido (4,0 mg). CL/EM (m/z) 313,9 (MH⁺); T. RET = 2,18 min; pureza (UV, ELSD): 92,6%, 99,9%.

3b10, La *sal del ácido 4-[2-(4-Cloro-2-fluoro-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidin trifluoroacético* se preparó a partir de 4-cloro-2-fluoro-1-yodo-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (6,1 mg). CL/EM (m/z) 336,2 (MH⁺); T. RET = 2,37 min; pureza (UV, ELSD): 93,4%, 99,9%.

3b11, La *sal del ácido 4-[2-(3-Cloro-2-fluoro-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidin trifluoroacético* se preparó a partir de y 1-cloro-2-fluoro-3-yodo-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (6,3 mg). CL/EM (m/z) 336,0 (MH⁺); T. RET = 2,35 min; pureza (UV, ELSD): 97,8%, 99,8%.

3b12, La *sal del ácido 4-[2-(2,4-Difluoro-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidin trifluoroacético* se preparó a partir de 2,4-difluoro-1-yodo-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (3,7 mg). CL/EM (m/z) 319,7 (MH⁺); T. RET = 2,22 min; pureza (UV, ELSD): 92,5%, 99,9%.

3c1, La *sal del ácido 4-[2-(4-Metil-fenilsulfanil)-5-metoxi-fenil]-piperidin trifluoroacético* se preparó a partir de 1-yodo-4-metil-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (2,6 mg). CL/EM (m/z) 314,1 (MH⁺); T. RET = 2,21 min; pureza (UV, ELSD): 89,2%, 100%.

3c2, La *sal del ácido 4-[2-(4-Fluoro-fenilsulfanil)-5-metoxi-fenil]-piperidin trifluoroacético* se preparó a partir de 1-fluoro-4-yodo-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (2,1 mg). CL/EM (m/z) 318,1 (MH⁺); T. RET = 2,13 min; pureza (UV, ELSD): 80,9%, 99,2%.

3c3, La *sal del ácido 4-[2-(2-Metil-4-metoxi-fenilsulfanil)-5-metoxi-fenil]-piperidin trifluoroacético* se preparó a partir de 4-yodo-2-metil-1-metoxi-benceno (preparado a partir de 2-metil-4-metoxi-fenilamina por diazotización de acuerdo con el procedimiento general descrito por Tunney and Stille *J. Org. Chem.* 1987, 52, 748-753) y se recolectó como un aceite translúcido (2,5 mg). CL/EM (m/z) 344,1 (MH⁺); T. RET = 2,17 min; pureza (UV, ELSD): 93,6%, 99,8%.

3c4, La *sal del ácido 4-[2-(4-Fluoro-2-metil-fenilsulfanil)-5-metoxi-fenil]-piperidin trifluoroacético* se preparó a partir de 4-fluoro-1-yodo-2-metil-benceno y

se recolectó como un aceite translúcido (2,2 mg). CL/EM (m/z) 332,0 (MH⁺); T. RET = 2,25 min; pureza (UV, ELSD): 87,6%, 75,3%.

3d1, La sal del ácido 4-[2-(3-Metoxi-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético se preparó a partir de 1-yodo-3-metoxi-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (2,3 mg). CL/EM (m/z) 332,0 (MH⁺); T. RET = 2,03 min; pureza (UV, ELSD): 98,7%, 100%.

3d2, La sal del ácido 4-[2-(2-Metil-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético se preparó a partir de 1-yodo-4-metil-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (2,1 mg). CL/EM (m/z) 302,1 (MH⁺); T. RET = 2,12 min; pureza (UV, ELSD): 97,8%, 99,9%.

3d3, La sal del ácido 4-[2-(3-Metil-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético se preparó a partir de 1-yodo-3-metil-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (3,6 mg). CL/EM (m/z) 302,2 (MH⁺); T. RET = 2,14 min; pureza (UV, ELSD): 97,4%, 100%.

3d4, La sal del ácido 4-[2-(4-Metoxi-2-metil-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético se preparó a partir de 4-yodo-2-metil-1-metoxi-benceno (preparado a partir de 2-metil-4-metoxi-fenilamina por diazotización de acuerdo con el procedimiento general descrito por Tunney and Stille *J. Org. Chem.* 1987, 52, 748-753) y se recolectó como un aceite translúcido (2,2 mg). CL/EM (m/z) 332,1 (MH⁺); T. RET = 2,14 min; pureza (UV, ELSD): 96,9%, 100%.

3d5, La sal del ácido 4-[2-(2-Metoxi-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético se preparó a partir de 1-yodo-2-metoxi-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (1,7 mg). CL/EM (m/z) 317,9 (MH⁺); T. RET = 1,98 min; pureza (UV, ELSD): 98,7%, 100%.

3d6, La sal del ácido 4-[2-(4-Fluoro-2-Metil-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético se preparó a partir de 4-fluoro-1-yodo-2-metil-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (2,3 mg). CL/EM (m/z) 332,0 (MH⁺); T. RET = 2,16 min; pureza (UV, ELSD): 96,3%, 100%.

3d7, La sal del ácido 4-[2-(3-Fluoro-4-metil-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético se preparó a partir de 2-fluoro-4-yodo-1-metil-benceno y

se recolectó como un aceite translúcido (1,9 mg). CL/EM (m/z) 320,0 (MH⁺); T. RET = 2,21 min; pureza (UV, ELSD): 96,1%, 100%.

3d8, La *sal del ácido 4-[2-(2,3-Dimetil-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético* se preparó a partir de 1-yodo-2,3-dimetil-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (1,7 mg). CL/EM (m/z) 315,9 (MH⁺); T. RET = 2,23 min; pureza (UV, ELSD): 95,8%, 100%.

3d9, La *sal del ácido 4-[2-(3-Fluoro-2-metil-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético* se preparó a partir de 1-fluoro-3-yodo-2-metil-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (1,8 mg). CL/EM (m/z) 319,9 (MH⁺); T. RET = 2,18 min; pureza (UV, ELSD): 94,6%, 100%.

3d10, La *sal del ácido 4-[2-(3-Cloro-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético* se preparó a partir de 1-cloro-3-yodo-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (1,7 mg). CL/EM (m/z) 321,9 (MH⁺); T. RET = 2,15 min; pureza (UV, ELSD): 94,1%, 99,6%.

3d11, La *sal del ácido 4-[2-(3-Fluoro-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético* se preparó a partir de 1-fluoro-3-yodo-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (3,4 mg). CL/EM (m/z) 305,8 (MH⁺); T. RET = 2,04 min; pureza (UV, ELSD): 92,6%, 100%.

3d12, La *sal del ácido 4-[2-(2-Fluoro-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético* se preparó a partir de 1-fluoro-2-yodo-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (3,5 mg). CL/EM (m/z) 305,9 (MH⁺); T. RET = 2,00 min; pureza (UV, ELSD): 92,5%, 99,9%.

3d13, La *sal del ácido 4-[2-(4-Fluoro-3-metoxi-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético* se preparó a partir de 1-fluoro-4-yodo-2-metoxi-benceno (preparado a partir de 4-fluoro-3-metoxi-fenilamina por diazotización de acuerdo con el procedimiento general descrito por Tunney and Stille *J. Org. Chem.* 1987, 52, 748-753) y se recolectó como un aceite translúcido (1,2 mg). CL/EM (m/z) 336,0 (MH⁺); T. RET = 2,07 min; pureza (UV, ELSD): 91,7%, 100%.

3d14, La *sal del ácido 4-[2-(2-Cloro-4-metil-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético* se preparó a partir de 2-cloro-1-yodo-4-metil-benceno y se

recolectó como un aceite translúcido (2,5 mg). CL/EM (m/z) 336,2 (MH⁺); T. RET = 2,24 min; pureza (UV, ELSD): 91,6%, 96,3%.

3d15, La *sal del ácido 4-[2-(4-Cloro-2-fluoro-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético* se preparó a partir de 4-cloro-2-fluoro-1-yodo-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (1,7 mg). CL/EM (m/z) 340,0 (MH⁺); T. RET = 2,20 min; pureza (UV, ELSD): 91,5%, 99,9%.

3d16, La *sal del ácido 4-[2-(4-Trifluorometil-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético* se preparó a partir de 1-yodo-4-trifluorometil-benceno se recolectó como un aceite translúcido (2,0 mg). CL/EM (m/z) 356,2 (MH⁺); T. RET = 2,29 min; pureza (UV, ELSD): 91,5%, 93,4%.

3d17, La *sal del ácido 4-[2-(3-Cloro-2-fluoro-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético* se preparó a partir de 1-cloro-2-fluoro-3-yodo-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (1,2 mg). CL/EM (m/z) 340,1 (MH⁺); T. RET = 2,17 min; pureza (UV, ELSD): 90,8%, 99,7%.

3d18, La *sal del ácido 4-[2-(4-Metil-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético* se preparó a partir de 1-yodo-4-metil-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (3,2 mg). CL/EM (m/z) 302,1 (MH⁺); T. RET = 2,15 min; pureza (UV, ELSD): 89,9%, 98,7%.

3d19, La *sal del ácido 4-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético* se preparó a partir de 1-cloro-4-yodo-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (2,6 mg). CL/EM (m/z) 321,7 (MH⁺); T. RET = 2,19 min; pureza (UV, ELSD): 89,3%, 100%.

3d20, La *sal del ácido 4-[2-(3,4-Dimetil-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético* se preparó a partir de 4-yodo-1,2-dimetil-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (2,5 mg). CL/EM (m/z) 316,0 (MH⁺); T. RET = 2,26 min; pureza (UV, ELSD): 89,1%, 99,5%.

3d21, La *sal del ácido 4-[2-(2-Fluoro-4-metil-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético* se preparó a partir de 2-fluoro-1-yodo-4-metil-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (2,9 mg). CL/EM (m/z) 319,9 (MH⁺); T. RET = 2,13 min; pureza (UV, ELSD): 89,0%, 100%.

3d22, La *sal del ácido 4-[2-(2,4-Dicloro-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético* se preparó a partir de 2,4-dicloro-1-yodo-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (3,1 mg). CL/EM (m/z) 356,1 (MH⁺); T. RET = 2,31 min; pureza (UV, ELSD): 87,9%, 100%.

3d23, La *sal del ácido 4-[2-(2-Fluoro-4-metoxi-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético* se preparó a partir de 2-fluoro-1-yodo-4-metoxi-benceno (MOJJMOJJ) y se recolectó como un aceite translúcido (1,1 mg). CL/EM (m/z) 336,1 (MH⁺); T. RET = 2,05 min; pureza (UV, ELSD): 86,0%, 100%.

3d24, La *sal del ácido 4-[2-(2,4-Difluoro-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético* se preparó a partir de 2,4-difluoro-1-yodo-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (1,0 mg). CL/EM (m/z) 324,1 (MH⁺); T. RET = 2,05 min; pureza (UV, ELSD): 85,8%, 99,9%.

3d25, La *sal del ácido 4-[2-(2-Cloro-4-metoxi-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético* se preparó a partir de 2-cloro-1-yodo-4-metoxi-benceno (preparado a partir de 2-cloro-4-metoxi-fenilamina por diazotización de acuerdo con el procedimiento general descrito por Tunney and Stille *J. Org. Chem.* 1987, 52, 748-753) y se recolectó como un aceite translúcido (2,8 mg). CL/EM (m/z) 352,2 (MH⁺); T. RET = 2,16 min; pureza (UV, ELSD): 85,3%, 98,9%.

3d26, La *sal del ácido 4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético* se preparó a partir de 1-yodo-4-metoxi-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (3,7 mg). CL/EM (m/z) 318,1 (MH⁺); T. RET = 2,02 min; pureza (UV, ELSD): 81,2%, 100%.

3d27, La *sal del ácido 4-[2-(4-Fluoro-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético* se preparó a partir de 4-fluoro-1-yodo-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (4,7 mg). CL/EM (m/z) 306,1 (MH⁺); T. RET = 2,05 min; pureza (UV, ELSD): 74,2%, 100%.

3e1, La *sal del ácido 4-[2-(2,3-Dicloro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético* se preparó a partir de 1,2-dicloro-3-yodo-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (2,8 mg). CL/EM (m/z) 356,1 (MH⁺); T. RET = 2,33 min; pureza (UV, ELSD): 96,7%, 100%.

3e2, La sal del ácido 4-[2-(2-Metoxi-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético se preparó a partir de 1-yodo-2-metoxi-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (3,0 mg). CL/EM (m/z) 318,1 (MH⁺); T. RET = 2,02 min; pureza (UV, ELSD): 96,0%, 99,8%.

3e3, La sal del ácido 4-[2-(4-Trifluorometoxi-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético se preparó a partir de 1-yodo-4-trifluorometoxi-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (7,0 mg). CL/EM (m/z) 371,9 (MH⁺); T. RET = 2,38 min; pureza (UV, ELSD): 94,7%, 98,7%.

3e4, La sal del ácido 4-[2-(4-Fluoro-2-metil-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético se preparó a partir de 4-fluoro-1-yodo-2-metil-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (4,1 mg). CL/EM (m/z) 320,0 (MH⁺); T. RET = 2,21 min; pureza (UV, ELSD): 94,1%, 99,8%.

3e5, La sal del ácido 4-[2-(4-Trifluorometil-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético se preparó a partir de 1-yodo-4-trifluorometil-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (3,9 mg). CL/EM (m/z) 356,1 (MH⁺); T. RET = 2,33 min; pureza (UV, ELSD): 92,6%, 100%.

3e6, La sal del ácido 4-[2-(3-Metil-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético se preparó a partir de 1-yodo-3-metil-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (4,5 mg). CL/EM (m/z) 302,1 (MH⁺); T. RET = 2,19 min; pureza (UV, ELSD): 860%, 87,8%.

3e7, La sal del ácido 4-[2-(4-Cloro-2-metil-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético se preparó a partir de 4-cloro-1-yodo-2-metil-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (6,1 mg). CL/EM (m/z) 336,1 (MH⁺); T. RET = 2,38 min; pureza (UV, ELSD): 85,5%, 70,5%.

3e8, La sal del ácido 4-[2-(2,3-Dimetil-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético se preparó a partir de 1-yodo-2,3-dimetil-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (6,1 mg). CL/EM (m/z) 316,0 (MH⁺); T. RET = 2,28 min; pureza (UV, ELSD): 75,3%, 74,4%.

3e9, La sal del ácido 4-[2-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético se preparó a partir de 6-yodo-2,3-dihidro-

benzo[1,4]dioxina y se recolectó como un aceite translúcido (4,8 mg). CL/EM (m/z) 346,0 (MH⁺); T. RET = 2,04 min; pureza (UV, ELSD): 74,7%, 86,3%.

3e10, La *sal del ácido 4-[2-(4-Fluoro-3-metoxi-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético* se preparó a partir de 2-fluoro-4-yodo-1-metoxi-benceno (preparado a partir de 3-fluoro-4-metoxi-fenilamina por diazotización de acuerdo con el procedimiento general descrito por Tunney and Stille *J. Org. Chem.* 1987, 52, 748-753) y se recolectó como un aceite translúcido (3,7 mg). CL/EM (m/z) 336,0 (MH⁺); T. RET = 2,11 min; pureza (UV, ELSD): 73,4%, 88,6%.

3f1, La *sal del ácido 4-[2-(2-Metil-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético* se preparó a partir de 1-yodo-2-metil-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (4,1 mg). CL/EM (m/z) 302,1 (MH⁺); T. RET = 2,20 min; pureza (UV, ELSD): 98,3%, 100%.

3f2, La *sal del ácido 4-[2-(2-Cloro-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético* se preparó a partir de 1-cloro-2-yodo-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (4,1 mg). CL/EM (m/z) 321,8 (MH⁺); T. RET = 2,19 min; pureza (UV, ELSD): 96,6%, 100%.

3f3, La *sal del ácido 4-[2-(4-Fluoro-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético* se preparó a partir de 1-fluoro-4-yodo-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (2,7 mg). CL/EM (m/z) 305,8 (MH⁺); T. RET = 2,14 min; pureza (UV, ELSD): 87,6%, 99,8%.

3f4, La *sal del ácido 4-[2-(3,4-Dimetil-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético* se preparó a partir de 1-yodo-3,4-dimetil-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (4,9 mg). CL/EM (m/z) 315,9 (MH⁺); T. RET = 2,35 min; pureza (UV, ELSD): 91,7%, 100%.

3f5, La *sal del ácido 4-[2-(2-Cloro-4-Metil-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético* se preparó a partir de 2-cloro-1-yodo-4-metil-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (4,9 mg). CL/EM (m/z) 336,1 (MH⁺); T. RET = 2,33 min; pureza (UV, ELSD): 93,0%, 99,3%.

3f6, La *sal del ácido 4-[2-(2-Fluoro-4-metil-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético* se preparó a partir de 2-fluoro-1-yodo-4-metil-benceno y

se recolectó como un aceite translúcido (4,4 mg). CL/EM (m/z) 319,9 (MH⁺); T. RET = 2,23 min; pureza (UV, ELSD): 87,8%, 98,5%.

3f7, La sal del ácido 4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético se preparó a partir de 4-cloro-1-fluoro-2-yodo-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (5,3 mg). CL/EM (m/z) 340,1 (MH⁺); T. RET = 2,24 min; pureza (UV, ELSD): 93,1%, 99,7%.

3f8, La sal del ácido 4-[2-(2-Cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético se preparó a partir de 2-cloro-4-fluoro-1-yodo-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (5,1 mg). CL/EM (m/z) 340,0 (MH⁺); T. RET = 2,23 min; pureza (UV, ELSD): 95,6%, 99,9%.

3f9, La sal del ácido 4-[2-(2,3-Dimetil-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético se preparó a partir de 1-yodo-2,3-dimetil-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (5,6 mg). CL/EM (m/z) 316,0 (MH⁺); T. RET = 2,34 min; pureza (UV, ELSD): 97,4%, 99,8%.

3f10, La sal del ácido 4-[2-(3-Fluoro-2-metil-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético se preparó a partir de 1-fluoro-2-metil-3-yodo-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (4,0 mg). CL/EM (m/z) 319,9 (MH⁺); T. RET = 2,26 min; pureza (UV, ELSD): 85,5%, 99,9%.

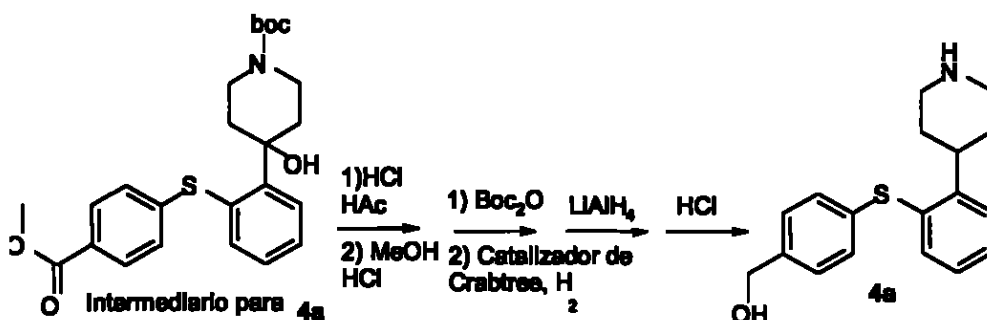
3f11, La sal del ácido 4-[2-(4-Metoxi-2-metil-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético se preparó a partir de 4-yodo-2-metil-1-metoxi-benceno (preparado a partir de 2-metil-4-metoxi-fenilamina por diazotización de acuerdo con el procedimiento general descrito por Tunney and Stille *J. Org. Chem.* 1987, 52, 748-753) y se recolectó como un aceite translúcido (4,5 mg). CL/EM (m/z) 332,0 (MH⁺); T. RET = 2,19 min; pureza (UV, ELSD): 96,1%, 99,8%.

3f12, La sal del ácido 4-[2-(3-Fluoro-4-metil-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético se preparó a partir de 2-fluoro-4-yodo-1-metil-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (4,3 mg). CL/EM (m/z) 320,0 (MH⁺); T. RET = 2,29 min; pureza (UV, ELSD): 91,7%, 100%.

3f13, La sal del ácido 4-[2-(4-Fluoro-2-metil-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético se preparó a partir de 4-fluoro-1-yodo-2-metil-benceno y

se recolectó como un aceite translúcido (4,7 mg). CL/EM (m/z) 320,1 (MH^+); T. RET = 2,24 min; pureza (UV, ELSD): 73,4%, 100%.

Método D:

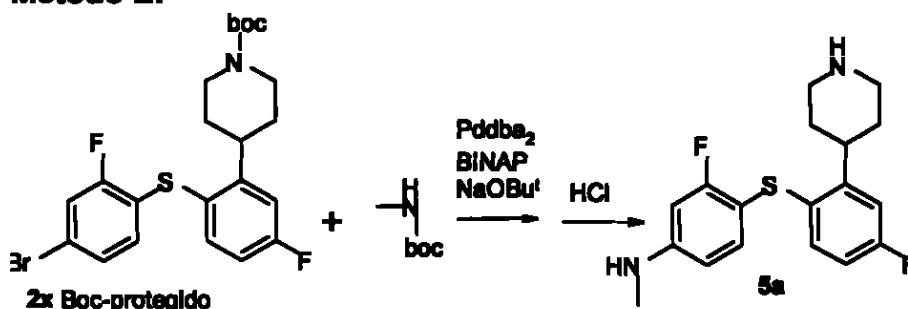


4a, sal del ácido 4-[2-(4-Hidroximetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperidin clorhídrico

Se agregó ácido clorhídrico acuoso concentrado (38 mL) a una solución agitada de 1-ter-butoxicarbonil-4-[2-(4-metoxycarbonil-fenilsulfanil)-fenil]-piperidin-4-ol (1,25 g, 4 mmol) en ácido acético (12 mL). La solución se reflujo durante 6 h, se enfrió hasta alcanzar la temperatura ambiente y luego se desactivó mediante el agregado de hielo/agua (100 mL). La solución se extrajo con acetato de etilo (3x100 mL). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio y se eliminaron los solventes por filtración. Este material en bruto se disolvió en metanol (25 mL) y se agregó cloruro de hidrógeno en dietil éter (2M, 25 mL). La mezcla se reflujo durante 12 h y se eliminaron los solventes por filtración. El residuo se repartió entre hidróxido de sodio acuoso (2M, 100 mL) y acetato de etilo (2x100 mL). Se secó la fase de acetato de etilo sobre sulfato de magnesio y se eliminaron los solventes por filtración. Este material (4-[2-(4-metoxycarbonil-fenilsulfanil)-fenil] piperidina, 0,98 g, 3 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (25 mL) y se agregó Boc_2O (0,66 g, 3 mmol). La reacción se agitó durante 2 h y se agregó catalizador de Crabtree (0,13 g, 0,16 mmol). La mezcla de reacción se trató con hidrógeno gaseoso (1,5 bar) hasta la mañana siguiente en un aparato agitador de Parr. La mezcla en bruto se filtró a través de un tapón de gel de sílice, y se concentró el filtrado *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/heptano 1:2) para producir un sólido (0,495 g). 0,285 g de este material se reflujo durante 1 h una mezcla sobre cloruro de

hidrógeno en dietil éter (2M, 25 mL) y metanol (25 mL). Se evaporó el solvente hasta eliminarlo y se agregaron hidróxido de sodio acuoso (2M, 50 mL) y acetato de etilo (2x50 mL). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, y se evaporó el solvente hasta eliminarlo. Este material (0,15 g) se disolvió en THF (25 mL) y se agregó hidruro doble de litio y aluminio (50 mg, 1,32 mmol). La reacción se agitó hasta la mañana siguiente, antes de desactivar la reacción con agua (0,1 mL) y hidróxido de sodio acuoso saturado (0,2 mL). Luego de agitar durante 30 min, se agregó agua (1 mL), y se eliminó el precipitado por filtración. La fase filtrada orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, y se evaporó el solvente hasta eliminarlo. Se purificó el producto en bruto por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/trietil amina/metanol 8:1:2) para producir la base libre que se precipitó como la sal del ácido clorhídrico del cloruro de hidrógeno en dietil éter (2M, 5 mL). Rendimiento: 12,6 mg. CL/EM (m/z) 300,0 (MH⁺); T. RET = 1,79; pureza (UV, ELSD): 96,8%, 88%.

Método E:

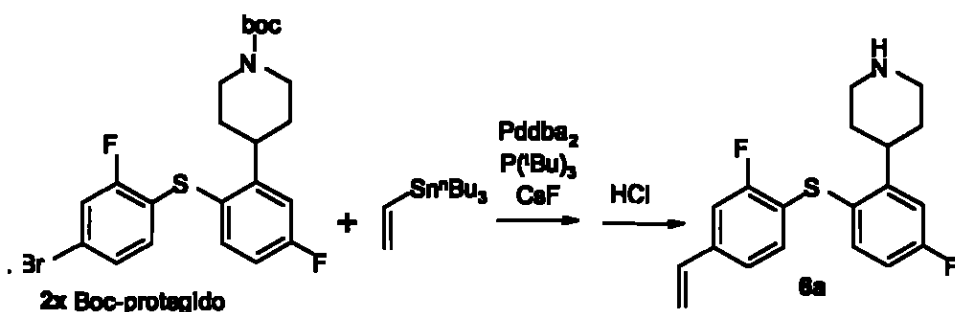


5a, Sal del ácido 4-[2-(2-Fluoro-4-metil-amina-fenilsulfanil)-5-fluorofenil]-piperidin trifluoroacético

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(2-fluoro-4-bromo-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina (2x Boc-protégido, 0,1 g, 0,21 mmol) y ter-butil éster del ácido metilcarbámico (0,033g, 0,25 mmol; preparado a partir de metil amina y Boc_2O de acuerdo con el procedimiento de Lee *et al.* *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125, 7307-7312) disueltos en tolueno (2 mL) se agregó a una solución agitada de bis(bencilidenacetona)paladio(0) (Pd(dba)_2 , 0,006 g, 0,011 mmol) y 2,2'-bis-difenilfosfanil-[1,1']binaftalenilo racémico (BINAP, 0,009 g, 0,016 mmol) en tolueno

(1 mL). Se agregó ter-butoxido de sodio (0,028 g, 0,28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó hasta la mañana siguiente a 100°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt y se filtró a través de celite usando tolueno (4x5 mL) para eluir el producto. Se evaporó el solvente hasta eliminarlo y el residuo se disolvió en cloruro de metileno (3 mL) y se agregó cloruro de hidrógeno en dietil éter (4M, 0,25 mL) y la reacción se agitó hasta la mañana siguiente. Se evaporó el solvente hasta eliminarlo y se purificó el producto en bruto por HPLC para producir 4-[2-(4-metilamina-fenilsulfanil)-5-fluorofenil] piperidina 5a como la sal del ácido trifluoroacético. Rendimiento: 9,8 mg. CL/EM (m/z) 335,2 (MH⁺); T. RET = 1,98; pureza (UV, ELSD): 75,9%, 96,7%.

Método F:



6a, Sal del ácido 4-[2-(2-Fluoro-4-vinil-fenilsulfanil)-5-fluorofenil]-piperidin trifluoroacético

A una solución agitada de 1-ter-butoxicarbonil-4-[2-(2-fluoro-4-bromo-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina (2x ter-butil-oxo-carbonil-protegido) (0,12 g, 0,25 mmol) y Pd_2dba_3 (0,007 g, 0,015 mmol) en 1,4-dioxano (1 mL) se agregó fluoruro de cesio (0,084 g, 0,055 mmol), viniltri-*n*-butilestaño (0,083 g, 0,26 mmol) y tris-ter-butil-fosfina (0,091 mL, 10% en hexano, aprox. 0,03 mmol). La mezcla de reacción se agitó hasta la mañana siguiente a 50°C. La mezcla de reacción se enfrió hasta rt, se diluyó con acetonitrilo (20 mL) y se filtró. El filtrado se extrajo con heptano (2 x 20 mL) y la fase de acetonitrilo se concentró *al vacío*. El residuo se disolvió en cloruro de metileno (5 mL) y se agregó cloruro de hidrógeno en dietil éter (4M, 0,25 mL) y la reacción se agitó hasta la mañana siguiente. Se evaporó el solvente hasta eliminarlo y el producto en bruto (0,077 g) se purificó por HPLC para producir 4-[2-(2-fluoro-4-vinil-fenilsulfanil)-5-fluorofenil]-piperidina 6a como la

sal del ácido trifluoroacético. CL/EM (m/z) 332,0 (MH^+); T. RET = 2,30; pureza (UV, ELSD): 80,9%, 89,3%.

Mediciones de la recaptación de [^3H]-5-HT en sinaptosomas corticales en ratas.

Se homogenizan cerebros completos de ratas de Wistar macho (125-225 g), sin incluir el cerebelo, en sacarosa 0,32 M suplementada con nilamida 1mM con un homogenizador de vidrio/teflón. Se centrifuga el homogenato a 600 x g durante 10 min a 4°C. Se descarta el pellet y el sobrenadante se centrifuga a 20,000 x g durante 55 min. Se homogeniza el pellet final (20 seg) en este buffer de ensayo (0,5 mg de tejido original/ pocillo). Se agregan compuestos de prueba (o buffer) y [^3H]-5-HT 10 nM a placas de 96 pocillos y se sacuden brevemente. Composición del buffer de ensayo: NaCl 123 mM, KCl 4,82 mM, $CaCl_2$ 0,973 mM, $MgSO_4$ 1,12 mM, Na_2HPO_4 12,66 mM, NaH_2PO_4 2,97 mM, EDTA 0,162 mM, glucosa 10 mM y ácido ascórbico 1 mM. Se oxigena el buffer de ensayo O_2 a 95% / CO_2 a 5% durante 10 min a 37°C y se ajusta el pH hasta 7,4. Se inicia la incubación mediante el agregado de tejido hasta un volumen final de ensayo de 0,2 mL. Luego de 15 min de incubación con radioligando a 37°C, se filtran las muestras directamente en filtros de fibra de vidrio Unifilter GF/C (remojados durante 1 hora en polietilenimina al 0,1%) al vacío y se lavan inmediatamente con 3 x 0,2 mL de buffer de ensayo. Se determina la captación no específica usando citalopram (concentración final de 10 μM). Se incluye el citalopram como referencia en todos los experimentos como curva dosis-respuesta.

Los compuestos preferidos de la presente invención exhiben una inhibición de la recaptación de serotonina inferior a 200 nM (IC_{50}) en el ensayo anterior. Se prefieren en particular los compuestos que exhiben una inhibición inferior a 100 nM y con mayor preferencia inferior a 50 nM.

Unión de [^3H]Mesulergine a los receptores de 5-HT $_2C$.

Se cosecharon líneas celulares que expresan 10-20 pmol/mg de receptores de 5-HT $_{2C-VSV}$ de proteína humana (Euroscreen) en buffer de Tris 50 mM enfriado en hielo, pH 7,7 que contenía NaCl 125 mM y se almacenaron a -80 ° C. El día del experimento, se descongelaron las células rápidamente y se homogenizaron en

Tris 50 mM pH 7,7 usando un Ultra-Thurax. Se incubaron alícuotas formadas por 6-30 μ g de proteína, [^{3} H]Mesulergine (1 nM) y sustancia testicular durante 30 min a 37°C. Se determinó la unión total usando buffer de ensayo (Tris 50 mM pH 7,7) y se definió la unión no específica en presencia de 100 μ M de 5-HT. Se separó la [^{3} H]Mesulergine libre y adherida por filtración al vacío en filtros GF/B (remojados previamente en PEI al 0,1% durante ½ hora) y se realizó el recuento en un contador de cintilación.

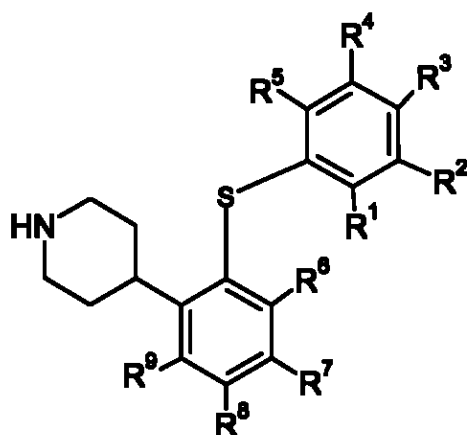
Eficacia del receptor de 5-HT_{2C} determinada por fluorometría.

Este ensayo se llevó a cabo como se describe en Porter *et al.* *British Journal de Pharmacology* 1999, 128, 13 con las modificaciones que se describen a continuación. 2 días antes del experimento se colocaron en placas células CHO que expresan 10-20 pmol/mg de receptores de 5-HT_{2C-vsv} de proteína humana (Euroscreen) a una densidad suficiente para producir una capa mono-confluente el día del experimento. Las células se cargaron con colorante (kit de Ca²⁺ de Molecular Devices, y de acuerdo con sus instrucciones) a 37°C en un incubador de CO₂ al 5% al 95% de humedad. Se fijó la intensidad de reposo a un nivel apropiado para obtener niveles basales de aproximadamente 8000 RFUs. La variación en la fluorescencia basal fue inferior al 10%. Se realizó la valoración de los valores de EC₅₀ usando concentraciones crecientes de compuesto de prueba que cubría 3 décadas. Se evaluaron los valores de IC₅₀ provocando la EC₅₀ de 5-HT con concentraciones que cubrían 3 décadas de sustancias de prueba. Se calcularon los valores de Ki usando la ecuación de Cheng-Prusoff.

REVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo.

1. Un compuesto representado por la fórmula general I



I

en la cual

R¹, R², R³, R⁴, R⁵ se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, halógeno, ciano, alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, alq(uen/uin)iloxi C₁₋₆, alq(uen/uin)il C₁₋₆ sulfanilo, hidroxil, hidroxil-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, halo-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, halo-alq(uen/uin)iloxi C₁₋₆, o NR^xR^y en los cuales R^x y R^y se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, ciano-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, cicloalq(uen)ilo C₃₋₆, cicloalq(uen)il C₃₋₆-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, o NR^zR^w-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, en los cuales R^z y R^w se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, cicloalq(uen)ilo C₃₋₆, o cicloalq(uen)il C₃₋₆-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆; o R^x y R^y junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 3-7 miembros que contiene, en forma opcional, un heteroátomo adicional;

R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, halógeno, alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, alq(uen/uin)iloxi C₁₋₆, alq(uen/uin)il C₁₋₆ sulfanilo, hidroxil, hidroxil-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, halo-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, halo-alq(uen/uin)iloxi C₁₋₆, o NR^xR^y en los cuales R^x y R^y se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, ciano-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, cicloalq(uen)ilo C₃₋₆, cicloalq(uen)il C₃₋₆-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, o NR^zR^w-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, en los cuales R^z y R^w se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, cicloalq(uen)ilo C₃₋₆, cicloalq(uen)il C₃₋₆-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆; o R^x y R^y junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 3-7 miembros que contiene, en forma opcional, un heteroátomo adicional;

siempre que por lo menos uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , y R^9 sea distinto de hidrógeno; además, siempre que cuando R^3 es metilo, entonces por lo menos uno de R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 sea distinto de hidrógeno;

o una de sus sales.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el cual R^1 se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alq(uen/uin)ilo C_{1-8} , alq(uen/uin)iloxi C_{1-8} , alq(uen/uin)il C_{1-8} sulfanilo, halo-alq(uen/uin)ilo C_{1-8} , o NR^xR^y en los cuales R^x y R^y se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, alq(uen/uin)ilo C_{1-8} , ciano-alq(uen/uin)ilo C_{1-8} , cicloalq(uen)ilo C_{3-8} , cicloalq(uen)il C_{3-8} -alq(uen/uin)ilo C_{1-8} , o NR^zR^w -alq(uen/uin)ilo C_{1-8} , en los cuales R^z y R^w se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, alq(uen/uin)ilo C_{1-8} , cicloalq(uen)ilo C_{3-8} , o cicloalq(uen)il C_{3-8} -alq(uen/uin)ilo C_{1-8} , siempre que si uno de R^x y R^y es NR^zR^w -alq(uen/uin)ilo C_{1-8} entonces el otro se selecciona de hidrógeno, alq(uen/uin)ilo C_{1-8} , ciano-alq(uen/uin)ilo C_{1-8} , cicloalq(uen)ilo C_{3-8} , o cicloalq(uen)il C_{3-8} -alq(uen/uin)ilo C_{1-8} ; o R^x y R^y junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 3-7 miembros que contiene, en forma opcional, un heteroátomo adicional; normalmente R^1 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-8} , o halógeno.
3. El compuesto de cualesquiera de las reivindicaciones 1-2, en el cual R^2 se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alq(uen/uin)ilo C_{1-8} , alq(uen/uin)iloxi C_{1-8} , alq(uen/uin)il C_{1-8} sulfanilo, halo-alq(uen/uin)ilo C_{1-8} ; normalmente, R^2 se selecciona de hidrógeno, alcoxi C_{1-8} , halógeno, o alquilo C_{1-8} .
4. El compuesto de cualesquiera de las reivindicaciones 1-3, en el cual R^3 se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alq(uen/uin)ilo C_{1-8} , alq(uen/uin)iloxi C_{1-8} , alq(uen/uin)il C_{1-8} sulfanilo, halo-alq(uen/uin)ilo C_{1-8} ; normalmente, R^3 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , halógeno, halo-alquilo C_{1-8} , hidroxialquilo C_{1-8} , NR^xR^y en el cual R^x es hidrógeno y R^y es alquilo C_{1-8} , o alqueno C_{2-8} ; more normalmente, R^3 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alcoxi C_{1-8} , o halógeno.
5. El compuesto de cualesquiera de las reivindicaciones 1-4 en el cual R^4 se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alq(uen/uin)ilo C_{1-8} , alq(uen/uin)iloxi C_{1-8} .

6. alq(uen/uin)il C₁₋₆ sulfanilo, halo-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆; normalmente, R⁴ se selecciona de hidrógeno, alcoxi C₁₋₆, halógeno, o alquilo C₁₋₆

6. El compuesto de cualesquiera de las reivindicaciones 1-5 en el cual R⁵ se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, alq(uen/uin)iloxi C₁₋₆, alq(uen/uin)il C₁₋₆ sulfanilo, halo-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, o NR^xR^y en el cual R^x y R^y se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, ciano-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, cicloalq(uen)ilo C₃₋₆, cicloalq(uen)il C₃₋₆-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, o NR^zR^w-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, en el cual R^z y R^w se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, cicloalq(uen)ilo C₃₋₆, o cicloalq(uen)il C₃₋₆-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, siempre que si uno de R^x y R^y es NR^zR^w-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆ entonces el otro se selecciona de hidrógeno, alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, ciano-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, cicloalq(uen)ilo C₃₋₆, o cicloalq(uen)il C₃₋₆-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆; o R^x y R^y junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 3-7 miembros que contiene, en forma opcional, un heteroátomo adicional; normalmente R⁵ se selecciona de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, o halógeno.

7. El compuesto de cualesquiera de las reivindicaciones 1-6 en el cual R⁶ se selecciona de hidrógeno, halógeno, alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, halo-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆; normalmente R⁶ se selecciona de hidrógeno, o halógeno.

8. El compuesto de cualesquiera de las reivindicaciones 1-7 en el cual R⁷ se selecciona de hidrógeno, halógeno, alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, halo-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆; normalmente R⁷ se selecciona de hidrógeno, o halógeno.

9. El compuesto de cualesquiera de las reivindicaciones 1-8 en el cual R⁸ se selecciona de hidrógeno, halógeno, alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, alq(uen/uin)iloxi C₁₋₆, halo-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, o NR^xR^y en el cual R^x y R^y se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, ciano-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, cicloalq(uen)ilo C₃₋₆, cicloalq(uen)il C₃₋₆-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, o NR^zR^w-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, en el cual R^z y R^w se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, cicloalq(uen)ilo C₃₋₆, o cicloalq(uen)il C₃₋₆-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, siempre que si uno de R^x y R^y es NR^zR^w-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆ entonces el otro se selecciona de hidrógeno, alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, ciano-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, cicloalq(uen)ilo C₃₋₆, o cicloalq(uen)il C₃₋₆-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆; o R^x y R^y junto con el

nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 3-7 miembros que contiene, en forma opcional, un heteroátomo adicional; normalmente R^8 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , o halógeno.

10. El compuesto de cualesquiera de las reivindicaciones 1-9 en el cual R^8 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , halo-alq(uen/uin)ilo C_{1-6} ; normalmente, R^8 se selecciona de hidrógeno, o halógeno.

11. El compuesto de cualesquiera de las reivindicaciones 1-10 en el cual el compuesto de fórmula I tiene 1-4 sustituyentes en el(los) anillo(s) de fenilo, seleccionados de cualquiera de R^1 - R^9 , que son diferentes de hidrógeno, y los sustituyentes restantes son hidrógeno.

12. El compuesto de la reivindicación 1, dicho compuesto que es

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

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

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

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

4-[2-(2,4-Dicloro-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina

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

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

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

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

4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-3-fluoro-fenil]-piperidina

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

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

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

4-[2-(4-Metil-fenilsulfanil)-5-trifluorometil-fenil]-piperidina
4-[2-(2,4-Dimetil-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Fluoro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Metil-4-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(3-Metoxi-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Cloro-4-metil-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Cloro-4-metoxi-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Cloro-2-fluoro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Fluoro-4-metil-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Cloro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2,4-Dicloro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2,4-Difluoro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2,4-Dimetil-fenilsulfanil)-3-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(Fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Bromo-2-fluoro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(3-Cloro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(3-Fluoro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Fluoro-4-metoxi-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Metil-4-metoxi-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Metil-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Fluoro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Trifluorometil-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Metoxi-2-metil-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina
4-[2-(2,4-Difluoro-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina
4-[2-(2,3-Dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina
4-[2-(3,4-Dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Cloro-4-metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Cloro-4-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Fluoro-4-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina

4-[2-(4-Fluoro-3-metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
4-[2-(3-Fluoro-2-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
4-[2-(3-Fluoro-4-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
4-[2-(3-Metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Cloro-2-fluoro-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
4-[2-(3-Cloro-2-fluoro-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
4-[2-(2,4-Difluoro-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Metil-fenilsulfanil)-5-metoxi-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Fluoro-fenilsulfanil)-5-metoxi-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Metil-4-metoxi-fenilsulfanil)-5-metoxi-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Fluoro-2-metil-fenilsulfanil)-5-metoxi-fenil]-piperidina
4-[2-(3-Metoxi-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Metil-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(3-Metil-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Metoxi-2-metil-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Metoxi-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Fluoro-2-Metil-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(3-Fluoro-4-metil-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2,3-Dimetil-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(3-Fluoro-2-metil-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(3-Cloro-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(3-Fluoro-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Fluoro-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Fluoro-3-metoxi-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Cloro-4-metil-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Cloro-2-fluoro-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Trifluorometil-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(3-Cloro-2-fluoro-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Metil-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina

4-[2-(4-Cloro-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(3,4-Dimetil-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Fluoro-4-metil-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2,4-Dicloro-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Fluoro-4-metoxi-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2,4-Difluoro-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Cloro-4-metoxi-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Metoxi-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Fluoro-fenilsulfanil)-6-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2,3-Dicloro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Metoxi-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Trifluorometoxi-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Fluoro-2-metil-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Trifluorometil-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(3-Metil-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Cloro-2-metil-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2,3-Dimetil-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2,3-Dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-ilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Fluoro-3-metoxi-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Metil-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Cloro-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Fluoro-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(3,4-Dimetil-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Cloro-4-Metil-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Fluoro-4-metil-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(5-Cloro-2-fluoro-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2-Cloro-4-fluoro-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(2,3-Dimetil-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(3-Fluoro-2-metil-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(4-Metoxi-2-metil-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidina
4-[2-(3-Fluoro-4-metil-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidina

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

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

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

4-[2-(2-Fluoro-4-vinil-fenilsulfanil)-5-fluorofenil]-piperidina,

o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualesquiera de las reivindicaciones 1-12 o una de sus sales de adición de ácido aceptables desde el punto de vista farmacéutico y por lo menos un vehículo o diluyente aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

14. El uso de un compuesto de cualesquiera de las reivindicaciones 1 a 12 o una de sus sales de adición de ácido aceptables desde el punto de vista farmacéutico para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos afectivos, como la depresión, trastornos de la ansiedad incluyendo trastorno de ansiedad general, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés pos-traumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno del pánico, ataques de pánico, fobias específicas, fobia social y agorafobia.

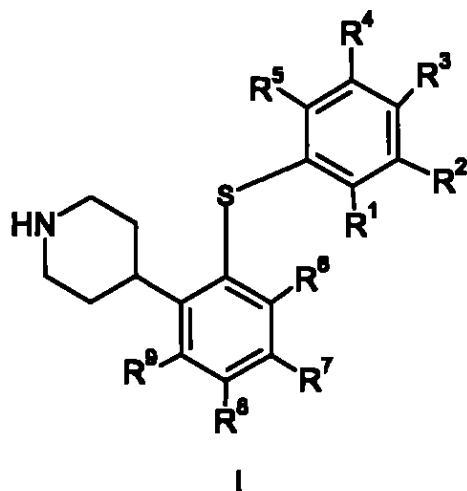
15. A método para el tratamiento de un trastorno afectivo, como la depresión, trastornos de la ansiedad incluyendo trastorno de ansiedad general, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés pos-traumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno del pánico, ataques de pánico, fobias específicas, fobia social y agorafobia el cuerpo de un animal vivo, incluyendo un humano, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de cualesquiera de las reivindicaciones 1- 12 o una de sus sales de adición de ácido aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

16. Un compuesto de cualesquiera de las reivindicaciones 1-12 para usar como medicamento.

p: H. LUNDBECK A/S

RESUMEN

La invención provee compuestos representados por la fórmula general I



en los cuales los sustituyentes se definen en la memoria descriptiva. Los compuestos son útiles en el tratamiento de un trastorno afectivo, incluyendo depresión, trastornos de la ansiedad incluyendo trastorno de ansiedad general y trastorno del pánico y trastorno obsesivo compulsivo.

TRADUCCION EXTERNA
H. LUNDBECK A/S
COLO 03003 841 032 7
DLM/ID-276/WPCL3003

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
14 October 2004 (14.10.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/087156 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/451,
C07D 211/24, 407/12, A61P 25/00

Roskilde (DK). BRYAN, STENSEN, Tina (DK/DK);
Bøvevej 21, DK-3500 Værløse (DK).

(21) International Application Number:
PCT/DK2004/000244

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GH, GM, GR, GU, HT, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(22) International Filing Date: 2 April 2004 (02.04.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PA200300520 4 April 2003 (04.04.2003) DK
60460,528 4 April 2003 (04.04.2003) US

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Burmese (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Euro-
pean (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SI, SK, TR),
OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Applicants (for all designated States except US): H.
LUNDBECK A/S (DK/DK); Oulavej 9, DK-2500
Valby-Copenhagen (DK). BANG-ANDERSEN, Benny
(DK/DK); Lillegrund 33, DK-2300 København S (DK).

(72) Inventors; and

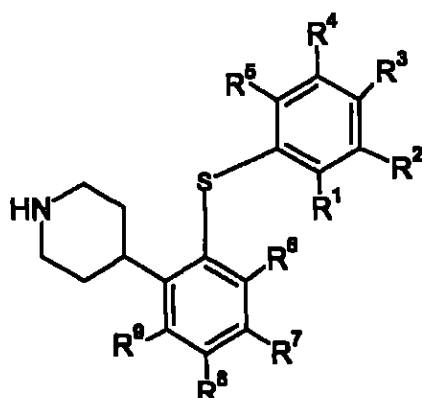
(75) Inventors/Applicants (for US only): FÜSCHL, Ask
(DK/DK); Almel Møllers Have 2, 4 th, DK-2000 Fred-
eriksberg (DK). JØRGENSEN, Morten (DK/DK);
Godtgætt 24, 1, -3, DK-2880 Bagsværd (DK). RUH-
LAND, Thomas (DE/DK); Møllehusene 15, DK-4000

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: 4-(2-PHENYLSULFANYL-PHENYL)-PIPRIDINE DERIVATIVES AS SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS



(I)

(57) Abstract: The invention provides compounds repre-
sented by the general formula (I) wherein the substituents
are defined in the application. The compounds are useful
in the treatment of an affective disorder, including depres-
sion, anxiety disorders including general anxiety disorder
and panic disorder and obsessive compulsive disorder.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

H. LUNDBECK A/S
Ottiliavej 9
DK-2500 Valby-Copenhagen
Denmark

Date of mailing (day/month/year) 29 April 2004 (29.04.2004)	
Applicant's or agent's file reference 434 WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/DK2004/000244	International filing date (day/month/year) 02 April 2004 (02.04.2004)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 04 April 2003 (04.04.2003)
Applicant H. LUNDBECK A/S et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
04 April 2003 (04.04.2003)	PA200300520	DK	21 April 2004 (21.04.2004)
04 April 2003 (04.04.2003)	60/460,528	US	21 April 2004 (21.04.2004)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.71.30	Authorized officer R. Meach (Fax 338-71-30) Telephone No. (41-22) 338 8288
--	--

31

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

H. LUNDBECK A/S
Ottliavej 9
DK-2500 Valby-Copenhagen
Denmark

Date of mailing (day/month/year) 29 March 2005 (29.03.2005)	
Applicant's or agent's file reference 434 WO	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/DK2004/000244	International filing date (day/month/year) 02 April 2004 (02.04.2004)

1. The following indications appeared on record concerning: ☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative		
Name and Address BANG-ANDERSEN, Benny Lillegrund 33 DK-2300 København S Denmark	State of Nationality DK	State of Residence DK
	Telephone No. _____	
	Facsimile No. _____	
	Teleprinter No. _____	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning: ☐ the person ☐ the name ☐ the address ☐ the nationality ☐ the residence		
Name and Address TEAM 14 12 04 2005	State of Nationality	State of Residence
	Telephone No. _____	
	Facsimile No. _____	
	Teleprinter No. _____	
3. Further observations, if necessary: The person identified in Box 1 is now recorded as applicant for the United States of America only and inventor for all designated States.		
4. A copy of this notification has been sent to: ☒ the receiving Office ☐ the International Searching Authority ☐ the International Preliminary Examining Authority ☒ the designated Offices concerned ☐ the elected Offices concerned ☐ other: _____		

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.71.30	Authorized officer SUAREZ Javier (Fax 338-71-30) Telephone No. (41-22) 338 8058
---	--

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ _____

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty.

For International Preliminary Examining Authority use only			
Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND	
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 434 WO	
International application No. PCT/DK2004/000244	International filing date (day/month/year) 2 April 2004	(Earliest) Priority date (day/month/year) 4 April 2003	
Title of invention 4-(2-Phenylsulfanyl-phenyl)-piperidine derivatives as serotonin reuptake inhibitors			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) H. Lundbeck A/S Ottillavej 9 DK-2500 Valby-Copenhagen Denmark		Telephone No. +4536301311	
		Facsimile No. +4536438301	
		Teleprinter No.	
		Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: DK		State (that is, country) of residence: DK	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) PÜSCHL, Ask Aksel Møllers Have 2, 4 th DK-2000 Frederiksberg Denmark			
State (that is, country) of nationality: DK		State (that is, country) of residence: DK	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) BANG-ANDERSEN, Benny Lillegrund 33 DK-2300 Copenhagen S Denmark			
State (that is, country) of nationality: DK		State (that is, country) of residence: DK	
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

JØRGENSEN, Morten
Godtgemt 24, 1, -3
DK-2800 Bagsværd
Denmark

State (that is, country) of nationality:
DK

State (that is, country) of residence:
DK

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

RUHLAND, Thomas
Møllehusene 15
DK-4000 Roskilde
Denmark

State (that is, country) of nationality:
DE

State (that is, country) of residence:
DK

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

BRYAN, STENSBOEL, Tine
Evavej 21
DK-3500 Værløse
Denmark

State (that is, country) of nationality:
DK

State (that is, country) of residence:
DK

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

Sheet No. .3.

International application No.
PCT/DK2004/000244**Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE**The following person is ☐ agent ☒ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*H. Lundbeck A/S
Ottilavej 9
DK-2500 Valby-Copenhagen
Denmark

Telephone No.

+4536301311

Facsimile No.

+4536438301

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the Office

Att: Lars Kjerrumgaard

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION**

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filed

the description

☒

as originally filed

☐

as amended under Article 34

the claims

☒

as originally filed

☐

as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)

☐

as amended under Article 34

the drawings

☒

as originally filed

☐

as amended under Article 34

2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of the applicable time limit under Rule 69.1(d).4. ☐ The applicant expressly wishes the international preliminary examination to start earlier than at the expiration of the applicable time limit under Rule 54bis.1(a).

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English☒

which is the language in which the international application was filed.

☐

which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.

☐

which is the language of publication of the international application.

☐

which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The filing of this demand constitutes the election of all Contracting States which are designated and are bound by Chapter II of the PCT.

Sheet No. . 4

International application No.
PCT/DK2004/000244

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | |
|--|---|--------|
| 1. translation of international application | : | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. letter | : | sheets |
| 6. other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary Examining Authority use only
received not received

☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|--|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☐ tables in computer readable form related to a sequence listing |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | 8. ☒ other (specify): cover letter dated 24 Sep 2004 |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

H. Lundbeck A/S



Lars Kjerrunggaard
Section Head, Corporate Patents and Trademarks

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.
☐ The applicant has been informed accordingly.
4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.
5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

6. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a) and item 7 or 8, below, does not apply.
7. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit under Rule 54bis.1(a) as extended by virtue of Rule 80.5.
8. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a), the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

Extracte p. b. D. ca. 400
181.6 198



FORMATO DE DIGITALIZACI N
RELACION DE ANEXOS



198

Expediente No		05112440	No de Follo
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA	1	
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		
Observaciones: Sobre con Arte final			

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radiacion : 05112440 00000000 Folios: 200
Fecha (AMM): 2005-11-03 17:29:48
Tramite : 011 PCT-PATENTE 379 FASE NACT 411 PRESENTAL
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 83,441
FECHA : NOVIEMBRE 1 DE 2005

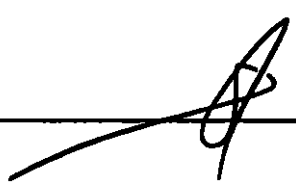
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	27496707	01/11/2005	44,080,880.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SOM: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 03003 - 841-032-7

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION <i>PCT</i> MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA <i>(f)</i>	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:

202
201

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
H LUNDBECK A/S

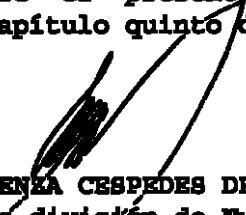
REFERENCIA	Radicación No.	5 112440
	Solicitud internacional	DK2004/000244
	Fecha inicio fase nacional	04/11/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	1160

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 03 FEB. 2006
adpa1