

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

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

Teléfono: (57-1) 347 3611

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-112440- -00005-0000

Fecha: 2009-03-13 17:10:24 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE I/II Eve: 379 FASE NACIONAL II
Act. 444 RESPULSTAREQUE Folios: 69

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

Trámite : 011
Evento : 379
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 05112440
Asunto : SOLICITUD DE PATENTE PARA:
"DERIVADOS DE 4-(2-FENILSULFANIL-FENIL)-PIPERIDINA COMO
INHIBIDORES DE RE-CAPTACIÓN DE SEROTONINA"
Solicitante : H. LUNDBECK A/S
Clase : A61K 031/451, A61P 025/000, C07D 211/024, C07D 407/012
Fecha de solicitud : 3 de Noviembre de 2005

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 16178 notificado por fijación en lista del 19 de Diciembre de 2008.

2. Mediante el Oficio No. 16178 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Al respecto, atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

3. Claridad del capítulo reivindicatorio y descriptivo:

3.1 Con el fin de atender las observaciones realizadas en cuanto a la claridad del capítulo descriptivo y reivindicatorio y de conformidad con lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486, se presentan nuevos capítulos reivindicatorio y descriptivo como sustitutos de los anteriormente presentados, en los cuales se corrigieron los errores de traducción y se tuvieron en cuenta las objeciones hechas por su Despacho, realizando los siguientes cambios:

3.1.1 En las anteriores reivindicaciones 2 a 8 y 10 se borra la frase "normalmente R1", "normalmente R2", "normalmente R3", etc. Y se especifica en una nueva reivindicación dependiente el valor que R puede tomar.

3.1.2 De la anterior reivindicación 9, se borra la opción alq(uen/uin)iloxi C₁₋₆, según el contenido de la página 11. Finalmente, se borra la frase "normalmente R^B" y se adiciona dicha explicación como una reivindicación dependiente.

3.1.3 Se borran de la anterior reivindicación 12 los compuestos individualizados.

3.1.4 Se borran las anteriores reivindicaciones 14, 15 y 16.

4. NOVEDAD

Ese Despacho afirma que el documento D1 (WO03029232) afecta la novedad de la presente invención. Sin embargo, es de aclarar que dicho documento fue publicado en Abril 10 de 2003 y que la presente solicitud de patente reivindica prioridad de una solicitud de patente danesa de 4 de Abril de 2003. Por lo tanto, es claro que el documento D1 se publicó después de la fecha de presentación de la solicitud de la cual se reivindica prioridad en este asunto y por lo tanto no puede afectar la novedad de la presente invención.

Así entonces, el documento que cita su Despacho no puede ser tenido en cuenta para el estudio de patentabilidad de la solicitud de mi representada de acuerdo a lo establecido en el artículo 16 de la Decisión 486:

"Art. 16. Una invención se considerará nueva cuando no esta comprendida en el estado de la técnica.

El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida..."

De acuerdo a lo anterior, la solicitud en referencia se considera novedosa porque a la fecha de la prioridad reclamada, la materia reivindicada en esta solicitud no era conocida.

5. Conclusión:

Teniendo en cuenta las modificaciones efectuadas en el pliego reivindicatorio y en la descripción, se puede concluir que la presente invención sí cumple con el requisito de claridad establecido en los artículos 28 y 30 de la Decisión 486.

CAVELIER

ABOGADOS

Por otro lado, gracias a los argumentos mencionados a favor de la novedad de la presente solicitud, queda claro que el documento citado por su Despacho no es una anterioridad válida para que se afecte dicho requisito.

Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación.

6. Anexos:

- Nuevo pliego reivindicatorio, conformado por veintitrés (23) reivindicaciones.
- Nuevo capítulo descriptivo.
- Formulario para modificaciones.
- Recibo por concepto de modificaciones en solicitud pendiente.

Bogotá,

Señora Jefe,



EMILIO FERRERO
T.P.A. No. 31.929

COLO-03003-841-032-7
LMA\LMA\ID-145893\WPCL3003
No. M-2009-145893\LMA



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1	SOLICITUD DE: ☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud	
2	SOLICITANTE Nombre: H. LUNDBECK A/S Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Dinamarca. Dirección: Ottillavej 9, Valby-Copenhagen DK-2500 Dinamarca Domicilio: Valby-Copenhagen DK-2500 Dinamarca Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70 E-mail: clientes@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: _____
3	REPRESENTANTE O APODERADO Nombre: Emilio FERRERO Dirección: Carrera 4ª No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11 E-mail: cavelier@cavelier.com	IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Número: <u>438.019 TP 31.929</u>
4	Número de expediente: <u>05.112.440</u>	
5	Descripción de la corrección o modificación solicitada: Presento nuevos capítulos descriptivo y reivindicatorio compuesto por 23 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.	
6	Comprobante de pago No. <u>09-18.914</u> Fecha: <u>9 de marzo de 2009</u>	
7	Anexos ☒ Comprobante de pago de la tasa por \$111.000, por concepto de modificaciones. ☐ Poderes, si fuere el caso ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.	
8	NOMBRE: EMILIO FERRERO FIRMA: C.C. 438.019 de Usaquén T.P.A. 31.929	

**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.

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-

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.

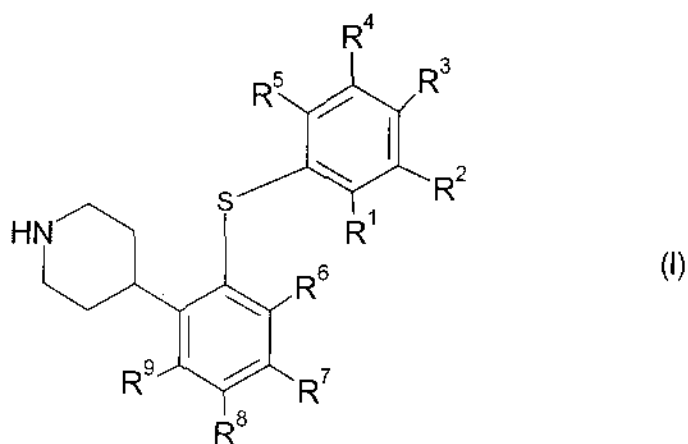
Se han presentado, además, varias solicitudes de patentes que cubren la combinación de un SSRI y un antagonista de 5-HT_{1B} o agonista parcial (WO 97/28141, WO 96/03400, EP-A-701819 y WO 99/13877).

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.

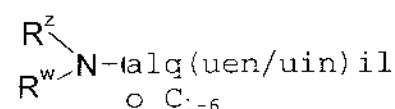
La expresión alq(uen/uin)ilo C₁₋₆ se refiere a un alquilo C₁₋₆, un grupo alquenilo C₂₋₆ o alquinilo C₂₋₆.

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, hidroxi-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, halo-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, ciano-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, NR^ZR^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.

NR^ZR^W-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆ designan el grupo



El término cicloalquilo C₃₋₈ designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene tres a ocho átomos C, incluyendo, sin carácter limitativo, ciclopropilo, ciclopentilo,

7

11

12

El término cicloalqueno C_{3-8} designa un carbociclo monocíclico o bicíclico que tiene tres a ocho átomos C y incluyendo un enlace doble.

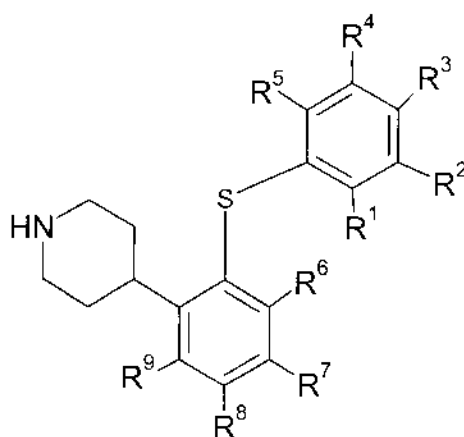
En el término cicloalq(uen)il C_{3-8} -alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , cicloalq(uen)ilo C_{3-8} y alq(uen/uin)ilo C_{1-6} son como se los definió con anterioridad.

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 C_{1-6} , hidroxi, hidroxi-alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , alq(uen/uin)ilo C_{1-6} -alq(uen/uin)ilo C_{1-6} .

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



I

en la que

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, halógeno, ciano, alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , alq(uen/uin)ilo C_{1-6} sulfanilo, hidroxi, hidroxi-alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , halo-alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , 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 C_{1-6} , cicloalq(uen)ilo C_{3-8} , cicloalq(uen)il C_{3-8} -alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , o 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_{3-8} , cicloalq(uen)il C_{3-8} -alq(uen/uin)ilo C_{1-6} ; 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;

R^6, R^7, R^8, R^9 se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, halógeno, alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , alq(uen/uin)ilo C_{1-6} sulfanilo, hidroxi, hidroxi-

8.

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 C₁₋₆ sulfanilo, halo-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆. En una realización adicional R¹ es 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, como hidrógeno, cianometilo, alq(uen/uin)ilo C₁₋₆. En una realización adicional R¹ es NR^xR^y en los cuales 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, alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, cicloalq(uen)ilo C₃₋₈, o cicloalq(uen)il C₃₋₈-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, y R^y 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. En una realización adicional R¹ 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-azetidino, 1-pirrolilo o pirazolilo, sustituidos en forma opcional con uno o más seleccionados de un alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, hidroxilo, hidroxilo-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, alq(uen/uin)iloxi C₁₋₆-alq(uen/uin)ilo C₁₋₆, por ej., 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. Normalmente, R¹ se

selecciona de hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo C₁₋₆; alquiloxi C₁₋₆; alquilsulfanilo C₁₋₆; haloalquilo C₁₋₆; NR^xR^y en los cuales R^x y R^y se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, alquilo C₁₋₆, 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-azetidínilo, 1-pirrolilo o pirazolilo, sustituidos en forma opcional con uno o dos seleccionados de hidroxilo, hidroxialquilo C₁₋₆, alquiloxi 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 R¹ es hidrógeno; otra realización de R¹ es alquilo C₁₋₆, como metilo; una realización de R¹ es halógeno, como flúor, o cloro.

En una realización adicional del compuesto de formula I, R² 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. Normalmente, R² se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆sulfanilo, halo-alquilo C₁₋₆. Para ilustrar en forma adicional sin limitar la invención una realización de R² es hidrógeno; otra realización de R² es alcoxi C₁₋₆, como metoxi; una realización de R² es halógeno, como flúor, o cloro; una realización de R² es alquilo C₁₋₆, como metilo.

En una realización adicional del compuesto de formula I, R³ 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. Normalmente, R³ se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆sulfanilo, halo-alquilo C₁₋₆. Para ilustrar en forma adicional sin limitar la invención una realización de R³ es hidrógeno; otra realización de R³ es alquilo C₁₋₆, como metilo; una realización de R³ es alcoxi C₁₋₆, como metoxi; una realización de R³ es halógeno, como bromo, cloro, o flúor; una realización de R³ es halo-alquilo C₁₋₆, como CF₃; una realización de R³ es hidroxilo-alquilo C₁₋₆, como hidroxilo-metilo; una realización de R³ es NR^xR^y en los cuales R^x es hidrógeno y R^y es alquilo C₁₋₆, como metilamino; una realización de R³ es alqueno C₂₋₆, como etenilo.

En una realización adicional del compuesto de formula I, R⁴ 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. Normalmente, R⁴ se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C₁₋₆, alquiloxi C₁₋₆, alquilo C₁₋₆sulfanilo, halo-alquilo C₁₋₆. Para ilustrar en forma adicional sin limitar la invención una realización de R⁴ es hidrógeno; otra realización de R⁴ es alcoxi C₁₋₆, como metoxi; una realización de R⁴ es halógeno, como flúor, o cloro; una realización de R⁴ es alquilo C₁₋₆, como metilo.

En una realización adicional del compuesto de formula I, 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 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

10.

10.

10.

C_{3-8} , cicloalq(uen)il C_{3-8} -alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , o 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_{3-8} , o cicloalq(uen)il C_{3-8} -alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , siempre que si uno de R^X y R^Y es NR^ZR^W -alq(uen/uin)ilo C_{1-6} entonces el otro se selecciona de hidrógeno, alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , ciano-alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , cicloalq(uen)ilo C_{3-8} , o cicloalq(uen)il C_{3-8} -alq(uen/uin)ilo C_{1-6} ; 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^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-
 5 alq(uen/uin)ilo C_{1-6} . En una realización adicional R^5 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_{3-8} , cicloalq(uen)il C_{3-8} -alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , como hidrógeno, cianometilo, alq(uen/uin)ilo C_{1-6} . En una realización adicional R^5 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
 10 independiente de hidrógeno, alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , cicloalq(uen)ilo C_{3-8} , o cicloalq(uen)il C_{3-8} -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_{3-8} , o cicloalq(uen)il C_{3-8} -alq(uen/uin)ilo C_{1-6} . En una realización adicional R^5 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
 15 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, 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} , alquilo C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , en particular, uno o dos seleccionados de hidroxilo, metoxi-metilo, metilo. Normalmente, R^5 se
 20 selecciona de hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo C_{1-6} ; alquilo 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
 25 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} , alquilo 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
 30 una realización de R^5 es hidrógeno; otra realización de R^5 es alquilo C_{1-6} , como metilo; una realización de R^5 es halógeno, como cloro, o flúor.

En una realización adicional del compuesto de formula I, R^6 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , halo-alq(uen/uin)ilo C_{1-6} . Normalmente, R^6 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} . Para ilustrar en forma

11

11

11

adicional sin limitar la invención una realización de R^6 es hidrógeno; otra realización de R^6 es halógeno, como flúor.

En una realización adicional del compuesto de fórmula I, R^7 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , halo-alq(uen/uin)ilo C_{1-6} . Normalmente, R^7 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^7 es hidrógeno; otra realización de R^7 es halógeno, como flúor.

En una realización adicional del compuesto de fórmula I, R^8 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , 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 C_{1-6} , cicloalq(uen)ilo C_{3-8} , cicloalq(uen)il C_{3-8} -alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , o 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_{3-8} , o cicloalq(uen)il C_{3-8} -alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , siempre que si uno de R^x y R^y es NR^zR^w -alq(uen/uin)ilo C_{1-6} entonces el otro se selecciona de hidrógeno, alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , ciano-alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , cicloalq(uen)ilo C_{3-8} , o cicloalq(uen)il C_{3-8} -alq(uen/uin)ilo C_{1-6} ; 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 fórmula 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_{3-8} , cicloalq(uen)il C_{3-8} -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_{3-8} , o cicloalq(uen)il C_{3-8} -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_{3-8} , o cicloalq(uen)il C_{3-8} -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-azetidínilo, 1-pirrolilo o pirazolilo, sustituidos en forma opcional con uno o más seleccionados de un alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , hidroxí, hidroxí-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 hidroxí, hidroxí-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , en particular, uno o dos seleccionados de hidroxí, metoxi-metilo, metilo. Normalmente, R^8 se selecciona de hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo C_{1-6} ; alquilo 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

12

(

(

de hidrógeno, o alquilo C_{1-6} , 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 1-piperazinilo, 1-homopiperazinilo, 1-imidazolilo, 1-pirrolidinilo, 1-azetidínilo, 1-pirrolilo o pirazolilo, sustituidos en forma opcional con uno o dos seleccionados de hidroxilo, hidroxilo-alquilo 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 alquilo 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^8 , en los cuales R^3 y R^8 son como se los 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 fórmula 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^8 , en los cuales R^1 , R^3 y R^8 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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
30 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
35 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
 5 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
 10 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
 15 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
 20 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
 25 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
 30 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
 35 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
 5 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

10 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
 15 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
 20 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
 25 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),
 30 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 R¹ se
 selecciona de halógeno (como F), y R⁹ se selecciona de halógeno (como F), y R²-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 halógeno
 35 (como Cl o F), y R⁹ se selecciona de halógeno (como F), y R¹ y R³-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 R³ se selecciona de alquilo C₁₋₆
 (como metilo), alcoxi C₁₋₆ (como metoxi), o halógeno (como Cl o F), y R⁹ se selecciona de
 halógeno (como F), y R¹, 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 R^3 se selecciona de alcoxi C_{1-6} (como metoxi), y R^6 se selecciona de halógeno (como F), y R^1 , 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^3 se selecciona de alcoxi C_{1-6} (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_{1-6} (como metilo), alcoxi C_{1-6} (como metoxi), o halógeno (como F o Cl), y R^8 se selecciona de alquilo C_{1-6} (como metilo), alcoxi C_{1-6} (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_{1-6} (como metilo), R^3 se selecciona de alquilo C_{1-6} (como metilo), y R^6 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_{1-6} (como metilo), o halógeno (como F), R^3 se selecciona de alcoxi C_{1-6} (como metoxi), o halógeno (como F, Br, o Cl), y R^8 se selecciona de alquilo C_{1-6} (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 C_{1-6} (como metilo), o halógeno (como F o Cl), R^3 se selecciona de alquilo C_{1-6} (como metilo), alcoxi C_{1-6} (como metoxi), o halógeno (como F, o Cl), y R^9 se selecciona de halógeno (como F), y 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^1 se selecciona de halógeno (como F), R^2 se selecciona de halógeno (como Cl), y R^9 se selecciona de halógeno (como F), y R^3 , 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^2 se selecciona de alcoxi C_{1-6} (como metoxi), o halógeno (como F), R^3 se selecciona de halógeno (como F), o alquilo C_{1-6} (como metilo), y R^9 se selecciona de halógeno (como F), y R^1 , y R^4 - R^8 , 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
- 5 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
- 10 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
- 15 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
- 20 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
- 25 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
- 30 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
 35 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, bismetilén 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 diasteroméricos.

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 estéreo 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 tornarse 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.

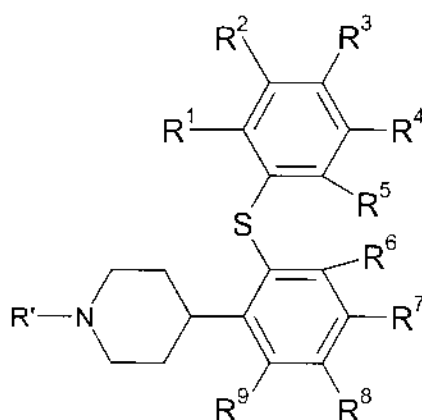
En una realización adicional, la presente invención se refiere, además, al uso de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de fobia social.

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

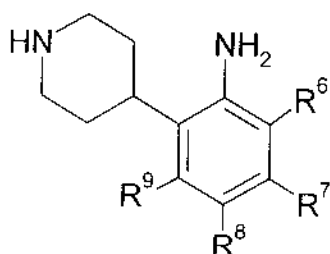
Desprotección o ruptura de un soporte polimérico de un compuesto con formula II



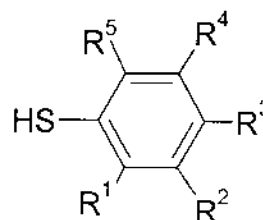
II

en la cuales R^1 - R^9 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



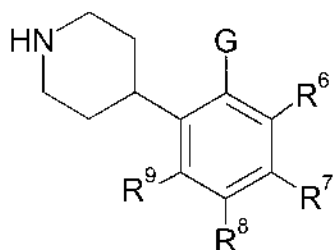
III



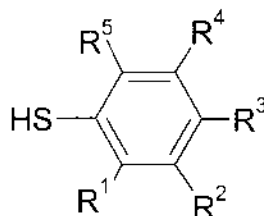
IV

en la cuales R^1 - R^9 son como se describieron con anterioridad; o

c) Hacer reaccionar un compuesto de fórmula V con un tiofenol de fórmula IV en



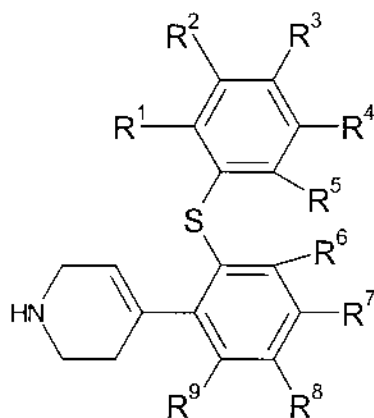
V



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 trifluorometansulfónico, 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 oralizada como la vía oral, o también por vía parenteral.

(incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, intracisterna, 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 tornar 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.

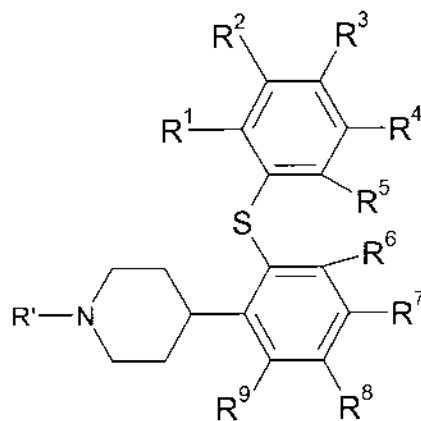
La cantidad de vehículo sólido variará ampliamente aunque usualmente será desde aproximadamente 25 mg hasta aproximadamente 1 g.

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:

5

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

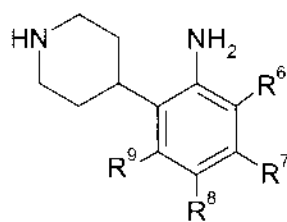


II

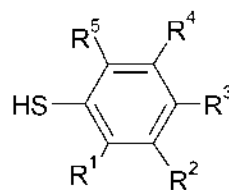
en los cuales R^1-R^9 son como se describieron con anterioridad, y R^1 es un carbamato o un grupo protector derivado de bencilo. Estos grupos protectores pueden estar ligados a un soporte sólido, por ejemplo la ligadura de carbamato basada en resina de Wang.

10

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 R^1-R^9 son como se describieron con anterioridad.

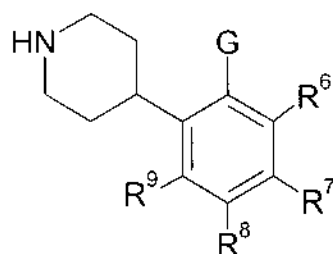
15

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

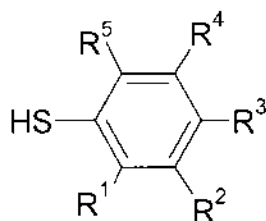
27

27

27



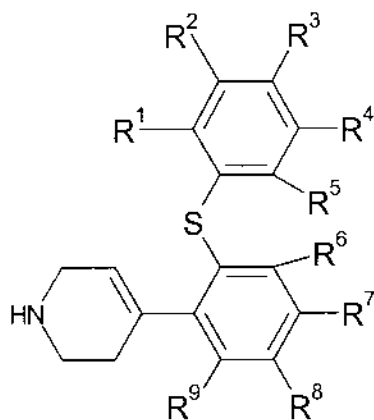
V



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 trifluorometansulfónico, 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'

10

10

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 $R' = \text{ter-butyl oxo carbonilo (BOC)}$, 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 arilioduros 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.

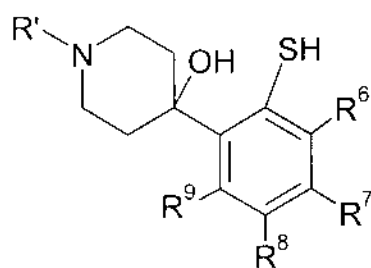
Los materiales iniciales apropiados de fórmula VII pueden prepararse también por acoplamiento catalizado con paladio o cobre de un tiofenol de fórmula X con un compuesto de fórmula XI de acuerdo con Schopfer and Schlapbach *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3069-3073; Bates *et al. Org. Lett.* **2002**, *4*, 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

11

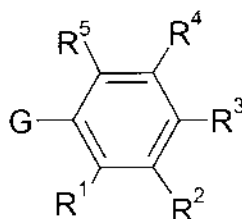
11

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.

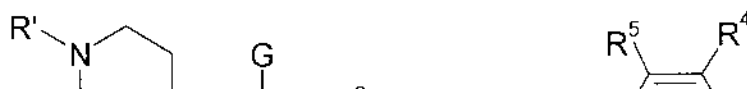


X



XI

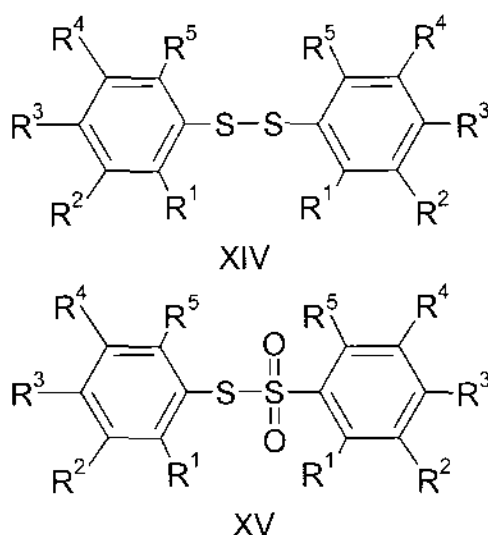
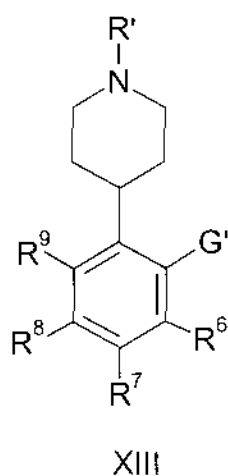
Los compuestos II pueden prepararse también por eliminación del grupo hidroxilo de los compuestos VII usando procedimientos estándares de desoxigenación (por ej. reducción del tipo de Barton). Un ejemplo de esto usa la activación con cloruro de oxalil metilo seguido de reducción con hidruro de tri-*n*-butilina 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



30.

Society (1996), ISBN 0841233446.

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.



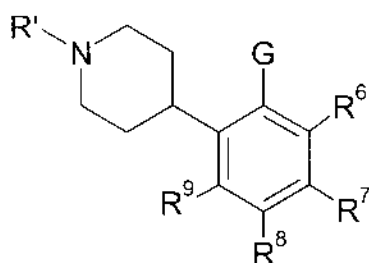
Los compuestos II pueden prepararse también por reacción del compuesto XIII con una especie metálica alquilo seguido de reacción con disulfuro XIV, por ej. a través del método reportado por Carreno *et al. Tetrahedron*, **1991**, 47, 605-614. En forma alternativa, la especie metálica derivada a partir 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, R^1 - R^9 , 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

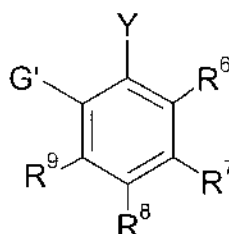
(por ej. Berridge, M. S. et al. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 1284-1290). Los tiofenoles IV se encuentran disponibles en el mercado o pueden prepararse de acuerdo con los métodos descritos en trabajos estándar como Houben-Weil, Methoden der organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc. New York, o a partir de los 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.

Los compuestos V pueden prepararse a partir de los compuestos XII por N-



XVII



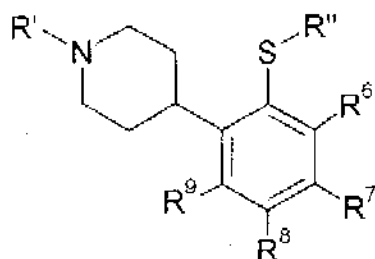
XVI

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 R⁶-R⁹, 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

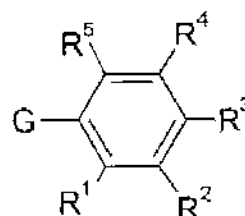
32

11

11

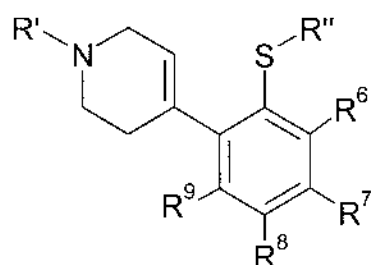


XVII

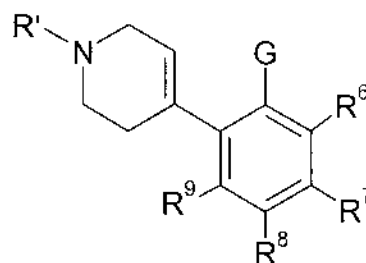


XI

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 R⁶-R⁹, y R' como se definió con anterioridad, y R'' es un hidrógeno o un grupo de protección de trialquilo, 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 estequiométrica 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

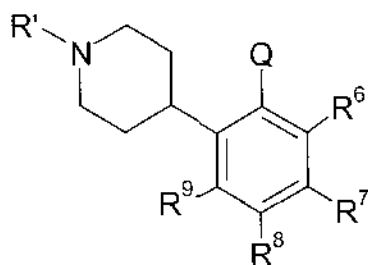
Los compuestos de fórmula II pueden prepararse por acoplamiento de los compuestos XVIII y XI en presencia de un catalizador apropiado de cobre o paladio como se detalla para el acoplamiento análogo de los compuestos XVII y XI anteriores, seguido de reducción del enlace doble en las condiciones definidas anteriormente para el

33

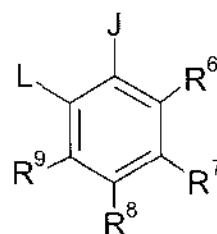
11

11

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 R⁶-R⁹, 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-2H-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.



XXII



XXI

El compuesto X puede prepararse a partir del compuesto XXI por orto litiación 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 R⁶-R⁹ son como se los definió con anterioridad, y Q es un sulfonyl 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 sulfonyl

11

11

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 µm; 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 µm; 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 Intermediarios

1. bromo-2-(4-cloro-fenilsulfonil)-5-(trifluorometil)-benceno (intermediario 1)

35.

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-benzenotiol 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-benzenotiol 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-benzenotiol 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-benzenotiol 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-benzenotiol 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-benzenotiol 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-benzenotiol (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.* **1946**, 68, 1456-1460).

1-Bromo-2-(4-metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-benceno (intermediario para **1i**). Preparado a partir de 4-metoxi-benzenotiol 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-benzenotiol.

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-benzenotiol.

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

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

2-*Bromo-5-fluoro-1-(4-metoxi-fenilsulfanil)-benceno* (intermediario para **2b**). Preparado a partir de 4-metoxi-benzenotiol 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-benzenotiol 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-benzenotiol 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-benzenotiol 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**).

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.

5 *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
10 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**).
15 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.

20 *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
25 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**)

30 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, 39,9mL, 63,8 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 30 min a -78°C . Se agregó una
35 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

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).
5 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-hidroxifenil)-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-trifluorometansulfoniloxi-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%).
10
15
20
25

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-hidroxifenil)-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-2H-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 (2M, 18 mL). Se agregó dietil éter (18 mL) se separaron las fases y se extrajo la
30
35

11

12

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-2H-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-2H-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 vacío*, 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 vacío*. 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 vacío* 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).

5 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

10 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

15 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.

20 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 Pd_2dba_3 (0,10 g, 0,11 mmol) y DPEphos (0,12 g, 0,22 mmol) en tolueno anhidro (25 mL). Se agregó tri-*iso*-propil-silantiol (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.

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

30 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

35 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-

41

11

11

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 Boc₂O (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-bencenotiol 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 intermediarios 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

43

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**)

5 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**)

10 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**)

15 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**)

20 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**)

25 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**)

30 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**).

5 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-butil éster del ácido 4-hidroxi-4-(2-mercapto-5-fluoro-fenil)-piperidin-1-carboxílico, y arilyoduros
10 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-butil éster del ácido 4-hidroxi-4-(2-
15 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
20 (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
25 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-
30 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-
35 mercapto-5-fluoro-fenil)-piperidin-1-carboxílico y 1-yodo-2-metil-benceno.

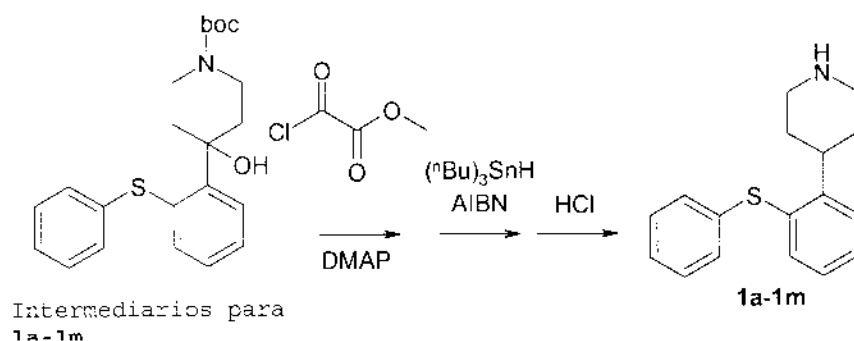
1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(2-fluoro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin-4-ol
(intermediario para **2a6**). Preparado a partir de ter-butil éster del ácido 4-hidroxi-4-(2-

1-ter-Butoxicarbonil-4-[2-(4-metoxicarbonil-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:

5 **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%).

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%).

15 **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%).

20 **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%).

25 **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%).

30 **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%).

35 **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%).

40 **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%).

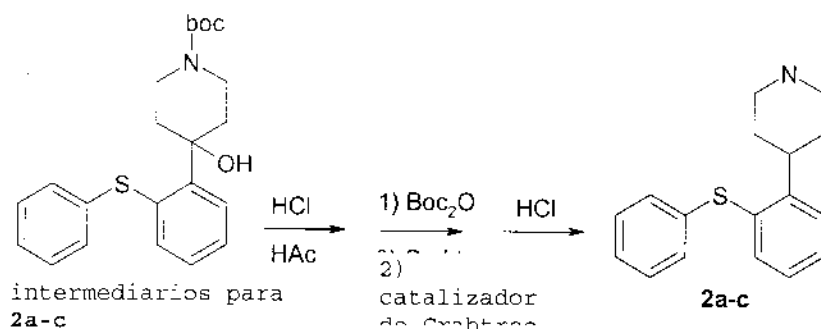
45 **1j**, La sal del ácido 4-[2-(4-Cloro-2-metil-fenilsulfanil)-fenil]-piperidin trifluoroacético se recolectó como un aceite translúcido. LC/TOF (m/z) 318,0 (MH⁺); T. RET = 2,36; pureza (UV, ELSD): 99,7%, 99,0%.

50 **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%.

55 **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 refluxó 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 burbujó 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

D

D

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%.

—

1

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%.

11

11

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%.

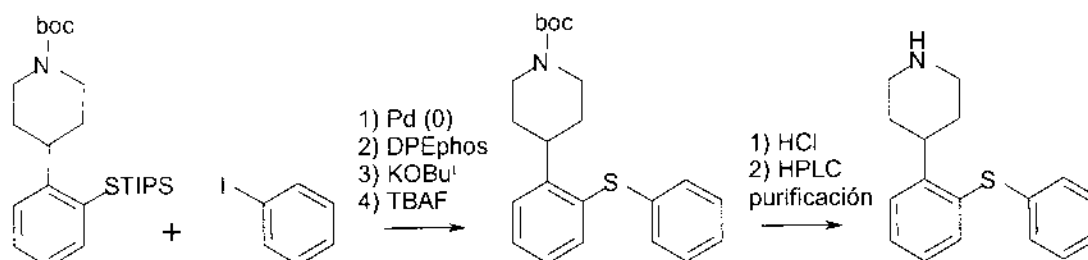
2a3, La sal del ácido 4-[2-(2-Fluoro-4-metoxi-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidin fumárico se recolectó como un sólido blanco. CL/EM (m/z) 336,0 (MH⁺); T. RET = 2,06; pureza (UV, ELSD): 97,3%, 99,9%.

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 Pd₂dba₃ (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-butil amonio (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

SL

contenia 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%.

52

11

11

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%.

5 **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%.

10 **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%.

15 **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%.

20 **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%.

25 **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%.

30 **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%.

35 **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%.

S3

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%.

5 **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%.

10 **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%.

15 **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%.

20 **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%.

25 **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%.

30 **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%.

35 **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%.

S4

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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
35 aceite translúcido (3,5 mg). CL/EM (m/z) 305,9 (MH⁺); T. RET = 2,00 min; pureza (UV, ELSD): 92,5%, 99,9%.

55

(
)
,

^
,

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%.

S6

11

12

13

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%.

57

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%.

5 **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%.

10 **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%.

15 **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%.

20 **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%.

25 **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%.

30 **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%.

35 **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%.

40 **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%.

58

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
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%.

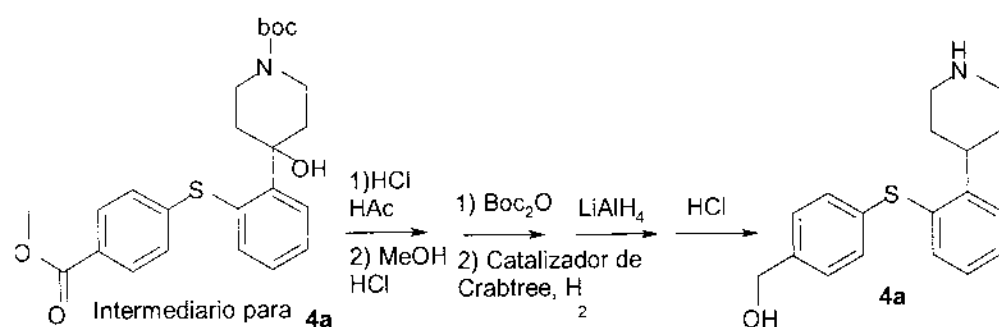
3f10, La sal del ácido 4-[2-(3-Fluoro-2-metil-fenilsulfanil)-4-fluoro-fenil]-piperidin trifluoroacético se preparó a partir de 1-fluoro-2-metil-3-yodo-benceno y se recolectó como un aceite translúcido (4,0 mg). CL/EM (m/z) 319,9 (MH⁺); T. RET = 2,26 min; pureza (UV, ELSD): 85,5%, 99,9%.

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%.

5 **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%.



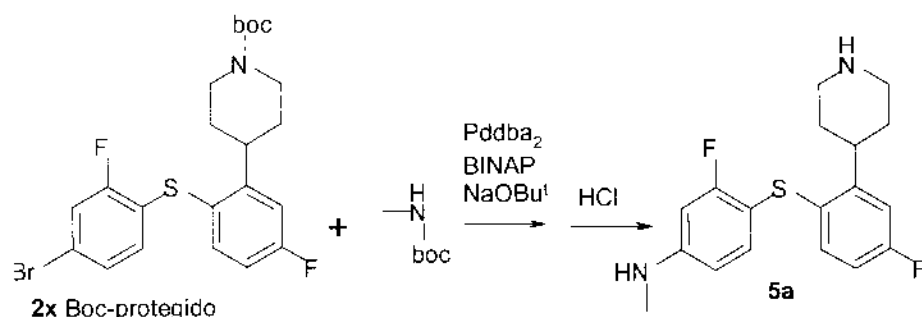
Método D:

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 refluxó 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 refluxó 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 Boc₂O (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 refluxó durante 1 h una mezcla sobre cloruro de hidrógeno en dietil éter (2M, 25 mL) y metanol

60

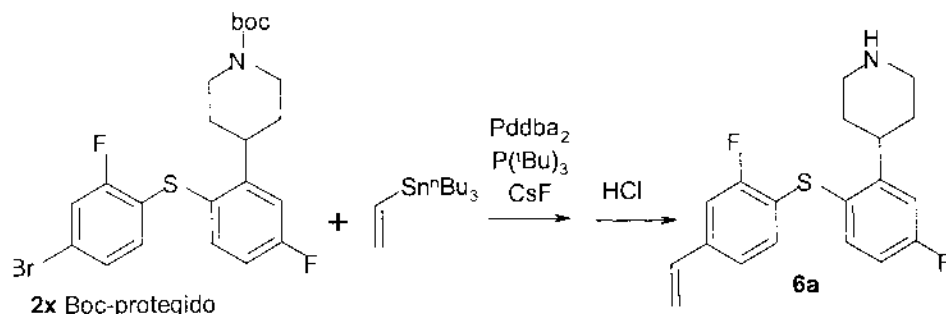
acuoso (2M, 50 mL) y acetato de etilo (2x50 mL). Se secaron las fases orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio, y se evaporó el solvente hasta eliminarlo. Este material (0,15 g) se disolvió en THF (25 mL) y se agregó hidruro doble de litio y aluminio (50 mg, 1,32 mmol). La reacción se agitó hasta 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 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%.



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-protegido, 0,1 g, 0,21 mmol) y ter-butil éster del ácido metil-carbámico (0,033g, 0,25 mmol; preparado a partir de metil amina y Boc₂O 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) (Pddba₂, 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-butóxido 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)

61



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-protégido) (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 $[^3\text{H}]$ -5-HT en sinaptosomas corticales en ratas.

Se homogenizan cerebros enteros de ratas Wistar macho (125-225 g), sin incluir el cerebelo, en sacarosa 0,32 M complementada con nilamida 1mM en un homogenizador de vidrio/teflón. El homogenato se centrifuga 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 agrega el buffer (o compuestos de prueba) y $[^3\text{H}]$ -5-HT 10 nM a 96 placas y se sacuden brevemente. Composición del buffer de ensayo: 123 mM de NaCl, 4,82 mM de KCl, 0,973 mM de CaCl_2 , 1,12 mM de MgSO_4 , 12,66 mM de Na_2HPO_4 , 2,97 mM sw NaH_2PO_4 , 0,162 mM de EDTA, 10 mM de glucosa y 1 mM de ácido ascórbico. Se oxigena el buffer con O_2 a 95% / CO_2 a 5% durante 10 min a 37°C y se ajusta el pH hasta 7,4. La incubación se inicia por medio de la adición de tejido hasta un volumen final de ensayo de 0,2 mL. Después de 15 min de incubación con radioligando a 37°C, las muestras son filtradas directamente a través de 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

62

11

11

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 más preferiblemente 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 125 mM de NaCl y se almacenaron a -80°C . El día del experimento, se descongelaron las células rápidamente y se homogenizaron en 50 mM de Tris con pH 7,7 usando un Ultra-Thurax. Se incubaron alícuotas formadas por 6-30 μg de proteína, [^3H]Mesulergine (1 nM) y sustancia de prueba durante 30 min a 37°C . Se determinó la unión total usando buffer de ensayo (50 mM Tris con pH 7,7) y se definió la unión no específica en presencia de 100 μM de 5-HT. Se separó la [^3H]Mesulergine libre y adherida por filtración al vacío en filtros GF/B (remojados previamente en PEI al 0,1% durante $\frac{1}{2}$ hora) y se realizó el recuento en un contador de cintilación.

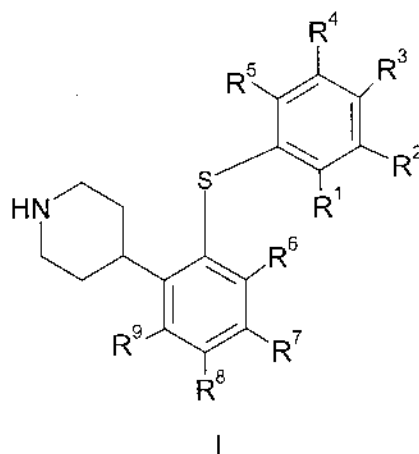
Eficacia del receptor de 5-HT $_{2C}$ determinada por fluorometría.

Este ensayo se llevó a cabo como se describe en Porter *et al. British Journal of Pharmacology* **1999**, 128, 13 con las modificaciones que se describen a continuación. Dos (2) días antes del experimento células CHO que expresan 10-20 pmol/mg de receptores de 5-HT $_{2C}$ -VSV de proteína humana (Euroscreen) se colocaron en placas a una densidad suficiente para producir una mono capa confluyente el día del experimento. Las células se cargaron con colorante (kit de Ca^{2+} de Molecular Devices, y de acuerdo a sus instrucciones) a 37°C en un incubador al 5% de CO_2 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 EC_{50} usando concentraciones crecientes de compuesto de prueba para 3 decenas. Se evaluaron los valores de IC_{50} provocando la EC_{85} de 5-HT con concentraciones que abarcaban 3 decenas de sustancias de prueba. Los valores de K_i se calcularon usando la ecuación de Cheng-Prusoff.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general I



en la cual

R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 se seleccionan en forma independiente 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, hidroxil, hidroxil-alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , halo-alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , halo-alq(uen/uin)iloxi 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 C_{1-6} , cicloalq(uen)ilo C_{3-8} , cicloalq(uen)il C_{3-8} -alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , o 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_{3-8} , o cicloalq(uen)il C_{3-8} -alq(uen/uin)ilo C_{1-6} ; 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;

R^6, R^7, R^8, R^9 se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, halógeno, alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , alq(uen/uin)iloxi C_{1-6} , alq(uen/uin)il C_{1-6} sulfanilo, hidroxil, hidroxil-alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , halo-alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , halo-alq(uen/uin)iloxi 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 C_{1-6} , cicloalq(uen)ilo C_{3-8} , cicloalq(uen)il C_{3-8} -alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , o 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_{3-8} , cicloalq(uen)il C_{3-8} -alq(uen/uin)ilo C_{1-6} ; 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.

1

2

3

4

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el cual R^1 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 C_{1-6} , cicloalq(uen)ilo C_{3-8} , cicloalq(uen)il C_{3-8} -alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , o 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_{3-8} , o cicloalq(uen)il C_{3-8} -alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , siempre que si uno de R^x y R^y es NR^zR^w -alq(uen/uin)ilo C_{1-6} entonces el otro se selecciona de hidrógeno, alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , ciano-alq(uen/uin)ilo C_{1-6} , cicloalq(uen)ilo C_{3-8} , o cicloalq(uen)il C_{3-8} -alq(uen/uin)ilo C_{1-6} ; 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.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el cual R^1 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o halógeno.

4. El compuesto de cualesquiera de las reivindicaciones 1-3, en el cual 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} .

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el cual R^2 se selecciona de hidrógeno ó alcoxi C_{1-6} .

6. El compuesto de cualesquiera de las reivindicaciones 1-5, en el cual 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, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , halógeno, halo-alquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , NR^xR^y en el cual R^x es hidrógeno y R^y es alquilo C_{1-6} , o alquenilo C_{2-6} .

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el cual R^3 se selecciona de hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alquil C_{1-6} sulfanilo o haloalquil C_{1-6} .

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6, en el cual R^3 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , o halógeno.

9. El compuesto de cualesquiera de las reivindicaciones 1-8 en el cual 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} ;

65

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 9, en el cual R^4 se selecciona de hidrógeno ó alcoxi C_{1-6} .

11. El compuesto de cualesquiera de las reivindicaciones 1-10 en el cual 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 el cual 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_{3-8} , cicloalq(uen)il C_{3-8} - $alq(uen/uin)ilo C_{1-6}$, o NR^zR^w - $alq(uen/uin)ilo C_{1-6}$, en el cual R^z y R^w se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, $alq(uen/uin)ilo C_{1-6}$, cicloalq(uen)ilo C_{3-8} , o cicloalq(uen)il C_{3-8} - $alq(uen/uin)ilo C_{1-6}$, siempre que si uno de R^x y R^y es NR^zR^w - $alq(uen/uin)ilo C_{1-6}$ entonces el otro se selecciona de hidrógeno, $alq(uen/uin)ilo C_{1-6}$, ciano- $alq(uen/uin)ilo C_{1-6}$, cicloalq(uen)ilo C_{3-8} , o cicloalq(uen)il C_{3-8} - $alq(uen/uin)ilo C_{1-6}$; 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.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en el cual R^5 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , o halógeno.

13. El compuesto de cualesquiera de las reivindicaciones 1-12 en el cual R^6 se selecciona de hidrógeno, halógeno, $alq(uen/uin)ilo C_{1-6}$, halo- $alq(uen/uin)ilo C_{1-6}$.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el cual R^6 se selecciona de hidrógeno, o halógeno.

15. El compuesto de cualesquiera de las reivindicaciones 1-14 en el cual R^7 se selecciona de hidrógeno, halógeno, $alq(uen/uin)ilo C_{1-6}$, halo- $alq(uen/uin)ilo C_{1-6}$.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en el cual R^7 se selecciona de hidrógeno, o halógeno.

17. El compuesto de cualesquiera de las reivindicaciones 1-16 en el cual R^8 se selecciona de hidrógeno, halógeno, $alq(uen/uin)ilo C_{1-6}$, halo- $alq(uen/uin)ilo C_{1-6}$, o NR^xR^y en el cual 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_{3-8} , cicloalq(uen)il C_{3-8} - $alq(uen/uin)ilo C_{1-6}$, o NR^zR^w - $alq(uen/uin)ilo C_{1-6}$, en el cual R^z y R^w se seleccionan en forma independiente de hidrógeno, $alq(uen/uin)ilo C_{1-6}$, cicloalq(uen)ilo C_{3-8} , o cicloalq(uen)il C_{3-8} - $alq(uen/uin)ilo C_{1-6}$, siempre que si uno de R^x y R^y es NR^zR^w - $alq(uen/uin)ilo C_{1-6}$ entonces el otro se selecciona de hidrógeno, $alq(uen/uin)ilo C_{1-6}$, ciano- $alq(uen/uin)ilo C_{1-6}$, cicloalq(uen)ilo C_{3-8} , o cicloalq(uen)il C_{3-8} - $alq(uen/uin)ilo C_{1-6}$; o R^x y R^y junto con el nitrógeno al cual están

66

11

11

unidos forman un anillo de 3-7 miembros que contiene, en forma opcional, un heteroátomo adicional.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 17, en el cual R^8 se selecciona de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halo-alquilo C_{1-6} , o halógeno.

19. El compuesto de cualesquiera de las reivindicaciones 1-18 en el cual R^9 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alq(uen/uin)ilo C_{1-6} ó halo-alq(uen/uin)ilo C_{1-6} .

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 19, en el cual R^9 se selecciona de hidrógeno.

21. El compuesto de cualesquiera de las reivindicaciones 1-20 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.

22. 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

20 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

25 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-Cloro-fenilsulfanil)-5-fluoro-fenil]-piperidina

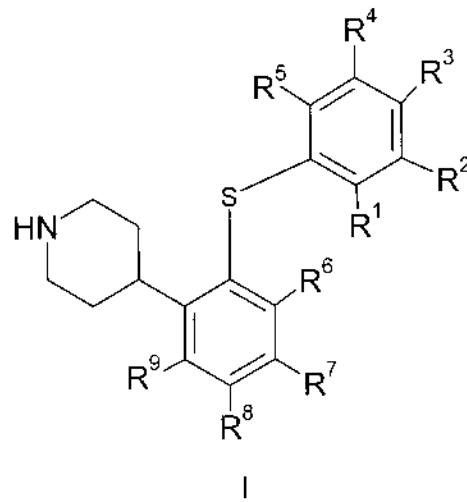
30 o una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

23. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualesquiera de las reivindicaciones 1-22 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.

67

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.

LMA\LMA\ID-145908\WPCL3003

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 18,914
FECHA : MARZO 9 DE 2009



No. 05-112440- -00005-0000

Fecha: 2009-03-13 17:10:24 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 69

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	19779071	09/03/2009	49,854,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	111,000.00
		TOTAL :	\$ 111,000.00

SON: CIENTO ONCE MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

010 03003-841-032-7

69

107

107



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

00 04 30058

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 04037566-02-02

Folios: 21 ón

Fecha (R3): 2004-04-08 16:29:06

Trámite: 011 P.T-PATENT 2/3 FASE NAC 011 PATENTIC

Representación: 2003 DIVULGACIÓN DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

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: 9, Ottlavej, DK-2500 Valby-Copenhagen, Dinamarca Domicilio: Valby-Copenhagen, Dinamarca
IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número: _____	
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 38 11 Fax: 217 92 11 E-mail: clientes@camyp.com Domicilio: Bogotá, Colombia.
IDENTIFICACION C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número: 438.019 T.P. 31.829	
4 INVENTOR (E8) (72)	1. Thomas RUHLAND Møllehusene 15, DK-4000 Roskilde, Dinamarca 2. Paul Garlick SMITH Æblehaven 10, DK-2500 Valby, Dinamarca 3. Benny BANG-ANDERSEN Lillegrund 33, DK-2300 Copenhagen S, Dinamarca 4. Ask PÜSCHL Holger Danskes Vej 20, 4. sal, DK-2000 Frederiksberg, Dinamarca 5. Knud Ejner MOLTZEN Tortekæravej 29, DK-2620 Gentofte, Dinamarca 6. Kim ANDERSEN 744 Fernwood Ct, Ridgewood, New Jersey 07450, Estados Unidos de América
5 PCT (88) Solicitud Internacional No. <u>PCT/DK02/00659</u> Fecha: <u>02 de octubre de 2002</u> Publicación Internacional No. <u>WO 03/028232 A1</u> Fecha: <u>10 de abril de 2003</u>	
6 Título (54) DERIVADOS FENIL-PIPERAZINA COMO INHIBIDORES DE LA REABSORCIÓN DE LA SEROTONINA	

7	Clasificación Internacional (51) <u>C07D 285/006, 241/04, 243/06, 211/20, 211/70</u> <u>A81K 31/44, 31/4866, A81P 25/00</u>		
8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen <u>DK</u>	(32) Fecha <u>04 de octubre de 2001</u>
			(31) Número de Solicitud <u>PA 2001 01466</u>
9	Comprobante de pago No.: <u>04-28.811</u> Fecha: <u>12 de abril de 2004</u>		
10	Anexos:		
☒	Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 422.000.00.		
☐	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 acredita 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: Formatos PCT/IB/306 Notificando el cambio de dirección de tres inventores, Thomas RUHLAND, Benny BANG-ANDERSEN, y Kim ANDERSEN.		

en el nivel del 5-HT en las áreas terminales, tal como se midió en los experimentos de micro-díálisis (WO 97/41701). Esto implicaría una presentación más rápida del efecto anti depresivo en la práctica clínica y un aumento o potenciación del efecto terapéutico sobre el inhibidor de la reabsorción de la serotonina (SRI, serotonin reuptake inhibitor).

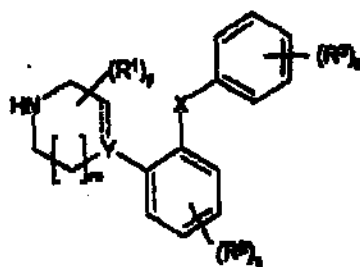
La presente invención provee compuestos que son inhibidores de la reabsorción de la serotonina, para el tratamiento de los trastornos afectivos tales como la depresión, los trastornos de la ansiedad que incluyen el trastorno de la ansiedad general y los trastornos del pánico y el trastorno obsesivo compulsivo. Algunos de los compuestos tienen también un efecto combinado de una inhibición de la reabsorción de la serotonina y una modulación del receptor HT2c, lo cual de acuerdo con el documento WO 01/41701 implicaría una presentación más rápida de la actividad anti depresiva.

Algunos de los compuestos abarcados por la presente invención habían sido descritos en los documentos WO 01/49681 y WO 02/59108. Sin embargo, acerca de los compuestos del documento WO 01/49681 no se había revelado que tuvieran alguna actividad terapéutica o biológica. Los compuestos del documento WO 02/59108 han sido revelados como compuestos intermedios en la síntesis de compuestos diferentes de los compuestos de la presente invención, con una actividad terapéutica como agonista de receptor de la melanocortina. Uno de los compuestos, la 1-(2-fenoxifenil)-piperazina, abarcada por la presente invención, ha sido revelado en el documento US 4,064,245 como útil en el tratamiento de los trastornos metabólicos.

Resumen de la Invención

La presente invención provee compuestos de la siguiente Fórmula General

I:



I

en la cual:

Y es N, C ó CH;

X representa O ó S;

m vale 1 ó 2;

p vale 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

q vale 0, 1, 2, 3 ó 4;

s vale 0, 1, 2, 3, 4 ó 5;

la línea de trazos representa un enlace opcional;

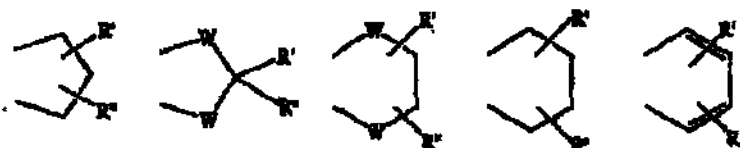
cada uno de los R^1 , es seleccionado, independientemente de los otros, de entre el grupo representado por alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o, dos R^1 fijados al mismo átomo de carbono pueden formar un cicloalquilo espiro-fijado de 3 a 6 miembros;

cada uno de los R^2 , es seleccionado, independientemente de los otros, de entre el grupo representado por halógeno, ciano, nitro, C_1-C_6 -alquilo/alquenilo/alquinilo, C_1-C_6 alquil/alquenil/alquinil oxi, C_1-C_6 alquil/alquenil/alquinil sulfanilo, hidroxil, hldroxil- C_1-C_6 -alquilo /alquenilo/ alquinilo, halo- C_1-C_6 -alquilo /alquenilo/ alquinilo, halo- C_1-C_6 -alquil /alquenil/alquinil oxi, C_3-C_6 -ciclo alquilo/alquenilo/alquinilo, C_3-C_6 -ciclo alquil/alquenil/alquinil- C_1-C_6 -alquilo/alquenilo/alquinilo, C_1-C_6 alquil/ alquenil/alquinil oxycarbonilo, C_1-C_6 -alquil/alquenil/alquinil sulfonilo, ó - NR_xR_y ;

cada uno de los R^3 , es seleccionado, independientemente de los otros, de entre el grupo representado por halógeno, ciano, nitro, C_1-C_6 -alquilo/alquenilo/

alquinilo, C₁-C₆ alquil/alquenil/alquinil oxi, C₁-C₆ alquil/alquenil/alquinil sulfanilo, hidroxi, hidroxi-C₁-C₆ alquilo/alquenilo/alquinilo, halo-C₁-C₆ alquilo/ alquenilo/ alquinilo, halo-C₁-C₆ alquil/alquenil/alquinil oxi, C₃-C₆ ciclo alquenilo/alquilo, C₃-C₆ cicloalquenil /alquil-C₁-C₆ alquilo/ alquenilo/ alquinilo, C₁-C₆ alquil/alquenil/alquinil sulfonilo, ariilo, C₁-C₆ alquil/ alquenil/alquinil oxicarbonilo, acilo, -NR^xCO-C₁-C₆ - alquilo/alquenilo/ alquinilo, CONR^xR^y ó NR^xR^y;

o, dos sustituyentes R³ juntos forman un heterociclo fusionado al anillo fenilo seleccionado de entre el grupo consistente en:



en los cuales W es O ó S; y R' y R'' son hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; o, dos sustituyentes R³ adyacentes juntos forman un sistema heteroaromático fusionado que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos,

siendo cada uno de los R^x y R^y, seleccionado, independientemente de los otros, de entre el grupo representado por hidrógeno, C₁-C₆ alquilo/ alquenilo/ alquinilo, C₃-C₆ ciclo alquil/alquenilo, C₃-C₆ ciclo alquil/ alquenil-C₁-C₆ alquilo/ alquenilo/alquinilo, o ariilo; o, R^x y R^y forman junto con el átomo de nitrógeno al cual están fijados, un anillo de 3 a 7 miembros que opcionalmente contiene otro heteroátomo mas;

o una sal de los mismos obtenida mediante la adición de un ácido.

La invención también provee compuestos como anteriormente mencionados, con la condición de que el compuesto no sea la 1-(2-fenoxifenil)-piperazina.

La invención también provee compuestos con la condición que el compuesto no sea la 1-[2-(2-metoxifenoxi)fenil] piperazina, 1-[2-(2,6-dimetoxi fenoxi) fenil]-[1,4]-diazepan, 1-[2-[3-(dimetilamino)fenoxi] fenil] piperazina, 1-[2-(4-metilfenoxi)fenil] piperazina, 1-[2-(3-metilfenoxi) fenil] piperazina, 1-[2-(3-cloro

fenoxi) fenil] piperazina, 1-[2-(3-metoxifenoxi) fenil] piperazina y 1-(2-fenoxifenil) piperazina.

La presente invención provee un compuesto de acuerdo con lo anterior para ser utilizado como medicamento.

La invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo obtenida mediante la adición de un ácido, y por lo menos un vehículo o diluyente, farmacéuticamente aceptables.

La invención provee la utilización de un compuesto de acuerdo con lo anteriormente mencionado, o de una sal, farmacéuticamente aceptable, del mismo, obtenida mediante la adición de un ácido; para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos afectivos tales como la depresión, los trastornos de la ansiedad que incluyen el trastorno general de la ansiedad, el trastorno del pánico, y el trastorno obsesivo compulsivo.

La invención provee un método para el tratamiento de un trastorno afectivo, que incluye la depresión, los trastornos de la ansiedad que incluyen el trastorno general de la ansiedad, el trastorno del pánico y el trastorno obsesivo compulsivo, en el cuerpo de un animal vivo, ser humano inclusive, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con lo que precede o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo obtenida mediante la adición de un ácido.

Descripción Detallada de la Invención

Las formas de realización preferidas de la invención son aquellas en las cuales $p = 0$;

Las formas de realización preferidas de la invención son aquellas en las cuales $p = 0$;

fue agitada bajo argón a 90°C durante 2,5 horas. El solvente fue evaporado al vacío, y el material crudo fue purificado por cromatografía de flash sobre gel de sílice (eluyente: un gradiente en pasos de acetato de etilo en heptano a partir de 10:90 a 20:80) con lo cual se obtuvo *ter*-butil éster de ácido 4-(2-(4-metilfenilsulfanil)fenil)piperidina-1-carboxílico en forma de un aceite claro (1.94 g, 67%). Este aceite fue disuelto en MeOH (9,2 ml), y se adicionó HCl en dietil éter (2,0 M) a 0°C. Se permitió que la mezcla de reacción se caliente hasta temperatura ambiente y se la agitó durante la noche. El compuesto deseado fue recolectado en forma de su clorhidrato. P.F: 229-231 °C. Calculado para C₁₈H₂₁·HCl: C 67, 58; H 6,83; N 4,38. Encontrado: C 67,33 H 6,97; N 4,31. LC/MS (m/z) 284 (MH⁺); RT = 2.12; pureza (UV, ELSD): 96%, 100%; rendimiento: 0,26 g (46%).

Inhibición de la absorción de la [³H] Serotonina en los sinapsomas enteros de cerebros de rata

Los compuestos fueron sometidos a ensayo a efectos de establecer su efecto inhibitor sobre la reabsorción del 5-HT, para lo cual se midió su capacidad para inhibir la reabsorción de la [³H]serotonina en los sinapsomas enteros de cerebros de rata, *in vitro*. El ensayo fue llevado a cabo de acuerdo a lo descrito en Hyttel *Psychopharmacology* 1978, 60, 13.

Eficacia del receptora 5-HT_{2C}, determinada mediante fluorometría

Los compuestos fueron sometidos a ensayo a efectos de establecer su eficacia sobre las células CHO que expresan el receptor 5-HT_{2C} (Euroscreen), medida mediante un análisis con un placas formador de imágenes de fluorometría (FLIPR, fluorometric imaging plate reader). Este ensayo fue llevado a cabo de acuerdo con las instrucciones de Molecular Devices Inc. para su Equipo Transportable para el Ensayo con Calcio (FLIPPR Calcium Assay Kit), modificadas por Porter et al., *British Journal of Pharmacology*, 1999, 128, 13.

Los compuestos preferidos de la presente invención muestran una inhibición de la reabsorción de la serotonina, inferior a los 200 nM (IC_{50}) en el ensayo recién mencionado. Los compuestos mas preferidos muestran una inhibición por debajo de los 100 nM, y mas preferiblemente por debajo de los 50 nM. Los compuestos de interés particular muestran una inhibición de la reabsorción de la serotonina, inferior a 10 nM.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
EMILIO FERRERO

ASUNTO	Radicación	05-112440
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	411
	Oficio	
	Folios	013 <u>68449</u>

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	PCT/DK2004/000244		
Fecha de Presentación Internal.	02-04-2004		

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 104-181	como se radicó inicialmente
	Folios 236-294	como se radico el 13-03-2009
Reivindicaciones:	Folios 181-189	como se radicó inicialmente
	Folios 295-298	como se radico el 13-03-2009
Respuesta del solicitante:	Folios 232-234	como se radicó el 13-03-2009

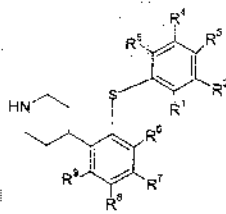
2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: DERIVADOS DE 4-(2-FENILSULFANIL-FENIL)-PIPERIDINA COMO INHIBIDORES DE RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (folio 1).

El problema técnico planteado en la solicitud está relacionado con la necesidad de obtener nuevos compuestos inhibidores de recaptación de serotonina que sean útiles en el tratamiento de trastornos afectivos como depresión y ansiedad (folios 236-237; pág. 1-2).

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona en:

Reivindicaciones 1-22: un compuesto de formula general I o una de sus sales.



Reivindicación 23: una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o una de sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables y por lo menos un diluyente aceptable farmacéuticamente.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC): C07D211/24, A61K31/451, A61P25/00

3. De la solicitud de Patente

3.1 Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- Se solicita en las reivindicaciones un compuesto de fórmula (I) con radicales R^1 a R^9 o una de sus sales. Sin embargo, existe falta de claridad, concisión y sustento por las siguientes razones:
 - Existen términos no claros como "alq(uen/uin)iloC₁₋₆", "alq(uen/uin)iloxiC₁₋₆" solos o combinados con otros grupos; se aclara que no existen grupos alqueniloC₁ o alquiniloC₁ y que las reivindicaciones deben ser claras por sí mismas de manera que cada termino alquilo, alquenilo y alquinilo debe ser definido de manera separada y acorde con los compuestos ejemplificados que soportan la invención.
 - Existen términos generales e imprecisos como "Rx y Ry junto con el N forman un anillo de 3-7 miembros que contiene, en forma opcional, un heteroátomo adicional", es necesario que dicho anillo se define de forma específica y acorde con los compuestos que soportan la invención.
 - No existe sustento para la amplia materia solicitada, dado que los compuestos ejemplificados solo sustentan los siguientes radicales:

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 : son seleccionados de H, Cl, Br, F, metilo, vinilo, metoxilo, hidroximetilo, $-CF_3$ y $-OCF_3$.

R^6 , R^7 , R^8 y R^9 : son seleccionados de H, F, Br, metilo, metoxilo y CF_3 .

- Por lo anterior, el capítulo reivindicatorio no cumple con el requisito de tener claridad, concisión y sustento de acuerdo con las exigencias del artículo 30 de la Decisión 486.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la que se reivindica prioridad es 04-04-2003, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados.

Nº	Documento	Título	Fecha
D2	CO04 39958	DERIVADOS FENIL-PIPERAZINA COMO INHIBIDORES DE LA REABSORCIÓN DE LA SEROTONINA	04-10-2001 fecha de prioridad

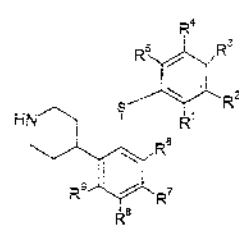
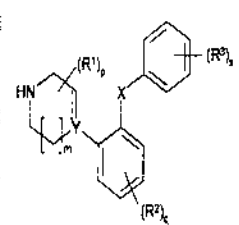
D2 en folios 301-308.

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1. Novedad (artículo 16 D486)

Se solicita en las reivindicaciones 1-22 un compuesto de formula general I o una de sus sales, y en la 23 una composición farmacéutica que lo contiene.

Al comparar elemento por elemento la materia solicitada con el estado de la técnica se encuentra:

SOLICITUD	D1
Un Compuesto de formula general I  Con radicales R¹ a R⁹ de acuerdo al capítulo reivindicatorio	un compuesto de formula general I  Y: CH p: 0 m: 1 X: S q: 0-4 s: 0-5 R²: Halógeno, CN, C₁₋₆alquilo/alquenilo/alquinilo, C₁₋₆alquilo/alquenilo/alquiniloxi, C₁₋₆alquilo/alquenilo/alquinilsulfanilo, OH, OH-C₁₋₆alquilo/alquenilo/alquinilo, halo-C₁₋₆alquilo/alquenilo/alquinilo, halo-C₁₋₆alquilo/alquenilo/alquiniloxi ó -NRxRy R³: Halógeno, CN, C₁₋₆alquilo/alquenilo/alquinilo, C₁₋₆alquilo/alquenilo/alquiniloxi, C₁₋₆alquilo/alquenilo/alquinilsulfanilo, OH, OH-C₁₋₆alquilo/alquenilo/alquinilo, halo-C₁₋₆alquilo/alquenilo/alquinilo, halo-C₁₋₆alquilo/alquenilo/alquiniloxi ó -NRxRy Rx y Ry: independientemente son H, C₃₋₈cicloalquilo/alquenilo, C₃₋₈cicloalquilo/alquenilo-C₁₋₆alquilo/alquenilo/alquinilo ó -NRxRy: forman anillo de 3-7 miembros opcionalmente con otro heteroátomo. (folios 304-306; pág. 4-6)

Que el compuesto de formula general I reclamado se encuentra dentro del alcance del compuesto de formula I divulgado por D1, tal como se indica arriba en el cuadro comparativo; por lo que la materia solicitada (compuesto de formula I y composiciones farmacéuticas que lo contienen) no cumple el requisito de novedad.

6. Respuesta al solicitante

El solicitante anexa un nuevo capítulo reivindicatorio (folios 295-298) en el que ha

eliminado las reivindicaciones de uso y de método de tratamiento, capítulo que es aceptado por esta Oficina.

En cuanto a la objeción de novedad el solicitante señala que la fecha de publicación de D1 (WO03029232, 10-03-2003) es posterior a la fecha de prioridad de la solicitud (04-04-2003) y que por tanto de acuerdo con el art. 16 esta anterioridad no afecta la novedad de la solicitud (folio 233; pág. 2 de respuesta).

Al respecto y teniendo en cuenta el señalamiento del solicitante, se observa que efectivamente la fecha de publicación de D1 es posterior a la fecha de prioridad de la solicitud; no obstante, se encuentra que D1 tiene como documento correspondiente en Colombia el documento CO04 39958 que sí es apropiado como anterioridad para efectos de novedad de la solicitud, puesto que el art. 16 señala que:

"Sólo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando"

Así, el documento CO04 39958 es apropiado para afectar la novedad de la solicitud, dado que su fecha de presentación (02-10-2002) ó su fecha de prioridad (04-10-2001) son anteriores a las correspondientes de la solicitud (presentación 02-04-2004 y prioridad 04-04-2003).

7. Conclusión

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D2	CO04 39958	1-23	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

14 MAYE 2010

CONCEPTO TECNICO No. 1302	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202079
-------------------------------------	--