

27



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

[Handwritten signature]

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

05-111852

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO DERIVADOS DE 4-(2-FENILSULFANIL)-
1,2,3,6-TETRAHIDROPYRIDINA COMO INHIBIDORES DE LA RECAPTACION DE
SEROTONINA

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61k31/4409

71. SOLICITANTE H. LUNDBECK A/S

DOMICILIO Valby-Copenhague, Dinamarca

74. APODERADO EMILIO FERRERO
C.C. 438,019 de Usaquén,

22. BOGOTA, D.C., _____

[Handwritten mark]

30 - NOV - 05
21 1000



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Indicación : 95111652 90000000 Folios: 125
Fecha (AMB): 2005-11-02 17:41:40
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTACIÓN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

04-Nov-05

1 SOLICITUD DE:	
☒ Patente de Invención. ☐ Patente de Modelo de Utilidad. ☐ Capítulo I. ☒ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: H. LUNDBECK A/S sociedad constituida y existente bajo las leyes de Dinamarca. Dirección: Ottilavej 9, Valby-Copenhagen-2500 Dinamarca Domicilio: Valby-Copenhagen Dinamarca IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: EMILIO FERRERO Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35 Teléfono: 347 36 11 Fax: 211 86 50 E-mail: clientes@camyp.com Domicilio: Bogotá, Colombia. IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 438.019 T.P 31.929
4 INVENTOR (ES) (72)	1. Ask PÜSCHL Holger Danskes Vej 20, 4. Sal, Frederiksberg, 2000 Dinamarca 2. Benny BANG-ANDERSEN Lillegrund 33, Copenhagen S-2300 Dinamarca 3. Morten JØRGENSEN Godtgemt 24, 1-3, Bagsværd-2880 Dinamarca 4. Karsten JUHL Badensgade 13, st. tv, København S-2300 Dinamarca 5. Thomas RUHLAND Østergaards Allé 16, Valby-2500 Dinamarca 6. Kim Dersen 2 Andersen. 744 Fernwood Ct, Ridgewood, New Jersey-07450 Estados Unidos de América ver folio 146. 7. Jan KEHLER Nymøllevej 28, Kgs, Lyngby-2800 Dinamarca
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/DK2004/000243</u> Fecha: <u>2 de Abil 2004</u> Publicación Internacional No. <u>WO2004/087662 A1</u> Fecha: <u>14 de Octubre 2004</u>	
6 Título (54) <u>DERIVADOS DE 4-(2-FENILSULFANIL-FENIL)-1,2,3,6-TETRAHIDROPIRIDINA</u> <u>COMO INHIBIDORES DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA</u>	
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 211/70</u>	

✓

8	Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
		<u>DK</u> <u>US</u>	<u>4 de Abril 2003</u> <u>4 de Abril 2003</u>	<u>PA200300518</u> <u>60/460,266</u>

9

Comprobante de pago No.: 05- 83.440

Fecha: 1 de Noviembre 2005

10

Anexos:

☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 443.000.oo.

☐

Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)

☐

Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.

☐

Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☒

Arte final 12x12

☐

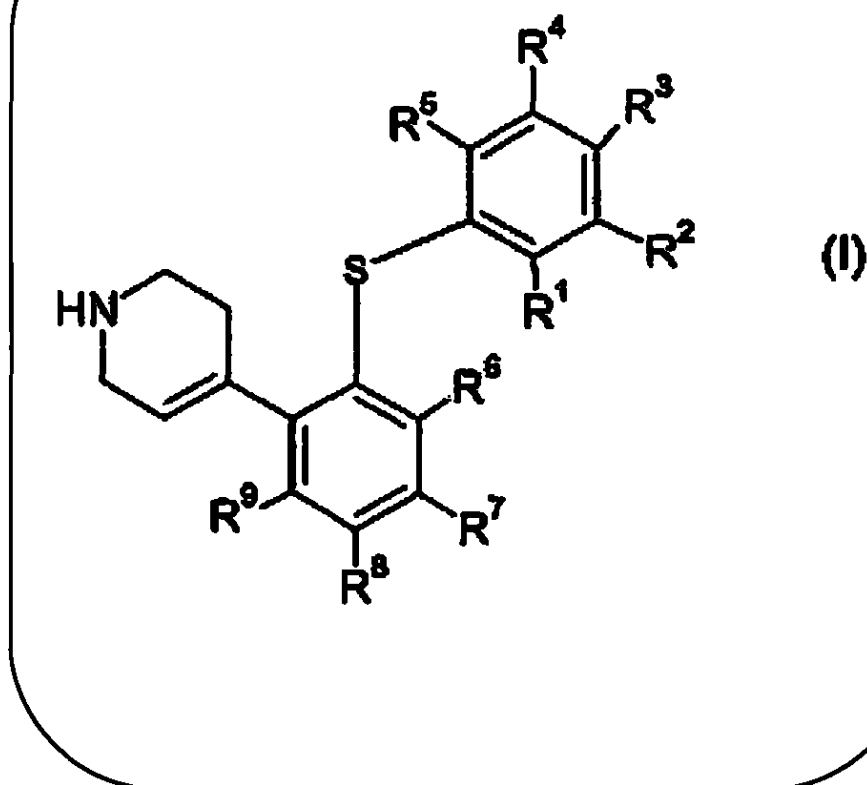
De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

☒

Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

EMILIO FERRERO

FIRMA:

C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

FCC

✓

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ **Publicación Internacional WO 2004/087662 A1**

Descripción:

Páginas 46 en el idioma original

Páginas 50 en español

Reivindicaciones: Número (s) 17

Figuras: Número (s) _____

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210. Informe de Búsqueda Internacional.**
3. ☒ **Extracto de publicación.**

NO SE PRESENTARON MODIFICACIONES EN LA FASE INTERNACIONAL

REPRESENTACION Y PODER

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

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

REPRESENTATION AND POWER OF ATTORNEY

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

03003
06049

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

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

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

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

Given and signed this / Dado y firmado hoy
11 June 1998

In/en Copenhagen

H. Lundbeck A/S

John Mejdahl Petersen

Signature
John Mejdahl Petersen
Patent Department

© CAVELIER ABOGADOS
WPPODERE-1 (MINUTA N° 12.1.1.2.5)

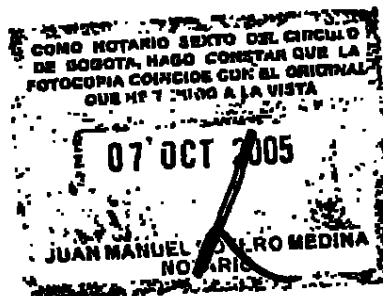
164033 06 0001.2101 12.06.98 RA
60100-02364/98 200.00 K

LEGALIZACION

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

LEGALIZATION

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



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., si el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

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

John Meidahl Petersen,

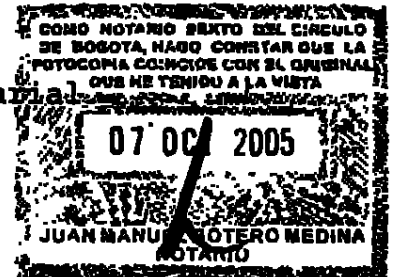
que en la fecha de hoy ha firmado ante mí el presente documento, está autorizado, según documentos justificativos que juzgo suficientes, para usar la firma de la sociedad denominada

H. LUNBECK A/S,

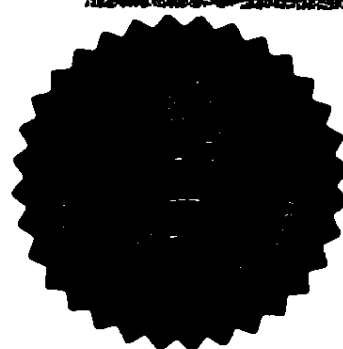
domiciliada en 9, Ottiliavej, DK-2500 Copenhague, Dinamarca, y que legalmente existe y actualmente ejerce su objeto social de acuerdo con las leyes del Dinamarca.

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

Notaría de Copenhague, a 11 de Junio de 1998.



Ilse Greby
Ilse Greby
notario público



Derechos: 200,- DKK.



SE LEGALIZA LA FIRMA QUE ANTECEDE DE

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

Ej. Elgaard
INGER ELGAARD

Notary public of the
Dominican Republic

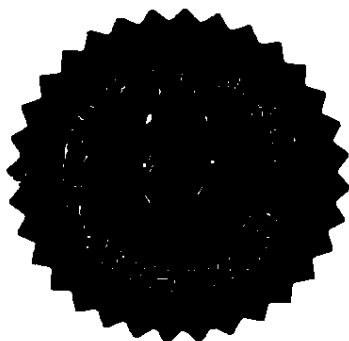
INSTRUMENTO
DE NOTARIA
DE LA
CIUDAD DE
SANTO DOMINGO
67 OCT 2008
JUAN CARLOS MEDINA
NOTARIO



The Danish Commerce and Companies Agency
certifies and attests that

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

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



Copenhagen, 14th May 1998

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO
Pia Sødequist

THE TRUE SIGNATURE OF

P. A. SØDEQUIST

DIRECTOR

14 MAJ 1998

FOR THE MINISTER OF FOREIGN AFFAIRS.

E. A.
INGRIG BLIGHART

CONSULADO DE COLOMBIA

No 33-98

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

C E R T I F I C A :

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

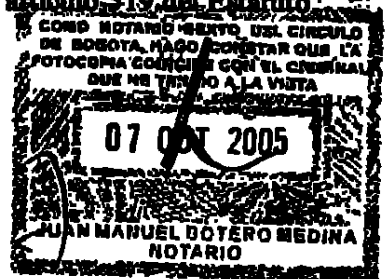
Que la firma H. LUNDBECK A/S. existe legalmente, que ejerce su objeto social de acuerdo a las leyes danesas y que el Sr. John Meidahl Petersen está autorizado para firmar el documento, de acuerdo al Resumen expedido por la Dirección de Industrias y Comercio Nr. A/S 22472, cuya copia se adjunta.

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

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

Copenhague, Junio 23 de 1.998.


CARLOS ARTURO MORALES
Cónsul de Colombia



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



MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

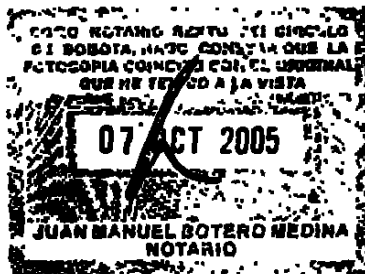
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

651248

98 JUL -1- PM 2:40

Alb. Pineda
CUMPLIDA PARA EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

[Signature]
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ D.C.



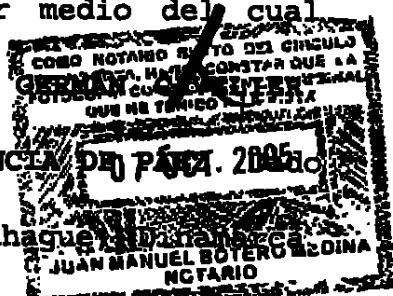
9

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

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

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

Documento escrito en inglés y español por medio del cual
H. LUNDBECK A/S, otorga poder a favor de
GONZALO PERDOMO, EMILIO FERRERO y LUZ CLEMENCIA DE PAZ. 2005
y firmado el 11 de junio de 1998 en Copenhague, Dinamarca
(firmado) John Meidahl Petersen, Departamento de Patentes



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

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

ERHVERVS- OG SELSKABSSTYRELSEN
ERHVERVS MINISTERIET

(Aparece un símbolo)

La Agencia Danesa de comercio y Compañías certifica y
atestigua que

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

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

(Aparece copia de sello de oblea)

Copenhague, mayo 11, 1998
(firmado)
Pia Sødequist



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

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

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

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

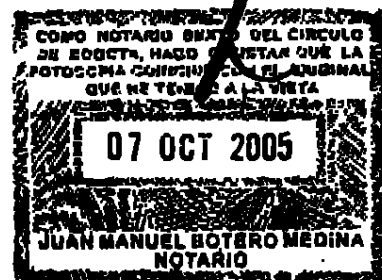
Es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en los archivos de esta oficina para su confrontación y a la cual me remito.

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

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

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
98 JUL 14 PM 12:18
JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.
054833
CIVIL FIRMA APTA DE EN L.
DOCUMENTO DESEMPEÑO
LAS FUNCIONES INDICADAS

Jaime A. Garavito B.
JAIME A. GARAVITO B.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
Bos 034 de Enero 11 de 1983
MINISTERIO DE JUSTICIA



NOGOTIA, HAGO CONSTAR QUE LA(S) FIRMA(S) ...

SANTA FE DE BOGOTA.

~~14-III-1998~~



07' OCT 2005

JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

SECRET

81.51.1.1 81.51.1.1

01-08-2017

CRISTIAN LUCAS

3003

271

CAVELIER
ABOGADOS

WEB SITE: www.caveller-abogados.com
E-MAIL: caveller@colomsat.net.co

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

12
TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

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

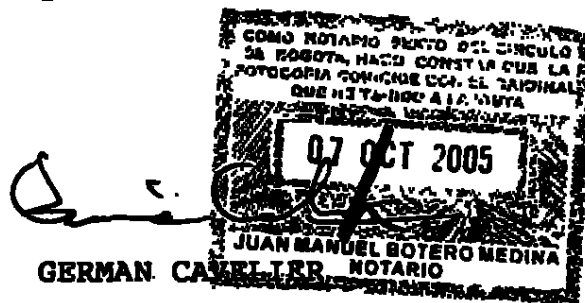
Poderdante: H. LUNDBECK A/S

Poder conferido el: 11-06-98

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

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

Señor Jefe,



T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.924 de Bogotá

Acepto:

EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén

2e-780-2

RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

PERSONAL
14 AGO. 1998

ARTICULO SEXTO ENCARGADO DEL CIRCULO DE POC

Calc. % radio error

2897024
P38019

832-~~DDA~~ 31429 01 OCT 2005

En consecuencia se firma esta Diligencia.

JUAN MANUEL DUTERO MEDINA
NOTARIO

B. C.

Emilio Cerna

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/087662 A1

(51) International Patent Classification: C07D 211/70,
A05J12, A61K 31/4409, A61P 25/00

New Jersey 07450 (US). KEHLER, Jan [DK/DK];
Nymøllevej 28, Kgs. Lyngby, 2800 (DK).

(21) International Application Number:
PCT/DK2004/000243

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

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PA200300518 4 April 2003 (04.04.2003) DK
60460,266 4 April 2003 (04.04.2003) US

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

(71) Applicant (for all designated States except US):
H. LUNDBECK A/S [DK/DK]; Ottilievej 9, 2500
Valby-Copenhagen (DK).

(72) Inventors; and

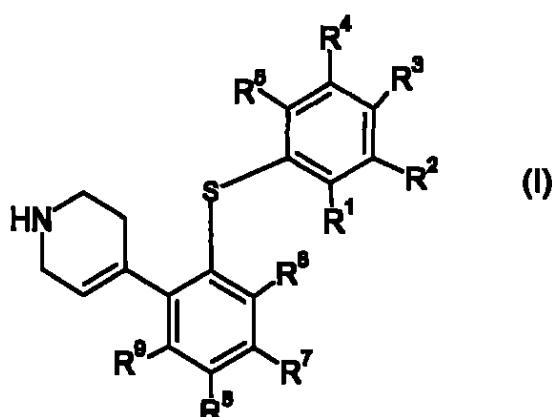
(75) Inventors/Applicants (for US only): PÜSCHL, Ask
[DK/DK]; Holger Danskes Vej 20, 4. Sal, Frederiksberg,
2000 (DK). BANG-ANDERSEN, Benny [DK/DK];
Lillegrund 33, Copenhagen S, 2300 (DK). JØRGENSEN,
Morten [DK/DK]; Godtgætt 24, 1. -3, Bagved, 2880
(DK). JUHL, Karsten [DK/DK]; Badensgade 13, st.
tv, København S, 2300 (DK). RUHLAND, Thomas
[DE/DK]; Østergaards Allé 16, Valby, 2500 (DK). AN-
DERSEN, Kim [DK/US]; 744 Fernwood Ct, Ridgewood,

Published:

— with international search report

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

(54) Title: 4-(2-PHENYLSULFANYL-PHENYL)-1,2,3,6-TETRAHYDROPYRIDINE DERIVATIVES AS SEROTONIN REUP-
TAKE INHIBITORS



(57) Abstract: The invention provides compounds represented
by the general formula (I) wherein the substituents are defined
in the application. The compounds are useful in the treatment
of an affective disorder, including depression, anxiety disorders
including general anxiety disorder and panic disorder and obses-
sive compulsive disorder.

✓

4-(2-Phenylsulfanyl-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine derivatives as serotonin reuptake inhibitors

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

Background of the invention

10 Selective serotonin reuptake inhibitors (hereinafter referred to as SSRIs) have become first choice therapeutics in the treatment of depression, certain forms of anxiety and social phobias, because they are effective, well tolerated and have a favourable safety profile compared to the classic tricyclic antidepressants.

15 However, clinical studies on depression indicate that non-response to SSRIs is substantial, up to 30%. Another, often neglected, factor in antidepressant treatment is compliance, which has a rather profound effect on the patient's motivation to continue pharmacotherapy.

20 First of all, there is the delay in therapeutic effect of SSRIs. Sometimes symptoms even worsen during the first weeks of treatment. Secondly, sexual dysfunction is a side effect common to all SSRIs. Without addressing these problems, real progress in the pharmacotherapy of depression and anxiety disorders is not likely to happen.

25 In order to cope with non-response, psychiatrists sometimes make use of augmentation strategies. Augmentation of antidepressant therapy may be accomplished through the co-administration of mood stabilizers such as lithium carbonate or triiodothyronin or by the use of electroshock.

30 The effect of combined administration of a compound that inhibits serotonin reuptake and a 5-HT_{1A} receptor antagonist has been evaluated in several studies (Innis et al. *Eur. J. Pharmacol.* 1987, 143, 1095-204 and Gartside *Br. J. Pharmacol.* 1995, 115, 1064-1070, Blier et al. *Trends in Pharmacol. Science* 1994, 15, 220). In these studies,

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

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

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

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

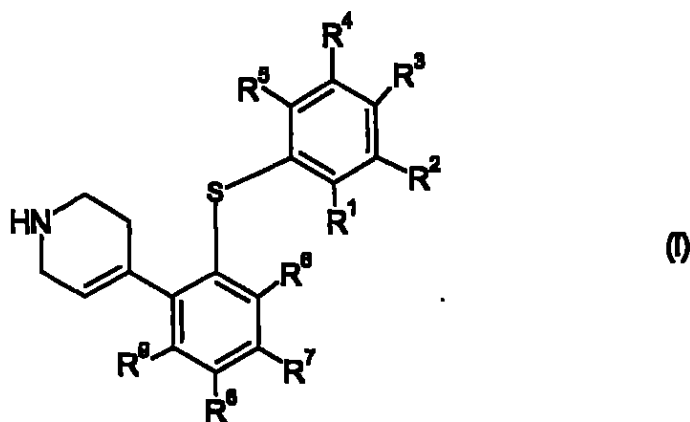
- 20 It has previously been found that the combination of a serotonin reuptake inhibitor with a compound having 5-HT_{2C} antagonistic or inverse agonistic effect (compounds having a negative efficacy at the 5-HT_{2C} receptor) provides a considerable increase in the level of 5-HT in terminal areas,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

- 25 The combined effect of serotonin reuptake inhibition and norepinephrine uptake inhibition on depression is explored in clinical studies of compounds such as Duloxetine (Wong, Duloxetine (LY-248686): an inhibitor of serotonin and noradrenaline uptake and an antidepressant drug candidate *Expert Opinion on*
30 *Investigational Drugs*, 1998, 7, 10, 1691-1699) and Venlafaxine (Khan-A et al, Venlafaxine in depressed outpatients *Psychopharmacology Bulletin*, 1991, 27, 141-144).

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

Summary of the invention

The present invention provides compounds of the general formula I



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

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

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

The invention provides the use of a compound according to the above or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof for the preparation of a

medicament for the treatment of affective disorders, such as depression, anxiety disorders including general anxiety disorder, social anxiety disorder, post traumatic stress disorder, obsessive compulsive disorder, panic disorder, panic attacks, specific phobias, social phobia and agoraphobia.

5

The invention provides a method for the treatment of an affective disorder, such as depression, anxiety disorders including general anxiety disorder, social anxiety disorder, post traumatic stress disorder, obsessive compulsive disorder, panic disorder, panic attacks, specific phobias, social phobia and agoraphobia in a living animal body, including a human, comprising administering a therapeutically effective amount of a compound according to the above or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

10

Definition of substituents

15

Halogen means fluoro, chloro, bromo or iodo.

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

20

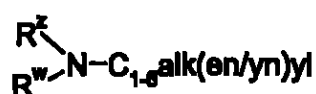
The term C₁₋₆ alkyl refers to a branched or unbranched alkyl group having from one to six carbon atoms inclusive, including but not limited to methyl, ethyl, 1-propyl, 2-propyl, 1-butyl, 2-butyl, 2-methyl-2-propyl and 2-methyl-1-propyl.

25

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

30

The terms C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy, C₁₋₆ alk(en/yn)ylsulfanyl, hydroxy-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, cyano-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, NR²R³-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy-C₁₋₆-alk(en/yn)yl and halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yloxy designate such groups in which the C₁₋₆-alk(en/yn)yl are as defined above. Halo means halogen. NR²R³-C₁₋₆-alk(en/yn)yl designate the group



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

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

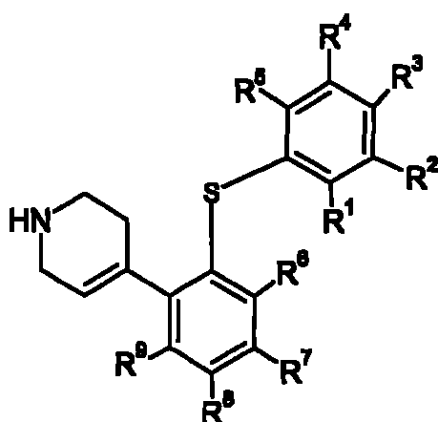
10 In the term C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl and C₁₋₆-alk(en/yn)yl are as defined above.

The term 3-7-membered ring optionally containing one further heteroatom, such as N, O, or S, as used herein refers to ring systems such as 1-morpholinyl, 1-piperidinyl, 1-azepinyl, 1-piperazinyl, 1-homopiperazinyl, 1-imidazolyl, 1-pyrrolidinyl, 1-azetidiny, 15 1-pyrrolyl or pyrazolyl, all of which may be further substituted with a group selected from a C₁₋₆-alk(en/yn)yl, hydroxy, hydroxy-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)oxy-C₁₋₆-alk(en/yn)yl.

20 Description of the invention

The present invention relates to 4-(2-phenylsulfonyl-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine derivatives which are serotonin reuptake inhibitors and as such effective in the treatment of for example depression and anxiety. Most of the tested 25 compounds possess the combined effect of serotonin reuptake inhibition and norepinephrine uptake inhibition as measured in the tests described in the examples section.

Accordingly the present invention relates to a compound represented by the general 30 formula I

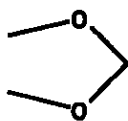


I

wherein

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

R^2 and R^3 together form a heterocycle fused to the phenyl ring selected from



15 ; and R^1, R^4, R^5 are as defined above;

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

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

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

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

more selected from a C₁₋₆-alk(en/yn)yl, hydroxy, hydroxy-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)yoxy-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, e.g. one or two selected from hydroxy, hydroxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkyloxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkyl, in particular one or two selected from hydroxy, methoxy-methyl, methyl. Typically, R¹ is selected from hydrogen; halogen; cyano; C₁₋₆-alkyl; C₁₋₆-alkyloxy; C₁₋₆-alkylsulfanyl; halo-C₁₋₆-alkyl; NR^xR^y wherein R^x and R^y are independently selected from hydrogen, C₁₋₆-alkyl, cyanomethyl; NR^xR^y wherein R^y is selected from hydrogen, or C₁₋₆-alkyl, and R^x is NR^xR^w-C₁₋₆-alk(en/yn)yl wherein R^x and R^w are independently selected from hydrogen, or C₁₋₆-alkyl; 1-morpholinyl, 1-piperidinyl, 1-azepinyl, 1-piperazinyl, 1-homopiperazinyl, 1-imidazolyl, 1-pyrrolidinyl, 1-azetidyl, 1-pyrrolyl or pyrazolyl, optionally substituted with one or two selected from hydroxy, hydroxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkyloxy-C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkyl, in particular one or two selected from hydroxy, methoxy-methyl, methyl. To further illustrate without limiting the invention an embodiment of R¹ is hydrogen; another embodiment of R¹ is C₁₋₆-alkyl, such as methyl, ethyl, tert-butyl; a further embodiment of R¹ is halogen, such as fluoro, bromo, or chloro; a further embodiment of R¹ is C₁₋₆-alkyloxy, such as methoxy; a further embodiment of R¹ is halo-C₁₋₆-alkyl, such as CF₃.

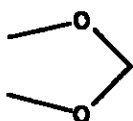
In a further embodiment of the compound of formula I, R^2 is selected from hydrogen, halogen, cyano, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)yoxy, C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfanyl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl. Typically, R^2 is selected from hydrogen, halogen, cyano, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyloxy, C_{1-6} -alkylsulfanyl, halo- C_{1-6} -alkyl. To further illustrate without limiting the invention an embodiment of R^2 is hydrogen; another embodiment of R^2 is C_{1-6} -alkoxy, such as methoxy; another embodiment of R^2 is halogen, such as fluoro, bromo, or chloro; another embodiment of R^2 is C_{1-6} -alkyl, such as methyl; another embodiment of R^2 is halo- C_{1-6} -alkyl, such as CF_3 .

In a further embodiment of the compound of formula I, R³ is selected from hydrogen, halogen, cyano, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)yoxy, C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfanyl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl. Typically, R³ is selected from hydrogen, halogen, cyano, C₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-alkyloxy, C₁₋₆-alkylsulfanyl, halo-C₁₋₆-alkyl. To further illustrate without limiting the invention an embodiment of R³ is hydrogen; another embodiment of R³ is C₁₋₆-alkyl, such as methyl, ethyl, tert-butyl; a further embodiment of R³ is C₁₋₆-alkoxy,

such as methoxy; a further embodiment of R^3 is halogen, such as chloro, bromo, or fluoro; a further embodiment of R^3 is C_{1-6} -alkylsulfanyl, such as methylsulfanyl; a further embodiment of R^3 is halo- C_{1-6} -alkyl, such as CF_3 ; a further embodiment of R^3 is halo- C_{1-6} -alkyloxy, such as trifluoromethyloxy.

5

In a further embodiment of the compound of formula I, R^2 and R^3 together form a heterocycle fused to the phenyl ring selected from



- 10 In a further embodiment of the compound of formula I, R^4 is selected from hydrogen, halogen, cyano, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)yloxy, C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfanyl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl. Typically, R^4 is selected from hydrogen, halogen, cyano, C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyloxy, C_{1-6} -alkylsulfanyl, halo- C_{1-6} -alkyl. To further illustrate without limiting the invention an embodiment of R^4 is hydrogen; another embodiment of R^4 is C_{1-6} -alkoxy, such as methoxy; another embodiment of R^4 is halogen, such as fluoro, bromo, or chloro; another embodiment of R^4 is C_{1-6} -alkyl, such as methyl; another embodiment of R^4 is halo- C_{1-6} -alkyl, such as CF_3 .

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

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

a further embodiment R^5 is NR^xR^y wherein R^x is NR^zR^w - C_{1-6} -alk(en/yn)yl, wherein R^z

and R^w are independently selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, or C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, and R^y is selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, cyano- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, or C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl. In a further embodiment R^5 is NR^xR^y wherein R^x and R^y together with the nitrogen to which they are attached form a 3-7-membered

ring which optionally contains one further heteroatom, such as 1-morpholinyl, 1-piperidinyl, 1-azepinyl, 1-piperazinyl, 1-homopiperazinyl, 1-imidazolyl, 1-pyrrolidinyl, 1-azetidiny, 1-pyrrolyl or pyrazolyl, optionally substituted with one or more selected from a C_{1-6} -alk(en/yn)yl, hydroxy, hydroxy- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)oxy- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, e.g. one or two selected from hydroxy, hydroxy- C_{1-6} -

alkyl, C_{1-6} -alkyloxy- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyl, in particular one or two selected from hydroxy, methoxy-methyl, methyl. Typically, R^5 is selected from hydrogen; halogen; cyano; C_{1-6} -alkyl; C_{1-6} -alkyloxy; C_{1-6} -alkylsulfanyl; halo- C_{1-6} -alkyl; NR^xR^y wherein R^x and R^y are independently selected from hydrogen, C_{1-6} -alkyl, cyanomethyl; NR^xR^y wherein R^y is selected from hydrogen, or C_{1-6} -alkyl, and R^x is NR^zR^w - C_{1-6} -

alk(en/yn)yl wherein R^z and R^w are independently selected from hydrogen, or C_{1-6} -alkyl; 1-morpholinyl, 1-piperidinyl, 1-azepinyl, 1-piperazinyl, 1-homopiperazinyl, 1-imidazolyl, 1-pyrrolidinyl, 1-azetidiny, 1-pyrrolyl or pyrazolyl, optionally substituted with one or two selected from hydroxy, hydroxy- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyloxy- C_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -alkyl, in particular one or two selected from hydroxy, methoxy-methyl, methyl.

To further illustrate without limiting the invention an embodiment of R^5 is hydrogen; another embodiment of R^5 is C_{1-6} -alkyl, such as methyl, ethyl, tert-butyl; a further embodiment of R^5 is halogen, such as fluoro, bromo, or chloro; a further embodiment of R^5 is C_{1-6} -alkyloxy, such as methoxy; a further embodiment of R^5 is halo- C_{1-6} -alkyl, such as CF_3 .

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

the invention an embodiment of R^6 is hydrogen; another embodiment of R^6 is halogen, such as fluoro.

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

- 10 In a further embodiment of the compound of formula I, R^8 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, or NR^xR^y wherein R^x and R^y are independently selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, cyano- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, or NR^xR^w - C_{1-6} -alk(en/yn)yl, wherein R^x and R^w are independently selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, or C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, provided that if one of R^x and R^y is NR^xR^w - C_{1-6} -alk(en/yn)yl then the other is selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, cyano- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, or C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl; or R^x and R^y together with the nitrogen to which they are attached form a 3-7-membered ring which optionally contains one further heteroatom. In a further
- 20 embodiment of the compound of formula I R^8 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, or NR^xR^y wherein R^x and R^y are independently selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, cyano- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl. In a further embodiment R^8 is NR^xR^y wherein R^x and R^y are independently selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, cyano- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, such as hydrogen, cyanomethyl, C_{1-6} -alk(en/yn)yl. In a further
- 25 embodiment R^8 is NR^xR^y wherein R^x is NR^xR^w - C_{1-6} -alk(en/yn)yl, wherein R^x and R^w are independently selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, or C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, and R^y is selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, cyano- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, or C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl. In a further embodiment R^8 is NR^xR^y wherein R^x and R^y together with the nitrogen to which they are attached form a 3-7-membered ring which optionally contains one further heteroatom, such as 1-morpholinyl, 1-piperidinyl, 1-azepinyl, 1-
- 30

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

20

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

25

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

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

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

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

- 30 4-[2-(4-Fluorophenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-[2-(4-Chlorophenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-[2-(4-Methoxyphenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-(5-Methyl-2-p-tolylsulfanylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine,

- 4-[2-(4-Fluorophenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-[2-(4-Chlorophenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-[2-(2,4-Dimethylphenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-[2-(4-Chlorophenylsulfanyl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
5 4-[2-(4-Fluoro-2-methylphenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-[2-(4-Chlorophenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-[4-Fluoro-2-(p-tolylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-[4-Fluoro-2-(4-methoxyphenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-[2-(2,4-Dimethylphenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
10 4-[2-(2,4-Dimethylphenylsulfanyl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-1,2,3,6-
tetrahydropyridine,
4-(2-p-Tolylsulfanyl-5-trifluoromethylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-[2-(4-Fluoro-2-methylphenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-[5-Bromo-2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
15 4-[2-(4-Chlorophenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-[5-Fluoro-2-(4-methoxyphenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-[2-(2,4-Dichlorophenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-[2-(4-Chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-[2-(3-Methoxyphenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
20 4-[3-Fluoro-2-(4-methoxyphenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-[2-(2-Chlorophenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-[2-(2-Chloro-4-methoxyphenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-[2-(2-Fluorophenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-[2-(2-Bromophenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
25 4-[2-(4-Bromophenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-(2-o-Tolylsulfanylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-[2-(4-Chloro-2-methylphenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-[2-(4-Trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(2,3-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
30 4-[2-(2,3-Dimethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(3,4-Dimethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(2-Methoxy-5-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(2-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,

- 4-[2-(4-Methoxy-2-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(2-Fluoro-4-methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(2,4-Dimethyl-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-(5-Fluoro-2-phenylsulfanyl-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
5 4-[5-Fluoro-2-(4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-(2-m-Tolylsulfanyl-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(4-Fluoro-3-methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(2-Bromo-4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(2-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
10 4-[2-(2,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(2-Methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(2,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(4-Chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
15 pyridine,
4-[2-(4-Chloro-2-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
pyridine,
4-[2-(2-Fluoro-4-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
pyridine,
20 4-[2-(2,4-Difluoro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(2-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
pyridine,
4-[2-(2-Bromo-4-fluoro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
pyridine,
25 4-[2-(2-Bromo-4-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
pyridine,
4-[2-(2-Bromo-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(4-Bromo-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-(5-Methyl-2-o-tolylsulfanyl-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
30 4-[2-(4-Methoxy-2-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
pyridine,
4-[2-(2-Fluoro-4-methoxy-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
pyridine,

- 4-[2-(3,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[2-(2-Chloro-4-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
 pyridine,
 4-[2-(2-Fluoro-4-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 5 4-[2-(3,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[2-(4-Bromo-2-fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[2-(4-Bromo-2-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[2-(2,4-Difluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[2-(2-Bromo-4-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 10 4-[2-(4-Chloro-2-methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[5-Fluoro-2-(2-fluoro-4-methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
 pyridine,
 4-[2-(2-Chloro-4-methoxy-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
 pyridine,
 15 4-[5-Fluoro-2-(2-fluoro-4-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
 pyridine,
 4-[2-(2-Chloro-4-methyl-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
 pyridine,
 4-[2-(4-Chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 20 4-[5-Fluoro-2-(4-methoxy-2-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
 pyridine,
 4-[2-(2,3-Dimethyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[5-Methyl-2-(3-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[2-(2-Fluoro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 25 4-[2-(2-Chloro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[2-(3,4-Dimethyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[2-(4-Chloro-2-methoxy-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
 pyridine,
 4-[2-(2,3-Difluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 30 4-[2-(2-Chloro-4-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[2-(2,3-Difluoro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[2-(3-Chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
 pyridine,

- 4-[2-(3-Fluoro-2-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(3-Chloro-2-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(3-Fluoro-2-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
pyridine,
5 4-[2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(3-Bromo-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(3-Methoxy-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[5-Methyl-2-(3-trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
10 pyridine,
4-[2-(2-Methoxy-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(2-Ethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(4-Ethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(2-tert-Butyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
15 4-[2-(4-tert-Butyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(2-Trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(3-Trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(4-Trifluoromethoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
20 4-[2-(4-Methylsulfanyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(3,5-Dimethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(2,5-Dimethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(2,5-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(3,5-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
25 4-[2-(3-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(2,4,6-Trimethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[5-Methylamino-2-(4-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[5-Fluoro-2-(2-methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-(5-Fluoro-2-o-tolylsulfanyl-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
30 4-(5-Fluoro-2-p-tolylsulfanyl-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(Benzo[1,3]dioxol-5-ylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(2-Chloro-4-methoxy-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
pyridine,

4-[2-(2,3-Dichloro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(3-Chloro-2-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
pyridine,

4-[2-(Benzo[1,3]dioxol-5-ylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,

5 4-[5-Fluoro-2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-(5-Fluoro-2-m-tolylsulfanyl-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,

4-[5-Fluoro-2-(3-methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,

4-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,

4-[2-(2-Chloro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,

10 4-[4-Fluoro-2-(4-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,

4-[2-(4-Bromo-2-fluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,

4-[2-(4-Fluoro-3-methoxy-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
pyridine,

4-[2-(3-Fluoro-4-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
15 pyridine,

4-[5-Fluoro-2-(4-methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Each of these compounds is considered
a specific embodiment and may be subject to individual claims.

20 As mentioned above, most of the tested compounds posses the combined effect of
serotonin reuptake inhibition and norepinephrine uptake inhibition, however, a few
compounds selected from

4-[2-(2,3-Dimethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,

4-[2-(4-Methoxy-2-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,

25 4-[2-(2-Fluoro-4-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
pyridine,

4-[2-(2-Fluoro-4-methoxy-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
pyridine,

4-[2-(2,3-Difluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,

30 4-[2-(2-Chloro-4-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,

4-[2-(3-Chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
pyridine,

4-[2-(3-Fluoro-2-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,

4-[2-(3-Fluoro-2-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine, or

4-[2-(3-Fluoro-4-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,

- 5 did show serotonin reuptake inhibition, but did not show norepinephrine uptake inhibition in the test herein.

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

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

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

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

Further, the compounds of this invention may exist in unsolvated as well as in solvated forms with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol and

the like. In general, the solvated forms are considered equivalent to the unsolvated forms for the purposes of this invention.

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

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

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

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

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

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

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

The invention also encompasses active metabolites of the present compounds.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

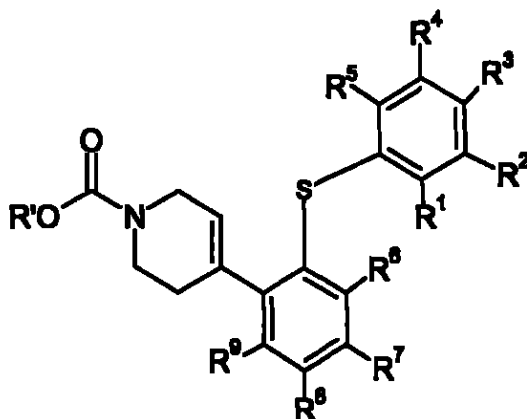
In a further embodiment, the present invention also relates to use of a compound of formula I for the preparation of a medicament for the treatment of social phobia.

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

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

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

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

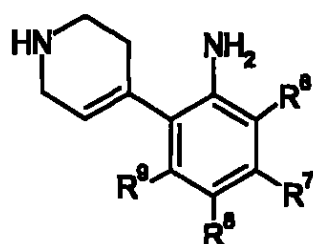


II

wherein R^1 - R^9 are as previously described, and R' is a *tert*-butyl, methyl, ethyl, allyl or benzyl group or $R'OCO$ is a solid supported carbamate group, or

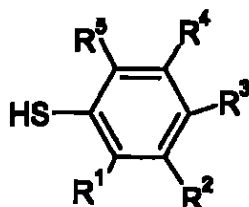
b) chemical transformation of a compound with formula III

24



III

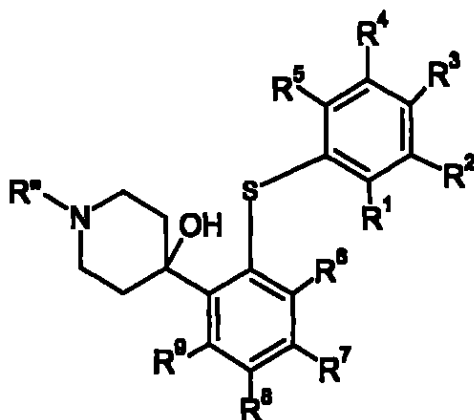
to the corresponding diazonium compound and subsequently reacting with a thiophenol of formula IV



IV

wherein R^1 - R^9 are as previously described, or

c) dehydrating and optionally simultaneously deprotecting a compound of formula V



V

wherein R^1 - R^9 are as previously described, and R'' is either a hydrogen atom or R'' can be a carbamate $R'OCO$ wherein R' is a *tert*-butyl, methyl, ethyl, allyl or benzyl group or $R'OCO$ is a solid supported carbamate group.

Pharmaceutical compositions

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

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

10

The pharmaceutical compositions may be specifically formulated for administration by any suitable route such as the oral, rectal, nasal, pulmonary, topical (including buccal and sublingual), transdermal, intracisternal, intraperitoneal, vaginal and parenteral (including subcutaneous, intramuscular, intrathecal, intravenous and
15 intradermal) route, the oral route being preferred. It will be appreciated that the preferred route will depend on the general condition and age of the subject to be treated, the nature of the condition to be treated and the active ingredient chosen.

20

Pharmaceutical compositions for oral administration include solid dosage forms such as capsules, tablets, dragees, pills, lozenges, powders and granules. Where appropriate, they can be prepared with coatings such as enteric coatings or they can be formulated so as to provide controlled release of the active ingredient such as sustained or prolonged release according to methods well known in the art.

25

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

30

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

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

A typical oral dosage is in the range of from about 0.001 to about 100 mg/kg body weight per day, preferably from about 0.01 to about 50 mg/kg body weight per day, and more preferred from about 0.05 to about 10 mg/kg body weight per day administered in one or more dosages such as 1 to 3 dosages. The exact dosage will depend upon the frequency and mode of administration, the sex, age, weight and general condition of the subject treated, the nature and severity of the condition treated and any concomitant diseases to be treated and other factors evident to those skilled in the art.

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

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

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

For parenteral administration, solutions of the novel compounds of the formula (I) in sterile aqueous solution, aqueous propylene glycol, aqueous vitamin E or sesame or peanut oil may be employed. Such aqueous solutions should be suitably buffered if necessary and the liquid diluent first rendered isotonic with sufficient saline or

glucose. The aqueous solutions are particularly suitable for intravenous, intramuscular, subcutaneous and intraperitoneal administration. The sterile aqueous media employed are all readily available by standard techniques known to those skilled in the art.

5

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

10

15

20

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

25

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

30

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

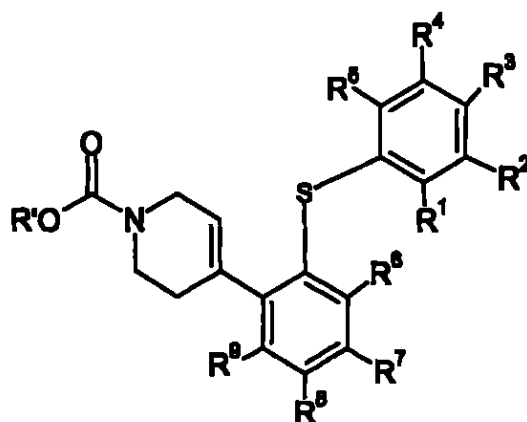
If a liquid carrier is used, the preparation may be in the form of a syrup, emulsion, soft

gelatine capsule or sterile injectable liquid such as an aqueous or non-aqueous liquid suspension or solution.

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

5

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

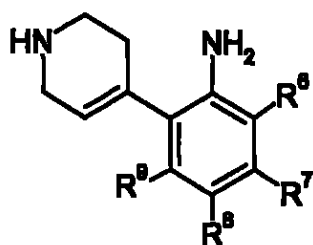


II

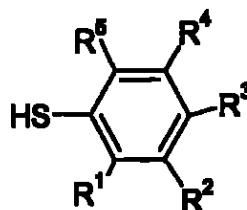
wherein R^1 - R^9 are as previously described, and R' is a *tert*-butyl, methyl, ethyl, allyl or benzyl group or $R'OCO$ is a solid supported carbamate group, such as the Wang resin-based carbamate linker.

10

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



III

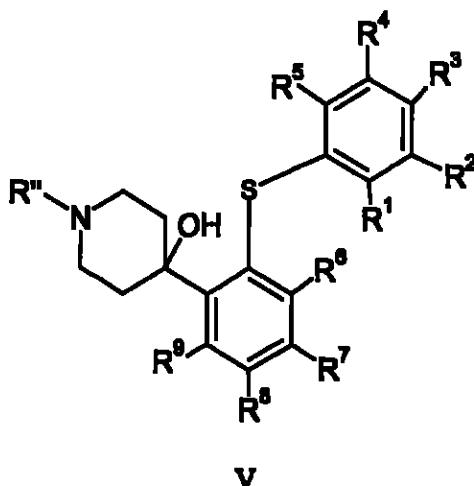


IV

15

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

- c) Dehydrating and optionally simultaneously deprotecting a compound of formula V

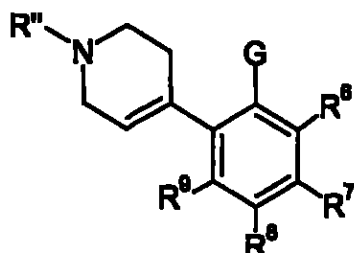


wherein R^1 - R^9 are as previously described, and R'' is either a hydrogen atom or R''

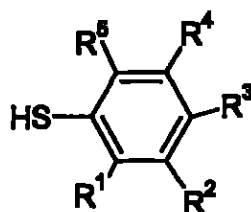
- 5 can be a carbamate $R'OCO$ wherein R' is a *tert*-butyl, methyl, ethyl, allyl or benzyl group or $R'OCO$ is a solid supported carbamate group, such as the Wang resin-based carbamate linker.

- The deprotection according to method a) was performed by standard techniques,
 10 known to the persons skilled in the art and detailed in the textbook *Protective Groups in Organic Synthesis* T.W.Greene and P.G.M. Wuts, Wiley Interscience, (1991) ISBN 0471623016. The cleavage from a polymer support, such as from the Wang resin based carbamate linker, according to method a) was performed according to literature known procedures (Zaragoza *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 8677-8678 and Conti et al.
 15 *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 2915-2918).

- Starting materials of formula II in method a) can be prepared by dehydrating a compound of formula V by treatment of V with an acid e.g. trifluoro acetic acid or concentrated HCl in glacial acetic acid (1:5) as illustrated in the experimental
 20 procedure below. Starting materials of formula II can also be prepared by reacting a compound of formula VI with a thiophenol of formula IV in the presence of a palladium catalyst as illustrated in the experimental procedure below. Compounds of formula VI and IV



VI



IV

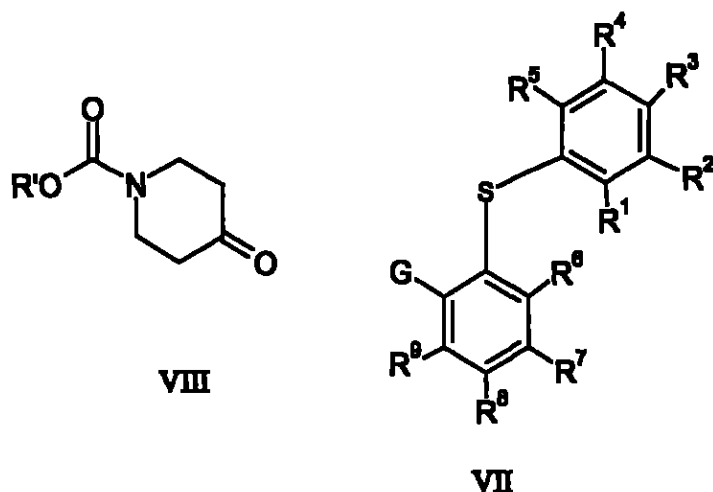
wherein R^1 - R^9 are as previously described, and G is a bromine or iodine atom.

The diazotation followed by reaction with a thiophenol IV according to the method b)
 5 can be performed by addition of the diazonium salt of the corresponding aniline to a solution of sodium salt of a thiophenol in an aqueous suspension of copper. The starting material of formula III and the corresponding diazonium salt can be prepared by methods analogues to those described in the literature (e.g. Berridge, M. S. *et al. J. Med. Chem.* 1993, 36,1284-1290). Thiophenols of the formula IV are either

10 commercially available or can be prepared according to methods described in standard works such as Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie (Methods of Organic Chemistry), Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc. New York, namely under reaction conditions such as those which are known and suitable for such reactions.

15 The dehydration reaction and optional simultaneous deprotection of a compound of formula V in method c) was performed in a similar manner as described in Palmer et al *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1982-1989 or by acid treatment as illustrated in the experimental procedure below.

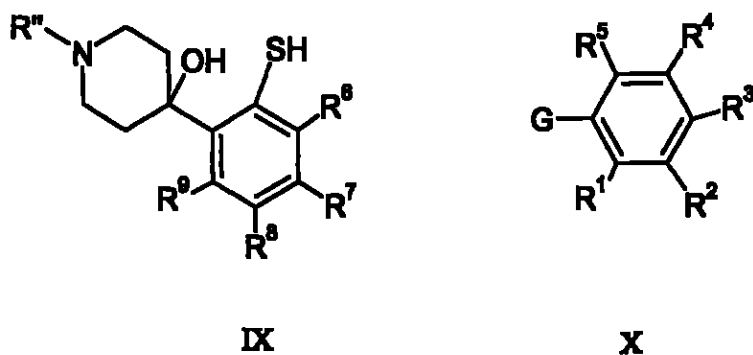
20 Starting materials of formula V in method c) can be prepared from the corresponding properly substituted 1-bromo-phenylsulfanylbenzenes of formula VII by metal-halogen exchange followed by addition of an appropriate electrophile of the formula VIII in a similar manner as described in Palmer et al. *J. Med. Chem.* 1997, 40, 1982-
 25 1989. Compounds of formula VIII and VII



wherein R^1 - R^9 and R' are as previously described, and G is a bromine or iodine atom.

The properly substituted 1-bromo-phenylsulfanylbenzenes VII were prepared in a similar manner as described in the literature by reaction of properly substituted thiophenols with properly substituted aryl iodides according to Schopfer and Schlapbach *Tetrahedron* 2001, 57, 3069-3073; Bates et al., *Org. Lett.* 2002, 4, 2803-2806 and Kwong et al. *Org. Lett.* 2002, 4, 581-584.

Starting materials of formula V in method c) were also prepared by reaction of thiophenols of formula IX with the corresponding properly substituted aryl iodides or aryl bromides X in the presence of a palladium catalyst as illustrated in the experimental procedure below. Compounds of formula IX and X



wherein R^1 - R^9 and R' are as previously described, and G is a bromine or iodine atom.

Examples

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

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

For ion-exchange chromatography, the following material was used: SCX-columns (1 g) from Varian Mega Bond Elut®, Chrompack cat. No. 220776. Prior to use, the SCX-columns were pre-conditioned with 10% solution of acetic acid in methanol (3 mL). For de-complexation by irradiation, a ultraviolet light source (300 W) from Philipps was used. As starting polymer supports for solid phase synthesis, Wang-resin (1.03 mmol/g, Rapp-Polymere, Tuebingen, Germany) was used.

Preparation of Intermediates

4-Hydroxy-4-[2-(4-chlorophenylsulfanyl)phenyl]-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

A solution of BuLi (2.5 M in hexane, 12.0 ml, 30 mmol) was slowly added to a stirred solution of 1-bromo-2-(4-chlorophenylsulfanyl)benzene (30 mmol) in dry THF (75 ml) under Argon at -78 °C. The solution was stirred for 10 min before 4-oxo-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (5.98 g, 30 mmol) was added in one portion. The solution was allowed to warm up to room temperature and then stirred for 3 h. Saturated aqueous NH₄Cl (150 ml) was added and the solution was extracted with ethylacetate (150 mL). The organic phase was washed with brine, dried (MgSO₄) and the solvent was evaporated *in vacuo*. Crude product was purified by flash chromatography on silica gel (eluent: Ethylacetat/heptane 20:80) to produce the target

compound as a white foam. HPLC: RT = 3.97; purity UV: 92%; ELSD: 99%; yield: 4.66 g (37%).

The following derivatives were prepared analogously:

- 4-[2-(4-Fluorophenylsulfanyl)-phenyl]piperidin-4-ol,
5 4-[2-(4-Chlorophenylsulfanyl)-phenyl]piperidin-4-ol,
4-[2-(4-Methoxyphenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]piperidin-4-ol,
4-(5-Methyl-2-p-tolylsulfanylphenyl)piperidin-4-ol,
4-[2-(4-Fluorophenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]piperidin-4-ol,
4-[2-(4-Chlorophenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]piperidin-4-ol,
10 4-[2-(2,4-Dimethylphenylsulfanyl)-phenyl]piperidin-4-ol,
4-[2-(4-Chlorophenylsulfanyl)-5-trifluoromethyl-phenyl]piperidin-4-ol,
4-[2-(4-Fluoro-2-methylphenylsulfanyl)-phenyl]piperidin-4-ol,
4-[2-(4-Chlorophenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]piperidin-4-ol,
4-[4-Fluoro-2-(p-tolylsulfanyl)-phenyl]piperidin-4-ol,
15 4-[4-Fluoro-2-(4-methoxyphenylsulfanyl)-phenyl]piperidin-4-ol,
4-[2-(2,4-Dimethylphenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]piperidin-4-ol,
4-[2-(2,4-Dimethylphenylsulfanyl)-5-trifluoromethyl-phenyl]piperidin-4-ol,
4-(2-p-Tolylsulfanyl-5-trifluoromethylphenyl)piperidin-4-ol,
4-[2-(4-Fluoro-2-methylphenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]piperidin-4-ol,
20 4-[5-Bromo-2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)-phenyl]piperidin-4-ol,
4-[2-(4-Chlorophenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]piperidin-4-ol,
4-[5-Fluoro-2-(4-methoxyphenylsulfanyl)-phenyl]piperidin-4-ol,
4-[2-(2,4-Dichlorophenylsulfanyl)-phenyl]piperidin-4-ol,
4-[2-(4-Chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]piperidin-4-ol,
25 4-[2-(3-Methoxyphenylsulfanyl)-phenyl]piperidin-4-ol,
4-[3-Fluoro-2-(4-methoxyphenylsulfanyl)-phenyl]piperidin-4-ol,
4-[2-(2-Chlorophenylsulfanyl)-phenyl]piperidin-4-ol,
4-[2-(2-Chloro-4-methoxyphenylsulfanyl)-phenyl]piperidin-4-ol,
4-[2-(2-Fluorophenylsulfanyl)-phenyl]piperidin-4-ol,
30 4-[2-(2-Bromophenylsulfanyl)-phenyl]piperidin-4-ol,
4-[2-(4-Bromophenylsulfanyl)-phenyl]piperidin-4-ol,
4-(2-o-Tolylsulfanylphenyl)piperidin-4-ol,

4-Hydroxy-4-(2-mercaptophenyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester.

4 mL 1.6 M *n*-butyllithium in hexane (6.4 mmol) was added dropwise to 590 mg 2-bromo-thiophenol (3.1 mmol) in 5 mL dry THF at -78 °C. The solution was stirred 30 min. 640 mg *N*-tert-butoxycarbonyl piperidone (3.2 mmol) in 5 mL dry THF was added dropwise and the reaction mixture was stirred 3 hours at -78 °C. The solution was poured into sat. NH₄Cl (aq) and extracted with ethyl acetate (2x50mL). The combined organic phases were washed with brine, dried with MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography (ethyl acetate/heptane) yielded 650 mg product (2.1 mmol, 66%).

Compounds of the invention:**Example 1****Synthesis method A:****Compound 2: 4-[2-(4-Chlorophenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine**

Concentrated aq hydrochloric acid (10 mL) was added to a stirred solution of 1-tert-butoxycarbonyl-4-[2-(4-chlorophenylsulfanyl)phenyl]piperidin-4-ol (0.84 g, 2 mmol) in acetic acid (30 mL). The solution was boiled under reflux overnight, cooled to room temperature and then stirred in an ice bath. An aqueous solution of NaOH (9.1 M, 40 mL) was slowly added and the unclear solution was extracted with ethyl acetate (2 x 40 ml). The combined organic phases were dried (MgSO₄) and the solvents evaporated *in vacuo*. The crude material (0.48 g) was dissolved in ethyl acetate (3.2 mL) at 50 °C and a solution of oxalic acid (0.11 g) in EtOH (3.2 mL) was slowly added. The target compound was collected as a white oxalic salt. ¹H (DMSO-*d*₆) δ 7.3-7.2 (m, 7H); 7.15 (m, 1H); 7.00 (m, 1H); 5.6 (d, 1H); 3.7 (d, 2H); 3.25 (t, 2H); 2.6 (m, 2H); LC/MS (m/z) 302.1 (MH⁺); RT = 2.29; purity (UV, HPLSD): 100%, 100%; yield: 0.31 g (40%).

Example 2**Synthesis method B:****Compound 24: 4-[2-(2-Chlorophenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine.**

5 Bis[(2-diphenylphosphino) phenyl] ether (22mg; 0.04 mmol) and bis(dibenzylidene)palladium (23 mg; 0.04 mmol) were dissolved in 2.5 mL toluene and added to a solution of 4-hydroxy-4-(2-mercapto-phenyl)-piperidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (200 mg; 0.64 mmol) and 1-chloro-2-iodobenzene (200 mg; 0.84 mmol) in 4 mL toluene. Potassium *tert*-butoxide (80 mg; 0.68 mmol) was added and
10 the reaction mixture was stirred under argon for 16 hours at 100°C. The reaction mixture was filtered through silica with ethyl acetate as eluent. The solvent was removed *in vacuo*. The residue was dissolved in 4 mL glacial acetic acid and 1 mL concentrated HCl. The mixture was stirred for 16 hours at 100 °C. The solution was poured on to ice and 8 mL 28% aqueous NaOH was added. The alkaline suspension
15 was extracted with ethyl acetate (2x50 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried with MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to give a brown oil. LC-MS: M+H: 302.1; retention time = 2.03 min; UV: 78%; ELSD 94%.

20 The following compounds were made by the methods indicated in table 1 and accompanying analytical data are shown in table 1.

Examples

1. 4-[2-(4-Fluorophenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
- 25 2. 4-[2-(4-Chlorophenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
3. 4-[2-(4-Methoxyphenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4. 4-(5-Methyl-2-p-tolylsulfanylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
5. 4-[2-(4-Fluorophenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
6. 4-[2-(4-Chlorophenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
- 30 7. 4-[2-(2,4-Dimethylphenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
8. 4-[2-(4-Chlorophenylsulfanyl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
9. 4-[2-(4-Fluoro-2-methylphenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,

10. 4-[2-(4-Chlorophenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
11. 4-[4-Fluoro-2-(p-tolylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
12. 4-[4-Fluoro-2-(4-methoxyphenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
13. 4-[2-(2,4-Dimethylphenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-
- 5 tetrahydropyridine,
14. 4-[2-(2,4-Dimethylphenylsulfanyl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-1,2,3,6-
- tetrahydropyridine,
15. 4-(2-p-Tolylsulfanyl-5-trifluoromethylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
16. 4-[2-(4-Fluoro-2-methylphenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-
- 10 tetrahydropyridine,
17. 4-[5-Bromo-2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
18. 4-[2-(4-Chlorophenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
19. 4-[5-Fluoro-2-(4-methoxyphenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
20. 4-[2-(2,4-Dichlorophenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
- 15 21. 4-[2-(4-Chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
22. 4-[2-(3-Methoxyphenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
23. 4-[3-Fluoro-2-(4-methoxyphenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
24. 4-[2-(2-Chlorophenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
25. 4-[2-(2-Chloro-4-methoxyphenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
- 20 26. 4-[2-(2-Fluorophenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
27. 4-[2-(2-Bromophenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
28. 4-[2-(4-Bromophenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
29. 4-(2-o-Tolylsulfanylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
30. 4-[2-(4-Chloro-2-methylphenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
- 25 31. 4-[2-(4-Trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
32. 4-[2-(2,3-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
33. 4-[2-(2,3-Dimethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
34. 4-[2-(3,4-Dimethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
35. 4-[2-(2-Methoxy-5-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
- 30 36. 4-[2-(2-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
37. 4-[2-(4-Methoxy-2-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
38. 4-[2-(2-Fluoro-4-methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,

39. 4-[2-(2,4-Dimethyl-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
40. 4-(5-Fluoro-2-phenylsulfanyl-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
41. 4-[5-Fluoro-2-(4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
- 5 42. 4-(2-m-Tolylsulfanyl-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
43. 4-[2-(4-Fluoro-3-methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
44. 4-[2-(2-Bromo-4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
45. 4-[2-(2-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
- 10 46. 4-[2-(2,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
47. 4-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
48. 4-[2-(2-Methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
49. 4-[2-(2,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
- 15 50. 4-[2-(4-Chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
51. 4-[2-(4-Chloro-2-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
- 20 52. 4-[2-(2-Fluoro-4-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
53. 4-[2-(2,4-Difluoro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
54. 4-[2-(2-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
- 25 55. 4-[2-(2-Bromo-4-fluoro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
56. 4-[2-(2-Bromo-4-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
- 30 57. 4-[2-(2-Bromo-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
58. 4-[2-(4-Bromo-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
59. 4-(5-Methyl-2-o-tolylsulfanyl-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,

60. 4-[2-(4-Methoxy-2-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
61. 4-[2-(2-Fluoro-4-methoxy-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
- 5 62. 4-[2-(3,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
63. 4-[2-(2-Chloro-4-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
64. 4-[2-(2-Fluoro-4-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
- 10 65. 4-[2-(3,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
66. 4-[2-(4-Bromo-2-fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
67. 4-[2-(4-Bromo-2-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
68. 4-[2-(2,4-Difluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
69. 4-[2-(2-Bromo-4-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
- 15 70. 4-[2-(4-Chloro-2-methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
71. 4-[5-Fluoro-2-(2-fluoro-4-methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
72. 4-[2-(2-Chloro-4-methoxy-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
- 20 73. 4-[5-Fluoro-2-(2-fluoro-4-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
74. 4-[2-(2-Chloro-4-methyl-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
75. 4-[2-(4-Chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
- 25 76. 4-[5-Fluoro-2-(4-methoxy-2-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
77. 4-[2-(2,3-Dimethyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
- 30 78. 4-[5-Methyl-2-(3-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
79. 4-[2-(2-Fluoro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
80. 4-[2-(2-Chloro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,

81. 4-[2-(3,4-Dimethyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
82. 4-[2-(4-Chloro-2-methoxy-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
- 5 83. 4-[2-(2,3-Difluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
84. 4-[2-(2-Chloro-4-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
85. 4-[2-(2,3-Difluoro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
86. 4-[2-(3-Chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
- 10 87. 4-[2-(3-Fluoro-2-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
88. 4-[2-(3-Chloro-2-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
89. 4-[2-(3-Fluoro-2-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
- 15 90. 4-[2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
91. 4-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
92. 4-[2-(3-Bromo-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
93. 4-[2-(3-Methoxy-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
94. 4-[5-Methyl-2-(3-trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
- 20 95. 4-[2-(2-Methoxy-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
96. 4-[2-(2-Ethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
97. 4-[2-(4-Ethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
98. 4-[2-(2-tert-Butyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
- 25 99. 4-[2-(4-tert-Butyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
100. 4-[2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
101. 4-[2-(2-Trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
102. 4-[2-(3-Trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
103. 4-[2-(4-Trifluoromethoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
- 30 104. 4-[2-(4-Methylsulfanyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
105. 4-[2-(3,5-Dimethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
106. 4-[2-(2,5-Dimethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
107. 4-[2-(2,5-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,

108. 4-[2-(3,5-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 109. 4-[2-(3-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 110. 4-[2-(2,4,6-Trimethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 111. 4-[5-Methylamino-2-(4-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
 5 pyridine,
 112. 4-[5-Fluoro-2-(2-methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 113. 4-(5-Fluoro-2-o-tolylsulfanyl-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 114. 4-(5-Fluoro-2-p-tolylsulfanyl-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 115. 4-[2-(Benzo[1,3]dioxol-5-ylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
 10 pyridine,
 116. 4-[2-(2-Chloro-4-methoxy-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-
 tetrahydro-pyridine,
 117. 4-[2-(2,3-Dichloro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
 pyridine,
 15 118. 4-[2-(3-Chloro-2-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
 pyridine,
 119. 4-[2-(Benzo[1,3]dioxol-5-ylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 120. 4-[5-Fluoro-2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 121. 4-(5-Fluoro-2-m-tolylsulfanyl-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 20 122. 4-[5-Fluoro-2-(3-methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 123. 4-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 124. 4-[2-(2-Chloro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 125. 4-[4-Fluoro-2-(4-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 126. 4-[2-(4-Bromo-2-fluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
 25 pyridine,
 127. 4-[2-(4-Fluoro-3-methoxy-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
 pyridine,
 128. 4-[2-(3-Fluoro-4-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
 pyridine.
 30 129. 4-[5-Fluoro-2-(4-methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine

Table 1. Measured molecular mass, measured HPLC-retention time (RT, min) and UV- and ELSD-purities (%) and synthesis method.

17

compound	M+H ⁺	RT min.	UV-purity (%)	ELSDpurity (%)	Synthesis method
1		2.66	99.0	100	A
2	302.1	2.29	100	100	A
3	312.1	2.12	96.7	99.5	A
4	296.1	2.24	98.1	99.4	A
5	300.2	2.14	85.0	100	A
6	315.9	2.29	99.9	99.4	A
7	296.0	2.33	86.1	99.4	A
8	370.0	2.43	98.1	99.8	A
9	300.2	2.20	91.3	99.1	A
10	319.9	2.20	89.3	97.2	A
11	300.2	2.20	98.6	99.2	A
12	315.9	2.08	90.9	98.4	A
13	310.3	2.37	98.7	99.2	A
14	364.3	2.45	93.0	99.6	A
15	350.1	2.41	98.6	99.8	A
16	313.8	2.33	96.9	96.1	A
17	373.9	2.45	94.6	99.5	A
18	319.9	2.29	95.7	99.1	A
19	315.8	2.12	91.4	98.0	A
20	336.1	2.34	96.3	96.3	A
21	320.0	2.18	95.0	97.7	A
22	298.2	2.03	96.8	98.7	B
23	315.0	2.08	92.1	99.4	A
24	302.1	2.14	95.3	98.4	B
25	331.9	2.10	97.0	95.7	B
26	285.9	2.07	99.5	97.4	B
27	345.9	2.10	98.2	98.2	B
28	345.8	2.22	99.5	96.4	B
29	282.1	2.12	97.6	96.9	B
30	316.0	2.33	99.6	96.6	B
31	336.2	2.27	99.9	98.6	B

32	336.1	2.28	98.7	96.4	B
33	296.1	2.25	97.1	98.4	B
34	296.0	2.24	98.8	99.4	B
35	312.2	2.17	98.9	98.7	B
36	319.7	2.14	98.7	97.8	B
37	312.2	2.12	99.2	96.1	B
38	316.0	2.05	98.8	98.5	B
39		2.33	96.9	100	B
40		2.08	89.7	100	B
41	304.0	2.04	93.9	100	B
42	282.2	2.15	97.1	100	B
43	316.1	2.10	99.0	99.5	B
44	364.0	2.19	99.3	100	B
45	338.1	2.14	95.9	100	B
46	354.1	2.30	95.3	100	B
47	302.1	2.15	98.8	100	B
48	298.2	2.01	98.9	100	B
49	350.0	2.45	99.0	100	B
50	334.1	2.33	98.9	100	B
51	330.1	2.68	98.8	100	B
52	314.1	2.26	96.1	100	B
53	318.1	2.18	99.1	100	B
54	334.1	2.33	98.0	99.3	B
55	378.0	2.31	97.0	100	B
56	374.1	2.38	97.5	100	B
57	360.1	2.29	97.5	100	B
58	360.1	2.36	99.1	100	B
59	296.0	2.25	98.3	100	B
60	326.0	2.29	96.8	99.4	B
61	330.0	2.2	97.2	100	B
62	349.9	2.47	99.0	99.3	B
63	330.0	2.42	96.3	97.4	B
64	341.0	2.09	96.6	98.7	B

47

65	336.0	2.70	98.5	99.5	B
66	364.0	2.28	97.6	99.7	B
67	360.0	2.38	98.4	99.9	B
68	304.0	2.40	97.3	100	B
69	359.9	2.24	98.0	96.6	B
70	332.0	2.53	97.8	100	B
71	334.0	2.09	90.0	98.0	B
72	350.0	2.22	77.0	100	B
73	318.0	2.22	91.0	100	B
74	334.0	2.68	98.0	100	B
75	337.9	2.19	100	100	B
76	330.0	2.19	98.0	100	B
77	310.1	2.38	97.7	97.6	B
78	296.0	2.32	97.7	99.3	B
79	300.0	2.15	98.1	98.6	B
80	316.0	2.30	97.2	100	B
81	310.0	2.38	98.7	99.7	B
82	346.0	2.34	97.2	98.2	B
83	304.0	2.07	96.4	99.6	B
84	316.0	2.24	95.6	99.6	B
85	318.0	2.27	99.0	99.8	B
86	334.0	2.34	98.0	99.5	B
87	300.0	2.14	97.2	99.8	B
88	316.0	2.29	97.9	99.4	B
89	314.1	2.28	97.3	99.5	B
90	300.1	2.21	98.8	99.7	B
91	316.0	2.28	98.6	99.7	B
92	360.0	2.33	99.1	98.8	B
93	312.1	2.16	96.6	98.1	B
94	350.0	2.40	97.3	99.5	B
95	312.1	2.09	97.1	99.7	B
96	296.0	2.12	97.1	70.8	B
97	296.1	2.19	100	73.0	B

98	324.1	2.34	100	83.5	B
99	324.2	2.38	100	92.0	B
100	286.1	1.94	99.6	90.5	B
101	336.2	2.08	99.6	80.3	B
102	336.1	2.14	100	89.8	B
103	352.1	2.23	99.3	86.1	B
104	313.9	2.07	99.0	83.3	B
105	296.2	2.15	99.6	86.1	B
106	296.1	2.14	100	83.0	B
107	336.1	2.15	99.9	75.8	B
108	336.0	2.23	99.4	74.3	B
109	319.9	2.11	99.5	91.7	B
110	310.3	2.27	99.9	81.7	B
111	311.3	1.72	99.5	83.6	B
112	316.0	2.05	99.0	94.9	B
113	299.8	2.16	97.8	98.8	B
114	300.0	2.16	95.1	97.8	B
115	326.1	2.08	95.1	95.6	B
116	346.0	2.26	93.7	98.1	B
117	350.0	2.39	94.7	99.0	B
118	330.0	2.41	98.2	99.7	B
119	312.2	1.96	97.0	99.0	B
120	304.0	2.01	97.0	99.0	B
121	300.0	2.21	83.5	93.5	B
122	316.0	2.02	93.0	99.0	B
123	319.9	2.20	97.3	92.3	B
124	320.0	3.32	80.4	94.2	B
125	299.9	2.21	99.9	93.7	B
126	384.0	3.03	77.4	91.7	B
127	330.1	2.17	93.2	100	B
128	313.9	2.31	84.4	100	B
129	316.0	2.12	96.4	97.1	B

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

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

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

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

Cell lines expressing 10-20 pmol/mg protein human 5-HT_{2C-v8v} receptors (Euroscreen) were harvested in ice-cold 50 mM Tris pH 7.7 buffer containing 125 mM NaCl and stored at -80 ° C. On the day of the experiment cells were quickly thawed and homogenized in 50 mM Tris pH 7.7 using an Ultra-Thurax. Aliquots consisting of 6-30 μg protein, [³H]Mesulergine (1 nM) and test substance were incubated for 30 min at 37° C. Total binding was determined using assay buffer (50 mM Tris pH 7.7) and non-specific binding was defined in the presence of 100 μM 5-HT. Bound and free [³H]Mesulergine was separated by vacuum filtration on GF/B filters (pre-soaked in 0.1% PEI for ½ hour) and counted in a scintillation counter.

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

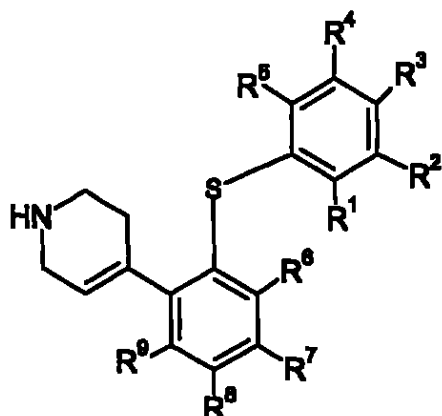
This assay was carried out as described by Porter et al. *British Journal of Pharmacology* 1999, 128, 13 with the modifications described below. 2 days before the experiment CHO cells expressing 10-20 pmol/mg protein human 5-HT_{2C}-vsv receptors (Euroscreen) were plated at a density sufficient to yield a mono-confluent layer on the day of the experiment. The cells were dye loaded (Ca²⁺-kit from Molecular Devices, and according to their instructions) at 37 °C in a 5% CO₂ incubator at 95% humidity. Lazer intensity was set to a suitable level to obtain basal values of approximately 8000 RFUs. The variation in basal fluorescence was less than 10%. EC₅₀ values were assessed using increasing concentrations of test compound covering 3 decades. IC₅₀ values were assessed challenging the EC₂₅ of 5-HT with concentrations covering 3 decades of test substances. Ki values were calculated using Cheng-Prusoff equation.

Measurements of [³H]noradrenaline uptake into rat cortical synaptosomes.

Fresh cortex from male Wistar rats (125-225 g) are homogenized in 0.4M sucrose with a glass/teflon homogenizer. The homogenate is centrifuged at 600 x g for 10 min at 4 °C. The pellet is discarded and the supernatant is centrifuged at 20.000 x g for 55 min. The final pellet is homogenized (20 sec) in this assay buffer (6 mg original tissue/mL = 4 mg/well). Test compounds (or buffer) and 10 nM [³H]-noradrenaline are added to deep 96 well plates and shaken briefly. Composition of assay buffer: 123 mM NaCl, 4.82 mM KCl, 0.973 mM CaCl₂, 1.12 mM MgSO₄, 12.66 mM Na₂HPO₄, 2.97 mM NaH₂PO₄, 0.162 mM EDTA, 10 mM glucose and 1 mM ascorbic acid. Buffer is oxygenated with 95% O₂/5% CO₂ for 10 min at 37 °C and pH is adjusted 7.4. The incubation is started by adding tissue to a final assay volume of 1 mL. After 15 min incubation with radioligand at 37 °C, samples are filtered directly on Unifilter GF/C glass fiber filters (soaked for 1 hour in 0.1% polyethylenimine) under vacuum and immediately washed with 3 x 1 mL assay buffer. Non-specific uptake is determined using talsupram (10 µM final concentration). Duloxetine is included as reference in all experiments as dose-response curve.

Claims:

1. A compound represented by the general formula I



5

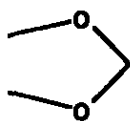
wherein

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

10

15

R^2 and R^3 together form a heterocycle fused to the phenyl ring selected from



; and R^1, R^4, R^5 are as defined above;

20 R^6, R^7, R^8, R^9 are independently selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{1-6} -alk(en/yn)ylloxy, C_{1-6} -alk(en/yn)ylsulfanyl, hydroxy, hydroxy- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)ylloxy, or NR^xR^y wherein R^x and R^y are independently selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, or NR^zR^w - C_{1-6} -alk(en/yn)yl, wherein R^z and R^w are

independently selected from hydrogen, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, or C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl; or R^x and R^y together with the nitrogen to which they are attached form a 3-7-membered ring which optionally contains one further heteroatom;

5

provided that at least one of R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, and R⁹ is different from hydrogen; also provided that when R³ is methyl or methoxy, then at least one of R¹, R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ is different from hydrogen;

or a salt thereof.

10

2. The compound of claim 1, wherein R¹ is selected from hydrogen, halogen, cyano, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)oxy, C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfanyl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, or NR^xR^y wherein R^x and R^y are independently selected from hydrogen, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, cyano-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, or NR^zR^w-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, wherein R^z and R^w are independently selected from hydrogen, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, or C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, provided that if one of R^x and R^y is NR^zR^w-C₁₋₆-alk(en/yn)yl then the other is selected from hydrogen, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, cyano-C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₃₋₈-cycloalk(en)yl, or C₃₋₈-cycloalk(en)yl-C₁₋₆-alk(en/yn)yl; or R^z and R^w together with the nitrogen to which they are attached form a 3-7-membered ring which optionally contains one further heteroatom; typically, R¹ is selected from hydrogen, C₁₋₆-alkyl, halogen, C₁₋₆-alkyloxy, or halo-C₁₋₆-alkyl; more typically, R¹ is selected from hydrogen, C₁₋₆-alkyl, or halogen.

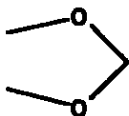
25

3. The compound of any one of claims 1-2, wherein R² is selected from hydrogen, halogen, cyano, C₁₋₆-alk(en/yn)yl, C₁₋₆-alk(en/yn)oxy, C₁₋₆-alk(en/yn)ylsulfanyl, halo-C₁₋₆-alk(en/yn)yl; typically, R² is selected from hydrogen, C₁₋₆-alkoxy, halogen, C₁₋₆-alkyl, or halo-C₁₋₆-alkyl; more typically, R² is selected from hydrogen, or C₁₋₆-alkoxy.

30

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

5. The compound of any one of claims 1-2, wherein R^2 and R^3 together form a heterocycle fused to the phenyl ring selected from



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

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

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

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

10 10. The compound of any one of claims 1-9 wherein R^8 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, or NR^xR^y wherein R^x and R^y are independently selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, cyano- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, or NR^zR^w - C_{1-6} -alk(en/yn)yl, wherein R^z and R^w are independently selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, or C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, provided that if one of R^x and R^y is NR^zR^w - C_{1-6} -alk(en/yn)yl then the other is selected from hydrogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, cyano- C_{1-6} -alk(en/yn)yl, C_{3-8} -cycloalk(en)yl, or C_{3-8} -cycloalk(en)yl- C_{1-6} -alk(en/yn)yl; or R^x and R^y together with the nitrogen to which they are attached form a 3-7-membered ring which optionally contains one further heteroatom; typically, R^8 is selected from hydrogen, C_{1-6} -alkyl, halogen, halo- C_{1-6} -alkyl, or NR^xR^y wherein R^x is hydrogen and R^y is C_{1-6} -alkyl; more typically, R^8 is selected from hydrogen, C_{1-6} -alkyl, halogen, or halo- C_{1-6} -alkyl.

11. The compound of any one of claims 1-10 wherein R^9 is selected from hydrogen, halogen, C_{1-6} -alk(en/yn)yl, halo- C_{1-6} -alk(en/yn)yl; typically, R^9 is selected from hydrogen.

12. The compound of any one of claims 1-11 wherein the compound of formula I has 1-4 substituents in the phenyl ring(s), selected from any one of R^1 - R^9 , which are different from hydrogen, and the remaining substituents are hydrogen.

30

13. The compound of claim 1, said compound being selected from 4-[2-(4-Fluorophenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine, 4-[2-(4-Chlorophenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,

B4
64

- 4-[2-(4-Methoxyphenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-(5-Methyl-2-p-tolylsulfanylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-[2-(4-Fluorophenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-[2-(4-Chlorophenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
5 4-[2-(2,4-Dimethylphenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-[2-(4-Chlorophenylsulfanyl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-[2-(4-Fluoro-2-methylphenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-[2-(4-Chlorophenylsulfanyl)-4-fluoro-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-[4-Fluoro-2-(p-tolylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
10 4-[4-Fluoro-2-(4-methoxyphenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-[2-(2,4-Dimethylphenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-[2-(2,4-Dimethylphenylsulfanyl)-5-trifluoromethyl-phenyl]-1,2,3,6-
tetrahydropyridine,
4-(2-p-Tolylsulfanyl-5-trifluoromethylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
15 4-[2-(4-Fluoro-2-methylphenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-[5-Bromo-2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-[2-(4-Chlorophenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-[5-Fluoro-2-(4-methoxyphenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-[2-(2,4-Dichlorophenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
20 4-[2-(4-Chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-[2-(3-Methoxyphenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-[3-Fluoro-2-(4-methoxyphenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-[2-(2-Chlorophenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-[2-(2-Chloro-4-methoxyphenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
25 4-[2-(2-Fluorophenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-[2-(2-Bromophenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-[2-(4-Bromophenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-(2-o-Tolylsulfanylphenyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
4-[2-(4-Chloro-2-methylphenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydropyridine,
30 4-[2-(4-Trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(2,3-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(2,3-Dimethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(3,4-Dimethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,

- 4-[2-(2-Methoxy-5-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(2-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(4-Methoxy-2-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(2-Fluoro-4-methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
5 4-[2-(2,4-Dimethyl-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-(5-Fluoro-2-phenylsulfanyl-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[5-Fluoro-2-(4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-(2-m-Tolylsulfanyl-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(4-Fluoro-3-methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
10 4-[2-(2-Bromo-4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(2-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(2,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(2-Methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
15 4-[2-(2,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(4-Chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
pyridine,
4-[2-(4-Chloro-2-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
pyridine,
20 4-[2-(2-Fluoro-4-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
pyridine,
4-[2-(2,4-Difluoro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(2-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
pyridine,
25 4-[2-(2-Bromo-4-fluoro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
pyridine,
4-[2-(2-Bromo-4-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
pyridine,
4-[2-(2-Bromo-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
30 4-[2-(4-Bromo-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-(5-Methyl-2-o-tolylsulfanyl-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
4-[2-(4-Methoxy-2-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
pyridine,

- 4-[2-(2-Fluoro-4-methoxy-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[2-(3,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[2-(2-Chloro-4-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
 5 pyridine,
 4-[2-(2-Fluoro-4-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[2-(3,4-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[2-(4-Bromo-2-fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[2-(4-Bromo-2-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 10 4-[2-(2,4-Difluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[2-(2-Bromo-4-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[2-(4-Chloro-2-methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[5-Fluoro-2-(2-fluoro-4-methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
 pyridine,
 15 4-[2-(2-Chloro-4-methoxy-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
 pyridine,
 4-[5-Fluoro-2-(2-fluoro-4-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
 pyridine,
 4-[2-(2-Chloro-4-methyl-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
 20 pyridine,
 4-[2-(4-Chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[5-Fluoro-2-(4-methoxy-2-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
 pyridine,
 4-[2-(2,3-Dimethyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 25 4-[5-Methyl-2-(3-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[2-(2-Fluoro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[2-(2-Chloro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[2-(3,4-Dimethyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[2-(4-Chloro-2-methoxy-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-
 30 pyridine,
 4-[2-(2,3-Difluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[2-(2-Chloro-4-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[2-(2,3-Difluoro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,

- 4-[2-(3-Chloro-2-fluoro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[2-(3-Fluoro-2-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[2-(3-Chloro-2-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 5 4-[2-(3-Fluoro-2-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[2-(3-Bromo-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 10 4-[2-(3-Methoxy-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[5-Methyl-2-(3-trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[2-(2-Methoxy-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[2-(2-Ethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 15 4-[2-(4-Ethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[2-(2-tert-Butyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[2-(4-tert-Butyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[2-(3-Fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[2-(2-Trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 20 4-[2-(3-Trifluoromethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[2-(4-Trifluoromethoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[2-(4-Methylsulfanyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[2-(3,5-Dimethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[2-(2,5-Dimethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 25 4-[2-(2,5-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[2-(3,5-Dichloro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[2-(3-Chloro-4-fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[2-(2,4,6-Trimethyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[5-Methylamino-2-(4-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 30 4-[5-Fluoro-2-(2-methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-(5-Fluoro-2-o-tolylsulfanyl-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-(5-Fluoro-2-p-tolylsulfanyl-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,
 4-[2-(Benzo[1,3]dioxol-5-ylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,

4-[2-(2-Chloro-4-methoxy-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,

4-[2-(2,3-Dichloro-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,

4-[2-(3-Chloro-2-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,

4-[2-(Benzo[1,3]dioxol-5-ylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,

4-[5-Fluoro-2-(3-fluoro-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,

4-(5-Fluoro-2-m-tolylsulfanyl-phenyl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,

4-[5-Fluoro-2-(3-methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,

10 4-[2-(3-Chloro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,

4-[2-(2-Chloro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,

4-[4-Fluoro-2-(4-methyl-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,

4-[2-(4-Bromo-2-fluoro-phenylsulfanyl)-5-fluoro-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,

4-[2-(4-Fluoro-3-methoxy-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,

4-[2-(3-Fluoro-4-methyl-phenylsulfanyl)-5-methyl-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,

4-[5-Fluoro-2-(4-methoxy-phenylsulfanyl)-phenyl]-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine,

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20

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

25

15. The use of a compound of any one of claims 1 to 13 or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof for the preparation of a medicament for the treatment of an affective disorder, such as depression, anxiety disorders including general anxiety disorder, social anxiety disorder, post traumatic stress disorder, obsessive compulsive disorder, panic disorder, panic attacks, specific phobias, social phobia and agoraphobia.

30

16. A method for the treatment of an affective disorder, such as depression, anxiety disorders including general anxiety disorder, social anxiety disorder, post

traumatic stress disorder, obsessive compulsive disorder, panic disorder, panic attacks, specific phobias, social phobia and agoraphobia in a living animal body, including a human, comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of any one of claims 1- 13 or a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof.

5

17. A compound of any one of claims 1-13 for use as a medicament.

Derivados de 4-(2-fenilsulfanil-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina como inhibidores de la recaptación de serotonina

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

Antecedentes de la invención

Los inhibidores de la recaptación de serotonina selectivos (en adelante denominados SSRIs (abreviatura del inglés "selective serotonin reuptake inhibitors")) se han convertido en los agentes terapéuticos de primera elección en el tratamiento de la depresión, ciertas formas de ansiedad y fobias sociales, debido a que son efectivos, bien tolerados y tienen un perfil de seguridad favorable en comparación con los antidepresivos tricíclicos clásicos.

Sin embargo, los estudios clínicos sobre la depresión indican que la falta de respuesta a los SSRIs es sustancial, hasta un 30%. Otro factor, a menudo descuidado, en el tratamiento antidepresivo es el cumplimiento, el cual tiene un efecto más bien profundo sobre la motivación del paciente para continuar con la farmacoterapia.

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

10.871

AB

A fin de lidiar con la falta de respuesta, los psiquiatras algunas veces hacen uso de estrategias de aumento. El aumento de la terapia antidepresiva puede

lograrse a través de la co-administración de estabilizadores del humor tales como carbonato de litio o triyodotironina o mediante el uso de electrochoque.

El efecto de la administración combinada de un compuesto que inhiba la recaptación de serotonina y un antagonista del receptor de 5-HT_{1A} ha sido evaluado en diversos estudios (Innis y otros *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 descubrió que los antagonistas de los receptores de 5-HT_{1A} suprimían el freno inicial en la neurotransmisión de 5-HT inducida por los inhibidores de la recaptación de serotonina y, por ende, producirían un impulso inmediato de la transmisión de 5-HT y un rápido inicio de la acción terapéutica.

Se han presentado diversas solicitudes de patentes, las cuales cubren la utilización de una combinación de un antagonista de 5-HT_{1A} y un inhibidor de la recaptación de serotonina para el tratamiento de la depresión (véase, por ejemplo, la Patente Europea EP-A2-687472 y la Patente Europea EP-A2-714663).

Otro método para aumentar 5-HT terminal sería a través del bloqueo del autorreceptor de 5-HT_{1B}. Los experimentos de microdiálisis en ratas han mostrado sin duda que el aumento de 5-HT hipocampal mediante citalopram es potenciado por GMC 2-29, un antagonista del receptor 5-HT_{1B} experimental.

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

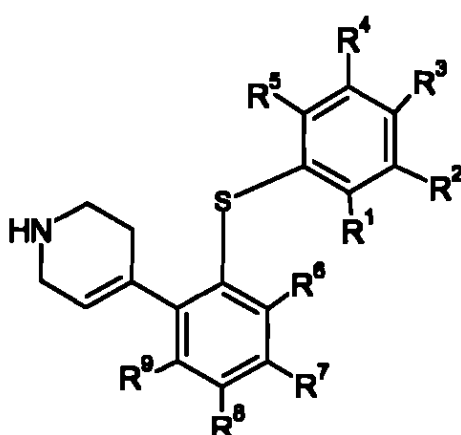
Se ha descubierto previamente que la combinación de un inhibidor de la recaptación de serotonina con un compuesto que tiene efecto antagonista o agonista inverso de 5-HT_{2C} (compuestos que tienen una eficacia negativa en el receptor 5-HT_{2C}) provee un aumento considerable en el nivel de 5-HT en áreas terminales, según lo medido en experimentos de microdiálisis (documento WO 01/41701). Esto implicaría un comienzo más corto del efecto antidepresivo en la fase clínica y un aumento o potenciación del efecto terapéutico del inhibidor de la recaptación de serotonina (SRI).

El efecto combinado de la inhibición de la recaptación de serotonina y de la inhibición de la captación de norepinefrina sobre la depresión es explorado en estudios clínicos de compuestos tales como Duloxetine (Wong, Duloxetine (LY-248686): an inhibitor of serotonin and noradrenaline uptake and an antidepressant drug candidate *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 1998, 7, 10, 1691-1699) y Venlafaxine (Khan-A et al, Venlafaxine in depressed outpatients *Psychopharmacology Bulletin*, 1991, 27, 141-144).

La presente invención provee compuestos los cuales son inhibidores de la recaptación de serotonina. Algunos de los compuestos también tienen un efecto combinado de inhibición de la recaptación de serotonina y modulación del receptor 5-HT_{2C}, lo cual de acuerdo con el documento WO 01/41701 implicaría un comienzo más rápido de la actividad antidepresiva. Asimismo, algunos de los compuestos poseen el efecto combinado de inhibición de la recaptación de serotonina y la inhibición de la captación de norepinefrina. Básicamente, los presentes compuestos son adecuados para el tratamiento de trastornos afectivos, tales como la depresión, trastornos de ansiedad incluyendo trastorno de ansiedad general, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés post-traumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, ataques de pánico, fobias específicas, fobia social y agorafobia.

Síntesis de la invención

La presente invención provee compuestos de la fórmula general I



(I)

en la cual R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son según lo definido más adelante.

La invención provee un compuesto de acuerdo con lo que antecede para el uso como un medicamento.

La invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con lo que antecede o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable y al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La invención provee el uso de un compuesto de acuerdo con lo anterior o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastornos afectivos, tales como la depresión, trastornos de ansiedad, que incluyen trastorno de ansiedad general, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés post-traumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, ataques de pánico, fobias específicas, fobia social y agorafobia.

La invención provee un método para el tratamiento de un trastorno afectivo, tal como la depresión, trastornos de ansiedad que incluyen trastorno de ansiedad general, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés post-traumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, ataques de pánico, fobias específicas, fobia social y agorafobia en un cuerpo de animal viviente, incluyendo un ser humano, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con lo que antecede o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

Definición de sustituyentes

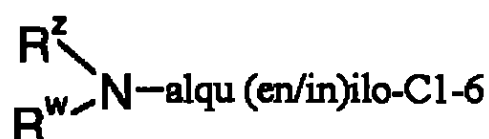
Halógeno significa flúor, cloro, bromo o yodo.

La expresión alqu(en/in)ilo C_{1-6} significa un grupo alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} o un grupo alquinilo C_{2-6} .

El término alquilo C_{1-6} se refiere a un grupo alquilo ramificado o no ramificado que tiene entre uno y seis átomos de carbono inclusive, incluyendo aunque sin limitarse a metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, 1-butilo, 2-butilo, 2-metil-2-propilo y 2-metil-1-propilo.

Similarmenle, alqueno C₂₋₆ y alquino C₂₋₆, respectivamente, designan tales grupos que tienen entre dos y seis átomos de carbono, incluyendo un doble enlace o un triple enlace respectivamente, incluyendo aunque sin limitarse a etenilo, propenilo, butenilo, etinilo, propinilo y butinilo.

Los términos alqu(en/in)ilo C₁₋₆, alqu(en/in)ilsulfanilo C₁₋₆, hidroxi-alqu(en/in)ilo C₁₋₆, halo- alqu(en/in)ilo C₁₋₆, ciano- alqu(en/in)ilo C₁₋₆, NR^zR^w-alqu(en/in)ilo C₁₋₆, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, y halo- alqu(en/in)ilo C₁₋₆ designan tales grupos en los cuales el alqu(en/in)ilo C₁₋₆, es según lo definido anteriormente. Halo significa halógeno. NR^zR^w- alqu(en/in)ilo C₁₋₆ designa el grupo



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

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

En el término cicloalqu(en)il-C₃₋₆- alqu(en/in)ilo C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo C₃₋₆ y alqu(en/in)ilo C₁₋₆ son según lo definido anteriormente.

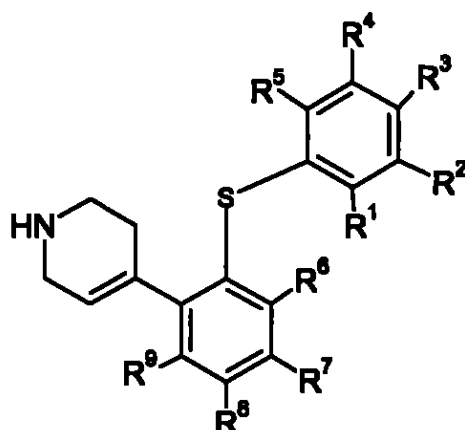
El término anillo de 3-7 miembros que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional, tal como N, O o S, como se utiliza en la presente memoria descriptiva se refiere a sistemas de anillos tales como 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 1-piperazinilo, 1-homopiperazinilo, 1-imidazolilo, 1-pirrolidinilo, 1-azetidínilo, 1-pirrolilo o pirazolilo, cuya totalidad pueden ser adicionalmente sustituidos con un grupo seleccionado entre un alqu(en/in)ilo C₁₋₆, hidroxi, hidroxi-alqu(en/in)ilo C₁₋₆, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, alqu(en/in)ilo C₁₋₆.

Descripción de la invención

La presente invención se refiere a derivados de 4-(2-fenilsulfanil-fenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina los cuales son inhibidores de la recaptación de serotonina y como tales son efectivos en el tratamiento de, por ejemplo, la depresión y la

ansiedad. La mayoría de los compuestos ensayados posee el efecto combinado de la inhibición de la recaptación de serotonina y la inhibición de la captación de norepinefrina según lo medido en los ensayos descritos en la sección de ejemplos.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula general I

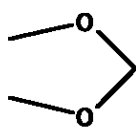


I

en la cual

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , alqu(en/in)iloxi C_{1-6} , alqu(en/in)ilsulfanilo C_{1-6} , hidroxilo, hidroxilo- alqu(en/in)ilo C_{1-6} , halo- alqu(en/in)ilo C_{1-6} , halo- alqu(en/in)iloxi C_{1-6} , o NR^xR^y en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , ciano- alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} alqu(en/in)ilo C_{1-6} , o NR^zR^w alqu(en/in)ilo C_{1-6} , en donde R^z y R^w se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} , o cicloalqu(en)ilo C_{3-6} alqu(en/in)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 el cual opcionalmente contiene un heteroátomo adicional; o

R^2 y R^3 juntos forman un heterociclo fusionado al anillo de fenilo seleccionado entre



; y R^1 , R^4 , R^5 son según lo definido anteriormente;

R^6 , R^7 , R^8 , R^9 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , alqu(en/in)iloxi C_{1-6} , alqu(en/in)ilsulfanilo C_{1-6} , hidroxí, hidroxí- alqu(en/in)ilo C_{1-6} , halo- alqu(en/in)ilo C_{1-6} , halo- alqu(en/in)iloxi C_{1-6} , o NR^xR^y en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , ciano- alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} - alqu(en/in)ilo C_{1-6} , o NR^zR^w - alqu(en/in)ilo C_{1-6} , en donde R^z y R^w se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} , o cicloalqu(en)ilo C_{3-6} - alqu(en/in)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 el cual opcionalmente contiene un heteroátomo adicional;

siempre que al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 sea diferente de hidrógeno; también siempre y cuando R^3 es metilo o metoxi, entonces al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 es diferente de hidrógeno;

o una sal del mismo.

En una realización del compuesto de fórmula I, R^1 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , alqu(en/in)iloxi C_{1-6} , alqu(en/in)ilsulfanilo C_{1-6} , halo- alqu(en/in)ilo C_{1-6} , o NR^xR^y en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , ciano- alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} - alqu(en/in)ilo C_{1-6} , o NR^zR^w - alqu(en/in)ilo C_{1-6} , en donde R^z y R^w se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} , o cicloalqu(en)ilo C_{3-6} - alqu(en/in)ilo C_{1-6} ; siempre y cuando si uno de R^x y R^y es NR^zR^w - alqu(en/in)ilo C_{1-6} , entonces el otro se selecciona entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , ciano- alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} , o cicloalqu(en)ilo C_{3-6} - alqu(en/in)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 el cual opcionalmente contiene un heteroátomo adicional. En una realización adicional del compuesto de fórmula I, R^1 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , alqu(en/in)iloxi C_{1-6} , alqu(en/in)ilsulfanilo C_{1-6} , halo- alqu(en/in)ilo C_{1-6} . En una realización adicional R^1 es NR^xR^y en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , ciano- alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} , cicloalqu(en)ilo

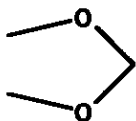
C_{3-8} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} , tal como hidrógeno, cianometilo, alqu(en/in)ilo C_{1-6} . En una realización adicional R^1 es NR^xR^y en donde R^x es NR^zR^w -alqu(en/in)ilo C_{1-6} , donde R^z y R^w se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-8} , o cicloalqu(en)ilo C_{3-8} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} y R^y se selecciona entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , ciano- alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-8} , o cicloalqu(en)ilo C_{3-8} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} . En una realización adicional, R^1 es NR^xR^y donde R^x y R^y junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 3-7 miembros el cual opcionalmente contiene un heteroátomo adicional, tal como 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 1-piperazinilo, 1-homopiperazinilo, 1-imidazolilo, 1-pirrolidinilo, 1-azetidínilo, 1-pirrolilo o pirazolilo, sustituido opcionalmente con uno o más seleccionado entre alqu(en/in)ilo C_{1-6} , hidroxi, hidroxi- alqu(en/in)ilo C_{1-6} , alqu(en/in)iloxi C_{1-6} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} , por ejemplo uno o dos seleccionado entre hidroxi, hidroxi-alquilo C_{1-6} , alquiloxi- C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , en particular uno o dos seleccionados entre hidroxi, metoxi-metilo, metilo. Típicamente, R^1 se selecciona entre hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo C_{1-6} ; alquiloxi C_{1-6} ; alquilsulfanilo C_{1-6} ; halo-alquilo C_{1-6} ; NR^xR^y donde R^x y R^y se seleccionan independientemente entre hidrógeno; alquilo C_{1-6} , cianometilo; NR^xR^y donde R^y se selecciona entre hidrógeno, o alquilo C_{1-6} , y R^x es NR^zR^w -alqu(en/in)ilo C_{1-6} donde R^z y R^w se seleccionan independientemente entre 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, sustituido opcionalmente con uno o dos seleccionados entre hidroxi, hidroxi-alquilo C_{1-6} , alquiloxi- C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo- C_{1-6} , en particular uno o dos seleccionados entre hidroxi, metoxi-metilo, metilo. Para ilustrar adicionalmente sin limitar la invención, una realización de R^1 es hidrógeno; otra realización de R^1 es alquilo- C_{1-6} , tal como metilo, etilo, ter-butilo; una realización adicional de R^1 es halógeno, tal como flúor, bromo o cloro; una realización adicional de R^1 es alquiloxi- C_{1-6} , tal como metoxi; una realización adicional de R^1 es halo-alquilo C_{1-6} , tal como CF_3 .

En una realización adicional del compuesto de fórmula I, R^2 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo- C_{1-6} , alqu(en/in)iloxi- C_{1-6} , alqu(en/in)ilsulfanilo- C_{1-6} , halo- alqu(en/in)ilo- C_{1-6} . Típicamente, R^2 se selecciona

entre hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo- C_{1-6} , alquiloxi- C_{1-6} , alquilsulfanilo- C_{1-6} , halo-alquilo- C_{1-6} . Para ilustrar adicionalmente sin limitar la invención una realización de R^2 es hidrógeno; otra realización de R^2 es alcoxi- C_{1-6} , tal como metoxi; otra realización de R^2 es halógeno, tal como flúor, bromo, o cloro; otra realización de R^2 es alquilo- C_{1-6} , tal como metilo; otra realización de R^2 es halo-alquilo- C_{1-6} , tal como CF_3 .

En una realización adicional del compuesto de fórmula I, R^3 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo- C_{1-6} , alqu(en/in)iloxi- C_{1-6} , alqu(en/in)ilsulfanilo- C_{1-6} , halo-alqu(en/in)ilo- C_{1-6} . Típicamente, R^3 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo- C_{1-6} , alquiloxi- C_{1-6} , alquilsulfanilo- C_{1-6} , halo-alquilo- C_{1-6} . Para ilustrar adicionalmente sin limitar la invención una realización de R^3 es hidrógeno; otra realización de R^3 es alquilo- C_{1-6} , tal como metilo, etilo, ter-butilo; una realización adicional de R^3 es alcoxi- C_{1-6} , tal como metoxi; otra realización de R^3 es halógeno, tal como cloro, bromo o flúor; otra realización de R^3 es alquilsulfanilo- C_{1-6} , tal como metilsulfanilo; otra realización de R^3 es halo-alquilo- C_{1-6} , tal como CF_3 ; una realización adicional de R^3 es halo-alquiloxi- C_{1-6} , tal como trifluorometiloxi.

En una realización adicional del compuesto de fórmula I, R^2 y R^3 juntos forman un heterociclo fusionado al anillo de fenilo seleccionado entre



En una realización adicional del compuesto de fórmula I, R^4 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo- C_{1-6} , alqu(en/in)iloxi- C_{1-6} , alqu(en/in)ilsulfanilo- C_{1-6} , halo-alqu(en/in)ilo- C_{1-6} . Típicamente, R^4 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo- C_{1-6} , alquiloxi- C_{1-6} , alquilsulfanilo- C_{1-6} , halo-alquilo- C_{1-6} . Para ilustrar adicionalmente sin limitar la invención una realización de R^4 es hidrógeno; otra realización de R^4 es alcoxi- C_{1-6} , tal como metoxi; otra realización de R^4 es halógeno, tal como flúor, bromo o cloro; otra realización de R^4 es alquilo- C_{1-6} , tal como metilo; otra realización de R^4 es halo-alquilo- C_{1-6} , tal como CF_3 .

En una realización adicional del compuesto de fórmula I, R^5 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo- C_{1-6} , alqu(en/in)iloxi- C_{1-6} , alqu(en/in)ilsulfanilo- C_{1-6} , halo-alqu(en/in)ilo- C_{1-6} , o NR^xR^y en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , ciano-alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} - alqu(en/in)ilo C_{1-6} , o NR^zR^w - alqu(en/in)ilo C_{1-6} , donde R^z y R^w se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} , o cicloalqu(en)ilo C_{3-6} - alqu(en/in)ilo C_{1-6} , siempre que si uno de R^x y R^y es NR^zR^w - alqu(en/in)ilo C_{1-6} entonces el otro se selecciona entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo- C_{1-6} , ciano-alqu(en/in)ilo- C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo- C_{3-6} , o cicloalqu(en)ilo- C_{3-6} - alqu(en/in)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 el cual opcionalmente contiene un heteroátomo adicional. En una realización adicional del compuesto de fórmula I, R^5 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo- C_{1-6} , alqu(en/in)iloxi- C_{1-6} , alqu(en/in)ilsulfanilo- C_{1-6} , halo-alqu(en/in)ilo- C_{1-6} .

En una realización adicional, R^5 es NR^xR^y donde R^x y R^y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo- C_{1-6} , ciano-alqu(en/in)ilo- C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo- C_{3-6} , cicloalqu(en)ilo- C_{3-6} -alqu(en/in)ilo- C_{1-6} , tal como hidrógeno, cianometilo, alqu(en/in)ilo- C_{1-6} . En una realización adicional, R^5 es NR^xR^y donde R^x es NR^zR^w -alqu(en/in)ilo- C_{1-6} , donde R^z y R^w se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo- C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo- C_{3-6} , o cicloalqu(en)ilo- C_{3-6} - alqu(en/in)ilo- C_{1-6} , y R^y se selecciona entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo- C_{1-6} , ciano-alqu(en/in)ilo- C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo- C_{3-6} , o cicloalqu(en)ilo- C_{3-6} - alqu(en/in)ilo- C_{1-6} . En una realización adicional, R^5 es NR^xR^y donde R^x y R^y junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 3-7 miembros el cual opcionalmente contiene un heteroátomo adicional, tal como 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 1-piperazinilo, 1-homopiperazinilo, 1-imidazolilo, 1-pirrolidinilo, 1-azetidínilo, 1-pirrolilo o pirazolilo, sustituido opcionalmente con uno o más seleccionado entre alqu(en/in)ilo C_{1-6} , hidroxilo, hidroxilo- alqu(en/in)ilo C_{1-6} , alqu(en/in)iloxi C_{1-6} - alqu(en/in)ilo C_{1-6} , por ejemplo uno o dos seleccionado entre hidroxilo, hidroxilo-alquilo C_{1-6} , alquilo-oxi- C_{1-6} - alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , en particular

uno o dos seleccionados entre hidroxilo, metoxi-metilo, metilo. Típicamente, R^5 se selecciona entre hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo C_{1-8} ; alquilo C_{1-8} ; alquilsulfanilo C_{1-8} ; halo-alquilo C_{1-8} ; NR^xR^y donde R^x y R^y se seleccionan independientemente entre hidrógeno; alquilo C_{1-8} , cianometilo; NR^xR^y donde R^y se selecciona entre hidrógeno, o alquilo C_{1-8} , y R^x es NR^zR^w -alqu(en/in)ilo C_{1-8} donde R^z y R^w se seleccionan independientemente entre hidrógeno, o alquilo C_{1-8} ; 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 1-piperazinilo, 1-homopiperazinilo, 1-imidazolilo, 1-pirrolidinilo, 1-azetidilo, 1-pirrolilo o pirazolilo, sustituido opcionalmente con uno o dos seleccionados entre hidroxilo, hidroxilo-alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} , en particular uno o dos seleccionados entre hidroxilo, metoxi-metilo, metilo. Para ilustrar adicionalmente sin limitar la invención, una realización de R^5 es hidrógeno; otra realización de R^5 es alquilo C_{1-8} , tal como metilo, etilo, ter-butilo; una realización adicional de R^5 es halógeno, tal como flúor, bromo o cloro; una realización adicional de R^5 es alquilo C_{1-8} , tal como metoxi; una realización adicional de R^5 es halo-alquilo C_{1-8} , tal como CF_3 .

En una realización adicional del compuesto de fórmula I, R^6 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alqu(en/in)ilo- C_{1-8} , halo- alqu(en/in)ilo- C_{1-8} . Típicamente, R^6 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo- C_{1-8} , halo-alquilo- C_{1-8} . Para ilustrar adicionalmente sin limitar la invención una realización de R^6 es hidrógeno; otra realización de R^6 es halógeno, tal como flúor.

En una realización adicional del compuesto de fórmula I, R^7 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alqu(en/in)ilo- C_{1-8} , halo- alqu(en/in)ilo- C_{1-8} . Típicamente, R^7 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo- C_{1-8} , halo-alquilo- C_{1-8} . Para ilustrar adicionalmente sin limitar la invención, una realización de R^7 es hidrógeno; otra realización de R^7 es halógeno, tal como flúor.

En una realización adicional del compuesto de fórmula I, R^8 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alqu(en/in)ilo- C_{1-8} , halo- alqu(en/in)ilo- C_{1-8} o NR^xR^y donde R^x y R^y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo- C_{1-8} , ciano-alqu(en/in)ilo- C_{1-8} , cicloalqu(en)ilo- C_{3-8} , cicloalqu(en)ilo- C_{3-8} -alqu(en/in)ilo- C_{1-8} , o NR^zR^w -alqu(en/in)ilo- C_{1-8} , donde R^z y R^w se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo- C_{1-8} , cicloalqu(en)ilo- C_{3-8} , o

cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈- alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, siempre y cuando si uno de R^x y R^y es NR^zR^w- alqu(en/in)ilo C₁₋₆, entonces el otro se selecciona entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, ciano- alqu(en/in)ilo C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo C₃₋₈, o cicloalqu(en)ilo C₃₋₈- alqu(en/in)ilo C₁₋₆; o R^x y R^y junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 3-7 miembros el cual opcionalmente contiene un heteroátomo adicional. En una realización adicional del compuesto de fórmula I, R⁸ se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alqu(en/in)ilo C₁₋₆, halo- alqu(en/in)ilo C₁₋₆, o NR^xR^y en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, ciano-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈, cicloalqu(en)ilo C₃₋₈- alqu(en/in)ilo- C₁₋₆. En una realización adicional R⁸ es NR^xR^y en donde R^x y R^y se seleccionan entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, ciano-alqu(en/in)ilo C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈, cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈- alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, tal como hidrógeno, cianometilo, alqu(en/in)ilo- C₁₋₆. En una realización adicional, R⁸ es NR^xR^y donde R^x es NR^zR^w-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, donde R^z y R^w se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈, o cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈- alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, y R^y se selecciona entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, ciano-alqu(en/in)ilo C₁₋₆, cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈, o cicloalqu(en)ilo-C₃₋₈- alqu(en/in)ilo-C₁₋₆. En una realización adicional, R⁸ es NR^xR^y donde R^x y R^y junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 3-7 miembros el cual opcionalmente contiene un heteroátomo adicional, tal como 1-morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 1-piperazinilo, 1-homopiperazinilo, 1-imidazolilo, 1-pimolidinilo, 1-azetidinilo, 1-pirrolilo o pirazolilo, sustituido opcionalmente con uno o más seleccionado entre un alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, hidroxilo, hidroxilo-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, alqu(en/in)iloxi-C₁₋₆- alqu(en/in)ilo-C₁₋₆, por ejemplo uno o dos seleccionado entre hidroxilo, hidroxilo-alquilo-C₁₋₆, alquilo-C₁₋₆, alquilo-C₁₋₆, en particular uno o dos seleccionados entre hidroxilo, metoxi-metilo, metilo. Típicamente, R⁸ se selecciona entre hidrógeno; halógeno; ciano; alquilo-C₁₋₆; alquilo-C₁₋₆; alquilsulfanilo-C₁₋₆; halo-alquilo-C₁₋₆; NR^xR^y donde R^x y R^y se seleccionan independientemente entre hidrógeno; alquilo-C₁₋₆, cianometilo; NR^xR^y donde R^y se selecciona entre hidrógeno, o alquilo-C₁₋₆, y R^x es NR^zR^w-alqu(en/in)ilo-C₁₋₆ donde R^z y R^w se seleccionan independientemente entre hidrógeno, o alquilo-C₁₋₆; 1-

morfolinilo, 1-piperidinilo, 1-azepinilo, 1-piperazinilo, 1-homopiperazinilo, 1-imidazolilo, 1-pirrolidinilo, 1-azetidinilo, 1-pirrolilo o pirazolilo, sustituido opcionalmente con uno o dos seleccionados entre hidroxilo, hidroxilo-alquilo- C_{1-6} , alquilo- C_{1-6} , en particular uno o dos seleccionados entre hidroxilo, metoxi-metilo, metilo. Para ilustrar adicionalmente sin limitar la invención una realización de R^8 es hidrógeno; otra realización de R^8 es halógeno, tal como flúor, o bromo; una realización adicional de R^8 es alquilo- C_{1-6} , tal como metilo; una realización adicional de R^8 es halo-alquilo C_{1-6} , tal como CF_3 ; otra realización de R^8 es NR^xR^y donde R^x es hidrógeno y R^y es alquilo- C_{1-6} , tal como metilo.

En una realización adicional del compuesto de fórmula I, R^9 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alqu(en/in)ilo- C_{1-6} , halo- alqu(en/in)ilo- C_{1-6} . Típicamente, R^9 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alquilo- C_{1-6} , halo-alquilo- C_{1-6} . Para ilustrar adicionalmente sin limitar la invención una realización de R^9 es hidrógeno.

Típicamente, el compuesto de fórmula I tiene al menos un sustituyente en el o los anillos de fenilo, seleccionado entre cualquiera de R^1-R^9 , el cual es diferente de hidrógeno, tal como 1, 2, 3 o 4 sustituyentes en el o los anillos de fenilo, seleccionado entre cualquiera de R^1-R^9 , el cual o los cuales es o son diferentes de hidrógeno, y los sustituyentes restantes son hidrógeno. Por ende, en una realización adicional 1 sustituyente seleccionado entre cualquiera de R^1-R^9 , el cual es diferente de hidrógeno, está presente en cualquiera de los dos anillos de fenilo, tal como 1 sustituyente seleccionado entre R^1-R^5 , o el sustituyente se selecciona entre R^6-R^9 . En una realización adicional 2 sustituyentes seleccionados de R^1-R^9 , los cuales son diferentes de hidrógeno, están presentes en cualquiera de los dos anillos de fenilo, tal como 1 sustituyente seleccionado entre R^1-R^5 , y el otro seleccionado entre R^6-R^9 , o ambos sustituyentes se seleccionan entre R^1-R^5 ; en este respecto R^2 y R^3 pueden tomarse en forma conjunta para formar el heterociclo según lo definido anteriormente. En una realización adicional 3 sustituyentes seleccionados entre R^1-R^9 , los cuales son diferentes de hidrógeno, están presentes en cualquiera de los dos anillos de fenilo, tal como 2 sustituyentes seleccionados entre R^1-R^5 , y el último sustituyente se selecciona entre R^6-R^9 . En

cada realización, según lo mencionado los sustituyentes restantes son hidrógeno. Para ilustrar esto adicionalmente sin limitar la invención, algunas realizaciones típicas son delineadas en lo que sigue.

Por lo tanto, en una realización adicional del compuesto de fórmula I, un sustituyente está presente el cual es R^2 según lo definido anteriormente, salvo hidrógeno. En una realización adicional del compuesto de fórmula I, un sustituyente está presente el cual es R^3 según lo definido anteriormente, salvo hidrógeno. En una realización adicional del compuesto de fórmula I, dos sustituyentes están presentes y son R^3 y R^6 , donde R^3 y R^6 son según lo definido anteriormente, salvo hidrógeno. En una realización adicional del compuesto de fórmula I, dos sustituyentes están presentes y son R^3 y R^6 , donde R^3 y R^6 son según lo definido anteriormente, salvo hidrógeno. En una realización adicional del compuesto de fórmula I, dos sustituyentes están presentes y son R^3 y R^7 , donde R^3 y R^7 son según lo definido anteriormente, salvo hidrógeno. En una realización adicional del compuesto de fórmula I, dos sustituyentes están presentes y son R^1 y R^3 , donde R^1 y R^3 son según lo definido anteriormente, salvo hidrógeno. En una realización adicional del compuesto de fórmula I, dos sustituyentes están presentes y son R^2 y R^3 , donde R^2 y R^3 son según lo definido anteriormente, salvo hidrógeno, en este respecto R^2 y R^3 pueden ser tomados en forma conjunta para formar el heterociclo según lo definido anteriormente. En una realización adicional del compuesto de fórmula I tres sustituyentes están presentes y son R^1 , R^3 y R^6 , donde R^1 , R^3 y R^6 son según lo definido anteriormente, salvo hidrógeno. En cada realización, según lo mencionado anteriormente los sustituyentes restantes son hidrógeno.

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

- 4-[2-(4-Fluorfenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
- 4-[2-(4-Clorofenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
- 4-[2-(4-Metoxifenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
- 4-(5-Metil-2-p-tolilsulfanilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
- 4-[2-(4-Fluorfenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,

4-[2-(4-Clorofenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
 4-[2-(2,4-Dimetilfenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
 4-[2-(4-Clorofenilsulfanil)-5-trifluometil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
 4-[2-(4-Fluor-2-metilfenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
 4-[2-(4-Clorofenilsulfanil)-4-fluor-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
 4-[4-Fluor-2-(p-tolilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
 4-[4-Fluor-2-(4-metoxifenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
 4-[2-(2,4-Dimetilfenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
 4-[2-(2,4-Dimetilfenilsulfanil)-5-trifluometil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
 4-(2-p-Tolilsulfanil-5-trifluometilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
 4-[2-(4-Fluor-2-metilfenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
 4-[5-Bromo-2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
 4-[2-(4-Clorofenilsulfanil)-5-fluor-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
 4-[5-Fluor-2-(4-metoxifenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
 4-[2-(2,4-Diclorofenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
 4-[2-(4-Cloro-2-fluor-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
 4-[2-(3-Metoxifenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
 4-[3-Fluor-2-(4-metoxifenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
 4-[2-(2-Clorofenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
 4-[2-(2-Cloro-4-metoxifenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
 4-[2-(2-Fluorfenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
 4-[2-(2-Bromofenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
 4-[2-(4-Bromofenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
 4-(2-o-Tolilsulfanilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
 4-[2-(4-Cloro-2-metilfenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
 4-[2-(4-Trifluometil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2,3-Dicloro-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2,3-Dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(3,4-Dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2-Metoxi-5-metil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2-Cloro-4-fluor-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,

4-[2-(4-Metoxi-2-metil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
4-[2-(2-Fluor-4-metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
4-[2-(2,4-Dimetil-fenilsulfanil)-5-fluor-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
4-(5-Fluor-2-fenilsulfanil-fenil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
4-[5-Fluor-2-(4-fluor-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
4-(2-m-Tolilsulfanil-fenil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
4-[2-(4-Fluor-3-metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
4-[2-(2-Bromo-4-fluor-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
4-[2-(2-Cloro-4-fluor-fenilsulfanil)-5-fluor-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
4-[2-(2,4-Dicloro-fenilsulfanil)-5-fluor-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
4-[2-(3-Cloro-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
4-[2-(2-Metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
4-[2-(2,4-Dicloro-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
4-[2-(4-Cloro-2-fluor-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
4-[2-(4-Cloro-2-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
4-[2-(2-Fluor-4-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
4-[2-(2,4-Difluor-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
4-[2-(2-Cloro-4-fluor-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
4-[2-(2-Bromo-4-fluor-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
4-[2-(2-Bromo-4-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
4-[2-(2-Bromo-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
4-[2-(4-Bromo-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
4-(5-Metil-2-o-tolilsulfanil-fenil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
4-[2-(4-Metoxi-2-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
4-[2-(2-Fluor-4-metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
4-[2-(3,4-Dicloro-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
4-[2-(2-Cloro-4-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
4-[2-(2-Fluor-4-metil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
4-[2-(3,4-Dicloro-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
4-[2-(4-Bromo-2-fluor-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
4-[2-(4-Bromo-2-metil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,

4-[2-(2,4-Difluor-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2-Bromo-4-metil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(4-Cloro-2-metoksi-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[5-Fluor-2-(2-fluor-4-metoksi-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2-Cloro-4-metoksi-fenilsulfanil)-5-fluor-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[5-Fluor-2-(2-fluor-4-metil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2-Cloro-4-metil-fenilsulfanil)-5-fluor-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(4-Cloro-2-fluor-fenilsulfanil)-5-fluor-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[5-Fluor-2-(4-metoksi-2-metil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2,3-Dimetil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[5-Metil-2-(3-metil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2-Fluor-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2-Cloro-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(3,4-Dimetil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(4-Cloro-2-metoksi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2,3-Difluor-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2-Cloro-4-metil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2,3-Difluor-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(3-Cloro-2-fluor-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(3-Fluor-2-metil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(3-Cloro-2-metil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(3-Fluor-2-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(3-Fluor-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(3-Cloro-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(3-Bromo-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(3-Metoksi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[5-Metil-2-(3-trifluormetil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2-Metoksi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2-Etil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(4-Etil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2-ter-Butil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,

4-[2-(4-ter-Butil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(3-Fluor-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2-Trifluometil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(3-Trifluometil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(4-Trifluometoxi-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(4-Metilsulfanil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(3,5-Dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2,5-Dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2,5-Dicloro-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(3-Cloro-4-fluor-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2,4,6-Trimetil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[5-Metilamino-2-(4-metil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[5-Fluor-2-(2-metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-(5-Fluor-2-o-tolilsulfanil-fenil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-(5-Fluor-2-p-tolilsulfanil-fenil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(Benzo[1,3]dioxol-5-ilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2-Cloro-4-metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2,3-Dicloro-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(3-Cloro-2-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(Benzo[1,3]dioxol-5-ilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[5-Fluor-2-(3-fluor-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-(5-Fluor-2-m-tolilsulfanil-fenil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[5-Fluor-2-(3-metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(3-Cloro-fenilsulfanil)-5-fluor-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2-Cloro-fenilsulfanil)-5-fluor-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[4-Fluor-2-(4-metil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(4-Bromo-2-fluor-fenilsulfanil)-5-fluor-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(4-Fluor-3-metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(3-Fluor-4-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[5-Fluor-2-(4-metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,

o su sal farmacéuticamente aceptable. Cada uno de estos compuestos es considerado una realización específica y puede estar sujeto a reivindicaciones individuales.

Según lo mencionado anteriormente, la mayoría de los compuestos ensayados posee el efecto combinado de inhibición de la recaptación de serotonina e inhibición de la captación de norepinefrina, sin embargo, unos pocos compuestos seleccionados entre

4-[2-(2,3-Dimetil-hidrosulfanil)-hidro]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(4-Metoxi-2-metil-hidrosulfanil)-hidro]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2-Fluor-4-metil-hidrosulfanil)-5-metil-hidro]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2-Fluor-4-metoxi-hidrosulfanil)-5-metil-hidro]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2,3-Difluor-hidrosulfanil)-hidro]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2-Cloro-4-metil-hidrosulfanil)-hidro]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(3-Cloro-2-fluor-hidrosulfanil)-5-metil-hidro]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(3-Fluor-2-metil-hidrosulfanil)-hidro]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(3-Fluor-2-metil-hidrosulfanil)-5-metil-hidro]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina, o
 4-[2-(3-Fluor-4-metil-hidrosulfanil)-5-metil-hidro]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,

mostraron inhibición de la recaptación de serotonina, aunque no mostraron inhibición de la captación de norepinefrina en el ensayo de la presente memoria descriptiva.

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

Ejemplos representativos de ácidos inorgánicos adecuados incluyen a los ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, fosfórico, sulfúrico, sulfámico, nítrico y ácidos similares. Los ejemplos representativos de ácidos orgánicos adecuados incluyen al ácido 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, bismetilensalicílico, etandisulfónico, glucónico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, EDTA, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico, bencensulfónico, p-toluensulfónico, ácidos teofilinacético, como así también las 8-haloteofilinas, por ejemplo 8-bromoteofilina y similares.

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

Los 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 sales similares.

Adicionalmente, los compuestos de esta invención pueden existir en formas no solvatadas como así también en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y disolventes similares. En general, las formas solvatadas son consideradas equivalentes a las formas no solvatadas para los propósitos de esta invención.

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

Las formas racémicas pueden ser resueltas en las antípodas ópticas mediante métodos conocidos, por ejemplo, mediante la separación de sus sales diastereoméricas con un ácido ópticamente activo, y liberando el compuesto de amina ópticamente activo mediante tratamiento con una base. Otro método para resolver racematos en las antípodas ópticas se basa en cromatografía sobre una

matriz ópticamente activa. Los compuestos racémicos de la presente invención también pueden ser resueltos en sus antípodas ópticas, por ejemplo, mediante cristalización fraccional de sales d- o l- (tartratos, mandelatos o alcanforsulfonato). Los compuestos de la presente invención también pueden ser resueltos mediante la formación de derivados diastereoméricos.

Pueden utilizarse métodos adicionales para la resolución de isómeros ópticos, conocidos por los expertos en la técnica. Tales métodos incluyen aquellos descritos por J. Jaques, A. Collet y S. Wilen en "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Nueva York (1981).

Los compuestos ópticamente activos también pueden ser preparados a partir de materiales de partida ópticamente activos, o mediante síntesis estereoselectiva.

Por añadidura, cuando está presente un doble enlace o un sistema de anillos total o parcialmente saturado en la molécula, pueden formarse isómeros geométricos. Se pretende que cualquier isómero geométrico, como isómeros geométricos separados, puros o parcialmente purificados o sus mezclas se incluyan dentro del alcance de la invención. Asimismo, las moléculas que tienen un enlace con rotación restringida pueden formar isómeros geométricos. Estos también tienen el propósito de ser incluidos dentro del alcance de la presente invención.

Adicionalmente, algunos de los compuestos de la presente invención pueden existir en diferentes formas tautoméricas y se pretende que cualquier forma tautomérica que los compuestos sean capaces de formar se incluyan dentro del alcance de la presente invención.

La invención también abarca a los profármacos de los presentes compuestos, los cuales con la administración sufren la conversión química mediante procesos metabólicos antes de convertirse en sustancias farmacológicamente activas. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos de la fórmula general (I), los cuales son fácilmente convertibles in vivo en el compuesto requerido de la fórmula (I). Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de los derivados

de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

La invención también abarca a los metabolitos activos de los presentes compuestos.

Según lo mencionado anteriormente, los compuestos de fórmula I son inhibidores de la recaptación de serotonina, y por consiguiente pueden ser aplicables para el tratamiento, incluyendo la prevención, de trastornos afectivos, tales como la depresión, trastornos de ansiedad que incluyen trastorno de ansiedad general y trastorno de pánico y trastorno obsesivo compulsivo.

Por lo tanto, en un aspecto adicional la invención se refiere a un compuesto de fórmula I para la utilización como un medicamento.

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

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

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

En particular, la presente invención también se refiere a la utilización 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 también se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la depresión.

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

En una realización adicional, la presente invención también se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento del trastorno de ansiedad general.

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

En una realización adicional, la presente invención también se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de trastorno de estrés post-traumático.

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

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

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

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

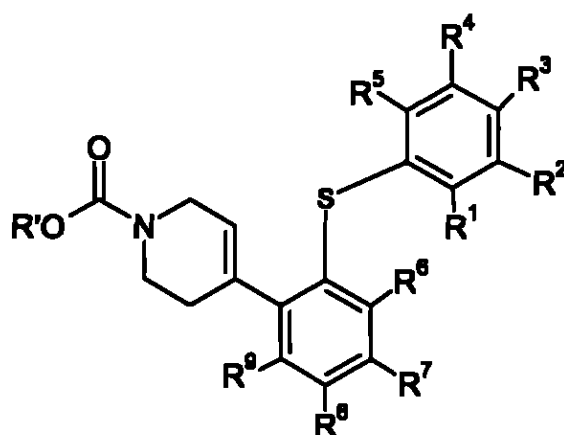
En una realización adicional, la presente invención también se refiere a la utilización de un compuesto de fórmula I para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la fobia social.

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

Un aspecto adicional de la invención se refiere a un método para el tratamiento de una enfermedad o trastorno seleccionado entre el grupo que consiste en un trastorno afectivo, tal como la depresión, trastornos de ansiedad incluyendo trastorno de ansiedad general, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés post-traumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, ataques de pánico, fobias específicas, fobia social y agorafobia, en un cuerpo de animal viviente, que incluye a un ser humano, que comprende la administración a un sujeto que lo necesita de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I.

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

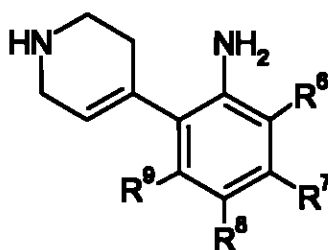
a) la desprotección o disociación de un soporte de polímero de un compuesto con fórmula II



II

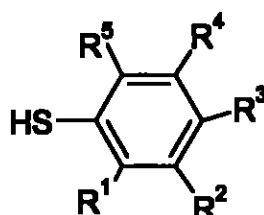
en la cual R¹-R⁸ son según lo descrito previamente, y R' es un grupo ter-butilo, metilo, etilo, alilo o bencilo o R'OCO es un grupo carbamato soportado sólido, o

b) transformación química de un compuesto con fórmula III



III

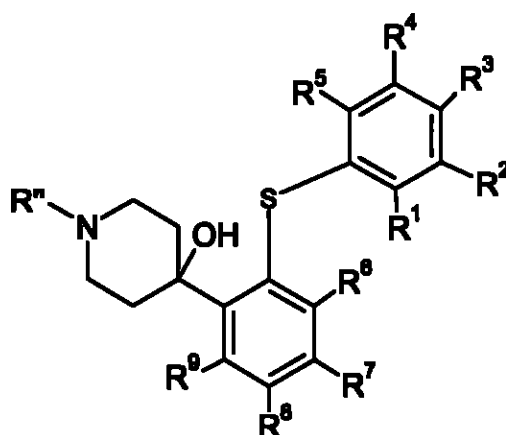
al correspondiente compuesto de diazonio y posteriormente hacer reaccionar con un tiofenol de fórmula IV



IV

en la cual R^1 - R^9 son según lo descrito previamente, o

c) deshidratar y opcionalmente desproteger en forma simultánea un compuesto de fórmula V



V

en la cual R^1 - R^9 son según lo descrito previamente, y R'' es un átomo de hidrógeno o R'' puede ser un carbamato $R'OCO$ en donde R' es un grupo ter-

butilo, metilo, etilo, alilo o bencilo o R'OCO es un grupo carbamato soportado sólido.

Composiciones farmacéuticas

Los compuestos de la invención pueden ser administrados solos o en combinación con portadores o excipientes farmacéuticamente aceptables, en dosis únicas o en múltiples dosis. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden ser formuladas con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables como así también con cualquier otro adyuvante y excipiente conocido de conformidad con las técnicas convencionales tales como aquellas descritas en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19 Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995.

Las composiciones farmacéuticas pueden ser específicamente formuladas para la administración por cualquier ruta adecuada tal como la ruta oral, rectal, nasal, pulmonar, tópica (incluyendo bucal y sublingual), transdérmica, intracisternal, intraperitoneal, vaginal y parenteral (incluyendo la ruta subcutánea, intramuscular, intratecal, intravenosa e intradérmica), prefiriéndose la ruta oral. Se apreciará que la ruta preferida dependerá de la condición general y de la edad del sujeto que va a ser tratado, la naturaleza de la condición que se va a tratar y del ingrediente activo seleccionado.

Las composiciones farmacéuticas para la administración oral incluyen formas de dosificación sólidas tales como cápsulas, tabletas, comprimidos, píldoras, pastillas, polvos y gránulos. Cuando fuese apropiado, se pueden preparar con recubrimientos tales como recubrimientos entéricos o pueden ser formuladas de modo de proporcionar una liberación controlada del ingrediente activo tal como una liberación sostenida o prolongada de acuerdo con los métodos bien conocidos en la técnica.

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

Las composiciones farmacéuticas para la administración parenteral incluyen soluciones inyectables, acuosas y no acuosas, estériles, dispersiones, suspensiones o emulsiones como así también polvos estériles que serán

reconstituidos en soluciones o dispersiones inyectables estériles con anterioridad a la utilización. Las formulaciones inyectables de depósito son también contempladas como estando dentro del alcance de la presente invención.

Otras formas de administración adecuadas incluyen supositorios, pulverizaciones, ungüentos, cremas, geles, sustancias inhalantes, parches dérmicos, implantes etc.

Una dosificación oral típica se encuentra dentro del rango entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, preferentemente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día, y más preferido entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 10 mg/kg de peso del cuerpo por día administrados en una o más dosificaciones tales como de 1 a 3 dosificaciones. La dosificación exacta dependerá de la frecuencia y modalidad de administración, del sexo, edad, peso y condición general del sujeto tratado, la naturaleza y severidad de la condición tratada y de cualquier enfermedad concomitante que se va a tratar y de otros factores evidentes para aquellos expertos en la técnica.

Las formulaciones pueden ser presentadas en forma conveniente en forma de dosificación unitaria mediante métodos conocidos por los expertos en la técnica. Una forma de dosificación unitaria típica para la administración oral una o más veces por día, como ser, 1 a 3 veces por día puede contener entre 0,01 y aproximadamente 1000 mg, preferentemente entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 500 mg, y más preferentemente entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 200 mg.

Para las rutas parenterales tales como las rutas intravenosa, intratecal, intramuscular y administración similar, típicamente las dosis se encuentran en el orden de aproximadamente la mitad de la dosis empleada para la administración oral.

Los compuestos de esta invención son utilizados generalmente como la sustancia libre o como su sal farmacéuticamente aceptable. Un ejemplo es una sal de adición de ácido de un compuesto que tiene la utilidad de una base libre. Cuando un compuesto de la fórmula (I) contiene una base libre, tales sales son

preparadas en forma convencional tratando una solución o suspensión de una base libre de la fórmula (I) con un equivalente químico de un ácido farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos representativos son mencionados anteriormente.

Para la administración parenteral, pueden emplearse soluciones de los compuestos novedosos de la fórmula (I) en solución acuosa estéril, propilenglicol acuosa, vitamina E acuosa o aceite de sésamo o maní. Ese tipo de soluciones acuosas debería ser adecuadamente tamponeada si es necesario y el diluyente líquido debería tomarse isotónico, en primer lugar, con suficiente solución salina o glucosa. Las soluciones acuosas son particularmente adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. Los medios acuosos estériles empleados están fácilmente disponibles en su totalidad mediante técnicas convencionales conocidas por aquellos expertos en la técnica.

Los portadores farmacéuticos adecuados incluyen diluyentes sólidos inertes o agentes de relleno, solución acuosa estéril y diversos disolventes orgánicos. Ejemplos de portadores sólidos son lactosa, caolín, sacarosa, ciclodextrina, talco, gelatina, agar, pectina, acacia, estearato de magnesio, ácido esteárico y éteres de alquilo inferior de celulosa. Ejemplos de portadores líquidos son jarabe, aceite de maní, aceite de oliva, fosfolípidos, ácidos grasos, aminas de ácidos grasos, polioxietileno y agua. En forma similar, el portador o diluyente puede incluir cualquier material de liberación sostenida conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o en mezcla con una cera. Las composiciones farmacéuticas formadas combinando los compuestos novedosos de la fórmula (I) y los portadores farmacéuticamente aceptables son luego administradas fácilmente en una variedad de formas de dosificación adecuadas para las rutas descritas de administración. Las formulaciones pueden ser convenientemente presentadas en forma de dosificación unitaria mediante métodos conocidos en la técnica de farmacia.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden ser presentadas como unidades discretas tales como cápsulas o tabletas, conteniendo cada una, una cantidad predeterminada del

ingrediente activo, y las cuales pueden incluir un excipiente adecuado. Adicionalmente, las formulaciones oralmente disponibles pueden estar en la forma de un polvo o gránulos, una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite.

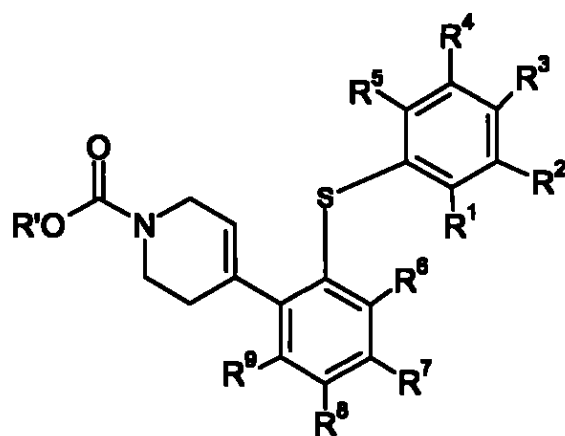
Si se utiliza un portador sólido para la administración oral, la preparación puede ser una tableta, colocada en una cápsula de gelatina dura en forma de polvo o gránulo o puede estar en la forma de pastilla o tableta.

La cantidad de portador sólido varía ampliamente aunque será generalmente entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 1 g.

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

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

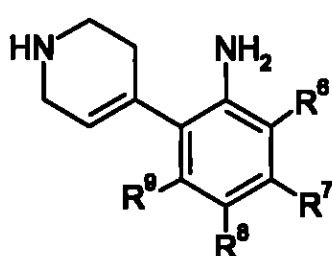
a) la desprotección o disociación de un soporte de polímero de un compuesto con fórmula II



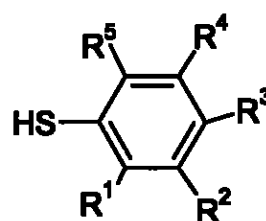
II

en la cual R^1 - R^9 son según lo descrito previamente, y R' es un grupo *tert*-butilo, metilo, etilo, alilo o bencilo o $R'OCO$ es un grupo carbamato soportado sólido, tal como el ligante de carbamato a base de resina Wang.

b) transformación química de un compuesto con fórmula III al compuesto de diazonio correspondiente y posteriormente hacer reaccionar con un tiofenol de fórmula IV



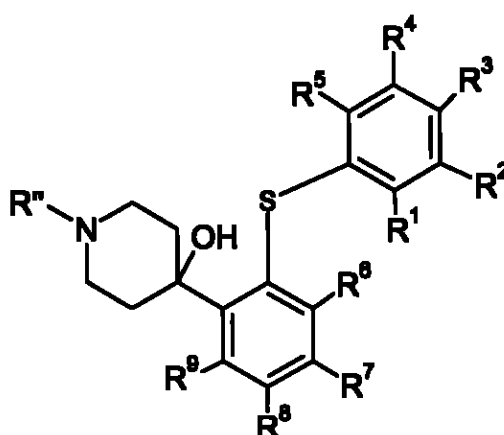
III



IV

en la cual R^1 - R^9 son según lo descrito previamente,

c) deshidratar y opcionalmente desproteger en forma simultánea un compuesto de fórmula V

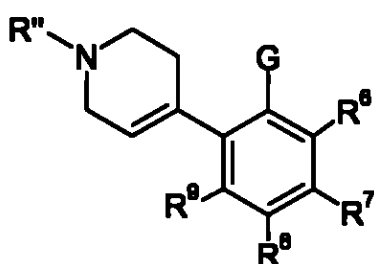


V

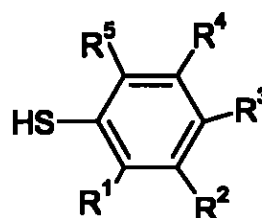
en la cual R^1 - R^9 son según lo descrito previamente, y R'' es un átomo de hidrógeno o R'' puede ser un carbamato $R'OCO$ en donde R' es un grupo terbutilo, metilo, etilo, alilo o bencilo o $R'OCO$ es un grupo carbamato soportado sólido, tal como el ligante de carbamato a base de resina Wang.

La desprotección de acuerdo con el método a) se llevó a cabo mediante técnicas convencionales, conocidas por los expertos en la técnica y detalladas en el libro de texto *Protective Groups in Organic Synthesis* T.W.Greene y P.G.M. Wuts, Wiley Interscience, (1991) ISBN 0471623016. La disociación de un soporte de polímero, tal como el ligante de carbamato a base de resina Wang, de acuerdo con el método a) se llevó a cabo de acuerdo con los procedimientos conocidos de la bibliografía (Zaragoza *Tetrahedron Lett.* 1995, 36, 8677-8678 y Conti et al. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 2915-2918).

Los materiales de partida de fórmula II en el método a) pueden ser preparados deshidratando un compuesto de fórmula V mediante tratamiento de V con un ácido, por ejemplo, ácido trifluoracético o HCl concentrado en ácido acético glacial (1:5) según lo ilustrado en el procedimiento experimental que aparece más adelante. Los materiales de partida de fórmula II también pueden ser preparados haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VI con un tiofenol de fórmula IV en presencia de un catalizador de paladio según lo ilustrado en el procedimiento experimental que aparece más adelante. Los compuestos de fórmula VI y IV



VI



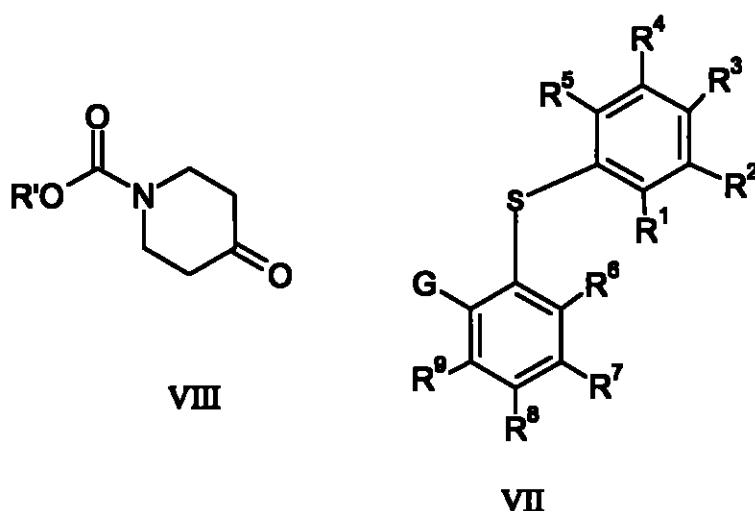
IV

en donde R^1 - R^8 son según lo descrito previamente, y G es un átomo de bromo o de yodo.

La diazoación seguido por la reacción con un tiofenol IV de acuerdo con el método b) puede llevarse a cabo mediante la adición de la sal de diazonio de la correspondiente anilina a una solución de sal sódica de un tiofenol en una suspensión acuosa de cobre. El material de partida de fórmula III y la correspondiente sal de diazonio pueden prepararse mediante métodos análogos a aquellos descritos en la bibliografía (por ejemplo, Berridge, M. S. y otros J. Med. Chem. 1993, 36, 1284 – 1290). Los tiofenoles de la fórmula IV están disponibles en el comercio o se pueden preparar de acuerdo con los métodos descritos en obras estándares tales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie (Métodos de Química Orgánica), Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc. Nueva York, básicamente bajo condiciones de reacción tales como aquellas que son conocidas y adecuadas para ese tipo de reacciones.

La reacción de deshidratación y la desprotección simultánea opcional de un compuesto de fórmula V en el método c) se llevaron a cabo en forma similar según lo descrito en Palmer y otros, J. Med. Chem. 1997, 40, 1982- 1989 o mediante el tratamiento con ácido según lo ilustrado en el procedimiento experimental que aparece más adelante.

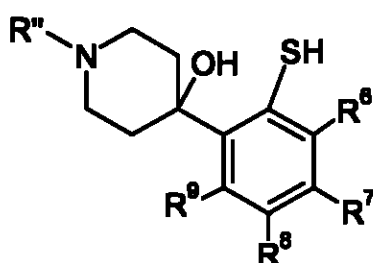
Los materiales de partida de fórmula V en el método c) pueden ser preparados a partir de los correspondientes 1-bromo-fenilsulfanilbencenos apropiadamente sustituidos de fórmula VII mediante el intercambio de metal-halógeno seguido por la adición de un electrófilo apropiado de la fórmula VIII en forma similar según lo descrito en Palmer y otros, J. Med. Chem. 1997, 40, 1982-1989. Los compuestos de fórmula VIII y VII



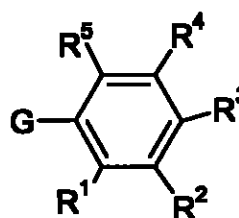
en donde R^1 - R^9 y R' son como se definieron previamente, y G es un átomo de bromo o yodo. Los 1-bromo-fenilsulfanilbencenos apropiadamente sustituidos VII se prepararon en forma similar a la descrita en la bibliografía mediante reacción de tiofenoles apropiadamente sustituidos con arilyoduros apropiadamente sustituidos de acuerdo con Schopfer y Schlapbach *Tetrahedron* 2001, 57, 3069-3073; Bates et al., *Org. Lett.* 2002, 4, 2803-2806 y Kwong et al. *Org. Lett.* 2002, 4, 581-584.

Los materiales de partida de la fórmula V en el método c) también fueron preparados mediante la reacción de tiofenoles de fórmula IX con los correspondientes arilyoduros o arilbromuros X apropiadamente sustituidos en

presencia de un catalizador de paladio según lo ilustrado en el procedimiento experimental que aparece más adelante. Los compuestos de fórmulas IX y X



IX



X

en las cuales R^1 - R^9 y R' son como se describieron previamente, y G es un átomo de bromo o de yodo.

Ejemplos

Se obtuvieron datos de LC-MS analíticos en un instrumentos PE Sciex API 150EX equipado con fuente IonSpray y sistema de CL Shimadzu LC-8A/SLC- 10A. Columna: columna de Waters Symmetry C18 de 30 X 4,6 mm con un tamaño de partícula de 3,5 μ m; Sistema de disolventes: A = agua/ ácido trifluoracético (100:0,05) y B = agua/ acetonitrilo/ ácido trifluoracético (5: 95: 0,03); Método: Elución de gradiente lineal con 90% de A hasta 100% de B en 4 min y con un índice de flujo de 2 ml/ min. Se determinó la pureza mediante integración de la traza de UV (254 nm) y ELSD. Los tiempos de retención (TR) son expresados en minutos. Se llevó a cabo la purificación mediante LC-MS preparativa en el mismo instrumento. Columna: 50 X 20 mm YMC ODS-A con un tamaño de partícula de 5 μ m; Método: Elución de gradiente lineal con 80% de A hasta 100% de B en 7 min y con un índice de flujo de 22,7 ml/ min. Se llevó a cabo la recolección de fracciones mediante detección por MS de flujo subdividido.

Para la cromatografía de intercambio iónico, se utilizó el siguiente material: columnas SCX (1 g) de Varian Mega Bond Elut®, Chrompack cat. No. 220776. Con anterioridad al uso, las columnas de SCX fueron pre-acondicionadas con 10% de solución de ácido acético en metanol (3 ml). Para la des-complejación ("de-complexation") mediante irradiación, se utilizó una fuente de luz ultravioleta (300 W) de Philipps. Como soportes de polímero de partida para la síntesis en fase

sólida, se utilizó resina de Wang (1,03 mmol/g, Rapp-Polymere, Tuebingen, Alemania).

Preparación de Intermedarios

Éster terbutílico del ácido 4-hidroxi-4-[2-(4-clorofenilsulfanil)fenil]piperidin-1-carboxílico.

Una solución de BuLi (2,5 M en hexano, 12,0 ml, 30 mmoles) se agregó lentamente a una solución agitada de 1-bromo-2-(4-clorofenilsulfanil)benceno (30 mmoles) en THF seco (75 ml) bajo Argón a -78°C. La solución se agitó durante 10 minutos antes de agregarse el éster ter-butílico del ácido 4-oxo-piperidin-1carboxílico (5,98 g, 30 mmoles) en una porción. La solución se dejó calentando hasta temperatura ambiente y después se agitó durante 3 horas. Se agregó NH₄Cl acuoso saturado (150 ml) y la solución se extrajo con acetato de etilo (150 mL). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó (MgSO₄) y el disolvente se evaporó *in vacuo*. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo/heptano 20:80) para producir el compuesto objetivo en forma de una espuma blanca. HPLC: TR =3,97; pureza UV: 92 %; ELSD: 99%; rendimiento: 4,66 g (37%).

Los siguientes derivados fueron preparados en forma análoga:

- 4-[2-(4-Fluorfenilsulfanil)-fenil]piperidin-4-ol,
- 4-[2-(4-Clorofenilsulfanil)-fenil]piperidin-4-ol,
- 4-[2-(4-Metoxifenilsulfanil)-5-metil-fenil]piperidin-4-ol,
- 4-(5-Metil-2-p-tolilsulfanilfenil)piperidin-4-ol,
- 4-[2-(4-Fluorfenilsulfanil)-5-metil-fenil]piperidin-4-ol,
- 4-[2-(4-Clorofenilsulfanil)-5-metil-fenil]piperidin-4-ol,
- 4-[2-(2,4-Dimetilfenilsulfanil)-fenil]piperidin-4-ol,
- 4-[2-(4-Clorofenilsulfanil)-5-trifluormetil-fenil]piperidin-4-ol,
- 4-[2-(4-Fluor-2-metilfenilsulfanil)-fenil]piperidin-4-ol,
- 4-[2-(4-Clorofenilsulfanil)-4-fluor-fenil]piperidin-4-ol,
- 4-[4-Fluor-2-(p-tolilsulfanil)-fenil]piperidin-4-ol,
- 4-[4-Fluor-2-(4-metoxifenilsulfanil)-fenil]piperidin-4-ol,

4-[2-(2,4-Dimetilfenilsulfanil)-5-metil-fenil]piperidin-4-ol,
 4-[2-(2,4-Dimetilfenilsulfanil)-5-trifluormetil-fenil]piperidin-4-ol,
 4-(2-p-Tolilsulfanil-5-trifluormetilfenil)piperidin-4-ol,
 4-[2-(4-Fluor-2-metilfenilsulfanil)-5-metil-fenil]piperidin-4-ol,
 4-[5-Bromo-2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)-fenil]piperidin-4-ol,
 4-[2-(4-Clorofenilsulfanil)-5-fluor-fenil]piperidin-4-ol,
 4-[5-Fluor-2-(4-metoxifenilsulfanil)-fenil]piperidin-4-ol,
 4-[2-(2,4-Diclorofenilsulfanil)-fenil]piperidin-4-ol,
 4-[2-(4-Cloro-2-fluor-fenilsulfanil)-fenil]piperidin-4-ol,
 4-[2-(3-Metoxifenilsulfanil)-fenil]piperidin-4-ol,
 4-[3-Fluor-2-(4-metoxifenilsulfanil)-fenil]piperidin-4-ol,
 4-[2-(2-Clorofenilsulfanil)-fenil]piperidin-4-ol,
 4-[2-(2-Cloro-4-metoxifenilsulfanil)-fenil]piperidin-4-ol,
 4-[2-(2-Fluorfenilsulfanil)-fenil]piperidin-4-ol,
 4-[2-(2-Bromofenilsulfanil)-fenil]piperidin-4-ol,
 4-[2-(4-Bromofenilsulfanil)-fenil]piperidin-4-ol,
 4-(2-o-Tolilsulfanilfenil)piperidin-4-ol,

Éster ter-butílico del ácido 4-hidroxi-4-(2-mercaptofenil)-piperidin-1-carboxílico

Se agregó por goteo 4 mL de n-butilitio 1.6 M en hexano (6,4 mmoles) a 590 mg de 2-bromo-tiofenol (3,1 mmoles) en 5 mL de THF seco a -78 °C. La solución se agitó durante 30 minutos. Se agregó por goteo 640 mg de N-ter-butoxicarbonilpiperidona (3,2 mmoles) en 5 mL de THF seco y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a -78°C. La solución se volcó en NH₄Cl sat. (ac.) y se extrajo con acetato de etilo (2x50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO₄ y se concentraron in vacuo. La cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/heptano) proporcionó 650 mg de producto (2,1 mmoles, 66%).

Compuestos de la invención:

Ejemplo 1

Método de Síntesis A:

Compuesto 2: 4-[2-(4-Clorofenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina

Se agregó ácido clorhídrico ac concentrado (10 ml) a una solución agitada de 1-ter-butoxicarbonil-4-[2-(4-clorofenilsulfanil)fenil]piperidin-4-ol (0,84 g, 2 mmoles) en ácido acético (30mL). La solución se hirvió bajo reflujo durante la noche, se enfrió hasta temperatura ambiente y después se agitó en un baño de hielo. Se agregó lentamente una solución acuosa de NaOH (9,1 M, 40 ml) y la solución no transparente se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4) y los disolventes se evaporaron in vacuo. El material crudo (0,48 g) se disolvió en acetato de etilo (3,2 ml) a 50°C y se agregó lentamente una solución de ácido oxálico (0,11 g) en EtOH (3,2 ml). El compuesto objetivo se recogió en forma de una sal de ácido oxálico blanca. ^1H ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,3-7,2 (m, 7H); 7,15 (m, 1H); 7,00 (m, 1H); 5,6 (d, 1H); 3,7 (d, 2H); 3,25 (t, 2H); 2,6 (m, 2H); LC/MS (m/z) 302,1 (MH^+); TR = 2,29; pureza (UV, ELSD): 100%, 100%; rendimiento: 0,31 g (40%).

Ejemplo 2

Método de Síntesis B:

Compuesto 24: 4-[2-(2-Clorofenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina.

Se disolvieron bis[(2-difenilfosfino)fenil]éter (22 mg; 0,04 mmol) y bis(dibenciliden)paladio (23 mg; 0,04 mmol) en 2,5 ml de tolueno y se agregaron a una solución de éster ter-butílico del ácido 4-hidroxi-4-(2-mercapto-fenil)-piperidin-1-carboxílico (200 mg; 0,64 mmol) y 1-cloro-2-yodobenceno (200 mg; 0,84 mmol) en 4 ml de tolueno. Se agregó ter-butóxido de potasio (80 mg; 0,68 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo argón durante 16 horas a 100°C. La mezcla de reacción se filtró a través de sílice con acetato de etilo como eluyente. El disolvente se eliminó in vacuo. El residuo se disolvió en 4 ml de ácido acético glacial y 1 ml de HCl concentrado. La mezcla se agitó durante 16 horas a 100°C. La solución se volcó sobre hielo y se agregaron 8 mL de NaOH acuoso al 28%. La

suspensión alcalina se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con MgSO_4 y se concentraron in vacuo para dar un aceite marrón. LC-MS: M+H: 302,1; tiempo de retención = 2,03 min; UV: 78%; ELSD 94%.

Los siguientes compuestos fueron preparados mediante los métodos indicados en la tabla 1 y los datos analíticos acompañantes son mostrados en la tabla 1.

Ejemplos

1. 4-[2-(4-Fluorfenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
2. 4-[2-(4-Clorofenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
3. 4-[2-(4-Metoxifenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
4. 4-(5-Metil-2-p-tolilsulfanilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
5. 4-[2-(4-Fluorfenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
6. 4-[2-(4-Clorofenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
7. 4-[2-(2,4-Dimetilfenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
8. 4-[2-(4-Clorofenilsulfanil)-5-trifluometil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
9. 4-[2-(4-Fluor-2-metilfenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
10. 4-[2-(4-Clorofenilsulfanil)-4-fluor-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
11. 4-[4-Fluor-2-(p-tolilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
12. 4-[4-Fluor-2-(4-metoxifenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
13. 4-[2-(2,4-Dimetilfenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
14. 4-[2-(2,4-Dimetilfenilsulfanil)-5-trifluometil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,

15. 4-(2-p-Tolilsulfanil-5-trifluometilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
16. 4-[2-(4-Fluor-2-metilfenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
17. 4-[5-Bromo-2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
18. 4-[2-(4-Clorofenilsulfanil)-5-fluor-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
19. 4-[5-Fluor-2-(4-metoxifenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
20. 4-[2-(2,4-Diclorofenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
21. 4-[2-(4-Cloro-2-fluor-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
22. 4-[2-(3-Metoxifenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
23. 4-[3-Fluor-2-(4-metoxifenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
24. 4-[2-(2-Clorofenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
25. 4-[2-(2-Cloro-4-metoxifenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
26. 4-[2-(2-Fluorfenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
27. 4-[2-(2-Bromofenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
28. 4-[2-(4-Bromofenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
29. 4-(2-o-Tolilsulfanilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
30. 4-[2-(4-Cloro-2-metilfenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
31. 4-[2-(4-Trifluometil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
32. 4-[2-(2,3-Dicloro-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
33. 4-[2-(2,3-Dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
34. 4-[2-(3,4-Dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
35. 4-[2-(2-Metoxi-5-metil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,

36. 4-[2-(2-Cloro-4-fluor-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
37. 4-[2-(4-Metoxi-2-metil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
38. 4-[2-(2-Fluor-4-metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
39. 4-[2-(2,4-Dimetil-fenilsulfanil)-5-fluor-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
40. 4-(5-Fluor-2-fenilsulfanil-fenil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
41. 4-[5-Fluor-2-(4-fluor-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
42. 4-(2-m-Tolilsulfanil-fenil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
43. 4-[2-(4-Fluor-3-metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
44. 4-[2-(2-Bromo-4-fluor-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
45. 4-[2-(2-Cloro-4-fluor-fenilsulfanil)-5-fluor-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
46. 4-[2-(2,4-Dicloro-fenilsulfanil)-5-fluor-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
47. 4-[2-(3-Cloro-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
48. 4-[2-(2-Metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
49. 4-[2-(2,4-Dicloro-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
50. 4-[2-(4-Cloro-2-fluor-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
51. 4-[2-(4-Cloro-2-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
52. 4-[2-(2-Fluor-4-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,

53. 4-[2-(2,4-Difluor-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
54. 4-[2-(2-Cloro-4-fluor-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
55. 4-[2-(2-Bromo-4-fluor-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
56. 4-[2-(2-Bromo-4-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
57. 4-[2-(2-Bromo-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
58. 4-[2-(4-Bromo-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
59. 4-(5-Metil-2-o-tolilsulfanil-fenil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
60. 4-[2-(4-Metoxi-2-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
61. 4-[2-(2-Fluor-4-metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
62. 4-[2-(3,4-Dicloro-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
63. 4-[2-(2-Cloro-4-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
64. 4-[2-(2-Fluor-4-metil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
65. 4-[2-(3,4-Dicloro-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
66. 4-[2-(4-Bromo-2-fluor-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
67. 4-[2-(4-Bromo-2-metil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
68. 4-[2-(2,4-Difluor-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
69. 4-[2-(2-Bromo-4-metil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,

70. 4-[2-(4-Cloro-2-metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
71. 4-[5-Fluor-2-(2-fluor-4-metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
72. 4-[2-(2-Cloro-4-metoxi-fenilsulfanil)-5-fluor-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
73. 4-[5-Fluor-2-(2-fluor-4-metil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
74. 4-[2-(2-Cloro-4-metil-fenilsulfanil)-5-fluor-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
75. 4-[2-(4-Cloro-2-fluor-fenilsulfanil)-5-fluor-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
76. 4-[5-Fluor-2-(4-metoxi-2-metil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
77. 4-[2-(2,3-Dimetil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
78. 4-[5-Metil-2-(3-metil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
79. 4-[2-(2-Fluor-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
80. 4-[2-(2-Cloro-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
81. 4-[2-(3,4-Dimetil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
82. 4-[2-(4-Cloro-2-metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
83. 4-[2-(2,3-Difluor-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
84. 4-[2-(2-Cloro-4-metil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
85. 4-[2-(2,3-Difluor-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,

86. 4-[2-(3-Cloro-2-fluor-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
87. 4-[2-(3-Fluor-2-metil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
88. 4-[2-(3-Cloro-2-metil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
89. 4-[2-(3-Fluor-2-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
90. 4-[2-(3-Fluor-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
91. 4-[2-(3-Cloro-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
92. 4-[2-(3-Bromo-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
93. 4-[2-(3-Metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
94. 4-[5-Metil-2-(3-trifluometil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
95. 4-[2-(2-Metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
96. 4-[2-(2-Etil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
97. 4-[2-(4-Etil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
98. 4-[2-(2-ter-Butil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
99. 4-[2-(4-ter-Butil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
100. 4-[2-(3-Fluor-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
101. 4-[2-(2-Trifluometil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
102. 4-[2-(3-Trifluometil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
103. 4-[2-(4-Trifluometoxi-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,

104. 4-[2-(4-Metilsulfanil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
105. 4-[2-(3,5-Dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
106. 4-[2-(2,5-Dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
107. 4-[2-(2,5-Dicloro-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
108. 4-[2-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
109. 4-[2-(3-Cloro-4-fluor-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
110. 4-[2-(2,4,6-Trimetil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
111. 4-[5-Metilamino-2-(4-metil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
112. 4-[5-Fluor-2-(2-metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
113. 4-(5-Fluor-2-o-tolilsulfanil-fenil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
114. 4-(5-Fluor-2-p-tolilsulfanil-fenil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
115. 4-[2-(Benzo[1,3]dioxol-5-ilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
116. 4-[2-(2-Cloro-4-metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
117. 4-[2-(2,3-Dicloro-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
118. 4-[2-(3-Cloro-2-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
119. 4-[2-(Benzo[1,3]dioxol-5-ilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
120. 4-[5-Fluor-2-(3-fluor-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
121. 4-(5-Fluor-2-m-tolilsulfanil-fenil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
122. 4-[5-Fluor-2-(3-metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,

- 123.** 4-[2-(3-Cloro-fenilsulfanil)-5-fluor-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-
piridina,
- 124.** 4-[2-(2-Cloro-fenilsulfanil)-5-fluor-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-
piridina,
- 125.** 4-[4-Fluor-2-(4-metil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-
piridina,
- 126.** 4-[2-(4-Bromo-2-fluor-fenilsulfanil)-5-fluor-fenil]-1,2,3,6-
tetrahidro-piridina,
- 127.** 4-[2-(4-Fluor-3-metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-
tetrahidro-piridina,
- 128.** 4-[2-(3-Fluor-4-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-
tetrahidro-piridina.
- 129.** 4-[5-Fluor-2-(4-metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-
piridina

Tabla 1. Masa molecular medida, HPLC- tiempo de retención medido (TR, min) y purezas UV y ELSD (%) y método de síntesis.

compuesto	M+H ⁺	TR min,	pureza- UV (%)	pureza ELSD (%)	Método de Síntesis
1		2,66	99,0	100	A
2	302,1	2,29	100	100	A
3	312,1	2,12	96,7	99,5	A
4	296,1	2,24	98,1	99,4	A
5	300,2	2,14	85,0	100	A
6	315,9	2,29	99,9	99,4	A
7	296,0	2,33	86,1	99,4	A
8	370,0	2,43	98,1	99,8	A
9	300,2	2,20	91,3	99,1	A
10	319,9	2,20	89,3	97,2	A
11	300,2	2,20	98,6	99,2	A
12	315,9	2,08	90,9	98,4	A
13	310,3	2,37	98,7	99,2	A
14	364,3	2,45	93,0	99,6	A
15	350,1	2,41	98,6	99,8	A

16	313,8	2,33	96,9	96,1	A
17	373,9	2,45	94,6	99,5	A
18	319,9	2,29	95,7	99,1	A
19	315,8	2,12	91,4	98,0	A
20	336,1	2,34	96,3	96,3	A
21	320,0	2,18	95,0	97,7	A
22	298,2	2,03	96,8	98,7	B
23	315,0	2,08	92,1	99,4	A
24	302,1	2,14	95,3	98,4	B
25	331,9	2,10	97,0	95,7	B
26	285,9	2,07	99,5	97,4	B
27	345,9	2,10	98,2	98,2	B
28	345,8	2,22	99,5	96,4	B
29	282,1	2,12	97,6	96,9	B
30	316,0	2,33	99,6	96,6	B
31	336,2	2,27	99,9	98,6	B
32	336,1	2,28	98,7	96,4	B
33	296,1	2,25	97,1	98,4	B
34	296,0	2,24	98,8	99,4	B
35	312,2	2,17	98,9	98,7	B
36	319,7	2,14	98,7	97,8	B
37	312,2	2,12	99,2	96,1	B
38	316,0	2,05	98,8	98,5	B
39		2,33	96,9	100	B
40		2,08	89,7	100	B
41	304,0	2,04	93,9	100	B
42	282,2	2,15	97,1	100	B
43	316,1	2,10	99,0	99,5	B
44	364,0	2,19	99,3	100	B
45	338,1	2,14	95,9	100	B
46	354,1	2,30	95,3	100	B
47	302,1	2,15	98,8	100	B
48	298,2	2,01	98,9	100	B
49	350,0	2,45	99,0	100	B
50	334,1	2,33	98,9	100	B
51	330,1	2,68	98,8	100	B

52	314,1	2,26	96,1	100	B
53	318,1	2,18	99,1	100	B
54	334,1	2,33	98,0	99,3	B
55	378,0	2,31	97,0	100	B
56	374,1	2,38	97,5	100	B
57	360,1	2,29	97,5	100	B
58	360,1	2,36	99,1	100	B
59	296,0	2,25	98,3	100	B
60	326,0	2,29	96,8	99,4	B
61	330,0	2,2	97,2	100	B
62	349,9	2,47	99,0	99,3	B
63	330,0	2,42	96,3	97,4	B
64	341,0	2,09	96,6	98,7	B
65	336,0	2,70	98,5	99,5	B
66	364,0	2,28	97,6	99,7	B
67	360,0	2,38	98,4	99,9	B
68	304,0	2,40	97,3	100	B
69	359,9	2,24	98,0	96,6	B
70	332,0	2,53	97,8	100	B
71	334,0	2,09	90,0	98,0	B
72	350,0	2,22	77,0	100	B
73	318,0	2,22	91,0	100	B
74	334,0	2,68	98,0	100	B
75	337,9	2,19	100	100	B
76	330,0	2,19	98,0	100	B
77	310,1	2,38	97,7	97,6	B
78	296,0	2,32	97,7	99,3	B
79	300,0	2,15	98,1	98,6	B
80	316,0	2,30	97,2	100	B
81	310,0	2,38	98,7	99,7	B
82	346,0	2,34	97,2	98,2	B
83	304,0	2,07	96,4	99,6	B
84	316,0	2,24	95,6	99,6	B
85	318,0	2,27	99,0	99,8	B
86	334,0	2,34	98,0	99,5	B
87	300,0	2,14	97,2	99,8	B

88	316,0	2,29	97,9	99,4	B
89	314,1	2,28	97,3	99,5	B
90	300,1	2,21	98,8	99,7	B
91	316,0	2,28	98,6	99,7	B
92	360,0	2,33	99,1	98,8	B
93	312,1	2,16	96,6	98,1	B
94	350,0	2,40	97,3	99,5	B
95	312,1	2,09	97,1	99,7	B
96	296,0	2,12	97,1	70,8	B
97	296,1	2,19	100	73,0	B
98	324,1	2,34	100	83,5	B
99	324,2	2,38	100	92,0	B
100	286,1	1,94	99,6	90,5	B
101	336,2	2,08	99,6	80,3	B
102	336,1	2,14	100	89,8	B
103	352,1	2,23	99,3	86,1	B
104	313,9	2,07	99,0	83,3	B
105	296,2	2,15	99,6	86,1	B
106	296,1	2,14	100	83,0	B
107	336,1	2,15	99,9	75,8	B
108	336,0	2,23	99,4	74,3	B
109	319,9	2,11	99,5	91,7	B
110	310,3	2,27	99,9	81,7	B
111	311,3	1,72	99,5	83,6	B
112	316,0	2,05	99,0	94,9	B
113	299,8	2,16	97,8	98,8	B
114	300,0	2,16	95,1	97,8	B
115	326,1	2,08	95,1	95,6	B
116	346,0	2,26	93,7	98,1	B
117	350,0	2,39	94,7	99,0	B
118	330,0	2,41	98,2	99,7	B
119	312,2	1,96	97,0	99,0	B
120	304,0	2,01	97,0	99,0	B
121	300,0	2,21	83,5	93,5	B
122	316,0	2,02	93,0	99,0	B
123	319,9	2,20	97,3	92,3	B

124	320,0	3,32	80,4	94,2	B
125	299,9	2,21	99,9	93,7	B
126	384,0	3,03	77,4	91,7	B
127	330,1	2,17	93,2	100	B
128	313,9	2,31	84,4	100	B
129	316,0	2,12	96,4	97,1	B

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

Cerebros enteros de ratas Wistar machos (125- 225 g), excluyendo el cerebelo, son homogeneizados en sacarosa 0,32 M suplementado con nialamid 1 mM con un homogenizador de vidrio/ teflón. El homogenado es centrifugado a 600 x g durante 10 min a 4°C. El granulado es descartado y el sobrenadante es centrifugado a 20.000 x g durante 55 min. El granulado final es homogeneizado (20 seg) en este tampón de ensayo (0,5 mg de tejido original/ pocillo). Los compuestos de ensayo (o tampón) y 10 nM [³H]-5-HT son agregados a placas de 96 pocillos y agitados brevemente. Composición de tampón de ensayo: 123 mM de NaCl, 4,82 mM de KCl, 0,973 mM de CaCl₂, 1,12 mM de MgSO₄, 12,66 mM de Na₂HPO₄, 2,97 mM de NaH₂PO₄, 0,162 mM de EDTA, 10 mM de glucosa y 1 mM de ácido ascórbico. El tampón es oxigenado con 95% O₂/5% CO₂ durante 10 min a 37 °C y el pH es ajustado 7,4. La incubación es iniciada mediante el agregado de tejido hasta un volumen de ensayo final de 0,2 mL. Después de 15 min de incubación con radioligando a 37°C, las muestras son filtradas directamente en filtros de fibra de vidrio Unifilter GF/C (empapados durante 1 hora en polietilenimina al 0,1%) bajo vacío y se lavó inmediatamente con tampón de ensayo de 3 x 0,2 ml. Se determina la captación no específica utilizando citalopram (concentración final de 10 uM). El citalopram es incluido como referencia en todos los experimentos como curva de dosis- respuesta.

Los compuestos preferidos de la presente invención exhiben una inhibición de la recaptación de serotonina por debajo de 200 nM (IC₅₀) en el ensayo antes mencionado. Más preferidos son los compuestos los cuales exhiben una inhibición por debajo de 100 nM y más preferentemente por debajo de 50 nM.

Unión de [^3H]Mesulergine a receptores 5-HT_{2C}.

Se cosecharon líneas celulares que expresan 10-20 pmol/mg de receptores 5-HT_{2C-VSV} humanos proteicos (Euroscreen) en tampón de Tris 50 mM pH 7,7 enfriado con hielo que contenía NaCl 125 mM y se almacenaron a -80°C . En el día del experimento, las células fueron rápidamente descongeladas y homogeneizadas en Tris 50 mM pH 7,7 utilizando Ultra-Thurax. Se incubaron alícuotas que consistían en 6-30 μg de proteína, [^3H]Mesulergine (1 nM) y sustancia de ensayo durante 30 min a 37°C . Se determinó la unión total utilizando tampón de ensayo (Tris 50 mM pH 7,7) y se definió la unión no específica en presencia de 5-HT 100 μM . Se separó [^3H]Mesulergine unida y libre mediante filtración a vacío en filtros GF/B (pre-empapados en PEI 0,1% durante $\frac{1}{2}$ hora) y se contó en un contador por centelleo.

Eficacia de los receptores 5-HT_{2C} según lo determinado mediante fluorometría.

Este ensayo se llevó a cabo según lo descrito por Porter y otros British Journal of Pharmacology 1999, 128, 13 con las modificaciones descritas más adelante. 2 días antes del experimento, células CHO que expresaban 10-20 pmol/mg de receptores 5-HT_{2C-VSV} humanos de proteína (Euroscreen) se colocaron en placas a una densidad suficiente para producir una capa monoconfluente en el día del experimento. Las células se cargaron con tinte (equipo Ca^{2+} de Molecular Devices, y de acuerdo con sus instrucciones) a 37°C en una incubadora de CO_2 5% a 95% de humedad. La intensidad del Lazer se fijó en un nivel adecuado para obtener valores basales de aproximadamente 8000 RFUs. La variación en la fluorescencia basal fue inferior al 10%. Los valores de EC_{50} fueron evaluados utilizando concentraciones en incremento de compuesto de ensayo cubriendo 3 decenas. Los valores de IC_{50} fueron evaluados desafiando la EC_{50} de 5-HT con concentraciones que cubren 3 decenas de sustancias de ensayo. Se calcularon los valores K_i utilizando la ecuación Cheng-Prusoff.

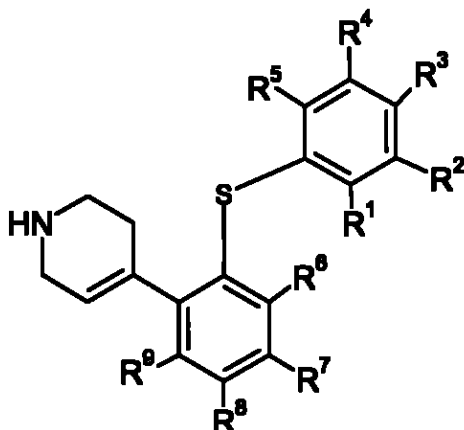
Mediciones de la captación de [^3H]noradrenalina en sinaptosomas corticales de rata.

Las cortezas frescas de ratas Wistar machos (125-225 g) son homogeneizadas en sacarosa 0,4M con un homogeneizador de vidrio/ teflón. El material homogenado es centrifugado a 600 x g durante 10 min a 4°C. El granulado es descartado y el sobrenadante es centrifugado a 20,000 x g durante 55 min. El granulado final es homogeneizado (20 seg.) en este tampón de ensayo (6 mg de tejido original/ mL = 4 mg/ pocillo). Los compuestos de ensayo (o tampón) y 10 nM [³H]-noradrenalina se agregan a placas de 96 pocillos profundas y se agitan brevemente. Composición del tampón de ensayo: NaCl 123 mM, KCl 4,82 mM, CaCl₂ 0,973 mM, MgSO₄ 1,12 mM, Na₂HPO₄ 12,66 mM, NaH₂PO₄ 2,97 mM, EDTA 0,162 mM, glucosa 10 mM y ácido ascórbico 1 mM. El tampón es oxigenado con 95% O₂/ 5% CO₂ durante 10 min a 37°C y el pH es ajustado 7,4. La incubación es iniciada agregando tejido hasta un volumen de ensayo final de 1 ml. Después de 15 min de incubación con radioligando a 37°C, las muestras se filtran directamente en filtros de fibra de vidrio Unifilter GF/C (empapados durante 1 hora en 0,1% polietilenimina) bajo vacío y se lavaron inmediatamente con 3 x 1 ml de tampón de ensayo. Se determina la captación no específica utilizando talsupram (concentración final de 10 uM). Se incluye duloxetine como referencia en todos los experimentos como curva de dosis- respuesta.

REIVINDICACIONES

Habiendo así especialmente descrito y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma cómo la misma ha de ser llevada a la práctica se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

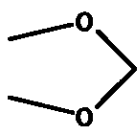
1. Un compuesto representado por la fórmula general I



en la cual

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , alqu(en/in)iloxi C_{1-6} , alqu(en/in)ilsulfanilo C_{1-6} , hidroxí, hidroxí- alqu(en/in)ilo C_{1-6} , halo- alqu(en/in)ilo C_{1-6} , halo- alqu(en/in)iloxi C_{1-6} , o NR^xR^y en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} -alqu(en/in)ilo- C_{1-6} , o NR^zR^w - alqu(en/in)ilo- C_{1-6} , en donde R^z y R^w se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo- C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo- C_{3-6} , o cicloalqu(en)ilo- C_{3-6} -alqu(en/in)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 el cual opcionalmente contiene un heteroátomo adicional; o

R^2 y R^3 juntos forman un heterociclo fusionado al anillo de fenilo seleccionado entre



; y R^1 , R^4 , R^5 son según lo definido anteriormente;

R^6 , R^7 , R^8 , R^9 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alqu(en/in)ilo- C_{1-8} , alqu(en/in)iloxi- C_{1-8} , alqu(en/in)ilsulfanilo- C_{1-8} , hidroxí, hidroxí-alqu(en/in)ilo- C_{1-8} , halo-alqu(en/in)ilo- C_{1-8} , halo-alqu(en/in)iloxi- C_{1-8} , o NR^xR^y en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo- C_{1-8} , cicloalqu(en)ilo- C_{3-8} , cicloalqu(en)ilo- C_{3-8} -alqu(en/in)ilo- C_{1-8} , o NR^zR^w -alqu(en/in)ilo- C_{1-8} , en donde R^z y R^w se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo C_{1-8} , cicloalqu(en)ilo C_{3-8} , o cicloalqu(en)ilo C_{3-8} -alqu(en/in)ilo C_{1-8} ; o R^x y R^y junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 3-7 miembros el cual opcionalmente contiene un heteroátomo adicional;

siempre que al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 sea diferente de hidrógeno; también siempre y cuando R^3 es metilo o metoxi, entonces al menos uno de R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 es diferente de hidrógeno;

o una sal del mismo.

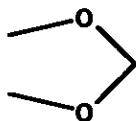
2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo C_{1-8} , alqu(en/in)iloxi C_{1-8} , alqu(en/in)ilsulfanilo C_{1-8} , halo- alqu(en/in)ilo C_{1-8} , o NR^xR^y en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo C_{1-8} , ciano- alqu(en/in)ilo C_{1-8} , cicloalqu(en)ilo C_{3-8} , cicloalqu(en)ilo C_{3-8} - alqu(en/in)ilo C_{1-8} , o NR^zR^w - alqu(en/in)ilo C_{1-8} , en donde R^z y R^w se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo C_{1-8} , cicloalqu(en)ilo C_{3-8} , o cicloalqu(en)ilo C_{3-8} - alqu(en/in)ilo C_{1-8} ; siempre y cuando si uno de R^x y R^y es NR^zR^w - alqu(en/in)ilo C_{1-8} , entonces el otro se selecciona entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo C_{1-8} , ciano- alqu(en/in)ilo C_{1-8} , cicloalqu(en)ilo C_{3-8} , o cicloalqu(en)ilo C_{3-8} - alqu(en/in)ilo C_{1-8} ; o R^x y R^y junto con el nitrógeno al cual están unidos forman un anillo de 3-7 miembros el cual opcionalmente contiene un heteroátomo adicional; típicamente, R^1 se selecciona entre hidrógeno, alquilo- C_{1-8} , halógeno, alquiloxi- C_{1-8} , o halo- alquilo- C_{1-8} ; más típicamente, R^1 se selecciona entre hidrógeno, alquilo C_{1-8} o halógeno.

3. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde R^2 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo- C_{1-8} , alqu(en/in)iloxi- C_{1-8} , alqu(en/in)ilsulfanilo- C_{1-8} , halo-alqu(en/in)ilo- C_{1-8} ; típicamente,

R^2 se selecciona entre hidrógeno, alcoxi- C_{1-6} , halógeno, alquilo- C_{1-6} , o halo-alquilo- C_{1-6} ; más típicamente, R^2 se selecciona entre hidrógeno, o alcoxi- C_{1-6} .

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde R^3 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo- C_{1-6} , alqu(en/in)iloxi- C_{1-6} , alqu(en/in)ilsulfanilo- C_{1-6} , halo-alqu(en/in)ilo- C_{1-6} ; típicamente, R^3 se selecciona entre hidrógeno, alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} , halógeno, alquilsulfanilo- C_{1-6} , halo-alquilo- C_{1-6} , o halo-alquiloxi- C_{1-6} ; más típicamente, R^3 se selecciona entre hidrógeno, alquilo- C_{1-6} , alcoxi- C_{1-6} , o halógeno.

5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, donde R^2 y R^3 juntos forman un heterociclo fusionado al anillo de fenilo seleccionado entre



6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde R^4 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo- C_{1-6} , alqu(en/in)iloxi- C_{1-6} , alqu(en/in)ilsulfanilo- C_{1-6} , halo-alqu(en/in)ilo- C_{1-6} ; típicamente, R^4 se selecciona entre hidrógeno, alcoxi- C_{1-6} , halógeno, alquilo- C_{1-6} , o halo-alquilo- C_{1-6} ; más típicamente, R^4 se selecciona entre hidrógeno, o alcoxi- C_{1-6} .

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6 donde R^5 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, ciano, alqu(en/in)ilo- C_{1-6} , alqu(en/in)iloxi- C_{1-6} , alqu(en/in)ilsulfanilo- C_{1-6} , halo-alqu(en/in)ilo- C_{1-6} , o NR^xR^y en donde R^x y R^y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , ciano-alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} , o NR^zR^w -alqu(en/in)ilo C_{1-6} , donde R^z y R^w se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} , o cicloalqu(en)ilo C_{3-6} -alqu(en/in)ilo C_{1-6} , siempre que si uno de R^x y R^y es NR^zR^w -alqu(en/in)ilo C_{1-6} entonces el otro se selecciona entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo- C_{1-6} , ciano-alqu(en/in)ilo- C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo- C_{3-6} , o cicloalqu(en)ilo- C_{3-6} -alqu(en/in)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 el cual opcionalmente contiene un heteroátomo adicional;

típicamente, R^5 se selecciona entre hidrógeno, alquilo- C_{1-6} , halógeno, alquilo- C_{1-6} , o halo-alquilo C_{1-6} ; más típicamente R^5 se selecciona entre hidrógeno, alquilo- C_{1-6} , o halógeno.

8. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7 donde R^6 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alqu(en/in)ilo- C_{1-6} , halo-alqu(en/in)ilo- C_{1-6} ; típicamente, R^6 se selecciona entre hidrógeno o halógeno.

9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8 en donde R^7 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alqu(en/in)ilo- C_{1-6} , halo-alqu(en/in)ilo- C_{1-6} ; típicamente, R^7 se selecciona entre hidrógeno o halógeno.

10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9 en donde R^8 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alqu(en/in)ilo- C_{1-6} , halo-alqu(en/in)ilo- C_{1-6} o NR^xR^y donde R^x y R^y se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo- C_{1-6} , ciano-alqu(en/in)ilo- C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo- C_{3-6} , cicloalqu(en)ilo- C_{3-6} -alqu(en/in)ilo- C_{1-6} , o NR^zR^w -alqu(en/in)ilo- C_{1-6} , donde R^z y R^w se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo- C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo- C_{3-6} , o cicloalqu(en)ilo- C_{3-6} -alqu(en/in)ilo- C_{1-6} , siempre y cuando si uno de R^x y R^y es NR^zR^w -alqu(en/in)ilo C_{1-6} , entonces el otro se selecciona entre hidrógeno, alqu(en/in)ilo C_{1-6} , ciano- alqu(en/in)ilo C_{1-6} , cicloalqu(en)ilo C_{3-6} , o cicloalqu(en)ilo C_{3-6} -alqu(en/in)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 el cual opcionalmente contiene un heteroátomo adicional; típicamente, R^8 se selecciona entre hidrógeno, alquilo- C_{1-6} , halógeno, halo-alquilo- C_{1-6} , o NR^xR^y en donde R^x es hidrógeno y R^y es alquilo- C_{1-6} ; más típicamente, R^8 se selecciona entre hidrógeno, alquilo- C_{1-6} , halógeno o halo-alquilo- C_{1-6} .

11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en donde R^9 se selecciona entre hidrógeno, halógeno, alqu(en/in)ilo- C_{1-6} , halo-alqu(en/in)ilo- C_{1-6} ; típicamente, R^9 se selecciona de hidrógeno.

12. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11 en donde el compuesto de fórmula I tiene 1-4 sustituyentes en el o los anillos de fenilo, seleccionados entre cualquiera de R^1 - R^9 , los cuales son diferentes de hidrógeno, y los sustituyentes restantes son hidrógeno.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, dicho compuesto se selecciona entre

- 4-[2-(4-Fluorfenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
- 4-[2-(4-Clorofenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
- 4-[2-(4-Metoxifenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
- 4-(5-Metil-2-p-tolilsulfanilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
- 4-[2-(4-Fluorfenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
- 4-[2-(4-Clorofenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
- 4-[2-(2,4-Dimetilfenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
- 4-[2-(4-Clorofenilsulfanil)-5-trifluometil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
- 4-[2-(4-Fluor-2-metilfenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
- 4-[2-(4-Clorofenilsulfanil)-4-fluor-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
- 4-[4-Fluor-2-(p-tolilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
- 4-[4-Fluor-2-(4-metoxifenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
- 4-[2-(2,4-Dimetilfenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
- 4-[2-(2,4-Dimetilfenilsulfanil)-5-trifluometil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
- 4-(2-p-Tolilsulfanil-5-trifluometilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
- 4-[2-(4-Fluor-2-metilfenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
- 4-[5-Bromo-2-(2,4-dimetilfenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
- 4-[2-(4-Clorofenilsulfanil)-5-fluor-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
- 4-[5-Fluor-2-(4-metoxifenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
- 4-[2-(2,4-Diclorofenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
- 4-[2-(4-Cloro-2-fluor-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
- 4-[2-(3-Metoxifenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
- 4-[3-Fluor-2-(4-metoxifenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
- 4-[2-(2-Clorofenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
- 4-[2-(2-Cloro-4-metoxifenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
- 4-[2-(2-Fluorfenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
- 4-[2-(2-Bromofenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
- 4-[2-(4-Bromofenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
- 4-(2-o-Tolilsulfanilfenil)-1,2,3,6-tetrahidropiridina,

4-[2-(4-Cloro-2-metilfenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidropiridina,
 4-[2-(4-Trifluormetil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2,3-Dicloro-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2,3-Dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(3,4-Dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2-Metoxi-5-metil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2-Cloro-4-fluor-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(4-Metoxi-2-metil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2-Fluor-4-metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2,4-Dimetil-fenilsulfanil)-5-fluor-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-(5-Fluor-2-fenilsulfanil-fenil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[5-Fluor-2-(4-fluor-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-(2-m-Tolilsulfanil-fenil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(4-Fluor-3-metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2-Bromo-4-fluor-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2-Cloro-4-fluor-fenilsulfanil)-5-fluor-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2,4-Dicloro-fenilsulfanil)-5-fluor-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(3-Cloro-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2-Metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2,4-Dicloro-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(4-Cloro-2-fluor-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(4-Cloro-2-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2-Fluor-4-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2,4-Difluor-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2-Cloro-4-fluor-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2-Bromo-4-fluor-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2-Bromo-4-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2-Bromo-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(4-Bromo-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-(5-Metil-2-o-tolilsulfanil-fenil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(4-Metoxi-2-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,

4-[2-(2-Fluor-4-metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(3,4-Dicloro-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2-Cloro-4-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2-Fluor-4-metil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(3,4-Dicloro-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(4-Bromo-2-fluor-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(4-Bromo-2-metil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2,4-Difluor-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2-Bromo-4-metil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(4-Cloro-2-metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[5-Fluor-2-(2-fluor-4-metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2-Cloro-4-metoxi-fenilsulfanil)-5-fluor-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[5-Fluor-2-(2-fluor-4-metil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2-Cloro-4-metil-fenilsulfanil)-5-fluor-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(4-Cloro-2-fluor-fenilsulfanil)-5-fluor-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[5-Fluor-2-(4-metoxi-2-metil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2,3-Dimetil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[5-Metil-2-(3-metil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2-Fluor-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2-Cloro-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(3,4-Dimetil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(4-Cloro-2-metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2,3-Difluor-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2-Cloro-4-metil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2,3-Difluor-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(3-Cloro-2-fluor-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(3-Fluor-2-metil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(3-Cloro-2-metil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(3-Fluor-2-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(3-Fluor-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(3-Cloro-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,

4-[2-(3-Bromo-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(3-Metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[5-Metil-2-(3-trifluormetil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2-Metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2-Etil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(4-Etil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2-ter-Butil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(4-ter-Butil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(3-Fluor-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2-Trifluormetil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(3-Trifluormetil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(4-Trifluormetoxi-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(4-Metilsulfanil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(3,5-Dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2,5-Dimetil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2,5-Dicloro-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(3,5-Dicloro-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(3-Cloro-4-fluor-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2,4,6-Trimetil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[5-Metilamino-2-(4-metil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[5-Fluor-2-(2-metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-(5-Fluor-2-o-tolilsulfanil-fenil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-(5-Fluor-2-p-tolilsulfanil-fenil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(Benzo[1,3]dioxol-5-ilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2-Cloro-4-metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2,3-Dicloro-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(3-Cloro-2-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(Benzo[1,3]dioxol-5-ilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[5-Fluor-2-(3-fluor-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-(5-Fluor-2-m-tolilsulfanil-fenil)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[5-Fluor-2-(3-metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,

4-[2-(3-Cloro-fenilsulfanil)-5-fluor-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(2-Cloro-fenilsulfanil)-5-fluor-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[4-Fluor-2-(4-metil-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(4-Bromo-2-fluor-fenilsulfanil)-5-fluor-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(4-Fluor-3-metoxi-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[2-(3-Fluor-4-metil-fenilsulfanil)-5-metil-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 4-[5-Fluor-2-(4-metoxi-fenilsulfanil)-fenil]-1,2,3,6-tetrahidro-piridina,
 o su sal farmacéuticamente aceptable.

14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13 o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable y al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

15. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable para la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno afectivo, tal como la depresión, trastornos de ansiedad incluyendo trastorno de ansiedad general, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés post-traumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, ataques de pánico, fobias específicas, fobia social y agorafobia.

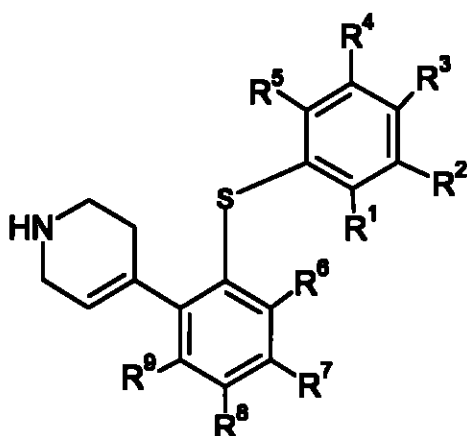
16. Un método para el tratamiento de un trastorno afectivo, tal como la depresión, trastornos de ansiedad incluyendo trastorno de ansiedad general, trastorno de ansiedad social, trastorno de estrés post-traumático, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, ataques de pánico, fobias específicas, fobia social y agorafobia en un cuerpo de animal viviente, incluyendo un humano, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectivo de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 – 13 o su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para su utilización como un medicamento.

p: H. LUNDBECK A/S

Resumen

La invención provee compuestos representados por la fórmula general I



I

en donde los sustituyentes son definidos en la solicitud. Los compuestos son útiles en el tratamiento de un trastorno afectivo, incluyendo depresión, trastornos de ansiedad incluyendo trastorno de ansiedad general y trastorno de pánico y trastorno obsesivo compulsivo.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DK2004/000243

130

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D211/70 C07D405/12 A61K31/4409 A61P25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/49678 A (KROG JENSEN CHRISTIAN ; ROTTLAENDER MARIO (DK); ANDERSEN KIM (DK); MIK) 12 July 2001 (2001-07-12) claims	1,14-16
P,X	WO 03/029232 A (BANG-ANDERSEN BENNY ; PUESCHL ASK (DK); ANDERSEN KIM (DK); RUHLAND THO) 10 April 2003 (2003-04-10) provisos: 4-'2-(4-methylphenylsulfanyl)phenyl!-3,6-d ihydro-2H-pyridine and 4-'2-(4-methoxyphenylsulfanyl)phenyl!-3,6- dihydro-2H-pyridine page 28, line 7 - line 8	1-17

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in certified with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 July 2004

Date of mailing of the international search report

28/07/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 6818 Patenthaus 2
NL - 2000 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 840-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 840-8016

Authorized officer

Diederer, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DK2004/000243

131

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claim 16 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

T/DK2004/000243

132

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0149678	A	12-07-2001	AT 261959 T 15-04-2004
			AU 2152101 A 16-07-2001
			AU 2351701 A 16-07-2001
			BG 106930 A 30-04-2003
			BR 0016952 A 08-10-2002
			CA 2395705 A1 12-07-2001
			CN 1437597 T 20-08-2003
			CZ 20022319 A3 16-10-2002
			DE 60009155 D1 22-04-2004
			WO 0149678 A1 12-07-2001
			WO 0149681 A1 12-07-2001
			EP 1246816 A1 09-10-2002
			EP 1246819 A1 09-10-2002
			HU 0203722 A2 28-03-2003
			JP 2003519224 T 17-06-2003
			JP 2003519227 T 17-06-2003
			NO 20023146 A 28-06-2002
			NZ 519647 A 27-02-2004
			PL 355539 A1 04-05-2004
			SK 9442002 A3 06-11-2002
			TR 200201683 T2 23-12-2002
			US 2003125320 A1 03-07-2003
			US 2003040639 A1 27-02-2003
			ZA 200204814 A 17-06-2003
WO 03029232	A	10-04-2003	CA 2462110 A1 10-04-2003
			WO 03029232 A1 10-04-2003
			EP 1436271 A1 14-07-2004

Extracto publicación
Folio 133



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Desarrollo de Software y Servicios

133

Expediente No		0311852	No de Folio
Item		No de unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMANO CARTA	2	
9	SOBRE BLANCO TAMANO OFICIO		
10	OTROS:		
Observaciones: Arce King			

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05111852 00000000 Folios: 135
Fecha (MM): 2005-11-02 17:41:40
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENCIA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

135
134

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 83.440
FECHA : NOVIEMBRE 1 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	27496707	01/11/2005	44,080,880.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SOM: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 03003 - 841 034-3

135
136

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05111852 00000000 Folios: 135
Fecha (MM): 2005-11-02 17:41:40
Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACT 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION <i>PT</i> MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha: