

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 819 833**

51 Int. Cl.:

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/4402 (2006.01)

C07D 213/65 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.03.2016** **PCT/US2016/023198**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.09.2016** **WO16154027**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.03.2016** **E 16769428 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2020** **EP 3270920**

54 Título: **Compuestos orgánicos**

30 Prioridad:

20.03.2015 US 201562135915 P

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

19.04.2021

73 Titular/es:

INTRA-CELLULAR THERAPIES, INC. (100.0%)
430 East 29th Street, Suite 900
New York, NY 10016, US

72 Inventor/es:

LI, PENG;
ZHAO, JUN y
WENNOGLE, LAWRENCE P.

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 819 833 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos orgánicos

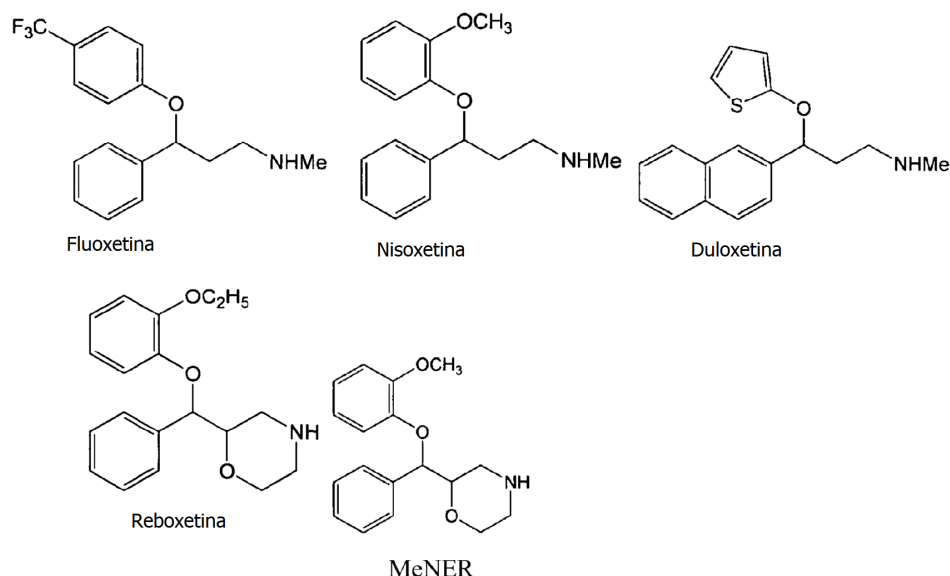
Campo de la invención

- La presente invención se refiere a derivados novedosos de 3-fenil-3-piridin-3-oxi propano-1-amina, a sus composiciones farmacéuticas y a métodos de uso. Además, la presente invención se refiere a métodos terapéuticos que penetran la barrera hematoencefálica y regulan los transportadores de norepinefrina y serotonina ("NET/SERT"). Por consiguiente, los compuestos y las composiciones de la presente invención son útiles en el tratamiento de la depresión, síntomas vasomotores, por ejemplo, sofocos y otras enfermedades o afecciones mediadas por los transportadores de norepinefrina ("NET") y/o los transportadores de serotonina ("SERT"). La invención también se refiere a compuestos trazadores de NET/SERT.

Antecedentes de la invención

- Sin pretender quedar limitado por teoría alguna, se cree que el transportador de norepinefrina (NET), una proteína de 12 dominios que atraviesan la membrana, localizada presinápticamente en los terminales nerviosos noradrenérgicos, desempeña una función crítica en la regulación de la concentración de norepinefrina ("NE") sináptica mediante la recaptación de NE (R.D. Blakely et al., *J. Exp. Biol.*, 196: 263-281 (1994); T. Pacholczyk et al., *Nature*, 350: 350-354 (1994); y S.G. Amara et al., *Annu. Rev. Neurosci.*, 16: 73-93 (1993)). El NET es crítico para la eliminación de NE del espacio extracelular (J. Axelrod et al., *Prog. Brain Res.*, 31: 21-32 (1969); H. Bonisch et al., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 733: 193-202 (1994)) y es una diana para las acciones de fármacos antidepresivos (J.C. Nelson, *Psychiatry*, 46: 1301-1308 (1999) y H.J. Moller, *J. Clin. Psychiatry*, 61 (Sup. 6): 24-27 (2000)).
- Muchos fármacos antidepresivos actúan uniéndose a transportadores de serotonina ("SERT") y/o a NET para aumentar los niveles de serotonina y norepinefrina en las sinapsis neuronales. Aunque la función de los SERT en la depresión se ha explorado desde hace mucho, recientemente se ha propuesto que el sistema de la NE es importante en el tratamiento de la depresión. En el pasado, los compuestos antidepresivos tricíclicos ("TCA") y los inhibidores de la monoamina oxidasa ("MAOI") representaban los tratamientos principales para esta enfermedad. Tales fármacos tienen la desventaja de su baja selectividad y la interacción con muchos otros tipos de receptores provocando efectos secundarios indeseados (A.J. Frazer, *J. Clin. Psychiatry*, 58(SUEPJL):9-25(1997)).

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



30

- Algunos de estos compuestos son bastante eficaces en ciertas poblaciones de pacientes. Sin embargo, su uso está limitado frecuentemente por los efectos secundarios, en particular aquellos que se piensa están mediados por sus propiedades anticolinérgicas (R. Valentino et al., *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 697: 171-187 (1993); R. Mongeau et al., *Brain Res. Rev.*, 23: 145-195 (1997)). La simple ausencia de incremento o disminución de la actividad neuronal es probablemente la causa primaria de la depresión. Puede ser que una compleja regulación anómala del sistema Locus cerúleo-Norepinefrina pueda jugar un papel importante en la depresión (K.J. Ressler et al., *Biol. Psychiatry*, 46: 1219-1233 (1999)). Diferentes estudios tuvieron diferencias significativas en los metabolitos de NE y en cambios en las poblaciones receptoras (D. Charney, *J. Clin. Psychiatry*, 59: 11-14 (1998); B. Leonard, *J. Psychopharmacol.*, 11: s39-

s47 (1997); A. Schatzberg et al., "Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress", pág. 911-920 (1995)).

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

- La disponibilidad de nuevas herramientas de adquisición de imágenes tales como radioligandos selectivos para la Tomografía de Emisión de Positrones ("PET") selectiva y/o la Tomografía Computadorizada de Emisión Monofotónica ("SPECT") para mapear sistemas transportadores específicos ha proporcionado un avance significativo en el entendimiento del campo de la depresión, e igualmente, serán útiles en el entendimiento de otros trastornos mediados por NET/SERT tales como disforia, ansiedad, trastornos del sueño, trastornos de la motilidad gástrica, disfunción sexual, traumatismo cerebral, pérdida de memoria, trastornos del apetito, bulimia, obesidad, abuso de sustancias, alcoholismo, adicción al tabaco, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, síndrome premenstrual, migraña, trastornos bipolares, dolor neuropático (por ejemplo, dolor crónico, por ejemplo, fibromialgia), trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), enfermedad de Alzheimer y síntomas vasomotores, por ejemplo, sofocos, especialmente ansiedad y depresión. La PET y la SPECT hacen posible el estudio directo y la cuantificación de los sistemas neurotransmisores en el cerebro humano y el mejor entendimiento de las enfermedades psiquiátricas. Estos radiotrazadores específicos de diana facilitan el desarrollo de agentes terapéuticos para la enfermedad depresiva, optimizan la dosificación terapéutica y monitorizan la eficiencia del tratamiento. A pesar del reconocimiento de la alta importancia del NET como un sitio de acción de muchos fármacos antidepresivos antiguos (por ejemplo desipramina) y novedosos (por ejemplo reboxetina) en el cerebro y aunque el NET se ha reconocido desde hace tiempo en relación con la fisiopatología y el tratamiento de ADHD, abuso de sustancias y depresión, ha habido relativamente pocos intentos de desarrollar radiotrazadores para la formación de imágenes de NET *in vivo* en el sistema nervioso central ("SNC"), bien por PET o bien por SPECT (Wilson et al., *Nuclear Medicine and Biology*, 30: 85-92 (2003)).

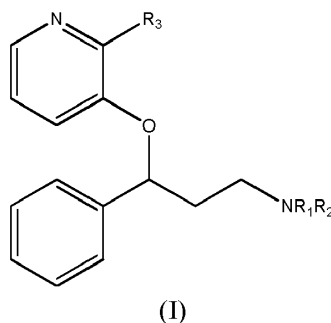
- Hake et al., *Nucl. Med. Biol.*, 16: 771-574 (1989) informaron de la síntesis de [^{11}C]nisoxetina como un ligando de PET que únicamente demostró una unión específica modesta en ratones. Kung et al., *Eur. J. Nucl. Med. Molecular Imaging*, 26: 844-853 (1999) sintetizaron un derivado yodado de tomoxetina que mostró un bajo grado de unión saturable *in vivo* en cerebro de la rata y una captación muy alta en el pulmón. Chumpradit et al., *J. Med. Chem.*, 35: 4492-4497 (1992) y Koch et al., *Neuropsychopharmacology* 27: 949-959 (2002) demostraron *in vitro* que derivados (R) de la fluoxetina tenían mayor afinidad por los sitios de captación de NE que los derivados (S) correspondientes. Stolin et al., *Chirality*, 7: 285-289 (1995) mostraron que el enantiómero (S,S) de la reboxetina es más potente que su enantiómero (R,R) (Cl_{50} 3,6 nM y 85 nM, respectivamente) inhibiendo la captación de NE en sinaptosomas hipotalámicos de la rata. Ding et al., *Synapse* 50: 345-352 (2003) informaron de una evaluación de enantiómeros individuales del análogo metilo de reboxetina [^{11}C]MRB como radioligandos de estudios de formación de imágenes PET de sistemas NET en babuinos, tanto en cerebro como en órganos periféricos. Sin embargo, los resultados no fueron óptimos debido a la unión no específica *in vivo*. El trazador MRB también mostró una inesperada alta captación en el estriado, una región que contiene bajos niveles de NET y se sospecha alguna unión a sitios distintos de NET. Van Dort et al., *Nuclear Medicine and Biology*, 24: 707-711 (1997) ha informado de la radiosíntesis de [^{11}C]desipramina pero no se han publicado todavía datos *in vivo*. El documento US 2010/173951 también describe compuestos útiles para tratar una enfermedad o trastorno mediado por NET/SERT.

Sigue existiendo una necesidad de un ligando NET/SERT con carácter lipófilo moderado y alta afinidad de unión.

- Aunque la afinidad de la nisoxetina por el NET es alta, su carácter lipófilo es también indeseable alto a $\log P > 3,5$.

Compendio de la invención

En el primer aspecto, la descripción proporciona un compuesto de fórmula (I):



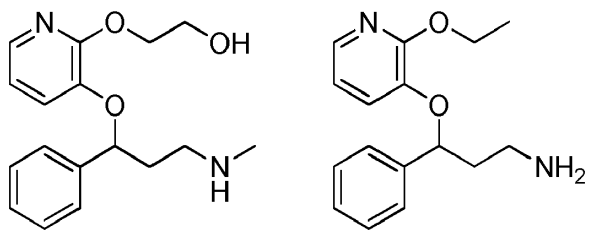
en forma libre o de sal, donde:

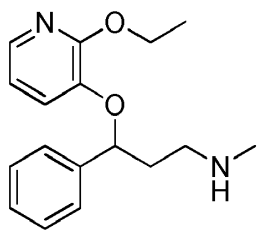
R₁ y R₂ son independientemente H o alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo o etilo); y

R₃ es O-alquilo C₂₋₄ (por ejemplo, etoxi) opcionalmente sustituido con hidroxilo.

En otra forma de realización del primer aspecto, los compuestos de la presente descripción son como sigue:

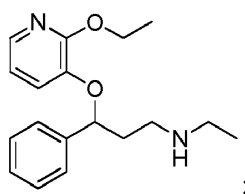
- 1.1. Fórmula (I), donde R₁ y R₂ son independientemente H o alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo o etilo);
- 5 1.2. Fórmula (I) o 1.1, donde R₁ es hidrógeno y R₂ es alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo o etilo);
- 1.3. Fórmula (I), 1.1 o 1.2, donde R₁ es hidrógeno y R₂ es etilo;
- 1.4. Fórmula (I), 1.1 o 1.2, donde R₁ es hidrógeno y R₂ es metilo;
- 1.5. Fórmula (I) o 1.1, donde R₁ y R₂ son ambos hidrógeno;
- 1.6. Fórmula (I) o cualquiera de 1.1-1.5, donde R₃ es -O-alquilo C₂₋₄ (por ejemplo, etoxi);
- 10 1.7. Fórmula (I) o cualquiera de 1.1-1.5, donde R₃ es etoxi;
- 1.8. Fórmula (I) o cualquiera de 1.1-1.5, donde R₃ es hidroxilo etoxi;
- 1.9. Fórmula (I) o cualquiera de 1.1-1.5, donde R₃ es 2-hidroxilo etoxi;
- 1.10. Fórmula (I) o cualquiera de 1.1-1.5, donde R₃ es 2-hidroxilo etoxi, R₁ es hidrógeno y R₂ es metilo;
- 1.11. Fórmula (I) o cualquiera de 1.1-1.5, donde R₃ es etoxi, y R₁ y R₂ son ambos hidrógeno;
- 15 1.12. Fórmula (I) o cualquier 1.1-1.11, donde el carbono quiral que porta el grupo oxo (-O-) tiene una configuración absoluta (R);
- 1.13. Fórmula (I) o cualquier 1.1-1.11, donde el carbono quiral que porta el grupo oxo (-O-) tiene una configuración absoluta (S);
- 20 1.14. Fórmula (I) o cualquier 1.1-1.11, donde dicho compuesto está enantioméricamente enriquecido con un enantiómero (por ejemplo, donde la configuración absoluta del carbono quiral que porta el grupo oxo (-O-) es predominantemente (R) o predominantemente (S)), por ejemplo, un compuesto que tiene más de un 60% de exceso enantiomérico (ee), preferiblemente más de un 75% de ee, más preferiblemente, más de un 85% de ee, aún más preferiblemente, más de un 95% de ee, lo más preferiblemente más de un 98% de ee de un enantiómero;
- 25 1.15. Fórmula (I) o cualquier 1.1-1.11, donde dicho compuesto está enantioméricamente enriquecido con el enantiómero (R), por ejemplo, un compuesto que tiene más de un 60% de ee, más preferiblemente más de un 75% de ee, aún más preferiblemente más de un 85% de ee, aún más preferiblemente, más de un 95% de ee, lo más preferiblemente más de un 98% de ee del enantiómero (R);
- 30 1.16. Fórmula (I) o cualquier 1.1-1.11, donde dicho compuesto está enantioméricamente enriquecido con el enantiómero (S), por ejemplo, un compuesto que tiene más de un 60% de ee, más preferiblemente más de un 75% ee, aún más preferiblemente más de un 85% ee, aún más preferiblemente, más de un 95% ee, lo más preferiblemente más de un 98% ee del enantiómero (S);
- 1.17. Fórmula (I) o cualquier 1.1-1.16, donde dicho compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:



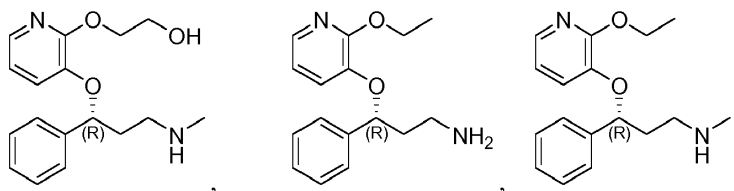


Ejemplo 3

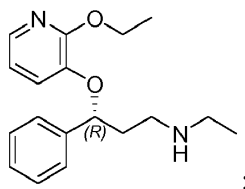
y



- 5 1.18 Fórmula (I) o cualquier 1.1-1.16, donde dicho compuesto está seleccionado del grupo que consiste en:



y



- 10 1.19. Cualquiera de las fórmulas precedentes donde dichos compuestos tienen una K_1 de menos de 10,00 OnM, preferiblemente menos de 2,00 OnM, aún más preferiblemente menos de 10 OnM, y, lo más preferiblemente menos de 15 nM como se describe.

Los autores de la invención han encontrado que compuestos definidos en la presente descripción pueden penetrar la barrera hematoencefálica y regular NET y/o SERT. Por consiguiente, los compuestos de la presente descripción son útiles en el tratamiento de afecciones mediadas por NET/SERT, por ejemplo, enfermedades o afecciones

15 caracterizadas por una regulación disfuncional de NET/SERT, por ejemplo, disforia, depresión (incluyendo trastorno depresivo mayor, distimia, trastorno de adaptación con estado de ánimo deprimido y depresión asociada con trastorno bipolar), ansiedad, trastornos del sueño, trastornos de la motilidad gástrica, disfunción sexual, traumatismo cerebral, pérdida de memoria, trastornos del apetito, bulimia, obesidad, abuso de sustancias, alcoholismo, adicción al tabaco, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, síndrome premenstrual, migraña, trastornos bipolares, dolor

20 neurológico (por ejemplo, dolor crónico, por ejemplo, fibromialgia), trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), y síntomas menopáusicos y andropáusicos inducidos de forma natural, quirúrgica o médica tales como síntomas vasomotores, por ejemplo, sofocos. En una forma de realización preferida, la afección mediada por NET/SERT es ansiedad, depresión o síntomas vasomotores.

Por tanto, los compuestos de la presente descripción son útiles en el tratamiento, control y gestión de enfermedades

25 caracterizadas por la disfunción o regulación alterada de NET/SERT, especialmente en el cerebro como se describe en el presente documento. Así, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de las fórmulas 1.1-1.2, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, como se ha definido en el presente documento antes para su uso como un medicamento. En otro aspecto de la presente descripción, se proporciona un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de las fórmulas 1.1-1.2, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable del

30 mismo, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo de un ser humano o animal mediante tratamiento terapéutico, por ejemplo, para su uso en un método de tratamiento, control y/o gestión de enfermedades caracterizadas por disfunción o regulación anómala de NET/SERT, especialmente en el cerebro como se describe en el presente documento.

Por tanto, en un segundo aspecto, la descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de las fórmulas 1.1-1.2, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, como se ha definido en el presente documento antes, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 En el tercer aspecto, se proporciona un método para producir un efecto regulador sobre NET en un animal de sangre caliente, tal como un ser humano, que necesite tal regulación de NET/SERT que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de las fórmulas 1.1-1.2, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- En el cuarto aspecto, la descripción proporciona un método de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por NET y/o SERT, por ejemplo, una enfermedad o afección caracterizada por regulación disfuncional de NET/SERT, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de las fórmulas 1.1-1.2, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, a un paciente que lo necesita. En una forma de realización particular, la descripción proporciona un método de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por NET y/o SERT como se describe en el presente documento, donde dicha enfermedad o afección está seleccionada de: disforia, depresión (incluyendo trastorno depresivo mayor, distimia, trastorno de adaptación con estado de ánimo deprimido y depresión asociada con trastorno bipolar), ansiedad, trastornos del sueño, trastornos de la motilidad gástrica, disfunción sexual, traumatismo cerebral, pérdida de memoria, trastornos del apetito, bulimia, obesidad, abuso de sustancias, alcoholismo, adicción al tabaco, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, síndrome premenstrual, migraña, trastornos bipolares, dolor neuropático (por ejemplo, dolor crónico, por ejemplo, fibromialgia), trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), y síntomas menopáusicos y andropáusicos inducidos de forma natural, quirúrgica o médica tales como síntomas vasomotores, por ejemplo, sofocos. En otra forma de realización particular, la descripción proporciona un método de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por NET y/o SERT como se describe en el presente documento, donde dicha enfermedad o afección es ansiedad o depresión. Aún en otra forma de realización particular, la descripción proporciona un método de tratamiento de una enfermedad o afección mediada por NET y/o SERT como se describe en el presente documento, donde dicha enfermedad o afección son síntomas vasomotores, por ejemplo, sofocos. Por ejemplo, la descripción proporciona un método para tratar, aliviar, prevenir o controlar síntomas vasomotores, por ejemplo, sofocos, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de las fórmulas 1.1-1.2, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable como se define antes en el presente documento, y opcionalmente en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- Recientemente, se han asociado los inhibidores de la recaptación de NET con la enfermedad de Alzheimer (EA). Los datos *post mortem* indican que lesiones tau en el Locus Cerúleo (LC), la fuente primaria de norepinefrina (NE) subcortical, pueden ser la primera patología identificable de la EA. Datos recientes de investigación básica en modelos animales de EA indican que la pérdida de NE provoca una afección proinflamatoria neurotóxica, reduce el aclaramiento A β y tiene un impacto negativo sobre aspectos claves de la cognición - recuerdos de la EA. Además, también existe evidencia que asocia una deficiencia de NE con la neuroinflamación en la EA. Promover respuestas proinflamatorias, suprimir respuestas antiinflamatorias e impartir degradación y aclaramiento de A β , degeneración del LC y pérdida de NE pueden considerarse una triple amenaza a la patogénesis de la EA. La restauración de NE revierte estos efectos y ralentiza la neurodegeneración en modelos animales, elevando la posibilidad de que tratamientos que aumenten la transmisión de NE puedan tener el potencial de retrasar o revertir la patología relacionada con la EA. Por tanto, los compuestos de la presente descripción son útiles para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

- En otra forma de realización, la descripción proporciona un método para tratar, aliviar, prevenir o controlar síntomas vasomotores que comprende (a) administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de las fórmulas 1.1-1.2, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, como se describe antes en el presente documento, y (b) administrar adicionalmente de forma secuencial o simultánea, al menos otro antagonista de receptor adrenérgico α_2 .

- De acuerdo con el quinto aspecto de la descripción, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de las fórmulas 1.1-1.2, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe antes en el presente documento en la fabricación de un medicamento para su uso en la regulación de NET/SERT en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

- De acuerdo con el sexto aspecto de la descripción, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de las fórmulas 1.1-1.2, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe antes en el presente documento en la fabricación de un medicamento para su uso en la producción de un regulador de NET/SERT a través de la barrera hematoencefálica en un animal de sangre caliente tal como un ser humano.

- De acuerdo con el séptimo aspecto de la descripción, se proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de las fórmulas 1.1-1.2, en forma libre o de sal, como se define antes en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de afecciones mediadas por NET/SERT, por ejemplo, una enfermedad o afección caracterizada por regulación disfuncional de NET/SERT, por ejemplo, disforia,

depresión (incluyendo trastorno depresivo mayor, distimia, trastorno de adaptación con estado de ánimo deprimido y depresión asociada con trastorno bipolar), ansiedad, trastornos del sueño, trastornos de la motilidad gástrica, disfunción sexual, traumatismo cerebral, pérdida de memoria, trastornos del apetito, bulimia, obesidad, abuso de sustancias, alcoholismo, adicción al tabaco, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, síndrome premenstrual, migraña, trastornos bipolares, dolor neuropático (por ejemplo, dolor crónico, por ejemplo, fibromialgia), trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), enfermedad de Alzheimer y síntomas menopáusicos y andropáusicos inducidos de forma natural, quirúrgica o médica tales como síntomas vasomotores, por ejemplo, sofocos. En una forma de realización preferida, la descripción proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de las fórmulas 1.1-1.2, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de ansiedad o depresión. En otra forma de realización preferida, la descripción proporciona el uso de un compuesto de la fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de las fórmulas 1.1-1.2, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquier enfermedad o afección caracterizada por síntomas menopáusicos y andropáusicos inducidos de forma natural, quirúrgica o médica tales como síntomas vasomotores, por ejemplo, sofocos.

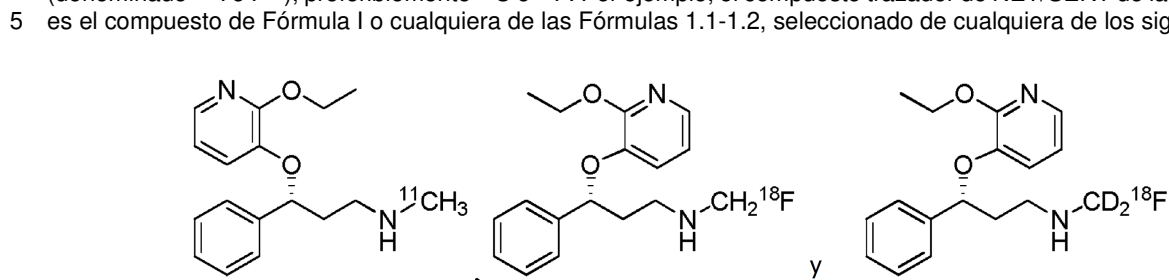
En el octavo aspecto de la descripción, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de las fórmulas 1.1-1.2, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, como se define antes en el presente documento, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento, control y gestión de enfermedades caracterizadas por regulación anómala de NET/SERT. En una forma de realización particular, la descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de las fórmulas 1.1-1.2, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mezclado con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento, control y gestión de enfermedades caracterizadas por regulación anómala de NET/SERT en el cerebro.

En otro aspecto de la descripción, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de las fórmulas 1.1-1.2, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define antes en el presente documento, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de afecciones mediadas por NET/SERT, por ejemplo, una enfermedad o afección caracterizada por regulación disfuncional de NET/SERT, por ejemplo, disforia, depresión (incluyendo trastorno depresivo mayor, distimia, trastorno de adaptación con estado de ánimo deprimido y depresión asociada con trastorno bipolar), ansiedad, trastornos del sueño, trastornos de la motilidad gástrica, disfunción sexual, traumatismo cerebral, pérdida de memoria, trastornos del apetito, bulimia, obesidad, abuso de sustancias, alcoholismo, adicción al tabaco, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, síndrome premenstrual, migraña, trastornos bipolares, dolor neuropático (por ejemplo, dolor crónico, por ejemplo, fibromialgia), trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), enfermedad de Alzheimer y síntomas menopáusicos y andropáusicos inducidos de forma natural, quirúrgica o médica tales como síntomas vasomotores, por ejemplo, sofocos, especialmente ansiedad, y depresión y síntomas vasomotores, por ejemplo, sofocos.

En otro aspecto de la descripción, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de las fórmulas 1.1-1.2, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define antes en el presente documento, para su uso en el tratamiento de afecciones mediadas por NET/SERT, por ejemplo, una enfermedad o afección caracterizada por regulación disfuncional de NET/SERT, por ejemplo, disforia, depresión (incluyendo trastorno depresivo mayor, distimia, trastorno de adaptación con estado de ánimo deprimido y depresión asociada con trastorno bipolar), ansiedad, trastornos del sueño, trastornos de la motilidad gástrica, disfunción sexual, traumatismo cerebral, pérdida de memoria, trastornos del apetito, bulimia, obesidad, abuso de sustancias, alcoholismo, adicción al tabaco, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, síndrome premenstrual, migraña, trastornos bipolares, dolor neuropático (por ejemplo, dolor crónico, por ejemplo, fibromialgia), trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), enfermedad de Alzheimer y síntomas menopáusicos y andropáusicos inducidos de forma natural, quirúrgica o médica tales como síntomas vasomotores, por ejemplo, sofocos, especialmente ansiedad, y depresión y síntomas vasomotores, por ejemplo, sofocos.

Además de su uso en medicina terapéutica, los compuestos de fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de las fórmulas 1.1-1.2, en formas libre o de sal farmacéuticamente aceptable también son útiles como herramientas farmacológicas en el desarrollo y normalización de sistemas de prueba *in vitro* o *in vivo* para la evaluación de los efectos de la regulación de NET y/o SERT, especialmente en el cerebro, como parte de la búsqueda de nuevos agentes terapéuticos. Por tanto, en el noveno aspecto, la descripción proporciona compuestos trazadores de NET/SERT útiles para diagnóstico por imagen basada en radiación gamma. Dos técnicas de imagen basadas en radiación gamma usadas habitualmente son la Tomografía de Emisión de Positrones (denominada PET) y la Tomografía Computadorizada de Emisión Monofotónica (denominada SPECT). Por tanto, los compuestos trazadores de la presente descripción comprenden (i) un inhibidor de NET/SERT de la presente descripción como se describe antes en el presente documento, por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.2, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable; y (ii) un radionúclido unido químicamente a dicho inhibidor de NET/SERT. Ejemplos de isótopos útiles en el diagnóstico por imagen basados en radiación gamma incluyen Carbono-11 (denominado ^{11}C o C^{11}), Flúor-18 (denominado ^{18}F o F^{18}), Tecnecio-99m (denominado $^{99\text{m}}\text{Tc}$ o $\text{Tc}^{99\text{m}}$), Indio-111 (denominado ^{111}In o In^{111}) y Yodo-123 (denominado ^{123}I o I^{123}).

Por tanto, en una forma de realización adicional del noveno aspecto, el radionúclido del compuesto trazador de NET/SERT de la presente descripción está seleccionado de Carbono-11 (denominado ^{11}C o C^{11}), Flúor-18 (denominado ^{18}F o F^{18}), Tecnecio-99m (denominado $^{99\text{m}}\text{Tc}$ o $\text{Tc}^{99\text{m}}$), Indio-111 (denominado ^{111}In o In^{111}) y Yodo-123 (denominado ^{123}I o I^{123}), preferiblemente ^{11}C o ^{18}F . Por ejemplo, el compuesto trazador de NET/SERT de la descripción



en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.

Descripción detallada de la descripción

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

- 10 "NE" se refiere a norepinefrina.
 "NET" se refiere a transportador(es) de norepinefrina.
 "SERT" se refiere a transportador(es) de serotonina.
 "NET/SERT" se refiere a transportador(es) de norepinefrina y/o serotonina.
 "NRI/SRI" se refiere a inhibidor(es) de la recaptación de norepinefrina/serotonina.
- 15 "TCA" se refiere a antidepresivo(s) tricíclico(s).
 "MAOI" se refiere a inhibidor(es) de la monoamino oxidasa.
 "SSRI" se refiere a inhibidor(es) selectivos de la recaptación de serotonina.
 "5-HT" se refiere a serotonina.
 "VMS" se refiere síntomas vasomotores.
- 20 "PET" se refiere a Tomografía de Emisión de Positrones.
 "SPECT" se refiere a Tomografía Computadorizada de Emisión de Fotón.
 "ee" se refiere a exceso enantiomérico.

El término "alquilo" incluye tanto grupos alquilo de cadena lineal como ramificada. Referencias a grupos alquilo individuales tales como "propilo" son específicos únicamente para la versión de cadena lineal y referencias a grupos alquilo de cadena ramificada individuales tales como "isopropilo" son específicos únicamente para la versión de cadena ramificada. Por ejemplo, "alquilo C_{1-4} " incluye alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-3} , propilo, isopropilo e isobutilo. El término "n-alquilo C_{2-4} " está destinado únicamente a alquilo de cadena lineal, por ejemplo, n-propilo o n-butilo.

Cuando se elijan sustituyentes opcionales de, por ejemplo, sustituyentes "1-5 independientes" de un listado de sustituyentes, se entenderá que esta definición incluye todos los sustituyentes que son elegidos de uno de los grupos especificados o los sustituyentes que son elegidos de dos o más de los grupos especificados en la lista. Cuando se nombra un sustituyentes usando el nombre de la molécula (principal), se sobreentiende que el sustituyente es el radical de dicha molécula principal.

Una sal de un compuesto de la descripción es, por ejemplo, una sal de adición de ácido de un compuesto de la descripción que es suficientemente básico, por ejemplo, una sal de adición de ácido con, por ejemplo, un ácido inorgánico u orgánico, por ejemplo ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, trifluoroacético, cítrico o maleico y que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, trimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina. Además una sal de un compuesto de la descripción que es suficientemente ácida es una sal de metal alcalino, por ejemplo una sal de sodio o de potasio, una sal de metal alcalinotérreo, por ejemplo una sal de calcio o de magnesio, una sal de amonio o una sal con una base orgánica que proporciona un catión fisiológicamente aceptable, por ejemplo una sal con metilamina, dimetilamina, piperidina, morfolina o tris-(2-hidroxietil)amina. Los Compuestos de la descripción están destinados a su uso como productos farmacéuticos, por tanto, se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables. Sales que son inadecuadas para usos

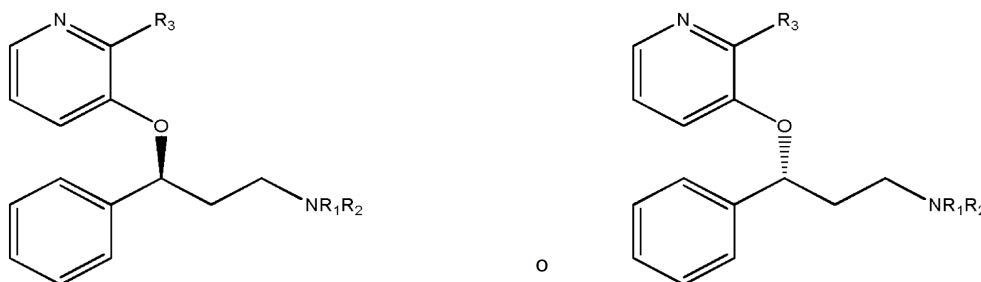
farmacéuticos pueden ser útiles, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de los Compuestos libres de la descripción, por lo tanto están incluidas. Por consiguiente, la presente invención abarca nuevos compuestos de fórmula (I) en forma libre o de sal, incluyendo sales que son adecuadas así como sales que son inadecuadas para productos farmacéuticos.

- 5 También ha de entenderse que ciertos compuestos de fórmula (I) pueden existir en formas solvatadas así como sin solvatar como, por ejemplo, formas hidratadas. Ha de entenderse que la descripción abarca todas las citadas formas solvatadas que poseen actividad reguladora de NET.

Además, se sobrentiende que los compuestos de fórmula (I) pueden existir en diversas formas estereoisoméricas y en mezclas de tales formas. La presente descripción abarca todas las formas citadas y las mezclas de tales formas,

- 10 enantiómeros y quirales. La expresión forma "enantiomérica", "enantioméricamente enriquecida" o "enantioméricamente pura" como se usa en la presente descripción significa sustancialmente enriquecida con un enantiómero, donde la configuración absoluta del carbono quiral que porta el grupo oxi (-O-) es predominantemente (R) o predominantemente (S), por ejemplo, un compuesto que tiene más de un 60% de exceso enantiomérico (ee), preferentemente más de un 75% de ee, más preferentemente, más de un 85% de ee, aun más preferentemente, más de un 95% de ee, más preferentemente más de un 98% de ee bien del enantiómero (R) o bien del (S). La expresión "exceso enantiomérico" es un término bien conocido y puede determinarse por un experto en la técnica.

El carbono quiral que porta el grupo oxi (-O-) que tiene una configuración absoluta (R) o (S) se refiere a las siguientes configuraciones:



- 20 Valores particulares de grupos variables son como se define en el presente documento. Tales valores pueden usarse cuando sea apropiado con cualquiera de las definiciones, reivindicaciones o formas de realización definidas antes o a continuación en el presente documento. En una forma de realización preferida, los compuestos de Fórmula (I) están enriquecidos con el enantiómero (R) en forma libre o de sal.

- Se pretende que los compuestos de la descripción abarquen sus isótopos estables. Por ejemplo, el átomo de hidrógeno en una cierta posición en los compuestos de la descripción puede estar reemplazado por deuterio. Se espera que la actividad de los compuestos que comprenden tales isótopos se mantendría y/o puede tener propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas alteradas. Además del uso terapéutico, los compuestos que comprenden tales isótopos y que tienen propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas alteradas también tendrían utilidad para medir la farmacocinética de los análogos no isotópicos.

- 30 Se pretende también que los compuestos de la descripción abarquen compuestos que tienen radionúclidos químicamente ligados tales como los seleccionados de Carbono-11 (denominado ^{11}C o C^{11}), Flúor-18 (denominado ^{18}F o F^{18}), Tecnecio-99m (denominado $^{99\text{m}}\text{Tc}$ o $\text{Tc}^{99\text{m}}$), Indio-111 (denominado ^{111}In o In^{111}) y Yodo-123 (denominado ^{123}I o I^{123}), preferiblemente ^{11}C o ^{18}F para su uso como, por ejemplo, compuestos trazadores para PET o SPECT como se describe en el noveno aspecto de la presente descripción.

- 35 De acuerdo con un aspecto adicional de la descripción, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de las fórmulas 1.1-1.2, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, como se ha definido en el presente documento antes, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición puede estar en una forma adecuada para administración oral, por ejemplo, como un comprimido o cápsula, para inyección parenteral (incluyendo intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular, intradérmica o por infusión), como una solución, suspensión o emulsión estéril, para administración tópica como una pomada o crema o como parches transdérmicos, o para administración rectal como un supositorio.

- En general, las composiciones anteriores pueden prepararse de un modo convencional usando excipientes convencionales. El compuesto de fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de las fórmulas 1.1-1.2, en forma libre o de sal, puede administrarse a un animal de sangre caliente en una unidad de dosis en el intervalo de 1-1000 mg/kg, y esto proporciona normalmente una dosis terapéuticamente eficaz. Preferiblemente, se emplea una dosis diaria en el intervalo de 5-100 mg/kg. Sin embargo, la dosis diaria variará necesariamente dependiendo del huésped tratado, la vía de administración particular y la intensidad de la enfermedad que se trate. Por consiguiente, la dosificación óptima

puede determinarse por el médico encargado que trate cualquier paciente particular.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente descripción, se proporciona un compuesto de la fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de las fórmulas 1.1-1.2, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento del cuerpo de un ser humano o animal por tratamiento terapéutico.

- 5 Afecciones mediadas por NET/SERT incluyen, aunque sin quedar limitadas a las mismas, disforia, depresión (incluyendo trastorno depresivo mayor, distimia, trastorno de adaptación con estado de ánimo deprimido y depresión asociada con trastorno bipolar), ansiedad, trastornos del sueño, trastornos de la motilidad gástrica, disfunción sexual, traumatismo cerebral, pérdida de memoria, trastornos del apetito, bulimia, obesidad, abuso de sustancias, alcoholismo, adicción al tabaco, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, síndrome premenstrual, migraña, trastornos
- 10 bipolares, dolor neuropático (por ejemplo, dolor crónico, por ejemplo, fibromialgia), trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), y síntomas menopáusicos y andropáusicos inducidos de forma natural, quirúrgica o médica tales como síntomas vasomotores, por ejemplo, sofocos.

- 15 Recientemente, se han relacionado a inhibidores de la recaptación de NET en la enfermedad de Alzheimer (EA). Datos *post mortem* indican que lesiones tau en el Locus Cerúleo (LC), la fuente principal de norepinefrina (NE) subcortical, pueden ser la primera patología identificable de la EA. Datos recientes de investigación básica en modelos animales de EA indican que la pérdida de NE provoca una afección proinflamatoria neurotóxica, reduce el aclaramiento A β y tiene un impacto negativo sobre aspectos claves de la cognición - recuerdos de la EA. Además, también existe evidencia que asocia una deficiencia de NE con la neuroinflamación en la EA. Promover respuestas proinflamatorias, suprimir respuestas antiinflamatorias e impartir degradación y aclaramiento de A β , degeneración de LC y pérdida de
- 20 NE pueden considerarse una triple amenaza a la patogénesis de la EA. La restauración de NE revierte estos efectos y ralentiza la neurodegeneración en modelos animales, elevando la posibilidad de que tratamientos que aumenten la transmisión de NE puedan tener el potencial de retrasar o revertir la patología relacionada con la EA. Por tanto, en una forma de realización particular, el trastorno mediado por NET/SERT es enfermedad de Alzheimer.

- 25 Los métodos de tratamiento incluyen administrar los compuestos de la presente descripción, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, solos o junto con otros compuestos terapéuticos para tratar afecciones mediadas por NET/SERT tal como se describe antes en el presente documento, por ejemplo, depresión. El tratamiento conjunto puede conseguirse por medio de dosificación simultánea, secuencial o por separado de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación emplean los compuestos de la presente descripción en el intervalo de dosificación descrito antes en el presente documento y el otro agente farmacéuticamente activo en su intervalo de
- 30 dosificación aprobado.

- De acuerdo con una característica adicional de la descripción, se proporciona un método para tratar, aliviar, prevenir o controlar síntomas vasomotores, por ejemplo, sofocos, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de Fórmula (I), por ejemplo, cualquiera de las fórmulas 1.1-1.2, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable como se define antes en el presente documento y
- 35 opcionalmente en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- El término “síntomas vasomotores” incluye, aunque sin quedar limitado a los mismos, sofocos (rubores), insomnio, perturbaciones del sueño, trastornos del estado de ánimo, irritabilidad, sudoración excesiva, sudores nocturnos, fatiga y otros síntomas similares causados por disfunción termorreguladora. El término “sofoco” se refiere a una perturbación episódica de la temperatura corporal que da lugar a síntomas que varían desde una sensación de calor, calor intenso
- 40 en el cuerpo superior y la cara, rojez, sudoración y a veces seguido de escalofríos.

- Los métodos de tratamiento para los síntomas vasomotores incluyen administrar los compuestos de la presente descripción, en forma libre o de sal, por ejemplo, Compuesto de Fórmula (I) o cualquiera de las fórmulas 1.1-1.2, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, junto con otros compuestos terapéuticos para tratar afecciones mediadas por NET/SERT como se ha descrito anteriormente en el presente documento. Tal tratamiento asociado
- 45 puede lograrse por medio de la dosificación simultánea, secuencial o por separado de los componentes individuales del tratamiento. Tales productos de combinación emplean los compuestos de la presente descripción dentro del intervalo de dosificación descrito antes en el presente documento y el otro agente farmacéuticamente activo dentro de su intervalo de dosificación aprobado.

- Una cantidad “terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad de compuestos (por ejemplo, Compuestos de Fórmula (I)) o composiciones en dosificaciones específicas y durante un período de tiempo específico, suficiente para tratar una enfermedad o una afección, por ejemplo, afecciones mediadas por NET/SERT, por ejemplo, una enfermedad o afección caracterizada por regulación disfuncional de NET/SERT, por ejemplo, disforia, depresión (incluyendo trastorno depresivo mayor, distimia, trastorno de adaptación con estado de ánimo deprimido y depresión asociada con trastorno bipolar), ansiedad, trastornos del sueño, trastornos de la motilidad gástrica, disfunción sexual, traumatismo cerebral, pérdida de memoria, trastornos del apetito, bulimia, obesidad, abuso de sustancias, alcoholismo, adicción al tabaco, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno del pánico, síndrome premenstrual, migraña, trastornos bipolares, dolor neuropático (por ejemplo, dolor crónico, por ejemplo, fibromialgia), trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), enfermedad de Alzheimer (EA) y síntomas menopáusicos o andropáusicos inducidos de forma natural, química o quirúrgica tales como síntomas vasomotores, por ejemplo, sofocos, especialmente ansiedad,
- 50
- 55

depresión y síntomas vasomotores, por ejemplo, sofocos. Cuando la cantidad eficaz terapéutica se refiere a una cantidad en peso de los compuestos de la descripción, la cantidad de peso está basada en los compuestos en forma de base libre salvo que se indique de otra manera.

- Los antagonistas del receptor adrenérgico $\alpha 2$ útiles para la presente descripción incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, atipamezol, dihidrocloruro de 2-[2-(4-(2-metoxifenil)piperazin-1-il)etil]-4,4-dimetil-1,3-(2H,4H)-isoquinolindiona (dihidrocloruro de ARC 239), maleato de 2-[(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)metil]-2,3-dihidro-1-metil-1H-isoindol (maleato de BRL 44408), BRL48962, BRL41992, SKF 104856, SKF 104078, MK912, hidrocloreto de 2-(2-etil-2,3-dihidro-2-benzofuranil)-4,5-dihidro-1H-imidazol (hidrocloreto de efaroan), hidrocloreto de 2-(1,4-benzodioxan-2-il)-2-imidazolina (hidrocloreto de idazoxan), hidrocloreto de 2-(-1-etil-2-indazoil)metil-1,4-benzodioxan (hidrocloreto de imiloxan), hidrocloreto del éster metílico del ácido 17 α -hidroxi-20 α -yohimban-16B-carboxílico (hidrocloreto de rauwolscina), hidrocloreto de (8aR,12aS,13aS)-5,8,8a,9,10,11,12,12a,13,13a-dehidro-3-metoxi-12-(etilsulfonil)-6H-isoquinol[2, 1-i][1,6]naftiridina (hidrocloreto de RS 79948), hidrocloreto de 2-(2,3-dihidro-2-metoxi-1,4-benzodioxin-2-il)-4,5-dihidro-1H-imidazol (hidrocloreto de RX 821002), 8-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]-1-fenil-1,3,8-triazaspiro[4,5]decan-4-ona (espiroxatrina), hidrocloreto de éster metílico del ácido 17a-hidroxiyohimban-16a-carboxílico (hidrocloreto de yohimbina), 2-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]-1-etil-1H-imidazol, y combinaciones y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

- En una forma de realización adicional, dicho antagonista de receptor adrenérgico $\alpha 2$ es un antagonista de receptor adrenérgico $\alpha 2B$ seleccionado del grupo que consiste en 2-(1-etil-2-imidazoil)metil-1,4-benzodioxan (imiloxan), 2-[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]-1-etil-1H-imidazol, 2-[2-[4-(2-metoxifenil)-1-piperazinil]etil]-4,4-dimetil-1,3(2H,4H)-isoquinolindiona (ARC 239), o una combinación o sal farmacéutica de los mismos.

- La expresión “afecciones mediadas por NET/SERT” o “afecciones mediadas por NET y/o SERT”, o “enfermedad caracterizada por regulación anómala de NET/SERT” referidas en el presente documento incluyen, aunque sin quedar limitadas a una o más de las siguientes enfermedades o afecciones: disforia, depresión (incluyendo trastorno depresivo mayor, distimia, trastorno de adaptación con estado de ánimo deprimido y depresión asociada con trastorno bipolar), ansiedad, trastornos del sueño, trastornos de la motilidad gástrica, disfunción sexual, traumatismo cerebral, pérdida de memoria, trastornos del apetito, bulimia, obesidad, abuso de sustancias, alcoholismo, adicción al tabaco, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno del pánico, síndrome premenstrual, migraña, trastornos bipolares, dolor neuropático (por ejemplo, dolor crónico, por ejemplo, fibromialgia), trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), enfermedad de Alzheimer (EA) y síntomas menopáusicos o andropáusicos inducidos de forma natural, química o quirúrgica tales como síntomas vasomotores, por ejemplo, sofocos.

Por tanto, los métodos de la descripción abarcan métodos de tratamiento de estas enfermedades. En una forma de realización preferida, la enfermedad o afección de los métodos de la descripción es depresión o ansiedad. En otra forma de realización preferida la enfermedad o afección del método de la descripción es síntomas vasomotores, por ejemplo, sofocos.

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

- La expresión “premenopáusica” o “menopausia prematura” significa antes de la menopausia. Tanto “menopausia prematura” como “menopausia artificial” pueden referirse a la menopausia que se produce como un resultado de, por ejemplo, el fallo de los ovarios de causa desconocida que puede presentarse antes de la edad de 40. También puede asociarse al tabaco, vivir a alta altitud o un mal estado nutricional. La menopausia artificial puede originarse de ooforectomía, quimioterapia, radiación de la pelvis o cualquier proceso que perjudique al suministro sanguíneo de los ovarios.

- El término “perimenopáusico” significa durante la menopausia.

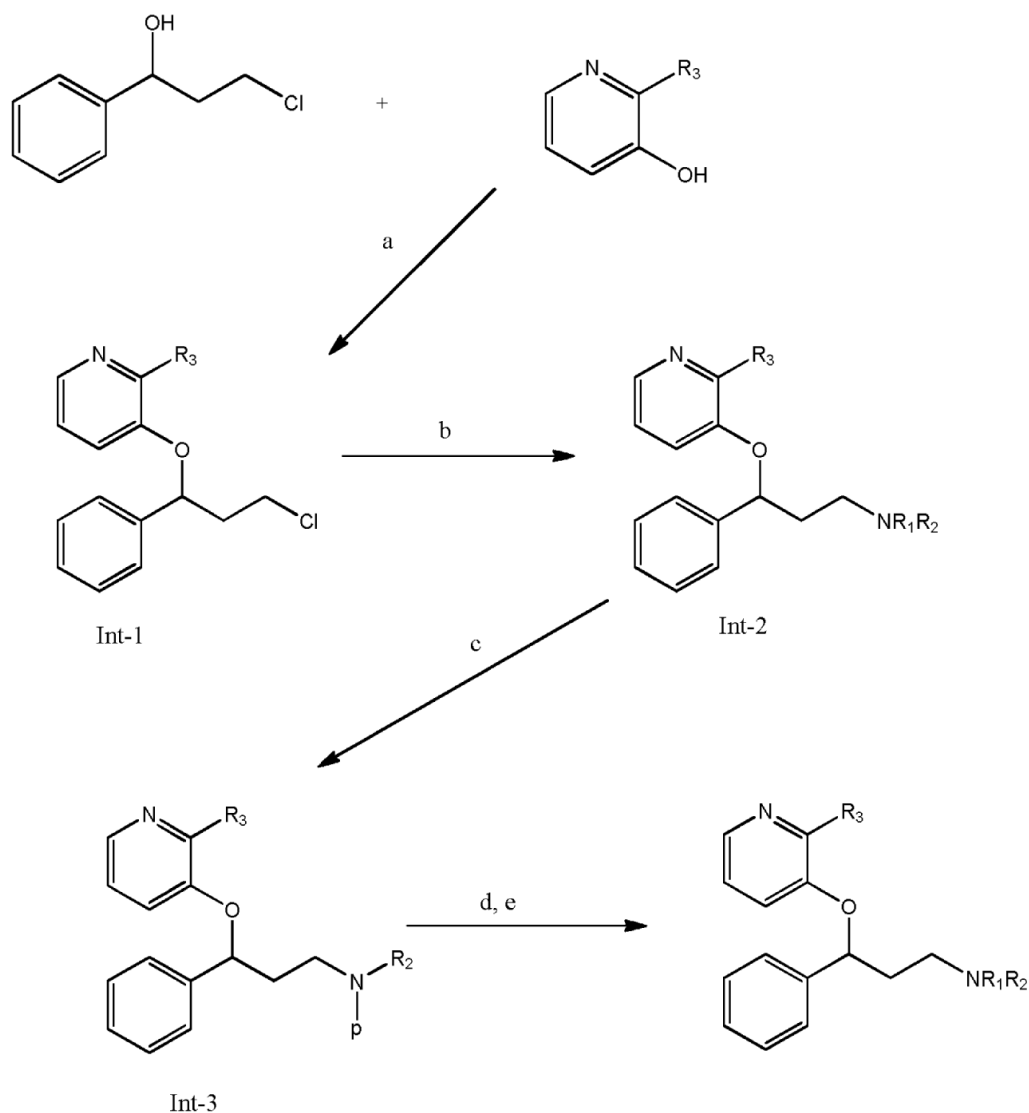
El término “posmenopáusico” significa después de la menopausia.

- El término “andropausia” se refiere a una afección o trastorno caracterizado por síntomas, que incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, la reducción en los números de células de Leydig y una disminución en la producción de andrógenos, que se produce en hombres, generalmente después de la mediana edad. Los hombres andropáusicos por lo tanto pueden experimentar síntomas que incluyen, pero no están limitados a fatiga, insomnios, sofocos y sudoración. Por consiguiente, la presente descripción también anticipa el uso de los compuestos de la presente descripción por hombres con andropausia inducida natural, química o quirúrgicamente.

En la composición farmacéutica, proceso, método, uso y características de fabricación de medicamentos anteriores, son también de aplicación las formas de realización alternativas y preferidas de los compuestos de la descripción descritas en el presente documento.

Métodos de preparación de los compuestos de la descripción

- 5 La descripción se ilustrará ahora por los siguientes ejemplos no limitantes en los que, a no ser que se indique de otro modo. Los compuestos de la descripción pueden prepararse siguiendo la ruta de reacción representada en el Esquema I siguiente:



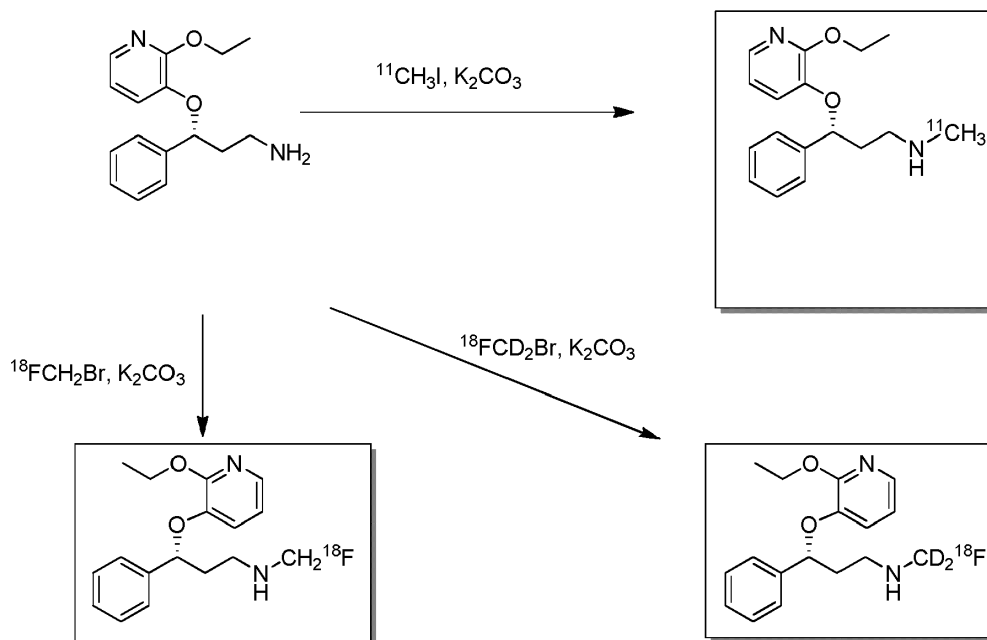
Esquema I

- 10 Las condiciones y reaccionantes para las etapas son como sigue: (a) PPh₃, azodicarboxilato de diisopropilo, 0°C; (b) alquil C₁₋₄ amina (por ejemplo, 40% de metilamina acuosa) o hidróxido de amonio al 28%, tratado en microondas en un reactor sellado hasta 80°-90°C durante aproximadamente 2-4 h; (c) dicarbonato de di-terc-butilo, DIPEA, DMAP; (d) alcánodo diol (por ejemplo, etano-1,2-diol) y yoduro de cobre, o alcóxido de sodio (por ejemplo, metóxido de sodio), tratado en microondas en un reactor sellado hasta aproximadamente 150°C durante 1 hora; (e) ácido (por ejemplo, ácido trifluoroacético).
- 15

- Para una estereoconformación particular, los compuestos también pueden prepararse comenzando con (S)-(-)-3-cloro-1-fenilpropan-1-ol ópticamente puro, disponible de forma comercial, usando condiciones de reacción de Mitsunobu suaves, condensado con piridinoles sustituidos en presencia de azodicarboxilato de diisopropanilo (DIAD) y trifenil fosfina (TPP) (O. Mitsunobu, *Synthesis*, 1-30(1981)). Las reacciones darán como resultado una inversión completa del carbono bencílico quiral para dar los compuestos (R)-cloro quirales correspondientes (K. Yasushi et al., *Nucl. Med. Biol.*, 3 L: 147-153(2004)). Tratamiento de compuestos de cloro con metilamina acuosa al 40% en exceso en alcohol etílico o hidróxido de amonio al 28% a 80°-90°C usando microondas bajo un matraz sellado para proporcionar los
- 20

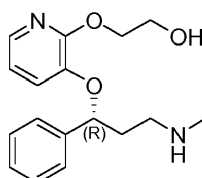
compuestos de amina o metil amina. De igual forma, el enantiómero (S) de los compuestos anteriores puede prepararse usando el material de partida (R)-(-)-3-cloro-1-fenilpropan-1-ol en la reacción de Mitsunobu como se describe en el presente documento.

Los compuestos trazadores de NET/SERT de la descripción pueden prepararse de acuerdo con el procedimiento descrito a continuación:



EJEMPLO 1

(R)-2-(3-(3-(Metilamino)-1-fenilpropoxi)piridin-2-iloxi)etanol



- 10 **Etapa (a) (R)-3-(3-Cloro-1-fenilpropoxi)-2-yodopiridina:** A una solución de (S)-3-cloro-1-fenilpropan-1-ol (5,11 g, 0,030 mol) en THF anhidro (60 ml) se añade PPh₃ (8,0 g, 0,031 mol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 min, y luego se enfría hasta 0°C en un baño de hielo. Se añade 2-yodopiridin-3-ol (7,0 g, 0,031 mol) en la mezcla de reacción, seguido de la adición de azodicarboxilato de diisopropilo (9,4 ml, 0,047 mol) gota a gota durante 10 min. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche, y luego se diluye con acetato de etilo (300 ml),
- 15 seguido de lavado sucesivo con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. La fase orgánica se evapora hasta sequedad y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice dando (R)-3-(3-cloro-1-fenilpropoxi)-2-yodopiridina como un aceite (9,11 g, 78% de rendimiento). EM (IEP) *m/z* 374,0 [M+H]⁺.

- Etapa (b) 3-(2-Yodopiridin-3-iloxi)-3-fenilpropil(metil)-carbamato de (R)-terc-butilo:** A una solución de (R)-3-(3-cloro-1-fenilpropoxi)-2-yodopiridina (4,49 g, 0,012 mol) en etanol (2 ml) se añade solución acuosa al 40% de metilamina (4 ml). La mezcla se sella en un vial de microondas y luego se calienta en un reactor de microondas a 80°C durante 4 horas. Después de eliminar los disolventes bajo presión reducida, el residuo se seca adicionalmente bajo vacío dando (R)-3-(2-yodopiridin-3-iloxi)-N-metil-3-fenilpropan-1-amina como un sólido amarillento. Este intermedio bruto y el dicarbonato de di-terc-butilo (3,9 g, 0,018 mol) se disuelven en DMF (20 ml), seguido de adición de diisopropiletilamina (2 ml) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una
- 25 hora, y luego se evapora hasta sequedad. El residuo se trata con cloruro de metileno, y luego se lava sucesivamente con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera. La fase orgánica se evapora hasta sequedad y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexanos y acetato de etilo dando 3-(2-yodopiridin-3-iloxi)-3-fenilpropil(metil)carbamato de (R)-terc-butilo como un aceite transparente (2,8 g, 50% de rendimiento). EM (IEP) *m/z* 469,1 [M+H]⁺.

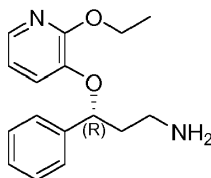
- 30 **Etapa (c) 3-(2-(2-Hidroxietoxi)piridin-3-iloxi)-3-fenilpropil(metil)carbamato de (R)-terc-butilo:** Una mezcla de 3-(2-yodopiridin-3-iloxi)-3-fenilpropil(metil)carbamato de (R)-terc-butilo (310 mg, 0,66 mmol), yoduro de cobre (6 mg) y 1,10-fenantrolina (11 mg) en etano-1,2-diol (10 ml) en un vial de microondas sellado se calienta en un reactor de

microondas a 150°C durante una hora. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, y luego se añade dicarbonato de di-*tert*-butilo (57 mg, 0,26 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 30 min y luego se trata con solución acuosa saturada de NaHCO₃. La mezcla se extrae con acetato de etilo y la fase orgánica reunida se evapora hasta sequedad. El producto bruto obtenido se purifica con una columna de alúmina básica usando un gradiente de 0 - 100% de acetato de etilo en hexanos durante 30 min dando 3-(2-(2-hidroxietoxi)piridin-3-iloxi)-3-fenilpropil(metil)carbamato de (*R*)-*tert*-butilo como un aceite denso (239 mg, 90% de rendimiento). EM (IEP) *m/z* 403,3 [M+H]⁺.

Etapla (d) (*R*)-2-(3-(3-(Metilamino)-1-fenilpropoxi)piridin-2-iloxi)etanol: A una solución de 3-(2-(2-hidroxietoxi)piridin-3-iloxi)-3-fenilpropil(metil)carbamato de (*R*)-*tert*-butilo (22 mg, 0,055 mmol) en cloruro de metileno (1 ml) se añade ácido trifluoroacético (0,5 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora y luego se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purifica con HPLC semi-preparativa usando un gradiente de 0 - 25% de acetonitrilo en agua que contenía ácido fórmico al 0,1% durante 16 min dando (*R*)-2-(3-(3-(metilamino)-1-fenilpropoxi)piridin-2-iloxi)etanol como un aceite trasparente (16 mg, 96% de rendimiento). EM (IEP) *m/z* 303,2 [M+H]⁺.

EJEMPLO 2

(*R*)-3-Fenil-3-(2-etoxipiridin-3-iloxi)propan-1-amina

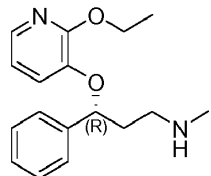


Etapla (a) (*R*)-3-(3-Cloro-1-fenilpropoxi)-2-etoxipiridina: A una solución de (*S*)-3-cloro-1-fenilpropan-1-ol (0,82 g, 4,8 mmol) en THF anhidro (10 ml) se añade PPh₃ (1,26 g, 4,8 mmol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 min, y luego se enfría hasta 0°C. Se añade 2-etoxipiridin-3-ol (0,67 g, 4,8 mmol) en la mezcla de reacción, seguido de adición de azodicarboxilato de dietilo al 40% en peso en tolueno (3,0 ml, 6,6 mmol), gota a gota. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una noche, y luego se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice dando (*R*)-3-(3-cloro-1-fenilpropoxi)-2-etoxipiridina como un aceite amarillento (1,06 g, 76% de rendimiento). EM (IEP) *m/z* 292,1 [M+H]⁺.

Etapla (b) (*R*)-3-(2-Etoxipiridin-3-iloxi)-3-fenilpropan-1-amina: A una solución de (*R*)-3-(3-cloro-1-fenilpropoxi)-2-etoxipiridina (160 mg, 0,55 mmol) en etanol (1 ml) se añade solución acuosa de hidróxido de amonio al 28% (2 ml). La mezcla se sella en un vial de microondas, y luego se calienta en un reactor de microondas a 90°C durante dos horas. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y luego se evapora bajo presión reducida. El residuo se purifica con HPLC semi-preparativa usando un gradiente de 0 - 35% de acetonitrilo en agua que contenía ácido fórmico al 0,1% durante 16 min dando (*R*)-3-(2-etoxipiridin-3-iloxi)-3-fenilpropan-1-amina como un sólido blanquecino (130 mg, 87% de rendimiento). RMN de ¹H (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,52 (a, 4H), 7,71 (dd, *J* = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 7,41 - 7,28 (m, 5H), 6,69 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 6,59 (dd, *J* = 7,8, 5,0 Hz, 1H), 5,18 (dd, *J* = 9,1, 3,6 Hz, 1H), 4,56 - 4,39 (m, 2H), 3,39 - 3,24 (m, 1H), 3,24 - 3,12 (m, 1H), 2,47 - 2,33 (m, 1H), 2,30 - 2,19 (m, 1H), 1,48 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). RMN de ¹³C (126 MHz, Cloroformo-*d*) δ 154,8, 141,5, 139,6, 139,0, 129,0, 128,5, 125,8, 123,0, 116,6, 82,1, 62,2, 37,6, 35,6, 14,6. EM (IEP) *m/z* 273,2 [M+H]⁺.

EJEMPLO 3

(*R*)-3-(2-Etoxipiridin-3-iloxi)-*N*-metil-3-fenilpropan-1-amina

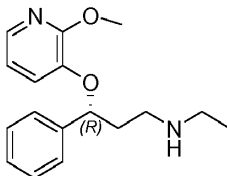


A una solución de (*R*)-3-(3-cloro-1-fenilpropoxi)-2-etoxipiridina (1,3 g, 4,4 mmol) en etanol (8 ml) se añade solución acuosa de metilamina al 40% (4 ml). La mezcla se sella en un vial de microondas, y luego se calienta en un reactor de microondas a 85°C durante dos horas. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y luego se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica con HPLC semi-preparativa usando un gradiente de 0 - 35% de acetonitrilo en agua que contenía ácido fórmico al 0,1% durante 16 min dando (*R*)-3-(2-etoxipiridin-3-iloxi)-*N*-metil-3-fenilpropan-1-amina como un aceite espeso trasparente (880 mg, 70% de rendimiento). RMN de ¹H (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8,56 (s, 1H), 7,71 (dd, *J* = 5,0, 1,6 Hz, 1H), 7,41 - 7,28 (m, 5H), 6,73 (dd, *J* = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 6,61 (dd, *J* = 7,8, 5,0 Hz, 1H), 5,24 - 5,18 (m, 1H), 4,49 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,31 - 3,11 (m, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,47 - 2,35 (m, 1H), 2,35 - 2,23 (m, 1H), 1,48 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). RMN de ¹³C (126 MHz, Cloroformo-*d*) δ 155,1,

141,6, 139,4, 138,7, 129,0, 128,5, 125,8, 123,0, 116,8, 80,2, 53,7, 46,6, 34,3, 32,9. EM (IEP) m/z 287,2 $[M+H]^+$.

EJEMPLO DE REFERENCIA 4

(*R*)-*N*-etil-3-(2-metoxipiridin-3-iloxi)-3-fenilpropan-1-amina



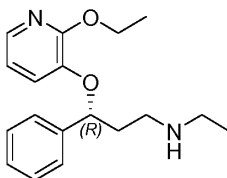
- 5 **Etapla (a) (*R*)-3-(3-Cloro-1-fenilpropoxi)-2-yodopiridina:** A una solución de (*S*)-3-cloro-1-fenilpropan-1-ol (5,11 g, 0,030 mol) en THF anhidro (60 ml) se añade PPh_3 (8,0 g, 0,031 mol). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 10 min, y luego se enfría hasta 0 °C en un baño de hielo. Se añade 2-yodopiridin-3-ol (7,0 g, 0,031 mol) en la mezcla de reacción, seguido de la adición de azodicarboxilato de diisopropilo (9,4 ml, 0,047 mol) gota a gota durante 10 min. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante una noche, y luego se diluye con acetato de etilo (300 ml),
- 10 seguido de lavado sucesivo con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. La fase orgánica se evapora hasta sequedad y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 20% en hexanos dando (*R*)-3-(3-cloro-1-fenilpropoxi)-2-yodopiridina como un aceite (9,11 g, 78% de rendimiento). EM (IEP) m/z 374,0 $[M+H]^+$.

- Etapla (b) (*R*)-*N*-etil-3-(2-yodopiridin-3-iloxi)-3-fenilpropan-1-amina:** A una solución de (*R*)-3-(3-cloro-1-fenilpropoxi)-2-yodopiridina (45 mg, 0,12 mmol) en etanol (0,3 ml) se añade solución acuosa de etilamina al 70% (0,3 ml). La mezcla se sella en un vial de microondas y luego se calienta en un reactor de microondas a 80°C durante dos horas. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y luego se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El residuo se purifica usando una HPLC semi-preparativa equipada con una columna C18 de fase inversa eluyendo con un gradiente de 0% hasta 20% de acetonitrilo en agua que contenía en agua que contenía ácido fórmico
- 20 al 0,1% dando (*R*)-*N*-etil-3-(2-yodopiridin-3-iloxi)-3-fenilpropan-1-amina como un aceite espeso trasparente (30 mg, 65% de rendimiento). EM (IEP) m/z 383,1 $[M+H]^+$.

- Etapla (c) (*R*)-*N*-etil-3-(2-metoxipiridin-3-iloxi)-3-fenilpropan-1-amina:** Una mezcla de (*R*)-*N*-etil-3-(2-yodopiridin-3-iloxi)-3-fenilpropan-1-amina (30 mg, 0,078 mmol) y CuI (15 mg, 0,079 mmol) en metóxido de sodio 5M en metanol (0,9 ml) en un vial de microondas se calienta en un reactor de microondas a 100°C durante dos horas. La mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y luego se diluye con 10 ml de agua, seguido de extracciones con CH_2Cl_2 (3 × 15 ml). La fase orgánica reunida se evapora hasta sequedad. El producto bruto obtenido se purifica usando una HPLC semi-preparativa equipada con una columna C18 de fase inversa que eluye con un gradiente de 0% hasta 20% de acetonitrilo en agua que contenía ácido fórmico al 0,1% dando (*R*)-*N*-etil-3-(2-metoxipiridin-3-iloxi)-3-fenilpropan-1-amina como un aceite (11,2 mg, 50% de rendimiento). RMN de 1H (500 MHz, Cloroformo- d) δ 9,53 (a, 2H), 7,71 (dd, J = 5,0, 1,4 Hz, 1H), 7,38 - 7,24 (m, 5H), 6,75 (dd, J = 7,8, 1,5 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 7,8, 5,0 Hz, 1H), 5,23 (dd, J = 8,7, 3,6 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,27 - 3,10 (m, 2H), 3,10 - 2,92 (m, 2H), 2,50 - 2,35 (m, 1H), 2,35 - 2,22 (m, 1H), 1,32 (t, J = 7,2 Hz, 3H). EM (IEP) m/z 387,2 $[M+H]^+$.
- 30

EJEMPLO 5

(*R*)-3-(2-etoxipiridin-3-iloxi)-*N*-etil-3-fenilpropan-1-amina



35

- El compuesto se sintetiza usando un método similar al descrito en el Ejemplo 4 salvo que, en lugar de metóxido de sodio 5M en metanol, se usa etóxido de sodio 5M en la Etapla (c). RMN de 1H (500 MHz, Cloroformo- d) δ 9,42 (a, 2H), 7,69 (dd, J = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 7,39-7,21 (m, 5H), 6,77 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 7,8, 4,9 Hz, 1H), 5,20 (dd, J = 8,8, 3,8 Hz, 1H), 4,47 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,15 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,08 - 2,88 (m, 2H), 2,51 - 2,33 (m, 1H), 2,33 - 2,19 (m, 1H), 1,45 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H). EM (IEP) m/z 301,2 $[M+H]^+$.
- 40

Biología

- La unión a NET y SERT puede ensayarse para determinar si los compuestos de la descripción se unen de forma específica a NET o SERT. Un procedimiento de ejemplo para ensayar la unión a NET puede encontrarse en Raisman et al., *Eur. J. Pharmacol.* (1982) 78:345-351 y en Langer et al., *Eur. J. Pharmacol.* (1981) 72:423. Un procedimiento de ejemplo para ensayar la unión a SERT puede encontrarse en D'Amato et al., *J. Pharmacol. & Exp. Ther.* (1987)
- 45

242:364-371 y en Brown et al., *Eur. J. Pharmac.* (1986) 123:161-165.

La afinidad de unión de los compuestos de la presente descripción se mide usando un Novascreen frente a NET de roedor, NET humana y SERT humana. Se usa duloxetina como un control positivo. Pueden encontrarse detalles de Novascreen en los siguientes:

- 5 <http://www.perkinelmer.com/Catalog/Product/ID/100-0123>,
<http://www.perkinelmer.com/Catalog/Product/ID/100-0048>,
<http://www.perkinelmer.com/Catalog/Product/ID/100-0146>, y
<http://www.perkinelmer.com/Catalog/Product/ID/100-0099>.

- 10 Para la afinidad de unión de los compuestos de la presente descripción frente a NET, se usan los siguientes parámetros:

Tipo de ensayo : Unión

Especie : Rata

Origen : Cerebro anterior

Ligando : [3H]-Nisoxetina

- 15 **Ligando [M] :** 1,00E-09

Kd (Afinidad de unión) : 9,00E-10

Bmax : 10,5 fmol/mg de tejido (peso húmedo)

Método : Radioactividad

Medición : DPM

- 20 **Nombre del ensayo :** Norepinefrina, Transportador NET (h)

Tipo de ensayo : Unión

Especie : Humana

Origen : Células recombinantes/CHO

Ligando : [3H]-Nisoxetina

- 25 **Ligando [M] :** 1,00E-09

Kd (Afinidad de unión) : 3,00E-09

Bmax : 10 pmol/mg de proteína

Método : Radioactividad

Medición : DPM

- 30 Para la afinidad de unión de los compuestos de la presente descripción frente a SERT, se usan los siguientes parámetros

Nombre del ensayo : Serotonina , Transportador SERT (h)

Tipo de ensayo : Unión

Especie : Humana

- 35 **Origen :** Plaquetas

Ligando : [3H]Citalopram, N-Metil

Ligando [M] : 7,00E-10

Kd (Afinidad de unión) : 2,50E-09

B_{max} : 425 fmol/mg de proteína

Método : Radioactividad

Medición : DPM

- 5 Usando Novascreen como se describe o de forma similar a la descrita, los compuestos de la presente descripción muestran las siguientes afinidades de unión:

Ejemplo	NET, (K _i nM)	NET(h), (K _i nM)	SERT (h), (K _i nM)
Ejemplo 1	N/D	39	N/D
Ejemplo 2	N/D	69	N/D
Ejemplo 3	N/D	4,20	318
Compuesto 4	N/D	81,4	240
Compuesto 5	N/D	37,3	579
Compuesto de la reivindicación 2* del documento WO 2008/150528	23,2	13,0	26,4
Ejemplo 16 del documento WO 2008/150528	14,8	11,7	55,2
Ejemplo 6 del documento WO 2008/150528	46,8	43,5	56,9
Ejemplo 21 del documento WO 2008/150528	N/D	16,1	39,3
*el compuesto de Fórmula (I) del documento WO 2008/150528, donde Y es N; X es CH y Z es C(R), donde R es l y n es 1 y R es metilo.			

Efectos de los compuestos de la invención en los síntomas vasomotores

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

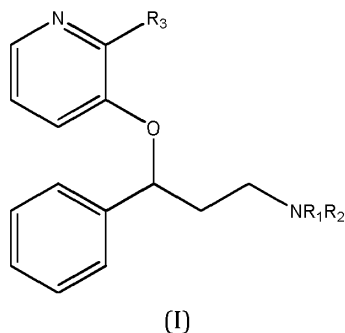
- 25 *Modelo de rata dependiente de morfina:* La eficacia de los compuestos de la presente descripción para reducir los sofocos puede evaluarse midiendo su capacidad de reducir el aumento inducido por morfina en la TST. Pueden inyectarse ratas ovariectomizadas subcutáneamente con un vehículo (agua estéril) una vez al día durante 8 días. El día 4, pueden implantarse dos comprimidos de morfina de liberación lenta subcutáneamente en la región escapular dorsal de las ratas para inducir dependencia a la morfina. Los días 5 y 6, la extracción de morfina puede inducirse por la administración subcutánea de 1,0 mg/kg de naloxona, un antagonista de opioides general. Los compuestos de la presente descripción o las combinaciones de los mismos pueden administrarse (1,0, 5, 10, 20, 40 mg/kg) a las ratas 1 hora antes de la inyección de naloxona. Puede inyectarse ketamina (40 mg/kg) después del compuesto de ensayo
- 30 para inducir la sedación para evitar la fluctuación de temperatura debida al estrés asociado con la restricción de su movimiento y unión de la sonda termistora a sus colas. Todos los efectos relacionados con los fármacos pueden compararse con un grupo control de vehículo que también recibe ketamina. La TST puede monitorizarse continuamente durante 35 minutos. La TST media medida 25, 30 y 35 minutos antes de la inyección de naloxona

puede usarse para establecer una temperatura basal. La reducción de los sofocos puede determinarse evaluando las diferencias estadísticas entre la temperatura basal y 15 minutos después del tratamiento de naloxona cuando puede observarse que el cambio en la TST es máximo.

- 5 Usando el modelo de rata dependiente de morfina como se describe o de forma similar a la descrita, se prueba el compuesto del Ejemplo 3 a 30 mg/kg, por vía oral, y muestra ser eficaz en la reducción de los rubores inducidos por naloxona. Los resultados se muestran en la Figura 1.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I:

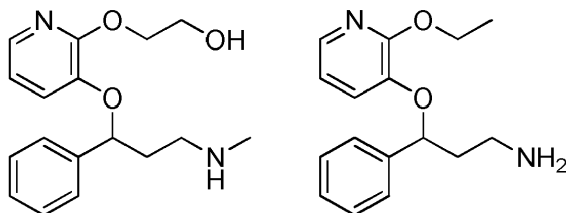


en forma libre o de sal, donde:

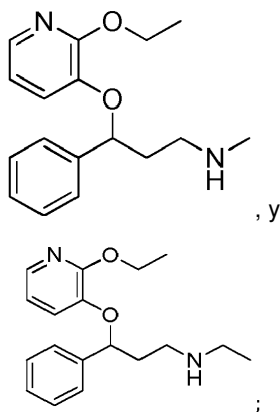
- 5 R₁ y R₂ son independientemente H o alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo o etilo); y
R₃ es -O-alquilo C₂₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo.

2. El compuesto según la reivindicación 1, en donde R₃ es etoxi o hidroxilo etoxi.

3. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de un grupo de los siguientes:

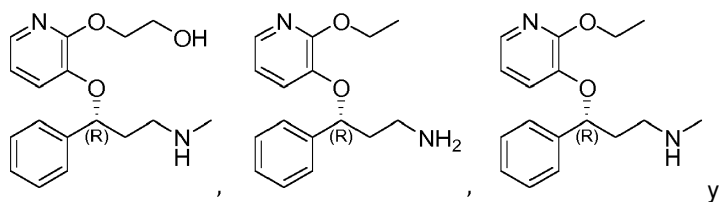


10

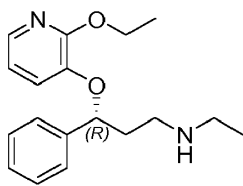


en forma libre o de sal.

4. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de un grupo de los siguientes:



15



en forma libre o de sal.

5. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho compuesto está enriquecido con el enantiómero (R) en más de un 60% de exceso enantiomérico.

5 6. Los compuestos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde dicho compuesto está enriquecido con el enantiómero (S) en más de un 60% de exceso enantiomérico.

7. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o la composición farmacéutica según la reivindicación 10 7, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de cualquier enfermedad o trastorno mediado por NET y/o SERT, donde la enfermedad o trastorno está seleccionada de un grupo que consiste en disforia, depresión, ansiedad, trastornos del sueño, trastornos de la motilidad gástrica, disfunción sexual, traumatismo cerebral, pérdida de memoria, trastornos del apetito, bulimia, obesidad, abuso de sustancias, alcoholismo, adicción al tabaco, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, síndrome premenstrual, migraña, trastornos 15 bipolares, dolor neuropático (por ejemplo, dolor crónico, por ejemplo, fibromialgia), trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD), enfermedad de Alzheimer y síntomas vasomotores o sofocos.

9. El compuesto o composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 8, en donde la enfermedad o trastorno es depresión.

10. El compuesto o composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 8, en donde la enfermedad o 20 trastorno es ansiedad.

11. El compuesto o composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 8, en donde la enfermedad o trastorno es síntomas vasomotores o sofocos.

FIGURA 1

