



No. 14-141800- -00000-0000

Fecha: 2014-07-02 13:52:01

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 6

Industria y Comercio

T = F = 5

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

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TÍTULO COMPOSICIONES, SÍNTESIS, Y MÉTODOS
PARA EL USO DE DERIVADOS DE
FENILCICLOALQUILMETILAMINO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE REVIVA PHARMACEUTICALS, INC.

DOMICILIO San Jose, California, Estados Unidos de
América

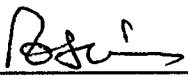
74. APODERADO HUMBERTO RUBIO CAMACHO
COD. 4134

22. BOGOTÁ, D.C., 2 DE JULIO DE 2014

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 14-141800- -00000-0000 Fecha: 2014-07-02 13:52:01 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 6	Resivo de radicación
---	--	-----------------------------

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
	Solicitud Internacional No.	PCT/US2012/072283	Fecha 31/12/2012
	Publicación Internacional No.	WO/2013/102195	Fecha 04/07/2013
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
	COMPOSICIONES, SÍNTESIS, Y MÉTODOS PARA EL USO DE DERIVADOS DE FENILCICLOALQUILMETILAMINO		
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
	REVIVA PHARMACEUTICALS, INC.		
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
	DIRECCIÓN	5941 Optical Court, Suite 215	No. TELÉFONO
	CIUDAD	San Jose	CORREO ELECTRÓNICO
	DEPARTAMENTO/ESTADO	California 95138	NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN
	PAÍS DE RESIDENCIA	Estados Unidos de América	Estados Unidos de América
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
	APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
	1. BHAT	Laxminarayan	India
	2. ADIEY	Kouacou	Costa de Marfil
	3. BHAT	Seema Rani	India
	DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:		
8	DATOS INVENTOR (ES)		
	PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD DIRECCIÓN
	1. Estados Unidos de America	California 95138	San Jose C/o Reviva Pharmaceuticals, Inc., 5941 Optical Court, Suite 215
	2. Estados Unidos de America	California 95138	San Jose C/o Reviva Pharmaceuticals, Inc., 5941 Optical Court, Suite 215
	3. Estados Unidos de America	California 95138	San Jose C/o Reviva Pharmaceuticals, Inc., 5941 Optical Court, Suite 215
	OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)		
	☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.		
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
	APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
	RUBIO CAMACHO	HUMBERTO	C.C. 17'192.062 T.P. 50.007
	DIRECCIÓN	Carrera 7 # 74-64 Oficina 506	No. TELÉFONO 3132408
	CIUDAD	Bogotá, D.C.	CORREO ELECTRÓNICO mail@rubiolawyers.com
	PAÍS	Colombia	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
	(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO (32) FECHA (AAAA/MM/DD)
	Estados Unidos de America	US	61/582,201 30/12/2011

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☒ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 14-0067791 14-0067794	Fecha 27/06/2014 27/06/2014
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL <i>Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)</i>		
		<u>HUMBERTO RUBIO CAMACHO</u>	
FIRMA		NOMBRE DEL FIRMANTE	
<u>17'192.062</u>		<u>50.007 C.S.J.</u>	
DOCUMENTACIÓN DE IDENTIFICACIÓN		TARJETA PROFESIONAL	
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios: 50		9. ☐ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 11		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☐ Dibujos y/o figuras N° folios:		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☐ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☒ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0067791

Bogotá D.C., Junio 27 de 2014 - 11:16:05

RECIBIDO DE : HUMBERTO RUBIO & CIA ABOGADOS LTDA

NI 830.000.228

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	644042873	27/06/2014	4.391.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-141800-00000-0000

Fecha: 2014-07-02 13:52:01
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 6PATENTE
PCT/US2012/072283

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 27 de 2014 - 11:16:07

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0067794

Bogotá D.C., Junio 27 de 2014 - 11:16:05

RECIBIDO DE : HUMBERTO RUBIO & CIA ABOGADOS LTDA

NI 830.000.228

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	644042873	27/06/2014	4.391.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	31.000.00	31.000.00
				\$31.000.00

SON: **TREINTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-141800- -00000-0000

Fecha: 2014-07-02 13:52:01

Tra. 11 PATENTE IYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR

Eve: 378 FASE NACIONAL I

Folios: 6

EXCEDENTE DE REIVINDICACION

PCT/US2012/072283

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.slc.gov.co e-mail: info@slc.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Junio 27 de 2014 - 11:16:07

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA RELACIÓN DE ANEXOS	
Dependencia:	Fecha: <u>14</u> / <u>7</u> / <u>2</u> AAAA MM DD	Recorrido: <u>3</u>	
Tipo de Radicación: Entrada: ☒ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		Radicador:	
Planilla:		2020	

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	14-141800	0	7
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	Soporte Documental
7	CDX
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones: folio (5) el cd anexo contiene un total: de (3) archivos en formato pdf los cuales fueron procesados correctamente
--

11/10



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 14-141800- -00000-0000

Fecha: 2014-07-02 13:52:01
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 6

PATENTE DE INVENCION ☐

MODEL

☐	Indicación que se solicita una patente...
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☒

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

COMPOSICIONES, SÍNTESIS, Y MÉTODOS PARA EL USO DE DERIVADOS DE FENILCICLOALQUILMETILAMINO

CAMPO TÉCNICO

5 Esta invención se relaciona con derivados de fenilcicloalquilmetilamino, la síntesis de derivados de fenilcicloalquilmetilamino y métodos para el uso de derivados de fenilcicloalquilmetilamino para el tratamiento farmacológico de la obesidad, la depresión e indicaciones comórbidas relacionadas con la obesidad.

10 ANTECEDENTES

 La obesidad es una enfermedad crónica que afecta a millones de personas en todo el mundo, especialmente en los países en desarrollo. Se define como exceso de grasa corporal que generalmente se mide calculando el IMC (índice de masa corporal) de la persona. Si el IMC de una persona está en 30 o más, se considera que es obesa. La obesidad puede causar una variedad
15 de problemas para la salud relacionados directa o indirectamente con la misma, tales como por ejemplo diabetes tipo 2, enfermedad coronaria, triglicéridos elevados en la sangre, presión arterial alta y ataque cardíaco. La obesidad también eleva el riesgo de ciertos tipos de cáncer. Los hombres obesos son más propensos que sus pares con peso normal a morir de cáncer de colon, recto y próstata. Las mujeres obesas son más propensas que las mujeres no obesas a morir de
20 cáncer de vesícula, seno, útero, cuello uterino y ovarios. La muerte debida a algunos cánceres puede deberse principalmente a que la obesidad hace que los cánceres sean más difíciles de detectar en sus etapas tempranas (por ejemplo, el pequeño bulto inicial del cáncer de seno no se puede sentir en una mujer obesa). Estudios recientes muestran que la obesidad incrementa el riesgo de demencia del tipo Alzheimer. Otras enfermedades y problemas de salud relacionados
25 con la obesidad incluyen: enfermedad de la vesícula, cálculos biliares, osteoartritis, gota o dolor articular, apnea del sueño, problemas psicológicos y sociales.

 La obesidad es causada por múltiples factores, siendo el principal factor la genética el cual es el principal factor relacionado con la obesidad y sobre el cual los individuos no tienen ningún control. Otros factores importantes relacionados con la obesidad son: los mecanismos de
30 almacenamiento de grasa; el equilibrio entre consumo de energía y uso de energía; el estilo de vida del individuo; hábitos de alimentación y ejercicio; y las influencias psicológicas, culturales y socioeconómicas. A pesar del aparente inexorable avance de esta enfermedad, ha habido avances limitados en la farmacoterapia de esta condición. Las drogas para tratar la obesidad pueden dividirse en tres grupos: aquellas que reducen el consumo de alimentos o que suprimen el
35 apetito; aquellas que alteran el metabolismo o bloquean la absorción de grasa; y aquellas que incrementan la termogénesis. Actualmente existen solo dos drogas aprobadas por la FDA para el tratamiento a largo plazo de la obesidad y son el bloqueador de absorción de grasa, orlistat (XENICAL®), y el supresor de apetito, sibutramino (MERIDIA®). La única combinación de

droga termogénica que ha sido probada es la de efedrina y cafeína, pero este tratamiento no ha sido aprobado por las agencias regulatorias.

El bloqueador de absorción de grasa, orlistat, funciona en el tracto gastrointestinal bloqueando una enzima necesaria para digerir la grasa. En vez de ser absorbida por el intestino, cerca de un tercio de la grasa que consume la persona es excretada en las heces. Además, orlistat bloquea la absorción de las necesarias vitaminas A, D, E, y K solubles en grasa, así como el beta-caroteno. Esta es una de las principales limitaciones de esta droga para su uso a largo plazo en el tratamiento de la obesidad. Otros de los efectos secundarios del orlistat que son reportados de manera más frecuente son distensión abdominal, diarrea y heces aceitosas.

En la categoría de supresores de apetito, algunas drogas noradrenérgicas y serotoninérgicas pertenecen a una familia de 2-ariletilaminos que actualmente están disponibles en el mercado para el tratamiento de obesidad. Los agentes noradrenérgicos como el fenilpropanolamino, (ACUTRIM®, DEXATRIM®), dietilpropión (TENUATE®), y fentermina (FASTIN®, IONAMIN®) están aprobados para el tratamiento a corto plazo de la obesidad. Mientras que el agente noradrenérgico y serotoninérgico sibutramino (MERIDIA®) es la única droga actualmente aprobada para el tratamiento a largo plazo de la obesidad en la categoría de supresores del apetito. El sibutramino tiene el ciclobutanometilamino como agente principal y este agente es el principal responsable por sus propiedades farmacológicas únicas.

En los últimos 10 años, se han publicado una serie de reportes sobre el posible uso de sibutramino, bien sea solo o combinado con otros agentes terapéuticos, para el tratamiento y/o prevención de una variedad de enfermedades y/o trastornos además de la obesidad (véase, Montana, J. G., WO 2004/058237; Lulla, A. et al., WO 2004/096202; Jerussi, T. P. et al., WO 02/060424; Senanayake, C. H. et al., WO 01/51453; Heal, D. J., WO 01/00205; Birch, A. M. et al., WO 01/00187; Mueller, P., WO 00/32178; Bailey, C., WO 98/11884; Kelly, P., WO 98/13034). Por ejemplo para: el tratamiento de náuseas, emesis, y condiciones relacionadas; disfunciones cognitivas; trastornos alimenticios; aumento de peso; síndrome del intestino irritable; trastornos obsesivos compulsivos; adhesión de plaquetas; apnea, trastornos afectivos, tales como trastornos de déficit de atención, depresión y ansiedad; trastornos de función sexual masculina y femenina; el síndrome de piernas inquietas; osteoartritis; abuso de sustancias como la adicción a la nicotina y a la cocaína; narcolepsia; dolor tal como dolor neuropático, neuropatía diabética, y dolor crónico; migrañas; trastornos de la función cerebral; trastornos crónicos tales como el síndrome premenstrual; y la incontinencia.

En general, el sibutramino tiene una variedad de beneficios terapéuticos debido a sus propiedades farmacológicas únicas. Sin embargo, el uso terapéutico del sibutramino para el tratamiento de obesidad, y otras enfermedades y trastornos actualmente no está totalmente difundido debido a ciertas limitaciones y efectos secundarios adversos asociados con la droga. Los principales eventos adversos reportados, en algunos casos llegando a amenazar la vida,

incluyen el incremento de la presión sanguínea y los efectos secundarios derivados de las interacciones entre drogas, por ejemplo, el síndrome de serotonina. La mayoría de estos eventos adversos en cierta medida tienen que ver con el metabolismo. El sibutramino ejerce sus acciones farmacológicas predominantemente por medio de sus metabolitos amino secundario (M₁) y primario (M₂). El sibutramino se metaboliza en el hígado principalmente por medio de las isoenzimas citocromo P450 (3A4), en metabolitos de desmetil, M₁ y M₂. Estos metabolitos activos se metabolizan aún más por hidroxilación y conjugación con metabolitos farmacológicamente inactivos, M₅ y M₆. Las semividas de la eliminación de los metabolitos primarios y secundarios terapéuticamente activos M₁ y M₂ son de 14 y 16 horas, respectivamente. Es evidente a partir de una variedad de reportes en la literatura que el metabolismo mediado del citocromo P450 y las largas semividas de los metabolitos activos (M₁ y M₂) son en gran medida los responsables por eventos adversos tales como la presión sanguínea incrementada y otros eventos secundarios derivados de las interacciones entre drogas del sibutramino.

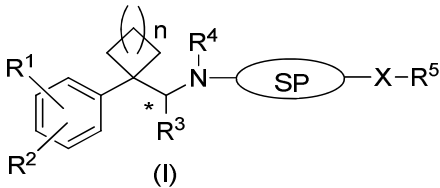
Por lo tanto, existe una necesidad y una gran demanda por supresores de apetito de una siguiente generación para el tratamiento de la obesidad. Una droga idea en esta clase debería tener una potente actividad supresora de apetito, un efecto comprobado en la pérdida de grasa, ser bien tolerada durante la administración aguda y crónica, y tener efectos secundarios menores al compararse con el sibutramino y la fentermina.

RESUMEN DE LA INVENCION

Esta invención se enfoca en composiciones de derivados novedosos de fenilcicloalquilmetilamino y el uso de composiciones para el tratamiento de la obesidad, y condiciones co-mórbidas relacionadas y depresión y relaciones co-mórbidas relacionadas. Esta invención ofrece métodos para sintetizar dichos derivados de fenilcicloalquilmetilamino. Esta invención también proporciona métodos para usar los derivados de fenilcicloalquilmetilamino y composiciones farmacéuticas de derivados de fenilcicloalquilmetilamino para tratar o prevenir la obesidad y enfermedades y/o trastornos co-mórbidos y para tratar o prevenir la depresión y enfermedades y/o trastornos co-mórbidos.

Los compuestos de la presente divulgación son ventajosos debido a sus perfiles metabólicos, farmacocinéticos, y farmacológicos favorables.

Esta invención proporciona derivados de fenilcicloalquilmetilamino de Fórmula estructural (I):



o un isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

n es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

SP es un espaciador, en donde el espaciador es C₁₋₆ alquilenos, y en donde uno o más de los carbonos del C₁₋₆ alquilenos está opcionalmente sustituido con O, S, o NR⁶, en donde R⁶ es H o C₁₋₆ alquil;

X es O, S, NR⁶ o S(O)(O);

R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ son cada uno de manera independiente hidrógeno, C₁₋₆ alquil, aril, arilalquil, cicloalquil, cicloheteroalquil, heteroaril, heteroarilalquil, aciloalquiloxycarbonil, aciloxialquiloxycarbonil, aciloalquilaminocarbonilo, aciloxialquilaminocarbonilo, C₁₋₆ alcoxi, alcoxycarbonil, alcoxycarbonilalcoxi, alcoxycarbonilalquilamino, alquilsulfinil, alquilsulfonil, alquiltio, amino, alquilamino, arilalquilamino, dialquilamino, arilalcoxi, arilalcoxycarbonilalcoxi, arilalcoxycarbonilalquilamino, ariloxycarbonil, ariloxycarbonilalcoxi, ariloxycarbonilalquilamino, carboxi, carbamoyl, carbamato, carbonato, ciano, halo, heteroariloxycarbonil, hidroxil, fosfato, fosfonato, sulfato, sulfonato, o sulfonamida; opcionalmente R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ se sustituye con los isótopos ²H (deuterio), ³H (tritio), ¹³C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³¹P, ³²P, ³⁵S, y ³⁶Cl; y

“*” denota un carbono capaz de ser ópticamente activo.

Los compuestos de la presente divulgación incluyen (R)-isómeros, (S)-isómeros, y mezclas de (R)- y (S)- isómeros.

20 DESCRIPCIÓN DETALLADA

Esta invención ofrece compuestos, composiciones farmacéuticas y métodos para el tratamiento farmacológico de la obesidad y enfermedades relacionadas y/o trastornos comórbidos. Esta invención también proporciona métodos para la síntesis de supresores de apetito novedosos.

25 Definiciones

Los compuestos de la invención pueden contener uno o más centros quirales y/o enlaces dobles y por lo tanto, pueden existir como estereoisómeros, tales como los isómeros de enlace doble (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros o diaestereoisómeros. En consecuencia, las estructuras químicas descritas aquí abarcan todos los posibles enantiómeros y estereoisómeros de los compuestos ilustrados incluyendo la forma estereoisoméricamente pura (p. ej., geométricamente pura, enantioméricamente pura o diaestereoméricamente pura) y mezclas enantioméricas y estereoisoméricas. Las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas pueden resolverse en sus componentes enantiómeros o estereoisómeros usando técnicas de separación o técnicas de síntesis quiral bien conocidas por el experto en el arte. Los compuestos de la invención también pueden existir en diferentes formas tautoméricas, incluyendo la forma enol, la forma ceto y mezclas de las mismas. En consecuencia, las estructuras químicas descritas aquí

abarcen todas las posibles formas tautoméricas de los compuestos ilustrados. Los compuestos de la invención también incluyen compuestos marcados isotópicamente, donde uno o más átomos tienen una masa atómica diferente a la masa atómica que por lo general se encuentra en la naturaleza. Algunos ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan a ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl .

“Alquil” se refiere a un radical saturado o insaturado, ramificado, de cadena recta o hidrocarburo cíclico monovalente derivado por la remoción de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alcano, alqueno o alquino principal. Los grupos alquil típicos incluyen, pero no se limitan a metil; etilos tales como etanil, etenil, etinil; propilos tales como propan-1-il, propan-2-il, ciclopropan-1-il, prop-1-en-1-il, prop-1-en-2-il, prop-2-en-1-il (alil), cicloprop-1-en-1-il, cicloprop-2-en-1-il, prop-1-in-1-il, prop-2-in-1-il, etc.; butilos tales como butan-1-il, butan-2-il, 2-metil-propan-1-il, 2-metil-propan-2-il, ciclobutan-1-il, but-1-en-1-il, but-1-en-2-il, 2-metil-prop-1-en-1-il, but-2-en-1-il, but-2-en-2-il, buta-1, 3-dien-1-il, , buta-1, 3-dien-2-il, ciclobut-1-en-1-il, ciclobut-1-en-3-il, ciclobuta-1,3-dien-1-il, but-1-in-1-il, but-1-in-3-il, but-3-in-1-il, etc.; . El término “ C_{1-6} alquil” abarca C_1 alquil, C_2 alquil, C_3 alquil, C_4 alquil, C_5 alquil, y C_6 alquil.

El término “alquil” específicamente pretende incluir radicales que tienen algún grado o nivel de saturación, es decir, grupos que tienen exclusivamente enlaces simples de carbono-carbono, grupos que tienen uno o más enlaces dobles de carbono-carbono, grupos que tienen uno o más enlaces triples de carbono-carbono y grupos que tienen mezclas de enlaces simples, dobles y triples de carbono-carbono. Cuando se pretende un nivel específico de saturación, se usan las expresiones “alcanil,” “alquenil,” y “alquinil.”. Preferiblemente, un grupo alquil comprende entre 1-20 átomos de carbono, más preferiblemente, de 1 a 10 átomos de carbono.

El término “alquilenil” se refiere a la remoción de un átomo de hidrógeno del “alcanil.”

“Alcanil” se refiere a un radical saturado, ramificado, de cadena recta o un alquil cíclico derivado por la remoción de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alcano principal. Algunos grupos alcanil típicos incluyen pero no se limitan a metanil; etanil; propanilos tales como propan-1-il, propan-2-il (isopropil), ciclopropan-1-il, etc.; butanilos tales como butan-1-il, butan-2-il (sec-butil), 2-metil-propan-1-il (isobutil), 2-metil-propan-2-il (t-butil), ciclobutan-1-il, etc.

“Alquenil” se refiere a un radical insaturado, ramificado, de cadena recta o un alquil cíclico que tiene al menos un enlace doble de carbono-carbono derivado por la remoción de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alqueno principal. El grupo puede estar en la conformación cis o trans en el/los enlace(s) dobles. Algunos grupos alquenil típicos incluyen, pero no se limitan a etenil; propenilos tales como prop-1-en-1-il, prop-1-en-2-il, prop-2-en-1-il (alil), prop-2-en-2-il, cicloprop-1-en-1-il, cicloprop-2-en-1-il; butenilos tales como but-

1-en-1-il, but-1-en-2-il, 2-meti-prop-1-en-1-il, but-2-en-1-il, but-2-en-2-il, buta-1,3-dien-1-il, buta-1,3-dien-2-il, ciclobut-1-en-1-il, ciclobut-1-en-3-il, ciclobuta-1,3-dien 1-il, etc.

“Alquilenos” se refiere a un radical divalente que es un fragmento ramificado o no ramificado de hidrocarburo que contiene el número específico de átomos de carbono, y tiene dos puntos de unión. Los alquilenos son sustituidos opcionalmente con uno, dos o tres sustituyentes. El término “C₁₋₆ alquilenos” abarca C₁ alquilenos, C₂ alquilenos, C₃ alquilenos, C₄ alquilenos, C₅ alquilenos, C₆ alquilenos, y cualquier sub-rango de los mismos. Algunos ejemplos de alquilenos incluyen sin limitación: metileno (–CH₂–, a C₁ alquilenos), etileno (–CH₂CH₂–, a C₂ alquilenos), propileno (–CH₂CH₂CH₂–, a C₃ alquilenos), y butileno (–CH₂CH₂CH₂CH₂–, a C₄ alquilenos).

“Alquínil” se refiere a un radical insaturado, ramificado, de cadena recta o alquil cíclico que tiene al menos un enlace triple carbono-carbono derivado por la remoción de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un alquino principal. Algunos grupos alquínil típicos incluyen, pero no se limitan a, etínil; propínilos tales como prop-1-in-1-il, prop-2-in-1-il, etc.; butínilos tales como but-1-in-1-il, but-1-in3-il, but-3-in-1-il, etc.

“Acil” se refiere a un radical —C(O)R, donde R es hidrógeno, alquil, cicloalquil, cicloheteroalquil, aril, arilalquil, heteroalquil, heteroaril, heteroarilalquil, tal como se define en el presente, los cuales pueden ser sustituidos por uno o más sustituyentes tal como se define en el presente. Algunos ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a formil, acetil, ciclohexilcarbonil, ciclohexilmetilcarbonil, benzoin, bencilcarbonil.

“Aciloxialquiloxicarbonil” se refiere a un radical –C(O)OCR'R''OC(O)R''', donde R', R'', y R''' son cada uno de manera independiente hidrógeno, alquil, cicloalquil, cicloheteroalquil, aril, arilalquil, heteroalquil, heteroaril, heteroarilalquil, tal como se define en el presente, los cuales pueden ser sustituidos por uno o más sustituyentes tal como se define en el presente. Algunos ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a los siguientes – C(O)OCH₂OC(O)CH₃, –C(O)OCH₂OC(O)CH₂CH₃, –C(O)OCH(CH₃)OC(O)CH₂CH₃, – C(O)OCH(CH₃)OC(O)C₆H₅.

“Acilalquiloxicarbonil” se refiere a un radical –C(O)OCR'R''C(O)R''', donde R', R'', y R''' son cada uno de manera independiente hidrógeno, alquil, cicloalquil, cicloheteroalquil, aril, arilalquil, heteroalquil, heteroaril, heteroarilalquil, tal como se define en el presente, los cuales pueden ser sustituidos por uno o más sustituyentes tal como se define en el presente. Algunos ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a los siguientes –C(O)OCH₂C(O)CH₃, – C(O)OCH₂C(O)CH₂CH₃, –C(O)OCH(CH₃)C(O)CH₂CH₃, –C(O)OCH(CH₃)C(O)C₆H₅.

“Aciloxialquilaminocarbonilo” se refiere a un radical –NRC(O)OCR'R''OC(O)R''', donde R, R', R'', y R''' son cada uno de manera independiente hidrógeno, alquil, cicloalquil, cicloheteroalquil, aril, arilalquil, heteroalquil, heteroaril, heteroarilalquil, tal como se define en el presente, los cuales pueden ser sustituidos por uno o más sustituyentes tal como se define en el

presente. Algunos ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a los siguientes –
NHC(O)OCH₂OC(O)CH₃, –NHC(O)OCH₂OC(O)CH₂CH₃, –
NHC(O)OCH(CH₃)OC(O)CH₂CH₃, –NHC(O)OCH(CH₃)OC(O)C₆H₅.

“Aciloalquilaminocarbonilo” se refiere a un radical –NRC(O)OCR’R’’C(O)R’’’, donde
5 R, R’, R’’, y R’’’ son cada uno de manera independiente hidrógeno, alquil, cicloalquil,
cicloheteroalquil, aril, arilalquil, heteroalquil, heteroaril, heteroarilalquil, tal como se define en el
presente, los cuales pueden ser substituidos por uno o más sustituyentes tal como se define en el
presente. Algunos ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a los siguientes –
NHC(O)OCH₂C(O)CH₃, –NHC(O)OCH₂C(O)CH₂CH₃, –NHC(O)OCH(CH₃)C(O)CH₂CH₃, –
10 NHC(O)OCH(CH₃)C(O)C₆H₅.

“Alquilamino” se refiere a un radical —NHR donde R representa un grupo alquil o
cilcoalquil tal como se define en el presente, los cuales pueden ser substituidos por uno o más
sustituyentes tal como se define en el presente. Algunos ejemplos representativos incluyen, pero
no se limitan a, metilamino, etilamino, 1-metiletilamino, ciclohexilamino.

15 “Alcoxi” se refiere a un radical —OR donde R representa un grupo alquil o cilcoalquil tal
como se define en el presente, los cuales pueden ser substituidos por uno o más sustituyentes tal
como se define en el presente. Algunos ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a
metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclohexiloxi.

“Alcoxycarbonil” se refiere a un radical —C(O)-alcoxi donde el alcoxi es tal como se
20 define en el presente.

“Alcoxycarbonilalcoxi” se refiere a un radical —OCR’R’’C(O)-alcoxi donde el alcoxi es
tal como se define en el presente. De manera similar, donde R’ y R’’ son cada uno de manera
independiente hidrógeno, alquil, cicloalquil, cicloheteroalquil, aril, arilalquil, heteroalquil,
heteroaril, heteroarilalquil, tal como se define en el presente, los cuales pueden ser substituidos
25 por uno o más sustituyentes tal como se define en el presente. Algunos ejemplos representativos
incluyen, pero no se limitan a —OCH₂C(O)OCH₃, —OCH₂C(O)OCH₂CH₃,
—OCH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃, —OCH(C₆H₅)C(O)OCH₂CH₃, —OCH(CH₂C₆H₅)C(O)OCH₂CH₃,
—OC(CH₃)(CH₃)C(O)OCH₂CH₃.

“Alcoxycarbonilalquilamino” se refiere a un radical —NRCR’R’’C(O)-alcoxi donde el
30 alcoxi es tal como se define en el presente. De manera similar, donde R, R’, R’ y R’’ son cada
uno de manera independiente hidrógeno, alquil, cicloalquil, cicloheteroalquil, aril, arilalquil,
heteroalquil, heteroaril, heteroarilalquil, tal como se define en el presente, los cuales pueden ser
substituidos por uno o más sustituyentes tal como se define en el presente. Algunos ejemplos
representativos incluyen, pero no se limitan a —NHCH₂C(O)OCH₃,
35 —N(CH₃)CH₂C(O)OCH₂CH₃, —NHCH(CH₃)C(O)OCH₂CH₃, —NHCH(C₆H₅)C(O)OCH₂CH₃,
—NHCH(CH₂C₆H₅)C(O)OCH₂CH₃, y —NHC(CH₃)(CH₃)C(O)OCH₂CH₃.

“Alquilsulfonil” se refiere a un radical $\text{—S(O)}_2\text{R}$ donde R es un grupo alquil o cicloalquil tal como se define en el presente, los cuales pueden ser substituidos por uno o más sustituyentes tal como se define en el presente. Algunos ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metilsulfonil, etilsulfonil, propilosulfonil, y butilsulfonil.

5 “Alquilsulfinil” se refiere a un radical —S(O)R donde R es un grupo alquil o cicloalquil tal como se define en el presente, los cuales pueden ser substituidos por uno o más sustituyentes tal como se define en el presente. Algunos ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metilsulfinil, etilsulfinil, propilosulfinil, y butilsulfinil.

10 “Alquiltio” se refiere a un radical —SR donde R es un grupo alquil o cicloalquil tal como se define en el presente, los cuales pueden ser substituidos por uno o más sustituyentes tal como se define en el presente. Algunos ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a metiltio, etiltio, propiltio, y butiltio.

15 “Aril” se refiere a un radical monovalente de hidrocarbón aromático derivado por la remoción de un átomo de hidrógeno de un solo átomo de carbono de un sistema de anillo aromático principal. Algunos grupos aril típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, flúor, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleideno, pireno, pirantreno, rubiceno, 20 trifenileno, trinaftaleno, . Preferiblemente, un grupo aril comprende de 6 a 20 átomos de carbono, más preferiblemente, entre 6 a 12 átomos de carbono.

“Arilalquil” se refiere a un alquil acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, por lo general un átomo de carbono terminal o sp^3 , es reemplazado con un grupo aril. Los grupos arilalquil típicos incluyen, pero no se limitan a bencil, 2-feniletan- 25 1-il, 2-feniletan-1-il, naftilmetil, 2-naftiletan-1-il, 2-naftiletene-1-il, naftobencil, 2-naftofeniletan-1-il. En donde se pretenda referir grupos funcionales, se usa la nomenclatura arilalcanil, arilalquenil y/o arilalquinil. Preferiblemente, un grupo arilalquil es $(\text{C}_6\text{--C}_{30})$ arilalquil, p. ej., el grupo funcional alcanil, alquenil o alquinil del grupo arilalquil es $(\text{C}_1\text{--C}_{10})$ y el grupo funcional aril es $(\text{C}_6\text{--C}_{20})$, más preferiblemente, un grupo arilalquil es $(\text{C}_6\text{--C}_{20})$ arilalquil, p. ej., el grupo 30 funcional alcanil, alquenil o alquinil del grupo arilalquil es $(\text{C}_1\text{--C}_8)$ y el grupo funcional aril es $(\text{C}_6\text{--C}_{12})$.

“Arilalcoxi” se refiere a un radical —O-arilalquil donde el arilalquil es tal como se define en el presente, el cual puede ser substituido por uno o más sustituyentes tal como se define en el presente.

35 “Arilalcoxycarbonilalcoxi” se refiere a un radical $\text{—OCR'R''C(O)-arilalcoxi}$ donde arilalcoxi es tal como se define en el presente. De manera similar, donde R' y R'' son cada uno

de manera independiente hidrógeno, alquil, cicloalquil, cicloheteroalquil, aril, arilalquil, heteroalquil, heteroaril, heteroarilalquil, tal como se define en el presente, los cuales pueden ser substituidos por uno o más sustituyentes tal como se define en el presente. Algunos ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a $\text{—OCH}_2\text{C(O)OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{—OCH(CH}_3\text{)C(O)O}$

5 $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{—OCH(C}_6\text{H}_5\text{)C(O)O}$ $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{—OCH(CH}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{)C(O)O}$ $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{—OC(CH}_3\text{)(CH}_3\text{)C(O)O}$ $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$.

“Arilalcoxycarbonilalquilamino” se refiere a un radical $\text{—NRCR'R''C(O)-arilalcoxi}$ donde el arilalcoxi es tal como se define en el presente. De manera similar, donde R, R', R' y R'' son cada uno de manera independiente hidrógeno, alquil, cicloalquil, cicloheteroalquil, aril, arilalquil, heteroalquil, heteroaril, heteroarilalquil, tal como se define en el presente, los cuales pueden ser substituidos por uno o más sustituyentes tal como se define en el presente. Algunos ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a $\text{—NHCH}_2\text{C(O)OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{—N(CH}_3\text{)CH}_2\text{C(O)OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{—NHCH(CH}_3\text{)C(O)OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{—NHCH(C}_6\text{H}_5\text{)C(O)OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{—NHCH(CH}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{)C(O)OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $\text{—NHC(CH}_3\text{)(CH}_3\text{)C(O)OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$.

“Ariloxycarbonil” se refiere al radical —C(O)-O-aril donde el aril es el definido en el presente, el cual puede ser substituido por uno o más sustituyentes tal como se define en el presente.

“Ariloxycarbonilalcoxi” se refiere a un radical $\text{—OCR'R''C(O)-ariloxi}$ donde el ariloxi es tal como se define en el presente. De manera similar, donde R' y R'' son cada uno de manera independiente hidrógeno, alquil, cicloalquil, cicloheteroalquil, aril, arilalquil, heteroalquil, heteroaril, heteroarilalquil, tal como se define en el presente, los cuales pueden ser substituidos por uno o más sustituyentes tal como se define en el presente. Algunos ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a $\text{—OCH}_2\text{C(O)OC}_6\text{H}_5$, $\text{—OCH(CH}_3\text{)C(O)OC}_6\text{H}_5$, $\text{—OCH(C}_6\text{H}_5\text{)C(O)OC}_6\text{H}_5$, $\text{—OCH(CH}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{)C(O)OC}_6\text{H}_5$, $\text{—OC(CH}_3\text{)(CH}_3\text{)C(O)OC}_6\text{H}_5$.

“Ariloxycarbonilalquilamino” se refiere a un radical $\text{—NRCR'R''C(O)-ariloxi}$ donde el ariloxi es tal como se define en el presente. De manera similar, donde R, R', R' y R'' son cada uno de manera independiente hidrógeno, alquil, cicloalquil, cicloheteroalquil, aril, arilalquil, heteroalquil, heteroaril, heteroarilalquil, tal como se define en el presente, los cuales pueden ser substituidos por uno o más sustituyentes tal como se define en el presente. Algunos ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a $\text{—NHCH}_2\text{C(O)OC}_6\text{H}_5$, $\text{—N(CH}_3\text{)CH}_2\text{C(O)OC}_6\text{H}_5$, $\text{—NHCH(CH}_3\text{)C(O)OC}_6\text{H}_5$, $\text{—NHCH(C}_6\text{H}_5\text{)C(O)OC}_6\text{H}_5$, $\text{—NHCH(CH}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{)C(O)OC}_6\text{H}_5$, $\text{—NHC(CH}_3\text{)(CH}_3\text{)C(O)OC}_6\text{H}_5$.

“Carbamoil” se refiere al radical —C(O)NRR donde cada grupo R es independientemente, hidrógeno, alquil, cicloalquil, cicloheteroalquil, aril, arilalquil, heteroalquil,

heteroaril, heteroarilalquil, tal como se define en el presente, los cuales pueden ser substituidos por uno o más sustituyentes tal como se define en el presente.

“Carbamato” se refiere a un radical $\text{—NR}'\text{C(O)OR}''$, donde R' y R'' son cada uno de manera independiente hidrógeno, alquil, cicloalquil, cicloheteroalquil, aril, arilalquil, heteroalquil, heteroaril, heteroarilalquil, tal como se define en el presente, los cuales pueden ser substituidos por uno o más sustituyentes tal como se define en el presente. Algunos ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metilcarbamato (—NHC(O)OCH_3), etilcarbamato ($\text{—NHC(O)OCH}_2\text{CH}_3$), bencilcarbamato ($\text{—NHC(O)OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$).

“Carbonato” se refiere a un radical —OC(O)OR , donde R es alquil, cicloalquil, cicloheteroalquil, aril, arilalquil, heteroalquil, heteroaril, heteroarilalquil, tal como se define en el presente, los cuales pueden ser substituidos por uno o más sustituyentes tal como se define en el presente. Algunos ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, metil carbonato (—C(O)OCH_3), ciclohexil carbonato ($\text{—C(O)OC}_6\text{H}_{11}$), fenil carbonato ($\text{—C(O)OC}_6\text{H}_5$), bencil carbonato ($\text{—C(O)OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$).

“Dialquilamino” se refiere a un radical $\text{—NRR}'$ donde R y R' independientemente representan un grupo alquil o cicloalquil tal como se define en el presente, los cuales pueden ser substituidos por uno o más sustituyentes tal como se define en el presente. Algunos ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a dimetilamino, metiletilamino, di-(1-metiletil)amino, (ciclohexil)(metil)amino, (ciclohexil)(etil)amino, (ciclohexil)(propil)amino.

“Halo” quiere decir flúor, cloro, bromo, o iodo.

“Heteroaril” se refiere a un radical heteroaromático monovalente derivado por la remoción de un átomo de hidrógeno de un átomo sencillo de un sistema de anillo heteroaromático principal. Algunos grupos heteroaril típicos incluyen, pero no se limitan a, grupos derivados de acridina, arsindol, carbazol, carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofuran, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, piran, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno. Preferiblemente, el grupo heteroaril es un heteroaril de entre 5-20 eslabones, donde el heteroaril de 5-10 eslabones es el más preferido. Algunos grupos heteroaril preferidos son aquellos derivados de tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofuran, indol, piridina, quinolina, imidazol, oxazol y pirazina.

“Heteroariloxicarbonil” se refiere a un radical —C(O)—OR donde R es heteroaril como se define, el cual puede ser substituido por uno o más sustituyentes tal como se define en el presente.

“Heteroarilalquil” se refiere a un radical alquil acíclico en el cual uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, por lo general un átomo de carbono terminal o sp^3 , es reemplazado con un grupo heteroaril. Preferiblemente, el radical heteroarilalquil es un heteroarilalquil de 6-30 eslabones de carbono, p. ej., el grupo funcional alcanil, alquenil o alquinil del heteroarilalquil tiene 1-10 eslabones y el grupo funcional heteroaril es un heteroaril de 5-20 eslabones, más preferiblemente, un heteroarilalquil de 6-20 eslabones, p. ej., el grupo funcional alcanil, alquenil o alquinil del heteroarilalquil tiene 1-8 eslabones y el grupo funcional heteroaril es un heteroaril de 5-12 eslabones.

“Isómero” se refiere a compuestos de esta invención que poseen átomos asimétricos de carbono (centros ópticos) o enlaces dobles, los racematos, diastereómeros, enantiómeros, isómeros geométricos, isómeros estructurales y los isómeros individuales están todas destinados a estar comprendidos dentro del alcance de esta invención.

Tal como se usa en el presente, el término “paciente” abarca pacientes mamíferos. Algunos ejemplos de mamíferos incluyen, pero no se limitan a, cualquier miembro de la clase mamífera: humanos, primates no-humanos tales como chimpancés, y otras especies de simios y monos; animales de granja como vacas, caballos, ovejas, cabras, cerdos; animales domésticos tales como conejos, perros, gatos, y; animales de laboratorio incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayas.

“Farmacéuticamente aceptable” quiere decir aprobado o que puede ser aprobado por una agencia regulatoria del gobierno federal o estatal, que puede estar incluido en la Farmacopea de Estados Unidos u otra Farmacopea reconocida para el uso en animales, y más particularmente en humanos.

“Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal de un compuesto de la invención, la cual es farmacéuticamente aceptable y posee la actividad farmacológica deseada del compuesto principal. Dichas sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido propiónico ciclopentilo, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, 3-(4-hidroxibenzoil)ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, 1,2-ácido etanodisulfónico, 2-ácido hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, 4-ácido clorobencenosulfónico, 2-ácido naftalenosulfónico, 4-ácido toluenosulfónico, ácido canforsulfónico, 4-metilbicyclo[2,2,2]-oct-2-ene-1-ácido carboxílico, ácido glucoheptónico, 3-ácido fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto principal es reemplazado por un ion metálico, p. ej., un

ion de metal alcalino, un ion de tierra alcalina, o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamino, dietanolamino, trietanolamino, o N-metilglucamino.

“Vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o portador con el cual se administra un compuesto de la invención.

5 “Fosfato” se refiere a un radical —OP(O)(OR')(OR'') , donde R' y R'' son cada uno de manera independiente hidrógeno, alquil, cicloalquil, cicloheteroalquil, aril, arilalquil, heteroalquil, heteroaril, heteroarilalquil, tal como se define en el presente, los cuales pueden ser substituidos por uno o más sustituyentes tal como se define en el presente.

10 “Fosfonato” se refiere a un radical —P(O)(OR')(OR'') , donde R' y R'' son cada uno de manera independiente hidrógeno, alquil, cicloalquil, cicloheteroalquil, aril, arilalquil, heteroalquil, heteroaril, heteroarilalquil, tal como se define en el presente, los cuales pueden ser substituidos por uno o más sustituyentes tal como se define en el presente.

15 “Prevenir” o “Prevención” se refiere a una reducción en el riesgo de adquirir una enfermedad o trastorno (es decir, hacer que al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen en un paciente que puede estar expuesto o predispuesto a la enfermedad pero que no experimenta aún ni muestra los síntomas de la enfermedad).

20 “Grupo protector” se refiere a un grupo de átomos que cuando se unen a un grupo reactivo en una molécula, enmascara, reduce o previene la reactividad. Algunos ejemplos de grupos protectores se pueden encontrar en Green et al., “Protective Groups in Organic Chemistry”, (Wiley, 2nd ed. 1991) y Harrison et al., “Compendium of Synthetic Organic Methods”, vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996). Algunos grupos amino protectores representativos incluyen, pero no se limitan a, formil, acetil, trifluoroacetil, bencil, benciloxycarbonil (“CBZ”), tert-butoxycarbonil (“Boc”), trimetilsililo (“TMS”), 2-trimetilsililo-etanosulfonil (“SES”), grupos triil y triil substituido, aliloxycarbonil, 9-fluorenilmetiloxi-carbonil (“Fmoc”), nitroveratriloxy-carbonil (“NVOC”) . Algunos grupos hidroxil protectores incluyen, pero no se limitan a, aquellos en donde el grupo hidroxil es acilado o alquilado tales como bencil, y éteres de trialkylsilil y éteres de alil.

“Racemato” se refiere a una mezcla equimolar de enantiómeros de una molécula quiral.

30 “Espaciador” se refiere a un C₁₋₆ alquilenos en el cual uno o más de los carbonos del C₁₋₆ alquilenos pueden reemplazarse opcionalmente con O, S, o NR⁶, en donde R⁶ puede ser H o C₁₋₆ alquil. El C₁₋₆ alquilenos opcionalmente es substituido. En ciertos aspectos, el C₁₋₆ alquilenos opcionalmente es substituido por aciloalquiloxy-carbonil, aciloalquiloxy-carbonil, aciloalquilaminocarbonil, aciloalquilaminocarbonil, alcoxi, alcoxycarbonil, alcoxycarbonilalcoxi, alcoxycarbonilalquilamino, alquilsulfinil, alquilsulfonil, alquiltio, amino, alquilamino, arilalquilamino, dialquilamino, arilalcoxi, arilalcoxycarbonilalcoxi, arilalcoxycarbonilalquilamino, ariloxycarbonil, ariloxycarbonilalcoxi, ariloxycarbonilalquilamino,

carboxi, carbamoil, carbamato, carbonato, ciano, halo, heteroariloxicarbonil, hidroxil, fosfato, fosfonato, sulfato, sulfonato, o sulfonamida.

“Sustituido” se refiere a un grupo en el cual uno o más átomos de hidrógeno son reemplazados cada uno de manera independiente con el mismo o con diferentes sustituyentes.

- 5 Algunos sustituyentes típicos incluyen, pero no se limitan a , $-\text{X}$, $-\text{R}^{54}$, $-\text{O}^-$, $=\text{O}$, $-\text{OR}^{54}$, $-\text{SR}^{54}$, $-\text{S}$, $=\text{S}$, $-\text{NR}^{54}\text{R}^{55}$, $=\text{NR}^{54}$, $-\text{CX}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{OCN}$, $-\text{SCN}$, $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $=\text{N}_2$, $-\text{N}_3$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{O}^-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}^{54}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{O}^{31}$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^{54}$, $-\text{P}(\text{O})(\text{O}-)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{14})(\text{O}^{31})$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^{54})(\text{OR}^{55})$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{54}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{54}\text{R}^{55}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}^-$, $-\text{C}(\text{S})\text{OR}^{54}$, $-\text{NR}^{56}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{54}\text{R}^{55}$, $-\text{NR}^{56}\text{C}(\text{S})\text{NR}^{54}\text{R}^{55}$, $-\text{NR}^{57}\text{C}(\text{NR}^{56})\text{NR}^{54}\text{R}^{55}$, y $-\text{C}(\text{NR}^{56})\text{NR}^{54}\text{R}^{55}$, donde cada X es independientemente un halógeno; cada R^{54} , R^{55} , R^{56} y R^{57} son independientemente hidrógeno, alquil, alquil sustituido, aril, aril sustituido, arilalquil, arilalquil sustituido, cicloalquil, cicloalquil sustituido, cicloheteroalquil, cicloheteroalquil sustituido, heteroalquil, heteroalquil sustituido, heteroaril, heteroaril sustituido, heteroarilalquil, heteroarilalquil sustituido.

- 15 “Sulfato” se refiere a un radical $-\text{OS}(\text{O})(\text{O})\text{OR}$, donde R es hidrógeno, alquil, cicloalquil, cicloheteroalquil, aril, arilalquil, heteroalquil, heteroaril, heteroarilalquil, tal como se define en el presente, los cuales pueden ser substituidos por uno o más sustituyentes tal como se define en el presente.

- 20 “Sulfonamida” se refiere a un radical $-\text{S}(\text{O})(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno, alquil, cicloalquil, cicloheteroalquil, aril, arilalquil, heteroalquil, heteroaril, heteroarilalquil, tal como se define en el presente, los cuales pueden ser substituidos por uno o más sustituyentes tal como se define en el presente u opcionalmente R' y R'' junto con el átomo al cual están unidos forma un anillo de cicloheteroalquil o cicloheteroalquil sustituido. Algunos ejemplos representativos incluyen pero no se limitan a azetidil, pirrolidinil, 25 piperidinil, morfolinil, 4-(NR''')-piperazinil o grupo imidazolil en donde dicho grupo puede ser opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tal como se define en el presente. R''' hidrógeno, alquil, cicloalquil, cicloheteroalquil, aril, arilalquil, heteroalquil, heteroaril, heteroarilalquil, tal como se define en el presente, los cuales pueden ser substituidos por uno o más sustituyentes tal como se define en el presente.

- 30 “Sulfonato” se refiere a un radical $-\text{S}(\text{O})(\text{O})\text{OR}$, donde R es hidrógeno, alquil, cicloalquil, cicloheteroalquil, aril, arilalquil, heteroalquil, heteroaril, heteroarilalquil, tal como se define en el presente, los cuales pueden ser substituidos por uno o más sustituyentes tal como se define en el presente.

“Tio” se refiere al radical $-\text{SH}$.

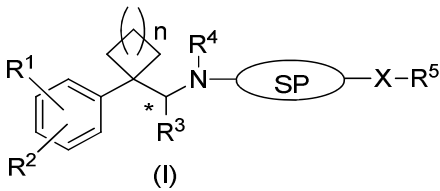
- 35 “Tratar” o “Tratamiento” de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, detener o reducir el desarrollo de la

enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización “tratar” o “tratamiento” se refieren a mejorar al menos un parámetro físico, que puede no ser perceptible por el paciente. En otra realización, “tratar” o “tratamiento” se refiere a inhibir la enfermedad o trastorno, físicamente (p. ej., estabilización de un síntoma perceptible), fisiológicamente, (p. ej., estabilización de un parámetro físico), o ambos.

“Cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un paciente para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento para dicha enfermedad. La “cantidad terapéuticamente efectiva” variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su severidad, al igual que la edad, peso, etc., del paciente a ser tratado, y pueden ser determinados por un experto en el arte sin necesidad de mayor experimentación.

Compuestos de la invención

Esta invención proporciona derivados de fenilcicloalquilmetilamino de Fórmula (I):



o un isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

n es 0, 1, 2, 3, 4, o 5; preferiblemente n es 0 (ciclopropil), 1 (ciclobutil), 2 (ciclopentil), o 3 (ciclohexil), y más preferiblemente n es 1.

SP es un espaciador, en donde el espaciador es C₁₋₆ alquileno, y en donde uno o más de los carbonos del C₁₋₆ alquileno está opcionalmente sustituido con O, S, o NR⁶, en donde R⁶ es H o C₁₋₆ alquil;

X es O, S, NR⁶ o S(O)(O);

R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ son cada uno de manera independiente hidrógeno, C₁₋₆ alquil, aril, arilalquil, cicloalquil, cicloheteroalquil, heteroaril, heteroarilalquil, aciloalquiloxycarbonil, aciloxialquiloxycarbonil, aciloalquilaminocarbonilo, aciloxialquilaminocarbonilo, C₁₋₆ alcoxi, alcoxycarbonil, alcoxycarbonilalcoxi, alcoxycarbonilalquilamino, alquilsulfinil, alquilsulfonyl, alquiltio, amino, alquilamino, arilalquilamino, dialquilamino, arilalcoxi, arilalcoxycarbonilalcoxi, arilalcoxycarbonilalquilamino, ariloxycarbonil, ariloxycarbonilalcoxi, ariloxycarbonilalquilamino, carboxi, carbamoyl, carbamato, carbonato, ciano, halo, heteroariloxycarbonil, hidroxil, fosfato, fosfonato, sulfato, sulfonato, o sulfonamida; opcionalmente R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ se sustituye con los isótopos ²H (deuterio), ³H (tritio), ¹³C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³¹P, ³²P, ³⁵S, y ³⁶Cl; y

“*” denota un carbono capaz de ser ópticamente activo.

Los compuestos de esta invención incluyen (R)-isómeros, (S)-isómeros, y mezclas de (R)- y (S)- isómeros. En una realización, los compuestos son (R)-isómeros ópticamente puros, en la medida que a menudo son más activos. En otra realización, los compuestos son (S)-isómeros ópticamente puros. Y en otra realización, los compuestos son compuestos racémicos.

5 En una realización preferida, R^1 y R^2 son independientemente H, C_{1-6} alcoxi (p. ej., metoxi, etoxi), halo (p. ej., fluoro, cloro), o hidroxil.

En una realización preferida, R^3 es H o C_{1-6} alquil (p. ej., isobutil).

En una realización preferida, R^4 es H.

En una realización preferida, SP es C_{1-6} alquileo.

10 En una realización preferida, R^5 es C_{1-6} alquil.

En una realización preferida, R^6 es C_{1-6} alquil.

Los compuestos de esta invención descritos en el presente tienen una o más de las siguientes características o propiedades:

- 15 1. Los compuestos de la invención pueden tener propiedades inhibitorias de un transportador de dopamina (DAT), un transportador de norepinefrina (NET) y un transportador de serotonina (SERT);
- 20 2. La biodisponibilidad oral de los compuestos es acorde con la administración oral mediante formulaciones farmacológicas orales; sin embargo, los compuestos, y las composiciones de los mismos, también pueden administrarse usando un sistema de administración que produzca niveles en sangre, constantes y controlables en el tiempo.

25 En algunas realizaciones, esta invención ofrece compuestos que tienen cualesquiera dos o más de las características o propiedades antes identificadas. En una realización preferida los compuestos de la invención tiene todas las cuatro características o propiedades.

30 Los expertos en el arte pueden hacer modificaciones adicionales de los compuestos divulgados aquí. Así, los análogos y sales de los compuestos mencionados están dentro del alcance de esta invención. Teniendo el conocimiento de los compuestos de ésta invención, los químicos expertos pueden usar procedimientos conocidos para sintetizar estos compuestos a partir de substratos disponibles. Tal como se usa en la solicitud, el término “derivados” se refiere a compuestos que son sustancialmente lo mismo que otro compuesto pero que han sido modificados, por ejemplo, agregando grupos laterales adicionales. El término “derivados” tal como se usa en esta solicitud también pueden referirse a compuestos que sustancialmente son lo mismo que otro compuesto pero los cuales tienen una sustitución atómica o molecular en ciertos

35 lugares del compuesto.

Ésta invención además se relaciona con compuestos aislados enantioméricamente, y composiciones que comprenden dichos compuestos. Las formas enantioméricas aisladas de los compuestos de la invención están sustancialmente libres la una de la otra (es decir, tienen un exceso enantiomérico). En otras palabras, las formas “R” de los compuestos están sustancialmente libres de las formas “S” de los compuestos y, entonces, tienen un exceso enantiomérico de las formas “S”. Por el contrario, las formas “S” de los compuestos están sustancialmente libres de las formas “R” de los compuestos y, entonces, tienen un exceso enantiomérico de las formas “R”. En una realización de la invención, los compuestos enantioméricos aislados tienen al menos un 80% de exceso enantiomérico. En una realización preferida, los compuestos tienen al menos 90%, 95%, 97%, o 99% de exceso enantiomérico.

Síntesis de los compuestos de la invención

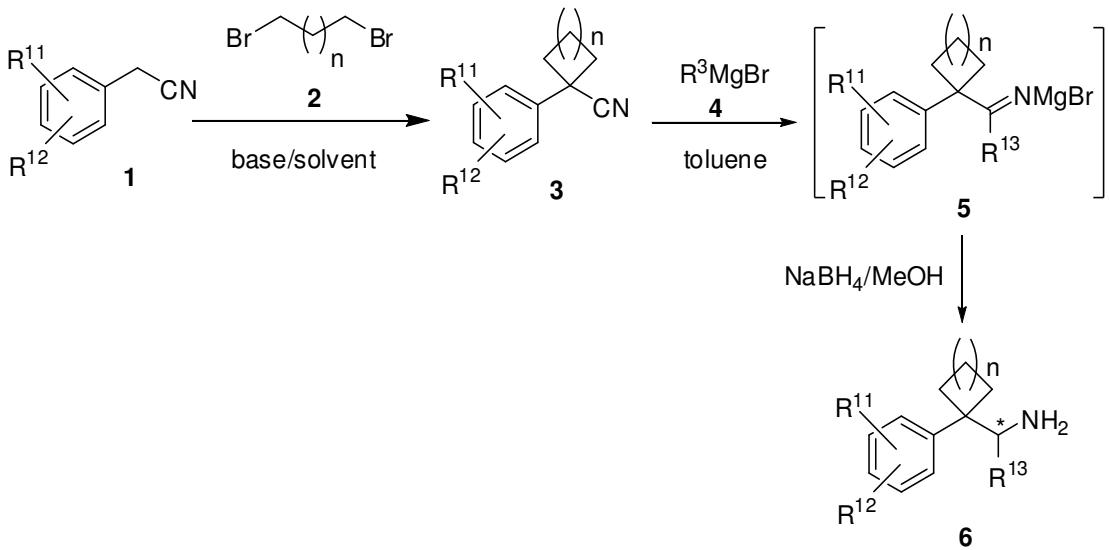
Los compuestos de la invención pueden obtenerse por medio de los métodos sintéticos ilustrados en el Esquema 1. Se han descrito varios métodos en el arte para la síntesis de análogos de cicloalquilmetilamino (véase, por ej., U.S. Pat. No. 5,596,019; WO 2004/096202; WO 02/083631; WO 02/36540; WO 02/060424; Jeffery, J. E. et al., *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 1996, 2583-2589.). Existen otros métodos conocidos en el arte para la sintetización de cicloalquilmetilaminos, los cuales son de fácil acceso para el experto en el arte. Los materiales iniciales e intermediarios usados en la síntesis de las moléculas objetivo (Esquema 1-8) de los mismos se encuentran disponibles en el mercado o pueden ser preparadas mediante procedimientos establecidos (véase p. ej., Green et al., “Protective Groups in Organic Synthesis,” (Wiley, 4th ed., 2006); Harrison et al “Compendium of Synthetic Organic Methods,” vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996); “Beilstein Handbook of Organic Chemistry, Frankfurt, Germany; Feiser et al, “Reagents for Organic Synthesis,” Volumes 1-45, Karger, 1991; March, “Advanced Organic Chemistry,” Wiley Interscience, 4th ed., 1992; Larock “Comprehensive Organic Transformations,” Wiley-VCH Publishers, 2nd ed., 1999; Paquette, “Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis,” John Wiley and Sons, 1st ed., 1995).

En consecuencia, los materiales iniciales útiles para la preparación de compuestos de la invención e intermediarios de los mismos están disponibles en el mercado o pueden prepararse mediante métodos sintéticos bien conocidos. Otros métodos para la síntesis de los cicloalquilmetilaminos descritos en el presente han sido descritos en el arte o son evidentes para el experto en el arte en vista de las referencias mencionadas arriba y pueden usarse para sintetizar los compuestos de la invención. En consecuencia, los métodos presentados en los esquemas del presente son ilustrativos más no exhaustivos.

Métodos

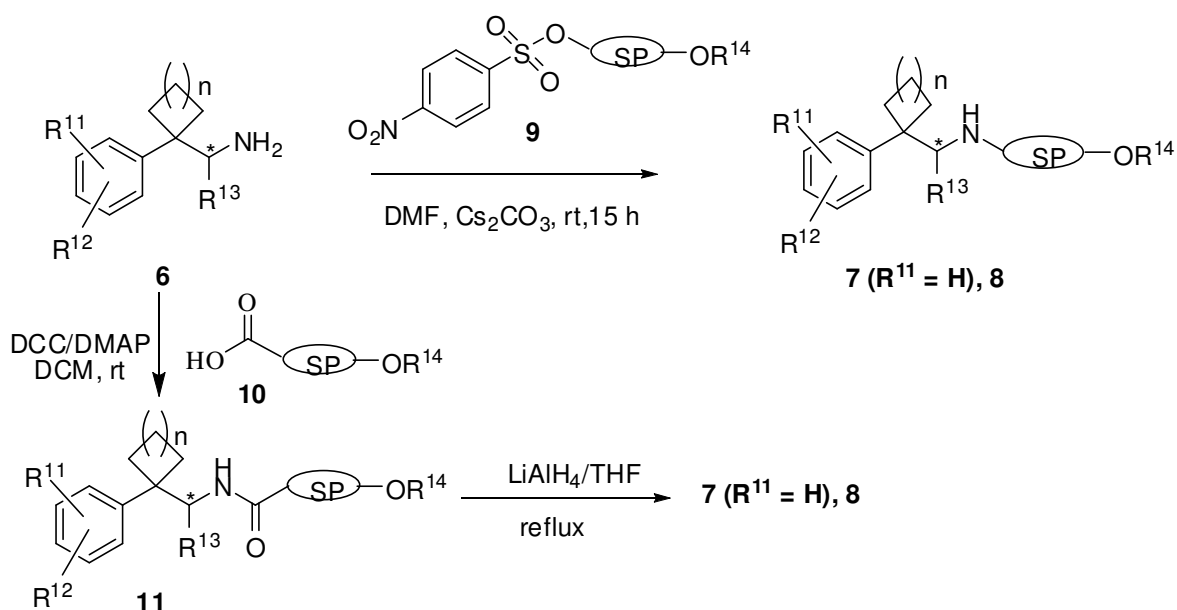
En un método, los derivados de fenilcicloalquilmetilamino (7, 8) de la Fórmula (I) se preparan tal como se describe en el Esquema 2. Los componentes básicos de fenilcicloalquilamino (6) se preparan modificando un procedimiento reportado por Jeffery et al. (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1996, 2583-2589) como se ilustra en el Esquema 1. El procedimiento típico involucra la reacción de un cicloalquilnitrilo (3) con un reactivo Grignard apropiado (R^3MgBr) en presencia de tolueno a una temperatura de reflujo suave durante 10 a 24 horas, seguido por el tratamiento del intermediario con borohidruro de sodio en metanol o etanol para obtener el correspondiente cicloalquilmetilamino (6). Los cicloalquilnitrilos (3) usados en la preparación de los cicloalquilaminos (6) pueden compararse a Sigma-Aldrich o sintetizarse a partir de los correspondientes fenilacetnitrilos (1) usando química estándar. Los aminos racémicos (6) seleccionados son separados en los correspondientes isómeros (R)- y (S)- ópticamente puros mediante un método estándar de cristalización quiral usando ácido tartárico ópticamente puro.

Esquema 1



Los fenilcicloalquilmetilaminos (6) son alquilados con ésteres apropiados de 4-nitrofenilsulfonil (9) usando carbonato cesio en un solvente de N,N-dimetilformamida (DMF) a temperatura ambiente para obtener los correspondientes derivados de éter de cicloalquilmetilamino (7, 8) en rendimientos de moderados a buenos tal como se ilustra en el Esquema 2. Los componentes básicos, ésteres de 4-nitrofenilsulfonil (9) se sintetizan como se ilustra en el Esquema 6.

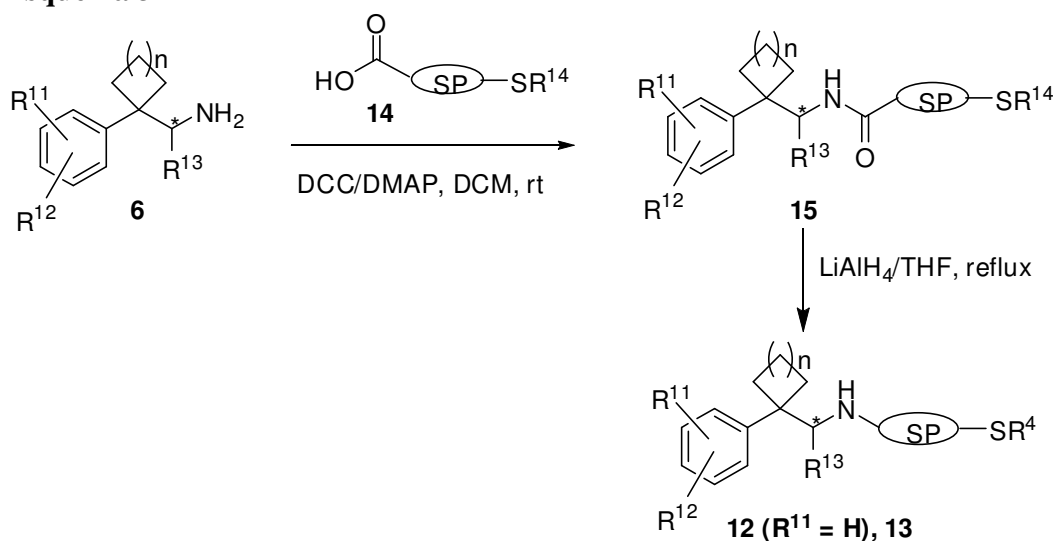
Esquema 2



En otro método, los derivados de éter de fenilcicloalquilmetilamino (7, 8) se preparan por acoplamiento con los ácidos alcoxialquilcarboxílicos (10) apropiados seguidos por una reducción de los intermediarios de amida (11) con hidruro de litio y aluminio (LAH) en THF anhidro en rendimientos moderados como se ilustra en el Esquema 2. Los ácidos alcoxialquilcarboxílicos (10) son preparados como se ilustra en el Esquema 7.

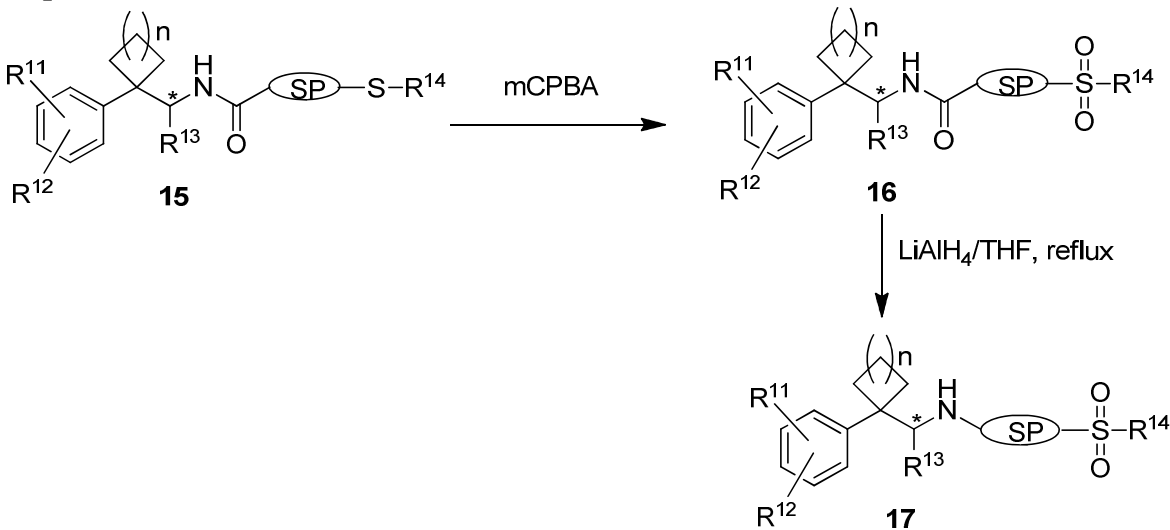
En otro método, los derivados de fenilcicloalquilmetilamino (12, 13) de Fórmula (I) se preparan tal como se describe en el Esquema 3. Los fenilcicloalquilaminos (6) están acoplados con ácidos alquiltioalquilcarboxílicos (14) para obtener las amidas (15) que después de reducirse con hidruro de litio y aluminio producen los correspondientes derivados de tioéter de fenilcicloalquilmetilamino (12, 13). Los ácidos alquiltioalquilcarboxílicos (14) se sintetizan como se ilustra en el Esquema 8.

Esquema 3



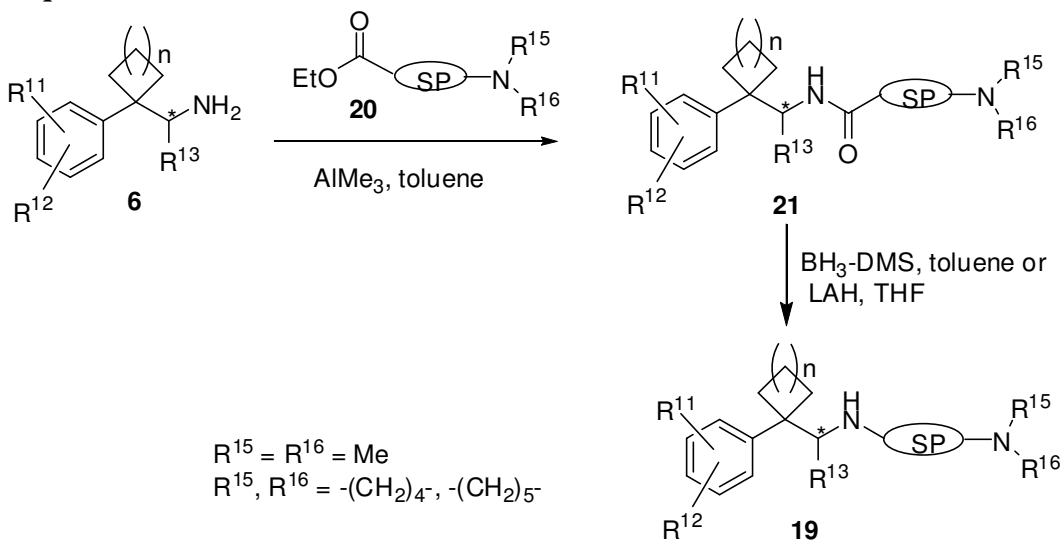
En otro método, los derivados de fenilcicloalquilmetilamino (17) de Fórmula (I) se preparan tal como se describe en el Esquema 4. Los fenilcicloalquilaminos (15) son oxidados usando ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA) para obtener amidas (16) que después de una reducción con hidruro de litio y aluminio producen los correspondientes derivados de fenilcicloalquilmetilamino (17).

Esquema 4



En otro método, derivados de fenilcicloalquilmetilamino (19) de Fórmula (I) se preparan tal como se describe en el Esquema 5. Los fenilcicloalquilaminos (6) están acoplados con los ésteres de ácido alquilaminoalquilcarboxílico (20) apropiados en presencia de trimetilaluminio en tolueno para obtener las amidas (21) las cuales después de reducción con una solución de borano-sulfuro de dimetilo (BH_3 -DMS) en tolueno o LAH en THF dando los correspondientes derivados de fenilcicloalquilmetilamino (19).

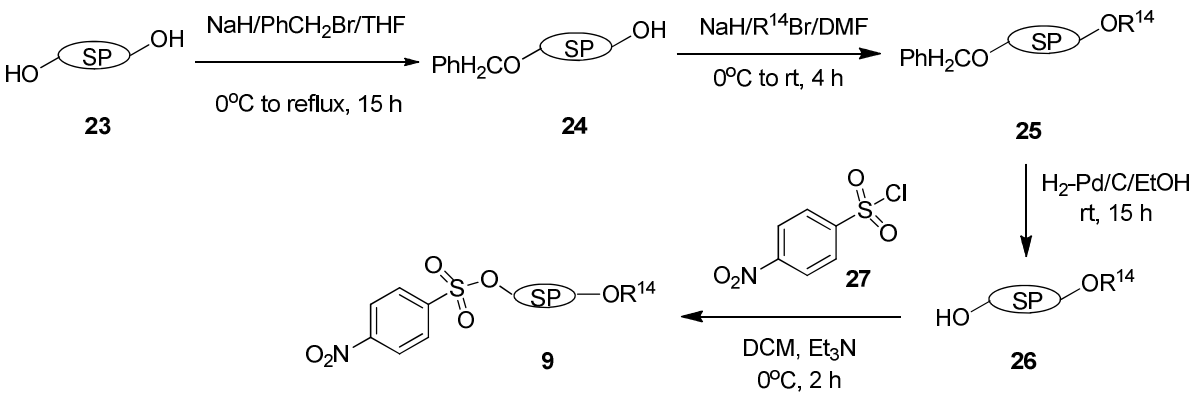
Esquema 5



Los derivados de (R)- y (S)-fenilcycloalquilmetilamino ópticamente puros de Formula I son preparados a partir de los correspondientes aminos ópticamente puros (6) o sometiendo a los correspondientes derivados de fenicicloalquilmetilamino racémico (7, 8, 12, 13, 17 y 19) usando técnicas de separación HPLC quiral. Todos los derivados de fenicicloalquilmetilamino (7, 8, 12, 13, 17 y 19) se convierten en las correspondientes sales de clorhidrato mediante su tratamiento con una solución de 2N HCl en éter bajo condiciones estándar.

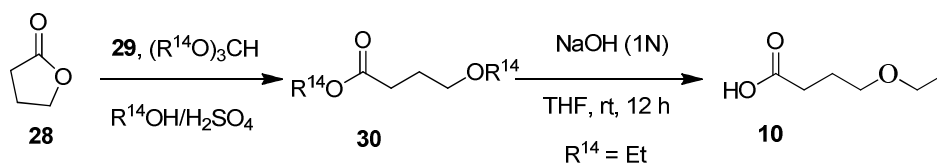
Los componentes básicos de éteres protegidos de p-nitrofenilsulfonyl (9) usados en la síntesis de derivados de fenilcicloalquilmetilamino se sintetizan en cuatro pasos como se ilustra en el Esquema 6. Los dioles protegidos de mono-bencil (24) se sintetizan mediante la bencilación de los correspondientes dioles (23) usando hidruro de sodio como base en un tetrahidrofurano anhidro (THF) a 0 °C seguido por calentamiento a reflujo de la mezcla de reacción con buenos rendimientos. Los alcoholes protegidos de bencil (24) son alquilados con un alquil haluro apropiado usando hidruro de sodio como base en N,N-dimetilformamida anhidro (DMF) para obtener los éteres (25). El grupo protector de bencil se escinde bajo condiciones de hidrógenación estándar para obtener el correspondiente alcohol (26) que se hace reaccionar con p-nitrofenilsulfonylcloruro utilizando la base suave de trietilamino en solvente de diclorometano para obtener los éteres protegidos a p-nitrofenilsulfonyl (9) con rendimientos generalmente buenos.

Esquema 6



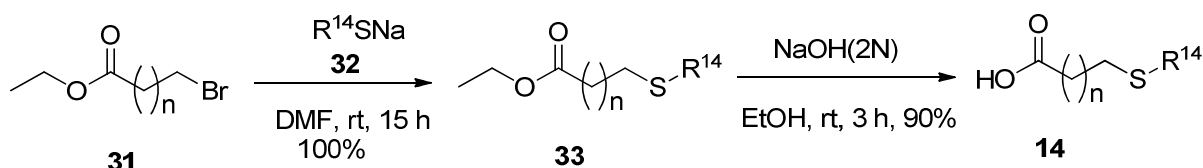
El componente básico inicial de 4-alcoxialquilácido carboxílico (10) se sintetiza en dos pasos tal como se ilustra en el Esquema 7. La gamma- butirolactona (28) se hace reaccionar con etilortoformiato (29) en presencia de etanol y ácido sulfúrico para obtener el correspondiente éter de ácido 4-etoxibutírico (30) con buenos rendimientos. La saponificación del éster (30) bajo condiciones de reacción estándar produce el correspondiente ácido 4-etoxibutírico (10) con buen rendimiento.

Esquema 7



Los componentes básicos ácidos iniciales de los ácidos alquiltioalquilcarboxílicos (14) se sintetizan en dos pasos como se ilustra en el Esquema 8. Los tiolatos de sodio (32) son alquilados con ácido bromoalquilcarboxílicos (31) en DMF anhidro para obtener los ésteres (33) los cuales después de la saponificación producen los correspondientes ácidos alquiltioalquilcarboxílicos (14).

Esquema 8



Usos terapéuticos de los compuestos de la Formula (I)

En varios aspectos, la presente divulgación proporciona métodos para tratar o prevenir la obesidad, la depresión, y las condiciones co-mórbidas asociadas en un paciente. El método comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento, una cantidad efectiva de cualquiera de los compuestos de la Formula estructural (I). En aspectos adicionales, el método trata la obesidad, la depresión y síntomas co-mórbidos relacionados.

Esta invención proporciona métodos de tratamiento y prevención de la obesidad y condiciones co-mórbidas asociadas. El término “condiciones co-mórbidas asociadas con la obesidad” usado en este documento quiere decir condiciones médicas conocidas por aquellos expertos en el arte asociadas con la obesidad. El término incluye pero no se limita a los siguientes: diabetes incluyendo diabetes mellitus no dependiente de insulina, intolerancia a la glucosa, hipertensión, trombosis coronaria, ataque cardiaco, depresión, ansiedad, psicosis (por ejemplo esquizofrenia), discinesia tardía, adicción a las drogas, abuso de drogas, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, isquemia cerebral, comportamiento obsesivo-compulsivo, ataques de pánico, fobias sociales, trastornos alimenticios tales como bulimia, anorexia, picoteo y atracones, síndromes de lípidos, hiperglucemia, hiperlipidemia, y estrés en mamíferos, particularmente humanos.

Además, los compuestos, composiciones, y métodos de esta invención pueden usarse en el tratamiento o prevención de enfermedades metabólicas y condiciones que surjan de las mismas, o por ejemplo termogénesis por actividad no excesiva y tasa metabólica incrementada, disfunción sexual, apnea del sueño, síndrome premenstrual, incontinencia urinaria incluyendo

incontinencia por estrés, trastornos por hiperactividad, hernia hiatal, y esofagitis por reflujo, dolor, especialmente el dolor neuropático, incremento de peso asociado con tratamientos con drogas, síndrome de fatiga crónica, osteoartritis y gota, cánceres asociados con incrementos de peso, disfunción menstrual, cálculos biliares, hipotensión ortostática e hipertensión pulmonar.

5 Los compuestos, composiciones, y métodos de esta invención pueden ser útiles para prevenir la enfermedad cardiovascular, y en la reducción de la adhesividad plaquetaria, en ayudar a la pérdida de peso después del embarazo, reduciendo los deseos de fumar y ayudando en la pérdida de peso después de dejar de fumar. Esta invención también puede ser útil en la reducción de los niveles de ácido úrico y niveles de lípidos en mamíferos, particularmente los
10 humanos.

De acuerdo con la invención, un compuesto y/o a composición que contenga un compuesto de Fórmula estructural (I) se administra a un paciente, preferiblemente un humano que sufra de obesidad, asociada con enfermedades y/o trastornos co-mórbidos. En ciertas realizaciones, los compuestos y/o composiciones de la invención se administran a un paciente,
15 preferiblemente un humano, como medida preventiva contra diversas enfermedades o trastornos. Así, los compuestos y/o composiciones que contengan el/los compuesto(s) que contengan la fórmula estructural (I) pueden administrarse como medida preventiva a un paciente que tenga una predisposición a la obesidad y enfermedades asociadas y/o trastornos co-mórbidos (véase WO 2004/058237; WO 2004/096202; WO 02/060424; WO 01/51453; WO 01/00205; WO
20 01/00187; Mueller, P. Publicación de Aplicación Internacional No. WO 00/32178; WO 98/11884; WO 98/13034).

Así, aquellos expertos en el arte pueden fácilmente ensayar y usar los compuestos y/o composiciones que contengan el/los compuesto(s) de la Fórmula (I) para tratar la obesidad y enfermedades asociadas y/o trastornos co-mórbidos.

25

Administración terapéutica/profiláctica

Los compuestos y/o composiciones de la invención pueden administrarse o aplicarse a un paciente de manera separada, o combinados con otros agentes farmacéuticamente activos.

Estos compuestos y/o composiciones de la invención son administrados preferiblemente
30 de manera oral. Los compuestos y/o composiciones de la invención también pueden administrarse por otra vía conveniente, por ejemplo, por infusión o inyección en bolo, por absorción a través de los revestimientos epiteliales o mucocutáneos (p. ej., mucosa oral, la mucosa rectal e intestinal, etc.). La administración puede ser sistémica o local. Se conocen diferentes sistemas de administración, (p. ej., encapsulación en liposomas, micropartículas,
35 microcápsulas, cápsulas, etc.) que pueden usarse para administrar un compuesto y/o composición de la invención. Los métodos de administración incluyen, pero no se limitan a, intradérmica,

intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, oral, sublingual, intranasal, intracerebral, intravaginal, transdérmica, rectalmente, por inhalación, o tópicamente, particularmente en los oídos, nariz, ojos o piel.

5 En particular, las realizaciones preferidas, los compuestos y/o composiciones de la invención pueden administrarse por medio de sistemas de liberación sostenida, preferiblemente sistemas orales de liberación sostenida. En una realización, puede usarse una bomba (véase, Langer, supra; Sefton, 1987, CRC Crit. Ref Biomed. Eng. 14:201; Saudek et al., 1989, N. Engl. J. Med. 321:574).

10 En otra realización, pueden usarse materiales poliméricos (véase “Medical Applications of Controlled Release,” Langer and Wise (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger y Peppas, 1983, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol Chem. 23:61; véase también Levy et al., 1985, Science 228:190; During et al., 1989, Ann. Neurol. 25:351; Howard et al, 1989, J. Neurosurg. 71:105). En una realización preferida, se usan materiales poliméricos para una liberación oral sostenida. Algunos polímeros preferidos incluyen carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, 15 hidroxipropilmetilcelulosa y hidroxietilcelulosa (más preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa). Otros éteres de celulosa preferidos han sido descritos en el arte (Bamba et al., Int. J. Pharm., 1979, 2, 307).

En otra realización, se pueden usar preparaciones de cubierta entérica para una administración de liberación sostenida. Los materiales de cubierta preferidos incluyen polímeros 20 con una solubilidad dependiente del pH (es decir, liberación controlada por pH), polímeros con una velocidad de hinchamiento, disolución o erosión lenta o dependiente del pH (es decir, liberación controlada por tiempo), polímeros que sean degradados por enzimas (es decir, liberación controlada por enzimas) y polímeros que formen capas firmes que sean destruidas por un incremento en la presión (es decir, liberación controlada por la presión).

25 En incluso otra realización, se utilizan sistemas de administración osmótica para la administración oral de liberación sostenida (Verma et al., Drug Dev. Ind. Pharm., 2000, 26:695-708). En una realización preferida, los sistemas de administración osmótica OROS® (Alza Corporation, Mountain View, CA) son utilizados para equipos de liberación oral sostenida (véase por ejemplo, U.S. Pat. Nos. 3,845,770 y 3,916,899).

30 En aún otra realización, un sistema de liberación controlada puede colocarse cerca del objetivo de los compuestos y/o composición de la invención, requiriéndose así solo una fracción de la dosis del sistema (véase, p. ej., Goodson, en “Medical Applications of Controlled Release,” supra, vol. 2, pp. 115-138 (1984)). Otros sistemas de liberación controlada como los mencionados en Langer, 1990, Science 249:1527-1533 también pueden ser usados.

35 Los compuestos, y/o composiciones que contengan el/los compuesto(s) de Fórmula (I) de la invención pueden ser escindidos ya sea químicamente y/o enzimáticamente. Una o más

enzimas presentes en el estómago, lumen intestinal, tejido intestinal, sangre, hígado, cerebro o cualquier otro tejido adecuado de un mamífero puede(n) escindir enzimáticamente los compuestos y/o composiciones de la invención.

5 Composiciones de la invención

En diversos aspectos, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden cualquiera de los compuestos de Fórmula estructural (I), y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Cuando se administran a un paciente, los compuestos de la invención y el vehículo farmacéuticamente aceptable son preferiblemente estériles. El agua es un vehículo preferible cuando el compuesto de la invención se administra de manera intravenosa. Las soluciones salinas y soluciones acuosas de dextrosa y glicerol pueden emplearse como vehículos líquidos, particularmente para las soluciones inyectables. Algunos vehículos farmacéuticamente aceptables también incluyen excipientes tales como almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche descremada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol, o agentes reguladores del pH. Además, se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas pueden manufacturarse por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, y emulsificación, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de manera convencional usando uno o más portadores, diluyentes, excipientes o auxiliares aceptables fisiológicamente, que faciliten el procesamiento de los compuestos de la invención en preparaciones que puedan usarse farmacéuticamente. La formulación adecuada depende de la vía de administración elegida.

Estas composiciones pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, tabletas, píldoras, gránulos, y cápsulas, cápsulas que contengan líquidos, polvos, , formulaciones de liberación sostenida, supositorios, emulsiones, aerosoles, atomizadores, suspensiones, o cualquier otra forma adecuada de uso. En una realización, el vehículo farmacéuticamente aceptable es una cápsula (véase p. ej., U.S. Pat. No. 5,698,155). Otros ejemplos adecuados de vehículos farmacéuticamente aceptables también han sido descritos en el arte (véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 17th Edition, 1985). Las composiciones preferidas de la invención son formuladas para su administración oral, particularmente para administración oral de liberación sostenida.

Las composiciones para administración oral pueden estar en forma de tabletas, pastillas para chupar, suspensiones acuosas u oleosas, gránulos, polvos, emulsiones, cápsulas, jarabes o elixires, por ejemplo. Las composiciones administradas de manera oral pueden contener uno o

más agentes opcionales, por ejemplo, agentes endulzantes tales como fructosa, aspartamo o sacarina; agentes saborizantes tales como menta, aceite de gaulteria, o agentes colorantes de cereza y agentes conservantes para proporcionar una preparación farmacéuticamente sabrosa. Cuando están en forma de tableta o píldora, las composiciones pueden recubrirse para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal, proporcionando así una acción sostenida durante un período prolongado de tiempo. Las membranas de permeabilidad selectiva que envuelvan a un compuesto accionador osmóticamente activo también son adecuadas para los compuestos de administración oral de la invención. En estas últimas plataformas, el fluido del ambiente alrededor de la cápsula es embebido por el compuesto accionador, el cual se hincha para desplazar al agente o a la composición agente mediante una apertura. Estas plataformas de liberación pueden proporcionar un perfil de administración esencialmente de orden cero a diferencia de los perfiles de pico de las formulaciones de liberación inmediata. Un material de retardo temporal tal como monoestearato de glicerol o estearato de glicerol también pueden ser usados. Las composiciones orales pueden incluir vehículos estándar tales como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio, etc. Dichos vehículos son preferiblemente de grado farmacéutico.

Para las preparaciones orales líquidas tales como las suspensiones, elixires y soluciones, los portadores, excipientes o diluyentes adecuados incluyen agua, solución salina, alquilenglicoles (p. ej., propilenglicol), polialquilenglicoles (p. ej., polietilenglicol), aceites, alcoholes, agentes reguladores ligeramente ácidos entre pH 4 y pH 6 (p. ej., acetato, citrato, ascorbato y entre cerca de 1 mM hasta cerca de 50 mM) etc. Adicionalmente, se pueden agregar agentes saborizantes, preservativos, agentes colorantes y sales biliares.

Las composiciones para su administración por medio de otras vías también pueden ser tenidas en cuenta. Para la administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de tabletas, pastillas para chupar, etc. Formuladas de manera convencional. Las formulaciones de droga líquida adecuadas para su uso con nebulizadores y aparatos de atomización líquida y aparatos de aerosol EHD por lo general incluirán un compuesto de la invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, el vehículo farmacéuticamente aceptable es un líquido tal como alcohol, agua, polietilenglicol o un perfluorocarbono. Opcionalmente, se puede agregar otro material para alterar las propiedades del aerosol de la solución o suspensión de los compuestos de la invención. Preferiblemente, este material es líquido como el alcohol, glicol, poliglicol o ácido graso. Otros métodos de formulación de soluciones o suspensiones de droga líquida adecuados para el uso en aparatos aerosoles son conocidos por aquellos expertos en el arte (véase, p. ej., U.S. Pat. Nos. 5, 112,598 y 5,556,611). Un compuesto de la invención puede también formularse en composiciones rectales o vaginales tales como supositorios o enemas de retención, p. ej., que contengan bases supositorias convencionales tales como coco, mantequilla u otros glicéridos. Además de las formulaciones antes descritas, un compuesto de la invención también puede formularse como preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción

duradera pueden administrarse por medio de implantación (por ejemplo, subcutáneamente o intramuscularmente) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, un compuesto de la invención puede ser formulado con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo, como una emulsión o un aceite aceptable) o resinas de intercambio de iones, o como derivados escasamente solubles, por ejemplo, como una sal escasamente soluble.

Cuando un compuesto de la invención es ácido, puede estar incluido en cualquiera de las formulaciones antes descritas en forma de ácido libre, una sal farmacéuticamente aceptable, un hidrato de solvato. Las sales farmacéuticamente aceptables retienen sustancialmente la actividad del ácido libre, pueden prepararse mediante reacción con bases y tienen a ser más solubles en solventes acuosos y otros solventes que la correspondiente forma libre de ácido.

Métodos de uso y dosis

Esta invención proporciona métodos para tratar o prevenir la obesidad en un paciente, donde el método comprende administrar a un paciente que necesite dicho tratamiento, una cantidad efectiva de cualquiera de los compuestos de Fórmula estructural (I).

La cantidad efectiva de un compuesto de la invención en el tratamiento de uno de los trastornos o condiciones particulares descritas aquí dependerá de la naturaleza del trastorno o condición, y puede ser determinada mediante técnicas clínicas estándares conocidas en el arte como se describen previamente. Además, se pueden utilizar de manera opcional ensayos in vitro o in vivo para ayudar a identificar rangos de dosificación óptima. La cantidad de un compuesto de la invención administrado depende de, entre otros factores, el sujeto a ser tratado, y el peso del sujeto, la severidad de la afección, la forma de administración y la opinión del médico que la prescriba. Por ejemplo, la dosis puede administrarse en una composición farmacéutica mediante una sola administración, mediante múltiples aplicaciones o liberación controlada. En una realización preferida, los compuestos de la invención son administrados mediante administración de liberación sostenida. Preferiblemente, en esta realización, los compuestos de la invención son administrados dos veces al día (o preferiblemente, una vez al día). La dosificación puede repetirse de manera intermitente y puede continuarse por el tiempo que se requiera para un tratamiento efectivo de la enfermedad o trastorno.

Los compuestos de Fórmula estructural (I) pueden administrarse en un rango de 0.1-500 mg, preferiblemente 1-100 mg por día, suministrados en una o más dosis, y más preferiblemente 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 35 mg, o 50 mg por día, y mucho más preferiblemente 25 mg.

Los compuestos de la invención son preferiblemente ensayados in vitro e in vivo, para determinar la actividad terapéutica o profiláctica deseada, antes de su uso en humanos. Los compuestos de la invención también pueden ser demostrados en cuanto a su efectividad y seguridad usando sistemas de modelación animal.

La dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención descrito en el presente proporcionará un beneficio terapéutico sin causar una toxicidad substancial. La toxicidad de los compuestos de la invención puede ser determinada usando procedimientos farmacéuticos estándar y puede ser determinada fácilmente por un experto en el arte. La relación de dosis entre el efecto tóxico y terapéutico es el índice terapéutico. La dosis de un compuesto de la invención descritas en el presente se encuentra entre un rango de concentraciones en circulación que incluyen una dosis efectiva con poca o ninguna toxicidad.

La invención además se define en referencia a los siguientes ejemplos, los cuales describen en detalle la preparación de compuestos y composiciones de la invención, así como ensayos para el uso de los compuestos y composiciones de la invención. Para el experto en el arte será aparente que se pueden hacer muchas modificaciones a los materiales y métodos, sin apartarse del alcance de la invención.

EJEMPLOS

En los siguientes ejemplos, las siguientes abreviaciones tienen los siguientes significados. Si una abreviación no está definida, tiene su significado generalmente aceptado.

	CDI =	1,1'-Carbonildiimidazol
20	DCM =	diclorometano
	DMAP =	4-N,N-dimetilaminopiridina
	DMF =	N,N-dimetilformamida
	h =	horas
	HATU =	<i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
25	hexafluorofosfato	
	LC/MS =	cromatografía líquida /espectroscopia de masas
	M =	molar
	MTBE =	metil tert-butil éter
	rt =	temperatura ambiente
30	TEA =	triethylamino
	THF =	tetrahidrofurano
	TFA =	ácido trifluoroacético

Procedimiento general para la síntesis de fenilcicloalquilmetilamino 6 (Esquema 1)

A una solución agitada de reactivo de Grignard (solución de 2M en éter, 0.065 mol) bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió gota a gota una solución de fenilcicloalquilcarbonoitrilo (3)

(0.026 mol) en 50 mL de tolueno a 0°C. Luego, la mezcla de reacción fue calentada lentamente a 92°C durante 18 h. El progreso de la reacción fue monitoreado mediante cromatografía de capa delgada (TLC). La mezcla de reacción fue enfriada a temperatura ambiente se concentró bajo presión reducida. El residuo fue diluido con 30 mL de metanol anhidro y se enfrió a 0°C, y se
5 agregó NaBH₄ (2.5 g) lentamente en porciones. La mezcla resultante fue agitada hasta la conversión completa del intermediario de imina en el correspondiente amino. Después de completar la reacción, el metanol fue removido por evaporación. El residuo fue diluido con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó bajo presión reducida para producir el correspondiente fenilciclobutilmetilamino (6) el cual fue
10 purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un gradiente de hexano y acetato de etilo. Los productos puros 6a-m arrojaron datos satisfactorios de ¹H NMR y/o masa espectral.

Ejemplo 1

15 **3-Metil-1-(1-(p-tolil)ciclopropil)butan-1-amino (6a).** Aceite incoloro (1.66 g, 61%). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.65-0.70 (m, 3H); 0.77-0.80 (m, 1H); 0.85 (d, J = 6.8 Hz, 6H); 0.98-1.11 (m, 2H); 1.22-1.30 (m, 2H); 1.70-1.77 (m, 1H); 2.10-1.13 (m, 1H); 2.28 (s, 3H); 7.09 (d, J = 8.0Hz, 2H); 7.20 (d, J = 8.0Hz, 2H). MS (ESI): m/z = 218.20 (M+H⁺).

20 Ejemplo 2

1-(1-(4-Clorofenil)ciclopropil)-3-metilbutan-1-amino (6b). Aceite incoloro (1.60 g, 60%). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.65-0.70 (m, 3H); 0.77-0.80 (m, 1H); 0.85 (d, J = 6.8 Hz, 6H); 0.87-1.01 (m, 1H); 1.18-1.27 (m, 3H); 1.69-1.73 (m, 1H); 2.16 (d, J = 10.4Hz, 1H); 7.23-7.24 (m, 4H). MS (ESI): m/z = 238.20 (M+H⁺).

25

Ejemplo 3

1-(1-(4-Florofenil)ciclobutil)-3-metilbutan-1-amino (6c). Aceite incoloro (2.2 g, 70%). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.58-0.65 (m, 1H); 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 3H); 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 3H); 1.15-1.21 (m, 1H); 1.67-1.70 (m, 1H); 1.80-1.86 (m, 1H); 1.93-1.98 (m, 1H); 2.12-2.18 (m,
30 1H); 2.28-2.37 (m, 3H); 2.97 (dd, J = 2.0Hz; 10.8Hz, 1H); 6.93- 7.08 (m, 3H); 7.12-7.16 (m, 1H).

Ejemplo 4

1-(1-(4-Clorofenil)ciclobutil)-3-metilbutan-1-amino (6d). Aceite incoloro (4.7 g, 72%). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 3H); 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 3H); 1.13-1.23 (m, 2H); 1.66-1.68 (m, 1H); 1.79-1.84 (m, 1H); 1.90-1.96 (m, 1H); 2.15-2.16 (m, 1H); 2.25-2.33 (m, 3H); 2.98 (d, J = 10.8Hz, 1H); 7.06 (dd, J = 1.6; 8.4Hz, 2H); 7.24 (dd, J = 1.6; 8.4Hz, 2H).

Ejemplo 5

1-(1-(3,4-Diclorofenil)ciclobutil)-3-metilbutan-1-amino (6e). Aceite incoloro (3.6 g, 70%).

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.53-0.60 (m, 1H); 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 3H); 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 3H); 1.10-1.13 (m, 1H); 1.63-1.67 (m, 1H); 1.77-1.83 (m, 1H); 1.91-1.97 (m, 1H); 2.12-2.16 (m, 1H); 2.21-2.33 (m, 3H); 2.97 (d, J = 10.8Hz, 1H); 6.96 (dd, J = 2.0Hz; 8.4Hz, 1H); 7.19 (d, J = 2Hz; 1H); 7.32 (d, J = 8.4Hz, 1H).

Ejemplo 6

1-(1-(2,4-Diclorofenil)ciclobutil)-3-metilbutan-1-amino (6f). Aceite incoloro (1.5 g, 72%).

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 3H); 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 3H); 1.13-1.15 (m, 1H); 1.23-1.26 (m, 1H); 1.71-1.81 (m, 2H); 1.92-2.03 (m, 1H); 2.35-2.43 (m, 4H); 3.24 (dd, J = 2.0Hz; 10.8Hz, 1H); 7.02 (d, J = 8.4Hz, 1H); 7.16 (dd, J = 2Hz; 8.4Hz, 1H); 7.29 (d, J = 2.4Hz, 1H).

Ejemplo 7

1-(1-(3,4-Dimetoxifenil)ciclobutil)-3-metilbutan-1-amino (6g). Aceite incoloro (3.6 g, 70%).

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.53-0.60 (m, 1H); 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 3H); 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 3H); 1.10-1.13 (m, 1H); 1.63-1.67 (m, 1H); 1.77-1.83 (m, 1H); 1.91-1.97 (m, 1H); 2.12-2.16 (m, 1H); 2.21-2.33 (m, 3H); 2.97 (d, J = 10.8Hz, 1H); 3.87 (s, 6H); 6.77-6.82 (m, 3H).

Ejemplo 8

1-(1-(4-Etoxifenil)ciclobutil)-3-metilbutan-1-amino (6h). Aceite incoloro (1.06 g, 72%).

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.57-0.64 (m, 1H); 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 3H); 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 3H); 1.15-1.21 (m, 1H); 1.40 (t, J = 6.8Hz, 3H); 1.67-1.69 (m, 1H); 1.79-1.84 (m, 1H); 1.90-1.96 (m, 1H); 2.14-2.16 (m, 1H); 2.27-2.36 (m, 3H); 2.98 (dd, J = 2.0 Hz; 10.8Hz, 1H); 4.02 (q, J = 6.8Hz, 2H); 6.83 (d, J = 8.4Hz, 2H); 7.05 (dd, J = 8.4Hz, 2H).

Ejemplo 9

3-Metil-1-(1-(4-(metiltio)fenil)ciclobutil)butan-1-amino (6i). Aceite incoloro (1.7 g, 34%).

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.56-0.62 (m, 1H); 0.83 (d, J = 6.8 Hz, 3H); 0.88 (d, J = 6.8 Hz, 3H); 1.04-1.06 (sbroad, 2H); 1.13-1.20 (m, 1H); 1.64-1.68 (m, 1H); 1.79-1.83 (m, 1H); 1.90-1.95 (m, 1H); 2.11-2.17 (m, 1H); 2.26-2.37 (m, 3H); 2.46 (s, 3H); 2.96 (d, J = 10.8Hz, 1H); 7.05 (d, J = 8.4Hz, 2H); 7.19 (d, J = 8.4Hz, 2H). MS (ESI): m/z = 264.20 (M+H⁺).

Ejemplo 10

3-Metil-1-(1-(p-tolil)ciclopentil)butan-1-amino (6j). Aceite incoloro (1.46 g, 60%). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.68-0.78 (m, 1H); 0.83 (d, J = 6.8 Hz, 6H); 0.99 (sbroad, 2H); 1.20-1.24 (m, 1H); 1.50-1.56 (m, 2H); 1.58-1.68 (m, 3H); 1.72-1.78 (m, 1H); 1.84-1.91 (m, 1H); 2.02-2.08 (m, 2H); 2.28 (s, 3H); 2.73 (d, J = 10.8Hz, 1H); 7.09 (d, J = 8.0Hz, 2H); 7.20 (d, J = 8.0Hz, 2H). MS (ESI): m/z = 246.20 (M+H⁺).

Ejemplo 11

1-(1-(4-Metoxifenil)ciclopentil)-3-metilbutan-1-amino (6k). Aceite incoloro (1.43 g, 55%). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.66-0.77 (m, 2H); 0.81 (d, J = 6.8 Hz, 6H); 0.97-1.02 (sbroad, 2H); 1.12-1.18 (m, 1H); 1.48-1.55 (m, 1H); 1.58-1.68 (m, 3H); 1.71-1.77 (m, 1H); 1.82-1.89 (m, 2H); 2.07-2.06 (m, 1H); 2.70 (d, J = 10.8Hz, 1H); 3.78 (s, 3H); 6.82 (d, J = 8.8Hz, 2H); 7.23 (d, J = 8.8Hz, 2H). MS (ESI): m/z = 262.20 (M+H⁺).

Ejemplo 12

3-Metil-1-(1-(p-tolil)ciclohexil)butan-1-amino (6l). Aceite incoloro (1.46 g, 60%). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.63-0.76 (m, 1H); 0.77 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.83 (d, J = 6.8 Hz, 3H); 1.17-1.32 (m, 5H); 1.37-1.66 (m, 6H); 2.24-2.36 (m, 4H); 2.52 (d, J = 10.4Hz, 1H); 7.09 (d, J = 8.0Hz, 2H); 7.20 (d, J = 8.0Hz, 2H). MS (ESI): m/z = 260.20 (M+H⁺).

Ejemplo 13

1-(1-(4-Clorofenil)ciclohexil)-3-metilbutan-1-amino (6m). Aceite incoloro (0.8 g, 32%). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.60-0.66 (m, 1H); 0.75 (d, J = 6.8 Hz, 3H); 0.81 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.95-1.00 (sbroad, 2H); 1.11-2.25 (m, 5H); 1.41-1.62 (m, 5H); 2.20-2.30 (m, 2H); 2.53 (d, J = 10.8Hz, 1H); 7.22 (d, J = 8.8Hz, 2H); 7.27 (d, J = 8.8Hz, 2H). MS (ESI): m/z = 280.20 (M+H⁺).

Procedimiento general para la síntesis de derivados de éter de fenilciclobutilmetilamino 7 y 8 (Esquema 2)

A una solución agitada de carbonato de cesio (1.4 g, 5.0 eq) en 10 mL de DMF se agregó el fenilciclobutilmetilamino apropiado (6) (0.0009 mol) y la mezcla resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 4 hrs. Luego, una solución adecuada de 4-nitrobenzenosulfonato (0.0045 mol. 5 eq) en 5 mL de DMF fue agregada por un período de 5 minutos. La mezcla resultante fue agitada a temperatura rt durante toda la noche. El progreso de la reacción se monitoreo mediante cromatografía de capa delgada (TLC). La mezcla de reacción se filtró, se diluyó con 10 mL de acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó para dar los correspondientes derivados de éter de fenilciclobutilmetilamino (7, 8) los cuales fueron purificados mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un gradiente de hexano y acetato de etilo. Los productos puros (7, 8) arrojaron datos satisfactorios de ¹H NMR

y/o masa espectral. Los derivados de éter racémico (7, 8) fueron sometidos a HPLC quiral para obtener los correspondientes isómeros (R)- y (S)- ópticamente puros. Las condiciones HPLC quirales fueron: columna – CHIRAL PAK IA 4.6 × 250 mm, 5 μM; fase móvil – 0.1% DEA en hexano y etanol; método isocrático con 0.8 ml por minuto de velocidad de flujo; volumen de inyección de 1.00 ul; y tiempo de ejecución de 20 min. Todos los derivados de éter (7, 8) fueron convertidos en las sales de HCl correspondientes mediante el tratamiento de las mismas con 1N HCl dioxano/agua seguido por liofilización. Las sales de hidrocloreto de los derivados de éter (7, 8) fueron probadas en transportadores de monoamino (MATs) en ensayos farmacológicos in vitro.

10

Ejemplo 14

1-(1-(4-Etoxifenil)ciclobutil)-N-(2-metoxietil)-3-metilbutan-1-amino (7a). Aceite incoloro (100 mg, 28% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.57-0.66 (m, 1H); 0.83 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.88 (d, J = 6.8Hz, 3H); 1.08-1.12 (m, 1H); 1.41 (t, J = 9.2Hz, 3H); 1.59-1.68 (m, 1H); 1.71-1.89 (m, 2H); 2.16-2.38 (m, 4H); 2.73 (dbroad, J = 3.2Hz, 1H); 2.88 (t, J = 6.8Hz, 2H); 3.32 (s, 3H); 3.45 (t, J = 7.2Hz, 2H); 4.03 (q, J = 7.2Hz, 2H); 6.83 (d, J = 8.4Hz, 2H); 7.16 (d, J = 8.4Hz, 2H). MS (ESI): m/z = 320. 61 (M+H⁺).

15

20 Ejemplo 15

N-(2-Etoxietil)-1-(1-(4-etoxifenil)ciclobutil)-3-metilbutan-1-amino (7b). Aceite incoloro (70 mg, 27% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.57-0.66 (m, 1H); 0.83 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.88 (d, J = 6.8Hz, 3H); 1.08-1.12 (m, 1H); 1.21 (t, J = 9.6Hz, 3H); 1.38-1.44 (m, 4H); 1.59-1.66 (m, 1H); 1.75-1.86 (m, 2H); 2.15-2.18 (m, 1H); 2.28-2.37 (m, 3H); 2.73 (dbroad, J = 11.6Hz, 1H); 2.73-2.92 (m, 2H); 3.43-3.50 (m, 3H); 4.03 (q, J = 7.2Hz, 2H); 6.83 (d, J = 8.4Hz, 2H); 7.16 (d, J = 8.4Hz, 2H). MS (ESI): m/z = 334.72 (M+H⁺).

25

Ejemplo 16

1-(1-(4-Etoxifenil)ciclobutil)-3-metil-N-(2-propoxietil)butan-1-amino (7c). Aceite incoloro (80 mg, 27% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.57-0.66 (m, 1H); 0.83 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.88 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.91-0.92 (m, 6H); 1.00-1.08 (m, 1H); 1.39-1.46 (m, 4H); 1.52-1.64 (m, 3H); 1.73-1.86 (m, 2H); 2.17-2.40 (m, 4H); 2.73 (sbroad, 1H); 2.88-2.94 (m, 2H); 3.36 (t, J = 6.8Hz, 2H); 3.48 (d, J = 10.8Hz, 2H); 4.03 (q, J = 7.2Hz, 2H); 6.83 (d, J = 8.4Hz, 2H); 7.16 (d, J = 8.4Hz, 1H). MS (ESI): m/z = 348.40 (M+H⁺).

30

35

Ejemplo 17

N-(2-Butoxietil)-1-(1-(4-etoxifenil)ciclobutil)-3-metilbutan-1-amino (7d). Aceite incoloro (100 mg, 27% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.57-0.66 (m, 1H); 0.83 (d, J =

6.8Hz, 3H); 0.88 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.92 (t, J = 9.6Hz, 3H); 1.08-1.12 (m, 1H); 1.32-1.44 (m, 5H); 1.49-1.64 (m, 3H); 1.78-1.86 (m, 1H); 2.04-2.15 (m, 1H); 2.26-2.39 (m, 2H); 2.73 (dbroad, J = 11.6Hz, 1H); 2.86-2.91 (m, 2H); 3.38-3.48 (m, 4H); 3.64 (t, J = 7.2H, 1H); 4.03 (q, J = 7.2Hz, 2H); 4.277 (t, J = 6.8Hz, 1H); 6.82 (d, J = 8.4Hz, 2H); 7.15 (d, J = 8.4Hz, 2H). MS (ESI): m/z = 362.57 (M+H⁺).

Ejemplo 18

1-(1-(4-Etoxifenil)ciclobutil)-N-(2-isobutoxietil)-3-metilbutan-1-amino (7e). Aceite incoloro (90 mg, 27% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.57-0.66 (m, 1H); 0.83 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.88 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.90-1.04 (m, 6H); 1.08-1.12 (m, 1H); 1.38-1.44 (m, 4H); 1.60-1.68 (m, 1H); 1.70-1.91 (m, 3H); 2.13-2.20 (m, 1H); 2.27-2.42 (m, 3H); 2.71 (d, J = 8.4Hz, 1H); 2.85-2.92 (m, 2H); 3.17 (d, J = 6.4Hz, 2H); 3.58 (t, J = 7.2H, 1H); 4.03 (q, J = 7.2Hz, 2H); 6.82 (d, J = 8.4Hz, 2H); 7.15 (d, J = 8.4Hz, 2H). MS (ESI): m/z = 362.57 (M+H⁺).

Ejemplo 19

N-(2-Etoxietil)-3-metil-1-(1-(4-(metiltio)fenil)ciclobutil)butan-1-amino (7f).

Aceite incoloro (0.20 g, 20%). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.60-0.66 (m, 1H); 0.82 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.87 (d, J = 6.8Hz, 3H); 1.06-1.09 (m, 1H); 1.17 (t, J = 7.2Hz, 3H); 1.61-1.60 (m, 1H); 1.70-1.77 (m, 1H); 1.82-1.88 (1H); 2.14-2.19 (m, 3H); 2.23-2.29 (m, 2H); 2.35-2.41 (m, 1H); 2.46 (s, 3H); 2.72 (d, J = 10Hz, 1H); 2.88 (t, J = 7.2H, 2H); 3.42-3.48 (m, 3H); 7.02 (d, J = 8.8Hz, 2H); 7.20 (d, J = 8.8Hz, 2H). MS (ESI): m/z = 336.20 (M+H⁺).

Ejemplo 20

N-(4-Etoxibutil)-3-metil-1-(1-(4-(metiltio)fenil)ciclobutil)butan-1-amino (7g).

Aceite incoloro (0.21 g, 20%). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.60-0.66 (m, 1H); 0.82 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.87 (d, J = 6.8Hz, 3H); 1.87 (t, J = 7.2Hz, 3H); 1.47-1.83 (m, 6H); 2.04-2.22 (m, 3H); 2.27-2.32 (m, 2H); 2.46 (s, 3H); 3.40-3.49 (m, 5H); 4.10-4.15 (m, 4H); 7.02 (d, J = 8.8Hz, 2H); 7.20 (d, J = 8.8Hz, 2H). MS (ESI): m/z = 364.20 (M+H⁺).

Ejemplo 21

1-(1-(4-Clorofenil)ciclobutil)-N-(2-etoxietil)-3-metilbutan-1-amino (7h). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.63-0.71 (m, 1H); 0.81 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.86 (d, J = 6.8Hz, 3H); 1.01-1.07 (m, 1H); 1.17 (t, J = 7.2Hz, 3H); 1.59-1.66 (m, 1H); 1.70-1.77 (m, 1H); 1.83-1.90 (m, 1H); 2.12-2.17 (m, 1H); 2.22-2.29 (m, 2H); 2.36-2.43 (m, 1H); 2.73 (dd, J = 2.4Hz; 10.0Hz, 1H); 2.88 (t, J = 5.6Hz, 2H); 3.43-3.48 (m, 4H); 7.16 (d J = 8.4Hz, 2H); 7.23 (d, J = 8.4Hz, 2H). MS (ESI): m/z = 325.10 (M+H⁺).

Ejemplo 22

N-(2-Etoxietil)-1-(1-(4-fluorofenil)ciclobutil)-3-metilbutan-1-amino (7i). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.64-0.71 (m, 1H); 0.82 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H); 0.86 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H); 1.02-1.08 (m, 1H); 1.17 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H); 1.59-1.66 (m, 1H); 1.70-1.78 (m, 1H); 1.83-1.92 (m, 1H); 2.12-2.17 (m, 2H); 2.21-2.31 (m, 2H); 2.36-2.43 (m, 1H); 2.72 (dd, $J = 2.4\text{Hz}$; 10.0Hz , 1H); 2.88 (t, $J = 5.6\text{Hz}$, 2H); 3.43-3.44 (m, 4H); 6.95 (t, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H); 7.18 (dd, $J = 5.2\text{Hz}$; 8.8Hz , 2H). MS (ESI): $m/z = 308.67$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 23

N-(2-Etoxietil)-3-metil-1-(1-(p-tolil)ciclopropil)butan-1-amino (7j). Aceite incoloro (0.24 g, 22%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.46-0.50 (m, 1H); 0.67-0.72 (m, 1H); 0.75-0.79 (m, 1H); 0.80 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H); 0.83 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H); 1.04-1.13 (m, 1H); 1.16-1.20 (m, 4H); 1.23-1.31 (m, 1H); 1.70-1.76 (m, 1H); 1.94-1.98 (m, 1H); 2.30 (s, 3H); 2.75-2.80 (m, 1H); 3.21-3.27 (m, 1H); 3.45-3.54 (m, 4H); 7.06 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H); 7.20 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H). MS (ESI): $m/z = 290.20$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 24

1-(1-(4-Clorofenil)ciclopropil)-N-(2-etoxietil)-3-metilbutan-1-amino (7k). Aceite incoloro (0.22 g, 24%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.47-0.52 (m, 1H); 0.65-0.71 (m, 1H); 0.75-0.89 (m, 7H); 1.02-1.09 (m, 1H); 1.18 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H); 1.19-1.27 (m, 1H); 1.44 (sbroad, 2H); 1.68-1.73 (m, 1H); 1.95-1.98 (m, 1H); 2.73-2.79 (m, 1H); 3.17-3.23 (m, 1H); 3.47-3.53 (m, 2H); 7.06 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H); 7.17 (d, $J = 7.2\text{Hz}$, 2H). MS (ESI): $m/z = 310.20$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 25

N-(2-Etoxietil)-3-metil-1-(1-(p-tolil)ciclopentil)butan-1-amino (7l). Aceite incoloro (0.27 g, 22%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.60-0.75 (m, 1H); 0.75 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H); 0.78 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H); 1.06-1.21 (m, 1H); 1.18 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H); 1.26-1.47 (m, 3H); 1.57-1.65 (m, 3H); 1.72-1.80 (m, 1H); 1.84-2.00 (m, 3H); 2.34 (s, 3H); 2.54 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H); 2.78-2.85 (m, 1H); 2.86-2.90 (m, 1H); 3.15-3.49 (m, 4H); 6.81 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H); 7.26 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H). MS (ESI): $m/z = 317.20$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 26

N-(2-Etoxietil)-1-(1-(4-metoxifenil)ciclopentil)-3-metilbutan-1-amino (7m)

Aceite incoloro (0.27 g, 22%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 0.60-0.75 (m, 1H); 0.75 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H); 0.78 (d, $J = 6.8\text{Hz}$, 3H); 1.06-1.21 (m, 1H); 1.18 (t, $J = 7.2\text{Hz}$, 3H); 1.26-1.47 (m, 3H); 1.57-1.65 (m, 3H); 1.72-1.80 (m, 1H); 1.84-2.00 (m, 3H); 2.51 (d, $J = 8.4\text{Hz}$, 1H); 2.78-2.85 (m, 1H); 2.86-2.90 (m, 1H); 3.15-3.45 (m, 4H); 3.77 (s, 3H); 6.81 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H); 7.26 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 2H). MS (ESI): $m/z = 334.20$ ($\text{M}+\text{H}^+$).

Ejemplo 27

N-(4-etoxibutil)-3-metil-1-(1-(p-tolil)ciclohexil)butan-1-amino (7n). Aceite incoloro (0.18 g, 20%). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.67-0.72 (m, 1H); 0.75 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.78 (d, J = 6.8Hz, 3H); 1.13-1.26 (m, 8H); 1.36-1.44 (m, 3H); 1.49-1.59 (m, 7H); 2.16 (d, J = 12.8Hz, 1H); 2.21-2.35 (m, 5H); 2.44-2.50 (m, 1H); 2.65-2.69 (m, 1H); 3.34-3.48 (m, 4H); 7.23 (d, J = 8.8Hz, 2H); 7.28 (d, J = 8.8Hz, 2H). MS (ESI): m/z = 360.20 (M+H⁺).

Ejemplo 28

1-(1-(4-Clorofenil)ciclohexil)-N-(4-etoxibutil)-3-metilbutan-1-amino (7o). Aceite incoloro (0.18 g, 20%). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.58-0.65 (m, 1H); 0.75 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.78 (d, J = 6.8Hz, 3H); 1.07-1.13 (m, 1H); 1.56-1.26 (m, 6H); 1.38-1.63 (m, 10H); 2.13 (d, J = 14.0Hz, 1H); 2.21 (d, J = 10Hz, 1H); 2.28 (d, J = 13.6Hz, 1H); 2.45-2.51 (m, 1H); 2.68-2.74 (m, 1H); 3.36-3.48 (m, 4H); 7.23 (d, J = 8.8Hz, 2H); 7.28 (d, J = 8.8Hz, 2H). MS (ESI): m/z = 381.20 (M+H⁺).

Ejemplo 29

1-(1-(3,4-Diclorofenil)ciclobutil)-N-(2-etoxietil)-3-metilbutan-1-amino (8a). Aceite incoloro (87 mg, 27% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.61-0.68 (m, 1H); 0.84 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.89 (d, J = 6.8Hz, 3H); 1.03-1.04 (m, 1H); 1.08 (t, J = 7.2Hz, 3H); 1.62-1.63 (m, 1H); 1.75-1.78 (m, 1H); 1.88-1.91 (m, 1H); 2.21-2.38 (m, 4H); 2.75 (dd, J = 2.4Hz; 10.0Hz, 1H); 2.96-3.02 (m, 2H); 3.41 (q, J = 7.2Hz, 2H); 3.44 (t, J = 4.4Hz, 2H); 7.06 (dd, J = 2.4Hz; 8.4Hz, 1H); 7.31 (d, J = 2.0Hz, 1H); 7.34 (d, J = 8.4Hz, 1H). MS (ESI): m/z = 360.10 (M+H⁺).

Ejemplo 30

(R)-1-(1-(3,4-Diclorofenil)ciclobutil)-N-(2-metoxietil)-3-metilbutan-1-amino (8b).

Aceite incoloro (60 mg, 28% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.64-0.71 (m, 1H); 0.84 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.88 (d, J = 6.8Hz, 3H); 1.04 (t, J = 12Hz, 1H); 1.53 (sbroad, 1H); 1.62-1.65 (m, 1H); 1.73-1.81 (m, 1H); 1.88-1.91 (m, 1H); 2.15-2.25 (m, 3H); 2.37-2.44 (m, 1H); 2.74 (d, J = 8.4Hz, 1H); 2.75-2.94 (m, 2H); 2.96 (s, 3H). 3.44 (t, J = 10.8Hz, 2H); 7.06 (d, J = 8.0Hz, 1H); 7.33 (s, 1H); 7.34 (d, J = 8.0Hz, 1H). MS (ESI): m/z = 346.03 (M+H⁺).

Ejemplo 31

(S)-1-(1-(3,4-Diclorofenil)ciclobutil)-N-(2-metoxietil)-3-metilbutan-1-amino (8c).

Aceite incoloro (100 mg, 27% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.64-0.71 (m, 1H); 0.84 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.88 (d, J = 6.8Hz, 3H); 1.04 (t, J = 12Hz, 1H); 1.53 (sbroad, 1H); 1.62-1.65 (m, 1H); 1.73-1.81 (m, 1H); 1.88-1.91 (m, 1H); 2.15-2.25 (m, 3H); 2.37-2.44 (m, 1H); 2.74 (d, J = 8.4Hz, 1H); 2.75-2.94 (m, 2H); 2.96 (s, 3H). 3.44 (t, J = 10.8Hz, 2H); 7.06 (d, J = 8.0Hz, 1H); 7.33 (s, 1H); 7.34 (d, J = 8.0Hz, 1H). MS (ESI): m/z = 346.03 (M+H⁺).

Ejemplo 32

(R)-1-(1-(3,4-Diclorofenil)ciclobutil)-N-(3-propoxipropil)-3-metilbutan-1-amino (8d). Aceite incoloro (87 mg, 27% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.57-0.66 (m, 1H); 0.83 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.88 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.91 (t, J = 9.6Hz, 3H); 1.00-1.08 (m, 1H); 1.56-1.64 (m, 5H); 1.66-1.80 (m, 2H); 1.83-1.96 (m, 1H); 2.09-2.30 (m, 3H); 2.37-2.46 (m, 1H); 2.72-2.94 (m, 3H); 3.37 (t, J = 10.8Hz, 2H); 3.49 (t, J = 10.8Hz, 2H); 7.07 (dd, J = 3.2Hz, 11.2Hz, 1H); 7.32 (s, 1H); 7.33 (d, J = 8.4Hz, 1H). MS (ESI): m/z = 388.30 (M+H⁺).

Ejemplo 33

(S)-1-(1-(3,4-Diclorofenil)ciclobutil)-N-(3-propoxipropil)-3-metilbutan-1-amino (8e). Aceite incoloro (60 mg, 27% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.57-0.66 (m, 1H); 0.83 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.88 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.91 (t, J = 9.6Hz, 3H); 1.00-1.08 (m, 1H); 1.56-1.64 (m, 5H); 1.66-1.80 (m, 2H); 1.83-1.96 (m, 1H); 2.09-2.30 (m, 3H); 2.37-2.46 (m, 1H); 2.72-2.94 (m, 3H); 3.37 (t, J = 10.8Hz, 2H); 3.49 (t, J = 10.8Hz, 2H); 7.07 (dd, J = 3.2Hz, 11.2Hz, 1H); 7.32 (s, 1H); 7.33 (d, J = 8.4Hz, 1H). MS (ESI): m/z = 388.30 (M+H⁺).

Ejemplo 34

(R)-N-(3-Butoxipropil)-1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil)-3-metilbutan-1-amino (8f). Aceite incoloro (130 mg, 27% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.59-0.64 (m, 1H); 0.83 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.88 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.91 (t, J = 9.6Hz, 3H); 1.04-1.07 (m, 1H); 1.32-1.40 (m, 2H); 1.50-1.56 (m, 3H); 1.57-1.79 (m, 4H); 1.87-1.92 (m, 1H); 2.10-2.27 (m, 3H); 2.38-2.42 (m, 1H); 2.72-2.94 (m, 3H); 3.37 (t, J = 10.8Hz, 2H); 3.49 (t, J = 10.8Hz, 2H); 7.07 (dd, J = 2.0Hz, 8.0Hz, 1H); 7.32 (s, 1H); 7.33 (d, J = 8.0Hz, 1H). MS (ESI): m/z = 402.03 (M+H⁺).

Ejemplo 35

(S)-N-(3-Butoxipropil)-1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil)-3-metilbutan-1-amino (8g). Aceite incoloro (130 mg, 27% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.59-0.64 (m, 1H); 0.83 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.88 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.91 (t, J = 9.6Hz, 3H); 1.04-1.07 (m, 1H); 1.32-1.40 (m, 2H); 1.50-1.56 (m, 3H); 1.57-1.79 (m, 4H); 1.87-1.92 (m, 1H); 2.10-2.27 (m, 3H); 2.38-2.42 (m, 1H); 2.72-2.94 (m, 3H); 3.37 (t, J = 10.8Hz, 2H); 3.49 (t, J = 10.8Hz, 2H); 7.07 (dd, J = 2.0Hz, 8.0Hz, 1H); 7.32 (s, 1H); 7.33 (d, J = 8.0Hz, 1H). MS (ESI): m/z = 402.03 (M+H⁺).

Ejemplo 36

(R)-1-(1-(3,4-Diclorofenil)ciclobutil)-N-(4-metoxibutil)-3-metilbutan-1-amino (8h). Aceite incoloro (60 mg, 27% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.57-0.66 (m, 1H); 0.84 (d, J = 8.8Hz, 3H); 0.89 (d, J = 8.8Hz, 3H); 1.00-1.08 (m, 1H); 1.43-1.68 (m, 6H); 1.71-1.94 (m,

2H); 2.10-2.45 (m, 4H); 2.66-2.84 (m, 3H); 3.31 (s, 3H). 3.37 (t, J = 10.8Hz, 2H); 7.07 (dd, J = 3.2Hz, 11.6Hz, 1H); 7.32 (s, 1H); 7.34 (d, J = 11.6Hz, 1H). MS (ESI): m/z = 374.26 (M+H⁺).

Ejemplo 37

- 5 **(S)-1-(1-(3,4-Diclorofenil)ciclobutil)-N-(4-metoxibutil)-3-metilbutan-1-amino (8i).** Aceite incoloro (60 mg, 27% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.57-0.66 (m, 1H); 0.84 (d, J = 8.8Hz, 3H); 0.89 (d, J = 8.8Hz, 3H); 1.00-1.08 (m, 1H); 1.43-1.68 (m, 6H); 1.71-1.94 (m, 2H); 2.10-2.45 (m, 4H); 2.66-2.84 (m, 3H); 3.31 (s, 3H). 3.37 (t, J = 10.8Hz, 2H); 7.07 (dd, J = 3.2Hz, 11.6Hz, 1H); 7.32 (s, 1H); 7.34 (d, J = 11.6Hz, 1H). MS (ESI): m/z = 374.26 (M+H⁺).

10

Ejemplo 38

(R)-1-(1-(3,4-Diclorofenil)ciclobutil)-N-(4-etoxibutil)-3-metilbutan-1-amino (8j).

- Aceite incoloro (100 mg, 27% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.57-0.66 (m, 1H); 0.84 (d, J = 9.2Hz, 3H); 0.89 (d, J = 9.2Hz, 3H); 1.01-1.08 (m, 1H); 1.20 (t, J = 9.2Hz, 3H);
15 1.43-1.64 (m, 6H); 1.71-1.94 (m, 2H); 2.09-2.41 (m, 4H); 2.66-2.84 (m, 3H); 3.40-3.51 (m, 4H). 7.08 (dd, J = 2.8Hz, 10.8Hz, 1H); 7.32 (s, 1H); 7.34 (d, J = 10.8Hz, 1H). MS (ESI): m/z = 388.26 (M+H⁺).

Ejemplo 39

- 20 **(S)-1-(1-(3,4-Diclorofenil)ciclobutil)-N-(4-etoxibutil)-3-metilbutan-1-amino (8k).** Aceite incoloro (100 mg, 27% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.57-0.66 (m, 1H); 0.84 (d, J = 9.2Hz, 3H); 0.89 (d, J = 9.2Hz, 3H); 1.01-1.08 (m, 1H); 1.20 (t, J = 9.2Hz, 3H); 1.43-1.64 (m, 6H); 1.71-1.94 (m, 2H); 2.09-2.41 (m, 4H); 2.66-2.84 (m, 3H); 3.40-3.51 (m, 4H). 7.08 (dd, J = 2.8Hz, 10.8Hz, 1H); 7.32 (s, 1H); 7.34 (d, J = 10.8Hz, 1H). MS (ESI): m/z = 388.26 (M+H⁺).

25

Ejemplo 40

1-(1-(3,4-Diclorofenil)ciclobutil)-N-(4-isobutoxibutil)-3-metilbutan-1-amino (8l). Aceite incoloro (87 mg, 27% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.59-0.64 (m, 1H); 0.84 (d, J = 9.2Hz, 3H); 0.89 (d, J = 9.2Hz, 3H); 0.91 (sbroad, 6H); 1.01-1.07 (m, 1H); 1.45-1.63 (m,
30 6H); 1.66-1.92 (m, 3H); 2.10-2.31 (m, 2H); 2.37-2.49 (m, 2H); 2.68-2.82 (m, 3H); 3.16 (d, J = 6.4Hz, 2H); 3.40 (t, J = 6.4Hz, 2H); 7.08 (dd, J = 2.8Hz, 10.8Hz, 1H); 7.32 (s, 1H); 7.33 (d, J = 10.8Hz, 1H). MS (ESI): m/z = 416.26 (M+H⁺).

Ejemplo 41

- 35 **1-(1-(3,4-Diclorofenil)ciclobutil)-N-(2-etoxietil)propan-1-amino (8n).** ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.69-0.74 (m, 1H); 0.89 (d, J = 6.8Hz, 3H); 1.19 (t, J = 6.8Hz, 3H); 1.39-1.47 (m, 1H); 1.71-1.78 (m, 1H); 1.86-1.96 (m, 1H); 2.17-2.27 (m, 3H); 2.36-2.43 (m, 1H); 2.54 (dd, J =

2.4Hz; 10.0Hz, 1H); 2.79-2.85 (m, 1H); 2.88-2.94 (m, 1H); 3.43-3.49 (m, 4H); 7.06 (dd, J = 2.4Hz; 8.4Hz, 1H); 7.30 (s, 1H); 7.32 (d, J = 8.4Hz, 1H). MS (ESI): m/z = 332.60 (M+H⁺).

Ejemplo 42

1-(1-(3,4-Dimetoxifenil)ciclobutil)-N-(2-metoxietil)-3-metilbutan-1-amino (8o). Aceite incoloro (100 mg, 27% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.72-0.78 (m, 1H); 0.84 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.88 (d, J = 6.8Hz, 3H); 1.06-1.12 (m, 1H); 1.60-1.68 (m, 1H); 1.77-1.91 (m, 2H); 2.13-2.20 (m, 1H); 2.28-2.40 (m, 3H); 2.72 (dbroad, J = 9.2Hz, 1H); 2.89 (t, J = 5.6Hz, 2H); 3.32 (s, 3H); 3.45 (t, J = 7.2Hz, 2H); 3.87 (s, 6H); 6.77-6.82 (m, 3H). MS (ESI): m/z = 336.70 (M+H⁺).

Ejemplo 43

1-(1-(3,4-Dimetoxifenil)ciclobutil)-N-(2-etoxietil)-3-metilbutan-1-amino (8p). Aceite incoloro (88 mg, 27% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.72-0.78 (m, 1H); 0.84 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.88 (d, J = 6.8Hz, 3H); 1.06-1.12 (m, 1H); 1.18 (t, J = 6.8Hz, 3H); 1.52 (sbroad, 1H); 1.62-1.67 (m, 1H); 1.77-1.89 (m, 2H); 2.15-2.18 (m, 1H); 2.29-2.32 (m, 2H); 2.36-2.40 (m, 1H); 2.72 (dd, J = 3.2Hz; 6.8Hz, 1H); 2.88 (t, J = 1.6Hz, 2H); 3.45-3.49 (m, 3H); 3.87 (s, 6H); 6.77-6.82 (m, 3H). MS (ESI): m/z = 350.80 (M+H⁺).

Ejemplo 44

1-(1-(3,4-Dimetoxifenil)ciclobutil)-N-(3-metoxipropil)-3-metilbutan-1-amino (8q). Aceite incoloro (80 mg, 27% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.70-0.74 (m, 1H); 0.83 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.88 (d, J = 6.8Hz, 3H); 1.06-1.12 (m, 1H); 1.63-1.72 (m, 3H); 1.76-1.88 (m, 2H); 2.13-2.16 (m, 1H); 2.27-2.32 (m, 2H); 2.37-2.40 (m, 1H); 2.71 (dd, J = 2.4Hz; 9.6Hz, 1H); 2.80-2.84 (m, 2H); 3.32 (s, 3H); 3.45 (t, J = 6.4Hz, 2H); 3.87 (s, 6H); 6.76-6.82 (m, 3H). MS (ESI): m/z = 350.80 (M+H⁺).

Ejemplo 45

1-(1-(3,4-Dimetoxifenil)ciclobutil)-N-(3-etoxipropil)-3-metilbutan-1-amino (8r). Aceite incoloro (100 mg, 27% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.70-0.74 (m, 1H); 0.83 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.88 (d, J = 6.8Hz, 3H); 1.08-1.12 (m, 1H); 1.19 (t, J = 6.8Hz, 3H); 1.63-1.72 (m, 3H); 1.76-1.88 (m, 2H); 2.13-2.16 (m, 1H); 2.27-2.32 (m, 2H); 2.37-2.40 (m, 1H); 2.71 (dd, J = 2.4Hz; 9.6Hz, 1H); 2.82 (t, J = 6.4Hz, 2H); 3.43-3.50 (m, 4H); 3.87 (s, 6H); 6.76-6.82 (m, 3H). MS (ESI): m/z = 364.62 (M+H⁺).

Ejemplo 46

1-(1-(3,4-Dimetoxifenil)ciclobutil)-N-(4-metoxibutil)-3-metilbutan-1-amino (8s). Aceite incoloro (130 mg, 27% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.70-0.74 (m, 1H); 0.83 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.88 (d, J = 6.8Hz, 3H); 1.08-1.12 (m, 1H); 1.57-1.64 (m, 6H); 1.78-1.89 (m,

3H); 2.13-2.16 (m, 1H); 2.27-2.32 (m, 2H); 2.37-2.40 (m, 1H); 2.74 (sbroad, 1H); 3.27 (sbroad, 3H); 3.36 (t, J = 5.6Hz, 2H); 3.87 (s, 6H); 6.76-6.82 (m, 3H). MS (ESI): m/z = 364. 62 (M+H⁺).

Ejemplo 47

- 5 **1-(1-(3,4-dimetoxifenil)ciclobutil)-N-(4-etoxibutil)-3-metilbutan-1-amino (8t).** Aceite incoloro (100 mg, 27% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.69-0.74 (m, 1H); 0.83 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.88 (d, J = 6.8Hz, 3H); 1.04-1.12 (m, 1H); 1.19 (t, J = 6.8Hz, 3H); 1.24-1.30 (m, 3H); 1.45-1.51 (m, 2H); 1.58-1.65 (m, 2H); 2.14-2.18 (m, 1H); 2.27-2.40 (m, 3H); 2.69-2.78 (m, 3H); 3.39-3.42 (m, 4H); 3.87 (s, 6H); 6.76-6.82 (m, 3H). MS (ESI): m/z = 378.20 (M+H⁺).

10

Procedimiento general para la síntesis de derivados de tioéter de fenilciclobutilmetilamino 12 y 13 (Esquema 3)

- A una solución agitada de fenilcicloalquilmetilamino (6) (1eq), ácido alquiltioalquilcarboxílico (14) (1.2 eq) y DMAP (0.6 g, 1eq) en 20 mL de DCM a 0°C bajo una atmósfera de nitrógeno fue
15 agregada gota a gota a una solución de dicitclohexilcarbodiimida (DCC) (1.4 g., 0.0070 mol. 1.2eq) en 10 mL de DCM. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 15 h. El progreso de la reacción fue monitoreado por cromatografía de capa delgada (TLC). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice para obtener las correspondientes amidas (15) en forma de sólido de color blanco en 70-90% de rendimiento. A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (LAH) (0.417 g, 4.2eq) en 20 mL de THF anhidro se agregó una solución de amida (15) (1 eq) en 20 mL de THF gota a gota a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción fue llevada a rt y luego sometida a reflujo por 24 h. El progreso de la reacción se
25 monitoreó mediante cromatografía de capa delgada (TLC). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se inactivó agregando 2.5 mL de agua, seguidos por 4.5 mL al 10% de NaOH y finalmente 2 mL de agua. Después de agitar por un tiempo, se agregó éter. La masa se filtró mediante celita, lavándose con acetato de etilo. Los filtrados combinados se evaporaron y el residuo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un gradiente de hexano y acetato de etilo como eluyentes para obtener los correspondientes derivados de tioéter (12, 13).
30 Los tioéteres puros (12, 13) arrojaron unos datos satisfactorios de ¹H NMR y/o masa espectral. Los derivados seleccionados de éter racémico (12, 13) fueron sometidos a HPLC quiral para obtener los correspondientes isómeros (R)- y (S)- ópticamente puros usando condiciones similares a las descritas para los derivados de éter (7,8) en el esquema 2. Todos los derivados de
35 tioéter (12, 13) fueron convertidos en las correspondientes sales de HCl tratándolos con 1N HCl dioxano/agua seguido por liofilización. Las sales de hidrocioruro de los derivados de tioéter (12, 13) fueron probadas en transportadores de monoamino (MATs) en ensayos farmacológicos en vitro.

Ejemplo 48

N-(4-(Etiltio)butil)-1-(1-(4-fluorofenil)ciclobutil)-3-metilbutan-1-amino (12a). Aceite incoloro (0.47g, 51% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.57-0.63 (m, 1H); 0.82 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.87 (d, J = 6.8Hz, 3H); 1.03-1.06 (m, 1H); 1.26 (t, J = 7.2Hz, 3H); 1.47-1.54 (m, 2H); 1.56-1.67 (m, 3H); 1.71-1.77 (m, 1H); 1.84-1.92 (m, 1H); 2.10-2.17 (m, 1H); 2.20-2.26 (m, 2H); 2.34-2.38 (m, 1H); 2.50-2.55 (m, 3H); 2.65-2.72 (m, 2H); 2.74-2.80 (m, 2H); 6.97 (dd, J = 8.4Hz; 11.6Hz, 1H); 7.06 (dd, J = 1.6 Hz; 7.6 Hz, 1H); 7.12-7.17 (m, 2H). MS (ESI): m/z = 352.20 (M+H⁺).

10

Ejemplo 49

1-(1-(4-Clorofenil)ciclobutil)-N-(4-(etiltio)butil)-3-metilbutan-1-amino (12b). Aceite incoloro (0.48g, 51% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.60-0.66 (m, 1H); 0.82 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.87 (d, J = 6.8Hz, 3H); 1.03-1.09 (m, 3H); 1.25 (t, J = 7.2Hz, 3H); 1.47-1.54 (m, 2H); 1.58-1.65 (m, 2H); 1.73-1.78 (m, 1H); 1.84-1.91 (m, 1H); 2.11-2.18 (m, 1H); 2.21-2.29 (m, 2H); 2.35-2.42 (m, 1H); 2.50-2.55 (m, 4H); 2.67-2.77 (m, 3H); 7.16 (d, J = 8.8Hz, 2H); 7.25 (d, J = 8.8Hz, 2H). MS (ESI): m/z = 369.20 (M+H⁺).

15

Ejemplo 50

1-(1-(4-Etoxifenil)ciclobutil)-N-(2-(etiltio)etil)-3-metilbutan-1-amino (12c). Aceite incoloro (0.37g, 52% de rendimiento) ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.69-0.75 (m, 1H); 0.82 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.87 (d, J = 6.8Hz, 3H); 1.05-1.11 (m, 1H); 1.26 (t, J = 7.2Hz, 3H); 1.40 (t, J = 7.2Hz, 3H); 1.54-1.66 (m, 2H); 1.72-1.74 (m, 1H); 1.82-1.88 (m, 1H); 2.03-2.18 (m, 1H); 2.25-2.36 (m, 2H); 2.52 (q, J = 7.6Hz, 2H); 2.61 (t, J = 6.8Hz, 2H); 2.70 (dd, J = 2.0Hz; 9.6Hz, 1H); 2.90 (t, J = 6.8Hz, 2H); 4.01 (q, J = 7.2Hz, 2H); 6.82 (d, J = 8.4Hz, 2H); 7.15 (d, J = 8.4Hz, 2H). MS (ESI): m/z = 350.20 (M+H⁺).

25

Ejemplo 51

4-(Butiltio)-N-(1-(1-(4-etoxifenil)ciclobutil)propil)butan-1-amino (12d).

Aceite incoloro (0.47g, 53% de rendimiento) ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.72-0.80 (m, 1H); 0.84-0.91 (m, 6H); 1.34-1.46 (m, 6H); 1.48-1.65 (m, 6H); 1.71-1.80 (m, 1H); 1.82-1.89 (m, 1H); 2.15-2.37 (m, 4H); 2.46-2.51 (m, 5H); 2.63-2.75 (m, 2H); 4.01 (q, J = 7.2Hz, 2H); 6.82 (d, J = 8.4Hz, 2H); 7.15 (d, J = 8.4Hz, 2H). MS (ESI): m/z = 378.20 (M+H⁺).

30

Ejemplo 52

1-(1-(3,4-Diclorofenil)ciclobutil)-N-(2-(etiltio)etil)-3-metilbutan-1-amino (13a). Aceite incoloro (0.41g, 53% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.60-0.67 (m, 1H); 0.82 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.87 (d, J = 6.8Hz, 3H); 1.03-1.06 (m, 2H); 1.26 (t, J = 7.2Hz, 3H); 1.55-1.61

35

(m, 1H); 1.70-1.74 (m, 1H); 1.80-1.86 (m, 1H); 2.08-2.14 (m, 1H); 2.18-2.23 (m, 2H); 2.30-2.35 (m, 1H); 2.43-2.50 (m, 2H); 2.53-2.60 (m, 2H); 2.68 (d, J = 10.0Hz, 1H); 2.81-2.91 (m, 2H); 7.04 (dd, J = 2.0Hz; 8.4Hz, 1H); 7.30 (d, J = 2.0H, 1H); 7.32 (d, J = 8.4Hz, 1H). MS (ESI): m/z = 376.20 (M+H⁺).

5

Ejemplo 53

N-(2-(Butiltio)etil)-1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil)-3-metilbutan-1-amino (13b). Aceite incoloro (0.27g, 50% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.60-0.67 (m, 1H); 0.81-0.92 (m, 9H); 1.04-1.10 (m, 1H); 1.34-1.45 (m, 2H); 1.50-1.58 (m, 2H); 1.60-1.65 (m, 1H); 1.73-1.78 (m, 1H); 1.85-1.91 (m, 1H); 2.15-2.19 (m, 1H); 2.23-2.30 (m, 2H); 2.35-2.40 (m, 1H); 2.46-2.50 (m, 2H); 2.58-2.62 (m, 2H); 2.68 (dd, J = 2.4Hz; 10.0Hz, 1H); 2.85-2.93 (m, 2H); 7.04 (dd, J = 2.0Hz; 8.4Hz, 1H); 7.30 (d, J = 2.0H, 1H); 7.32 (d, J = 8.4Hz, 1H). MS (ESI): m/z = 403.20 (M+H⁺).

10

15

Ejemplo 54

1-(1-(3,4-Diclorofenil)ciclobutil)-N-(4-(etiltio)butil)-3-metilbutan-1-amino (13c).

Aceite incoloro (0.37g, 52% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.57-0.63 (m, 1H); 0.82 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.87 (d, J = 6.8Hz, 3H); 1.03-1.06 (m, 1H); 1.26 (t, J = 7.2Hz, 3H); 1.47-1.54 (m, 2H); 1.56-1.67 (m, 3H); 1.71-1.77 (m, 1H); 1.84-1.92 (m, 1H); 2.10-2.17 (m, 1H); 2.20-2.26 (m, 2H); 2.34-2.38 (m, 1H); 2.50-2.55 (m, 3H); 2.65-2.72 (m, 2H); 2.74-2.80 (m, 2H); 7.04 (dd, J = 2.0Hz; 8.4Hz, 1H); 7.30 (d, J = 2.0H, 1H); 7.32 (d, J = 8.4Hz, 1H). MS (ESI): m/z = 403.20 (M+H⁺).

20

25

Ejemplo 55

N-(4-(Butiltio)butil)-1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil)-3-metilbutan-1-amino (13d). Aceite incoloro (0.45g, 55% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.57-0.63 (m, 1H); 0.82 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.87 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.88 (t, J = 7.2Hz, 3H); 1.02-1.05 (m, 1H); 1.36-1.43 (m, 2H); 1.48-1.65 (m, 7H); 1.73-1.77 (m, 1H); 1.85-1.90 (m, 1H); 2.10-2.16 (m, 1H); 2.18-2.25 (m, 2H); 2.34-2.39 (m, 1H); 2.48-2.52 (m, 4H); 2.65-2.80 (m, 3H); 7.04 (dd, J = 2.0Hz; 8.4Hz, 1H); 7.30 (d, J = 2.0H, 1H); 7.32 (d, J = 8.4Hz, 1H). MS (ESI): m/z = 431.20 (M+H⁺).

30

Ejemplo 56

1-(1-(2,4-Diclorofenil)ciclobutil)-N-(4-(etiltio)butil)-3-metilbutan-1-amino (13e). Aceite incoloro (0.57g, 51% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.57-0.63 (m, 1H); 0.82 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.87 (d, J = 6.8Hz, 3H); 1.03-1.06 (m, 1H); 1.26 (t, J = 7.2Hz, 3H); 1.47-1.54 (m, 2H); 1.56-1.67 (m, 3H); 1.71-1.77 (m, 1H); 1.84-1.92 (m, 1H); 2.10-2.17 (m, 1H); 2.20-2.26

35

(m, 2H); 2.34-2.38 (m, 1H); 2.50-2.55 (m, 3H); 2.65-2.72 (m, 2H); 2.74-2.80 (m, 2H); 7.02 (d, J = 8.4Hz, 1H); 7.16 (dd, J = 2Hz; 8.4Hz, 1H); 7.29 (d, J = 2.4Hz, 1H). MS (ESI): m/z = 403.20 (M+H⁺).

5 Ejemplo 57

1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil)-N-(2-(etiltio)etil)propan-1-amino (13f).

Aceite incoloro (0.27g, 52% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.72-0.79 (m, 1H); 0.92 (t, J = 7.6Hz, 3H); 1.23 (t, J = 7.6Hz, 3H); 1.42-1.48 (m, 1H); 1.72-1.79 (m, 1H); 1.86-1.93 (m, 1H); 2.18-2.30 (m, 3H); 2.34-2.41 (m, 1H); 2.49-2.55 (m, 3H); 2.60-2.69 (m, 2H); 2.80-2.89 (m, 1H); 2.86-2.97 (m, 1H); 7.04 (dd, J = 2.0Hz; 8.4Hz, 1H); 7.30 (d, J = 2.0H, 1H); 7.32 (d, J = 8.4Hz, 1H). MS (ESI): m/z = 347.20 (M+H⁺).

Ejemplo 58

4-(Butiltio)-N-(1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil)propil)butan-1-amino (13g).

Aceite incoloro (0.37g, 50% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.69-0.83 (m, 1H); 0.84-0.91 (m, 6H); 1.03-1.05 (m, 1H); 1.34-1.41 (m, 4H); 1.51-1.65 (m, 6H); 1.72-1.77 (m, 1H); 1.85-1.92 (m, 1H); 2.17-2.30 (m, 2H); 2.34-2.41 (m, 1H); 2.45-2.50 (m, 4H); 2.62-2.68 (m, 1H); 2.72-2.78 (m, 1H); 7.04 (dd, J = 2.0Hz; 8.4Hz, 1H); 7.30 (d, J = 2.0H, 1H); 7.32 (d, J = 8.4Hz, 1H). MS (ESI): m/z = 403.20 (M+H⁺).

Procedimiento general para la síntesis de derivados de fenilciclobutilmetilamino alquilsulfonil 17 (Esquema 4)

Síntesis de derivados de amida (16, Paso 1): A una solución agitada de *m*-CPBA (ácido *m*-cloroperbenzoico) (0.94 g, 2.1eq) en 10 mL de THF se agregó a -30°C (hielo seco /acetona) gota a gota durante 30 minutos una solución de amida (15) (0.0026 mol) en 10 mL de THF. El progreso de la reacción fue monitoreado mediante TLC. Después de que se completó la reacción, 3 mL de trietilamino (TEA) se agregó seguido por una solución de 10 mL bicarbonato de sodio saturado. La capa orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un gradiente de hexano y acetato de etilo como eluyentes para obtener las correspondientes amidas puras (16).

Síntesis de derivados de alquilsulfonil (17, Paso 2): A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (LAH) (0.3 g, 4.2eq) en 20 mL de THF anhidro se agregó amida (16) (1eq) en 10 mL de THF gota a gota a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y luego a reflujo durante 15 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante cromatografía de capa delgada (TLC). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se inactivó agregando 5 mL de agua, seguida por 9 mL al 10% de

NaOH y finalmente 4mL de agua. Después de agitar por un tiempo, se agregó éter. La masa se filtró mediante celita y se lavó con acetato de etilo. Los filtrados combinados se evaporaron y el residuo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un gradiente de hexano y acetato de etilo para obtener los correspondientes derivados de sulfonil (17). Los derivados de sulfonil puros (17) arrojaron unos datos satisfactorios de ¹H NMR y/o masa espectral. Todos los derivados de sulfonil (17) fueron convertidos en las sales de HCl correspondientes al tratarlas con 1N HCl dioxano/agua seguido por liofilización. Las sales de hidrocloruro de derivados de alquilsulfonil (17) fueron probadas en transportadores monoamino (MATs) en ensayos farmacológicos in vitro.

10

Ejemplo 59

N-(1-(1-(3,4-Diclorofenil)ciclobutil)-3-metilbutil)-4-(etilsulfonil)butanamida (16a). Aceite incoloro (0.85g, 73% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.57-0.71 (m, 1H); 0.80 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.90 (d, J = 6.8Hz, 3H); 1.13-1.19 (m, 1H); 1.24 (t, J = 7.2Hz, 3H); 1.78-1.84 (m, 1H); 2.05-2.23(m, 5H); 2.25-2.32 (m, 2H); 2.37-2.47 (m, 2H); 2.96-3.07 (m, 4H); 4.47-4.53 (m, 1H); 4.93 (d, J = 10.4Hz, 1H); 6.94 (dd, J = 2.0Hz; 8.4Hz, 1H); 7.16 (d, J = 2.0H, 1H); 7.38 (d, J = 8.4Hz, 1H). MS (ESI): m/z = 449.20 (M+H⁺).

15

Ejemplo 60

4-(butilsulfonil)-N-(1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil)-3-metilbutil)butanamida (16b). Aceite incoloro (0.85g, 73% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.57-0.71 (m, 1H); 0.80 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.91 (t, J = 7.2Hz, 3H); 0.95 (d, J = 6.8Hz, 3H); 1.13-1.19 (m, 1H); 1.38-1.50 (m, 3H) 1.75-1.85 (m, 3H); 2.05-2.23(m, 5H); 2.25-2.32 (m, 2H); 2.37-2.47 (m, 2H); 2.93-2.97 (m, 2H); 3.01-3.05 (m, 2H); 4.47-4.53 (m, 1H); 4.93 (d, J = 10.4Hz, 1H); 6.94 (dd, J = 2.0Hz; 8.4Hz, 1H); 7.16 (d, J = 2.0H, 1H); 7.38 (d, J = 8.4Hz, 1H). MS (ESI): m/z = 477.20 (M+H⁺).

20

25

Ejemplo 61

1-(1-(3,4-Diclorofenil)ciclobutil)-N-(4-(etilsulfonil)butil)-3-metilbutan-1-amino (17a)

Aceite incoloro (0.11g, 31% de rendimiento) ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.58-0.65 (m, 1H); 0.82 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.87 (d, J = 6.8Hz, 3H); 1.03-1.08 (m, 1H); 1.38 (t, J = 7.2Hz, 3H); 1.52-1.59 (m, 3H); 1.74-1.78 (m, 1H); 1.84-1.93 (m, 3H); 2.08-2.15 (m, 1H); 2.17-2.28 (m, 2H); 2.31-2.36 (m, 1H); 2.66-2.71 (m, 2H); 2.78-2.83 (m, 1H); 2.93-3.00 (m, 4H); 7.04 (dd, J = 2.0Hz; 8.4Hz, 1H); 7.30 (d, J = 2.0H, 1H); 7.32 (d, J = 8.4Hz, 1H). MS (ESI): m/z = 435.20 (M+H⁺).

30

Ejemplo 62

N-(4-(Butilsulfonil)butil)-1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil)-3-metilbutan-1-amino (17b).

Aceite incoloro (0.07g, 37% de rendimiento) ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.59-0.65 (m, 1H); 0.82 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.87 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.95 (t, J = 7.2Hz, 3H); 1.03-1.05 (m, 1H); 1.43-1.51 (m, 2H); 1.52-1.62 (m, 3H); 1.72-1.86 (m, 4H); 1.88-1.93 (m, 3H); 2.08-2.38 (m, 4H); 2.66-

35

2.71 (m, 2H); 2.78-2.84 (m, 1H); 2.91-2.97 (m, 4H); 7.04 (dd, J = 2.0Hz; 8.4Hz, 1H); 7.30 (d, J = 2.0H, 1H); 7.32 (d, J = 8.4Hz, 1H). MS (ESI): m/z = 463.20 (M+H⁺).

Procedimiento general para la síntesis de derivados de fenilcicloalquilamino 19 (Esquema 5)

Síntesis de amidas (21, Paso 1): A una solución agitada de solución de trimetilaluminio 2 M (4 mL, 0.008 mol) en tolueno se agregó gota a gota una solución de fenilcicloalquilamino (6) (0.0053 mol, 1eq) y éster (20) (0.0053 mol, 1eq) en tolueno bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C en un tubo sellado. La mezcla de reacción fue agitada a 80 °C durante 5 h. El progreso de la reacción fue monitoreado mediante TLC. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró bajo vacío, se inactivó con hielo picado y se extrajo con acetato de etilo (15 mL x 3). El extracto combinado fue secado sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo fue pasado por una columna corta para obtener la amida pura (21). Las amidas (21a-d) fueron preparadas de acuerdo con este protocolo. Los ésteres iniciales (20) fueron preparados mediante alquilación de la pirrolidina cíclica y piperidina con los apropiados ésteres de ácido bromoalquilcarboxílico bajo condiciones estándar usando trietilamino (TEA) como base en DCM como solvente, con buenos rendimientos.

Las amidas (21e-f) se prepararon por acoplamiento de ácido 4-N,N-dimetilbutanoico con fenilcicloalquilamino (6) usando HATU como agente de acoplamiento. A una solución agitada de amino (6) (1 eq), ácido 4-N,N-dimetilbutanoico (1 eq) y una solución HATU (2 eq) en DCM se agregó gota a gota una solución de N,N-diisopropiletilamino (DIEA) (3 eq) bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El progreso de la reacción fue monitoreado mediante TLC. Después de completarse la reacción, la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM, los extractos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄, y luego se evaporaron bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un gradiente de DCM y metanol como eluyentes para obtener las amidas puras (21e-f). Las amidas (21a-f) arrojaron unos datos satisfactorios de ¹H NMR y datos de masa (LC/MS). Como ejemplo representativo, los datos de ¹H NMR y masa de la amida (21d) se proporcionan en el presente.

Síntesis de aminos (19, Paso 2): Borano-DMS (1.5 eq) en THF se agregó gota a gota a una solución de amida enfriada con hielo (21) (1 eq) en THF. La mezcla de reacción fue agitada a 60 °C durante 3h. Después de completarse la reacción, la masa de reacción se inactivó con agua enfriada con hielo y luego se extrajo dos veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La capa orgánica se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo estaba en la forma de amino-borano, aducto o complejo. La forma libre de base del derivado de amino (19) se obtuvo tratando el complejo de amino-borano de acuerdo con los métodos reportados usando níquel de Raney en metanol (Couturier, M. et al,

Organic Letters, 2001, vol 3 (No. 3), 465-467) o piperazina en metanol (Zhou, Q. et al, Organic letters 2011, vol 13 (No. 3), 526-529). La forma cruda libre de base de derivados de amino (19) fue purificada mediante un preparado de HPLC usando un gradiente de hexano y etanol como eluyentes para obtener los derivados de amino puros (19).

5

Ejemplo 63

N-(1-(1-(3,4-Dimetoxifenil)ciclobutil)-3-metilbutil)-4-(piperidin-1-il)butanamida (21d)

Aceite incoloro (0.85g, 39% de rendimiento); ¹HNMR (300 MHz, DMSOd₆): δ 0.73-0.76 (m, 6H); 0.85-0.98 (m, 2H); 1.39-1.59 (m, 8H); 1.71 (b, 3H); 1.83-1.89 (m, 2H); 2.11-2.17 (m, 6H);
10 2.27-2.49 (m, 4H); 3.73 (s, 3H); 3.74 (s, 3H); 4.19-4.25 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.64 (bs, 1H), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H); 7.30 (bd, 1H, D₂O intercambiable); MS (ESI): m/z = 431.17 (M+H⁺).

Ejemplo 64

1-(1-(3,4-Diclorofenil)ciclobutil)-3-metil-N-(4-(pirrolidin-1-il)butil)butan-1-amino (19a)

15 Aceite incoloro (0.092g, 18.7% de rendimiento); ¹HNMR (300 MHz, DMSOd₆): δ 0.61-0.67 (m, 1H); 0.85 (d, J = 7.2 Hz, 3H); 0.90 (d, J = 6.4 Hz, 3H); 1.04-1.10 (m, 1H); 1.36-1.43 (m, 3H); 1.56-1.62 (m, 2H); 1.67-1.78 (m, 2H); 1.80-1.90 (m, 4H); 1.95-2.30 (m, 4H); 2.67-2.84 (m, 7H); 3.21 (bt, 2H); 7.07 (dd, J = 2Hz, 8Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2Hz, 1H); 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H); MS (ESI): m/z = 411.16 (M⁺).

20

Ejemplo 65

1-(1-(3,4-Dimetoxifenil)ciclobutil)-3-metil-N-(4-(pirrolidin-1-il)butil)butan-1-amino (19b)

Aceite incoloro (0.085g, 17.7% de rendimiento). ¹HNMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.69-0.75 (m, 1H); 0.84 (d, J = 6.6 Hz, 3H); 0.88 (d, J = 6.6 Hz, 3H); 1.07-1.14 (m, 1H); 1.35-1.48 (m, 5H);
25 1.80-1.86 (m, 6H); 2.14-2.17 (m, 2H); 2.30-2.35 (m, 2H); 2.67-2.77 (m, 7H); 3.19 (bt, 2H); 3.87 (s, 6H); 6.79-6.81 (m, 3H); MS (ESI): m/z = 403.23 (M+H⁺).

Ejemplo 66

1-(1-(3,4-Diclorofenil)ciclobutil)-3-metil-N-(4-(piperidin-1-il)butil)butan-1-amino (19c)

Aceite incoloro (0.015g, 15.6 % de rendimiento); ¹HNMR (300 MHz, DMSOd₆): δ 0.59-0.62 (m, 1H); 0.79 (d, J = 6.6 Hz, 3H); 0.84 (d, J = 6.6 Hz, 3H); 0.94-1.02 (m, 1H); 1.33-1.38 (m, 2H); 1.46-1.48 (m, 3H); 1.59-1.75 (m, 8H); 2.11-2.16 (m, 2H); 2.43-2.50 (m, 2H); 2.65-2.77 (m, 9H); 7.20 (dd, J = 5.1Hz; 8.4Hz, 1H); 7.42 (d, J = 1.8Hz, 1H); 7.51 (d, J = 8.1Hz, 1H). MS (ESI): m/z
35 = 425.13 (M⁺).

Ejemplo 67

1-(1-(3,4-Dimetoxifenil)ciclobutil)-3-metil-N-(4-(piperidin-1-il)butil)butan-1-amino (19d).

Aceite incoloro (0.060g, 15.5% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.61-0.67 (m, 1H); 0.85 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.97 (d, J = 6.8Hz, 3H); 1.07-1.14 (m, 1H); 1.22-1.28 (m, 2H); 1.33-1.47 (m, 3H); 1.58-1.71 (m, 2H); 1.61-1.67 (m, 2H); 1.73-2.30 (m, 6H); 2.35-2.42 (m, 1H); 2.67-2.84 (m, 8H); 3.23 (sbroad, 2H); 3.87 (s, 6H); 6.79-6.81 (m, 3H). MS (ESI): m/z = 417.20 (M+H⁺).

Ejemplo 68

N1-(1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil)-3-metilbutil)-N⁴,N⁴-dimetilbutano-1,4-diamino (19e)

Aceite incoloro (0.045g, 11.6% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.59-0.65 (m, 1H); 0.80 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.84 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.95-1.02 (m, 1H); 1.22-1.28 (m, 1H); 1.33-1.47 (m, 3H); 1.59-1.71 (m, 4H); 1.81-1.87 (m, 2H); 1.73-2.30 (m, 3H); 2.35-2.42 (m, 2H); 2.36-2.58 (m, 6 H); 2.60-2.74 (m, 2H); 7.06 (dd, J = 2.0Hz; 8.4Hz, 1H); 7.31 (d, J = 2.0H, 1H); 7.35 (d, J = 8.4Hz, 1H). MS (ESI): m/z = 386.20 (M+H⁺).

Ejemplo 69

N1-(1-(1-(3,4-dimetoxifenil)ciclobutil)-3-metilbutil)-N⁴,N⁴-dimetilbutano-1,4-diamino (19f)

Aceite incoloro (0.08g, 20% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.59-0.65 (m, 1H); 0.80 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.84 (d, J = 6.8Hz, 3H); 0.95-1.02 (m, 1H); 1.22-1.28 (m, 1H); 1.33-1.47 (m, 3H); 1.59-1.71 (m, 4H); 1.81-1.87 (m, 2H); 1.73-2.30 (m, 3H); 2.35-2.42 (m, 2H); 2.36-2.58 (m, 6 H); 2.60-2.74 (m, 2H); 3.87 (s, 6H); 6.79-6.81 (m, 3H). MS (ESI): m/z = 377.20 (M+H⁺).

Procedimiento general para la síntesis de alcoxialquil 4-nitrobenzenosulfonatos 9 (Esquema 6)

Síntesis de monobenciloxi carbinoles (24, Paso 1): A una suspensión agitada de NaH (3. 5 g, 1.04eq) en THF seco (50mL) se agregó diol (23) (3eq) durante 0.5 h a 0°C. Después de completarse la adición, la mezcla se llevó a reflujo y se agregó bromuro de bencilo (10 mL, 0.084 mol., 1eq) gota a gota. La mezcla de reacción fue agitada a reflujo durante 12 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante cromatografía de capa delgada (TLC). Después que la reacción se completó, la mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, y se diluyó con éter. El extracto combinado se secó sobre MgSO₄, se filtró, y concentró bajo presión reducida. El residuo fue pasado por una columna corta de gel de sílice usando un gradiente de hexano y acetato de etilo como eluyentes para obtener el monobenciloxicarbinol puro (24) como un aceite incoloro en rendimientos moderados.

La síntesis de alcoxialquibencil ethers (25, Paso 2): A una suspensión agitada de NaH (0.75 g, 1.5eq) en DMF seco (20mL) se agregó monobenciloxicarbinol (24) (1eq) en 10 mL de DMF a 0°C. Después de completarse la adición, la mezcla se agitó durante 1h y luego se agregó gota a gota una solución del bromuro o yoduro de alquilo apropiado (2eq). La mezcla de reacción se

agitó durante 15 h y el progreso de la reacción se monitoreó mediante cromatografía de capa delgada (TLC). Después de completarse la reacción, la mezcla se diluyó con 25 mL de agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre MgSO_4 anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El aceite resultante fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un gradiente de hexano y acetato de etilo como eluyentes para obtener los correspondientes éteres de bencilo de alcoxialquil (25) como aceite incoloro.

Alcoxialquilsulfonatos (9, Paso 3): A una suspensión agitada de Pd/C (10%)(activada)(0.8 g) en etanol (10 mL) se agregó una solución de éter de bencilo de alcoxialquil (25) (0.001 mol) en 10 mL de etanol. La mezcla de reacción fue mantenida bajo presión de hidrógeno durante 15 h. El progreso de la reacción se monitoreó mediante cromatografía de capa delgada (TLC). Después que la reacción se completó, la mezcla se filtró mediante celita, lavándose con acetato de etilo y la solución filtrada se concentró bajo presión reducida. El residuo fue pasado por una columna corta de gel de sílice usando un gradiente de hexano y éter de dietilo como eluyentes para obtener el correspondiente éter de carbinol (26) como un aceite incoloro. El éter de carbinol (26) fue tratado con cloruro de 4-nitrosulfonyl en presencia de una base suave de trietilamino (TEA) en DCM de 0°C A 5 °C. El progreso de la reacción se monitoreó mediante TLC. Después que la reacción se completó, la mezcla fue lavada con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un gradiente de hexano y acetato de etilo como eluyentes para obtener los alcoxialquilsulfonatos (9).

Ejemplo 70

2-Etoxietil 4-nitrobencenosulfonato (9a). Sólido blanco (1.87g, 93% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.08 (t, J = 7.2Hz, 3H); 3.41(q, J = 7.2Hz, 2H); 3.61 (t, J = 4.4Hz, 2H); 4.28 (t, J = 4.4 Hz, 2H); 8.16 (d, J = 8.8Hz, 2H); 8.37 (d, J = 8.8Hz, 2H).

Ejemplo 71

2-Metoxietil 4-nitrobencenosulfonato (9b). Sólido blanco (1.87g, 93% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.28 (s, 3H); 3.59 (t, J = 4.4Hz, 2H); 4.30 (t, J = 4.4 Hz, 2H); 8.13 (d, J = 8.8Hz, 2H); 8.40 (d, J = 8.8Hz, 2H).

Ejemplo 72

2-Etoxibutil 4-nitrobencenosulfonato (9c). Sólido blanco (1.87g, 93% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.08 (t, J = 6.8Hz, 3H); 1.59-1.63 (m, 2H); 1.76-1.83 (m, 2H); 3.37-3.45 (m, 4H); 4.19 (t, J = 6.4Hz, 2H); 8.11 (d, J = 8.8Hz, 2H); 8.40 (d, J = 8.8Hz, 2H).

Ejemplo 73

2-Metoxibutil 4-nitrobenzenosulfonato (9d). Sólido blanco (1.87g, 93% de rendimiento).

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.57-1.63 (m, 2H); 1.72-1.82 (m, 2H); 3.28 (s, 3H); 3.33-3.44 (m, 3H); 4.10 (t, J = 6.4Hz, 2H); 8.11 (d, J = 8.8Hz, 2H); 8.40 (d, J = 8.8Hz, 2H).

5

Ejemplo 74

4-Propoxibutil 4-nitrobenzenosulfonato (9e). Sólido blanco (1.87g, 93% de rendimiento).

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.84 (t, J = 7.2Hz, 3H); 1.44-1.51 (m, 2H); 1.91-1.97 (m, 2H); 3.28 (t, J = 6.8Hz, 2H); 3.43 (t, J = , 5.6Hz, 2H); 4.26 (t, J = 6.4Hz, 2H); 8.11 (d, J = 8.8Hz, 2H);

10 8.40 (d, J = 8.8Hz, 2H).

Ejemplo 75

4-Butoxipropil 4-nitrobenzenosulfonato (9f). Sólido blanco (1.87g, 93% de rendimiento).

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.88 (t, J = 7.2Hz, 3H); 1.25-1.31 (m, 2H); 1.41-1.47 (m, 2H);

15 1.94 (t, J = 6.0Hz, 2H); 3.31 (t, J = 6.4Hz, 2H); 3.42 (t, J = , 5.6Hz, 2H); 4.26 (t, J = 6.4Hz, 2H);

8.11 (d, J = 8.8Hz, 2H); 8.40 (d, J = 8.8Hz, 2H).

Ejemplo 76

4-etoxibutanoato de etilo (30) (Esquema 7). Se agregó ácido sulfúrico 0.25 mL (0.0045 mmol,

20 0.035eq) a una solución enfriada con hielo de γ-butirolactona (28) (11.2 g, 0.13009 mmol,

1.0eq), trietil ortoformato (29) (41.1 mL, 0.2497 mmol., 1.92eq) en 100 mL de etanol. La

mezcla fue calentada a 50 °C durante 12h mientras se monitoreaba la reacción mediante TLC. La

mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y la mayor parte del solvente se evaporó

25 fría de NaHCO₃ y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Los extractos orgánicos combinados

fueron secados sobre anhidro Na₂SO₄ y se concentraron bajo vacío produciendo 20 g (95%) de

4-etoxibutanoato de etilo (30) como un aceite amarillo. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.16-1.28

(m, 6H); 1.87-1.91 (m, 2H); 2.39(t, J = 9.6Hz; 2H); 3.42-3.50 (m, 2H); 3.57-3.64 (m, 2H); 4.13

(q, J = 6Hz, 2H).

30

Ejemplo 77

Ácido 4-Etoxibutanoico (10) (Esquema 7). A una solución agitada y enfriada con hielo de 4-

35 etoxibutanoato de etilo (30) (~1 g) en 10 mL de tetrahidrofuran (THF) se agregó una solución

acuosa de NaOH (0.62 g en 7 ml de H₂O) y se agitó a temperatura ambiente durante 12h,

mientras se monitoreaba la reacción mediante TLC. La mayor parte del solvente se evaporó bajo

presión reducida y el residuo fue diluido con agua (10 mL). La capa acuosa fue acidificada con

solución de 1N HCl (PH ~ 2) y luego se extrajo con acetato de etilo (15 mL x 3). Los extractos orgánicos combinados fueron secados sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentraron bajo vacío para producir 0.6 g (73.14) de ácido 4-etoxibutanoico como un aceite amarillo claro. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.20 (t, J = 9.2Hz, 3H); 1.87-1.95 (m, 2H); 2.47 (t, J = 10Hz; 2H); 3.48 (q, J = 9.2Hz, 4H).

Procedimiento general para la síntesis de ésteres de ácido alquiltioalquilcarboxílico (33) (Esquema 8)

A una solución agitada de alcanotiolato de sodio (32) (1 eq) en DMF anhidro (10 mL) a 0°C se agregó éster de ácido bromoalquilcarboxílico (31) (1eq) durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 15h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitoreó mediante cromatografía de capa delgada (TLC). La mezcla de reacción fue diluida con acetato de etilo (20 mL) y se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (la capa acuosa se inactivó con lejía). La capa orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro para obtener el correspondiente éster de ácido alquiltioetercarboxílico (33) el cual se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando un gradiente de hexano y acetato de etilo y se aisló como un aceite incoloro

Ejemplo 78

4-(etiltio)butanoato de etilo (33a). Aceite incoloro (6.87g, 100% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.20-1.26 (m, 6H); 1.84-1.92 (m, 2H); 2.40 (t, J = 9.6Hz, 2H); 2.47-2.55 (m, 4H); 4.12 (q, J = 7.2Hz, 2H).

Ejemplo 79

2-(etiltio)acetato de etilo (33b). Aceite incoloro (5.87g, 90% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.20-1.29 (m, 6H); 2.63 (q, J = 7.6Hz, 2H); 3.19(s, 2H); 4.15 (q, J = 7.2Hz, 2H).

Ejemplo 80

4-(butiltio)butanoato de etilo (33c). Aceite incoloro (14.12g, 100% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.89 (t, J = 7.6Hz, 3H); 1.22 (t, J = 7.6Hz, 3H); 1.34-1.36 (m, 2H); 1.48-1.54 (m, 2H); 1.87-1.90 (m, 2H); 2.39 (t, J = 7.6Hz, 2H); 2.44-2.51 (m, 4H); 4.10 (q, J = 7.6Hz, 2H)

Ejemplo 81

2-(butiltio)acetato de etilo (33d). Aceite incoloro (5.80 g, 100% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.89 (t, J = 6.8Hz, 3H); 1.26 (t, J = 7.2Hz, 3H); 1.36-1.41 (m, 2H); 1.52-1.61 (m, 2H); 2.61 (t, J = 7.6Hz, 2H); 3.18 (s, 2H); 4.15 (q, J = 7.2Hz, 2H)

Procedimiento general para la síntesis de ésteres de ácido alquiltioetercarboxílico (14) (Esquema 8)

A una solución agitada de éster de ácido alquiltioetercarboxílico (33) (0.1 mole, 1 eq) en etanol (20 mL) se agregó 2N aq. De NaOH (1.5eq) gota a gota en la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30min (el progreso de reacción se monitoreó mediante TLC). Después de que se completó la reacción, la mezcla de reacción se concentró en un rotavapor y el residuo fue enfriado en un baño de hielo. Algunos pedazos de hielo picado fueron introducidos en el matraz y se neutralizaron con 1N HCl. El producto fue extraído con acetato de etilo (20 x 20 mL). El extracto combinado se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó a 0°C en un rotavapor. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando hexano como eluyente para obtener el ácido de alquiltioetercarboxílico puro (14).

Ejemplo 82

15 **Ácido 4-(Etiltio)butanoico (14a).** Aceite incoloro (2.01 g, 90% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.26 (t, J = 7.6Hz, 3H); 1.84-1.92 (m, 2H); 2.40 (t, J = 9.6Hz, 2H); 2.47-2.55 (m, 4H); 10.92 (sbroad, 1H).

Ejemplo 83

20 **Ácido 2-(Butiltio) acético (14b).** Aceite incoloro (0.77g, 77% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.89 (t, J = 7.6Hz, 3H); 1.37-1.43 (m, 2H); 1.54-1.60 (m, 2H); 2.65 (t, J = 7.6Hz, 2H); 3.23 (s, 2H); 10.00 (sbroad, 1H).

Ejemplo 84

25 **Ácido 2-(Etiltio) acético (14c).** Aceite incoloro (4.76g, 85% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.26 (t, J = 7.6Hz, 3H); 2.65 (q, J = 7.6Hz, 2H); 3.22 (s, 2H); 10.92 (sbroad, 1H).

Ejemplo 85

30 **Ácido 4-(Butiltio)butanoico (14d).** Aceite incoloro (3.64g, 80% de rendimiento). ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃): δ 0.89 (t, J = 7.6Hz, 3H); 1.35-1.41 (m, 2H); 1.50-1.56 (m, 2H); 1.88-1.93 (m, 2H); 2.47-2.50 (m, 4H); 2.55 (t, J = 7.2Hz, 2H); 10.89 (sbroad, 1H).

Ejemplo 86

35 Resultados farmacológicos *In vitro*:

Las actividades inhibitorias de los transportadores de monoamino de los cicloalquilmetilaminos seleccionados de la Fórmula (I) se reportan a continuación. Los compuestos fueron evaluados usando pruebas bien establecidas sobre protocolos de unión de radioligandos (Galli, A. et al., J.

Exp. Biol. 1995, 198, 2197-2212; Giros, B. et al., Trends Pharmacol. Sci. 1993, 14, 43-49; Gu, H. et al., J. Biol. Chem. 1994, 269(10), 7124-7130; Shearman, L. P. et al, Am. J. Physiol., 1998, 275(6 Pt 1), C1621-1629; Wolf, W. A. et al., J. Biol. Chem. 1992, 267(29), 20820-20825). El

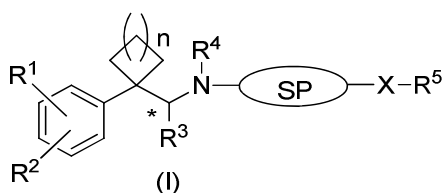
5 proteínas transportadoras de dopamina recombinante humana (DAT), norepinefrina (NET) t serotonina (SERT) fueron seleccionadas para las dos pruebas in vitro. Las pruebas de unión de radioligandos fueron llevadas a cabo en 11 diferentes concentraciones de prueba de 0.1 nM a 1 μM.

Las pruebas se llevaron a cabo en duplicados y los datos cuantitativos se reportan como Ki en la Tabla 1.

Ejemplo	Compuesto	DAT Ki (nM)	NET Ki (nM)	SERT Ki (nM)
20	7g	92.02	37.21	2.99
29	8a	2.38	46.72	1.40
32	8d	5.45	72.05	3.80
36	8h	2.39	12.69	1.19
38	8j	1.16	11.01	0.80
49	12b	67.56	51.87	18.77
50	12c	115.70	1422	3.31
54	13c	23.93	17.07	14.84
55	13d	104.20	51.03	65.33
57	13f	49.19	119	224
61	17a	29.45	44.72	38.40

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula estructural (I):



5 o un isómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

n es 0, 1, 2, 3, 4, o 5;

SP es un espaciador, en donde el espaciador es C₁₋₆ alquileo, y en donde uno o más de los carbonos del C₁₋₆ alquileo está opcionalmente sustituido con O, S, o NR⁶, en donde R⁶ es H o C₁₋₆ alquil;

10 X es O, S, NR⁶ o S(O)(O);

R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ son cada uno de manera independiente hidrógeno, C₁₋₆ alquil, aril, arilalquil, cicloalquil, cicloheteroalquil, heteroaril, heteroarilalquil, aciloalquiloxycarbonil, aciloxialquiloxycarbonil, aciloalquilaminocarbonilo, aciloxialquilaminocarbonilo, C₁₋₆ alcoxi, alcoxycarbonil, alcoxycarbonilalcoxi, alcoxycarbonilalquilamino, alquilsulfinil, alquilsulfonyl, alquiltio, amino, alquilamino, arilalquilamino, dialquilamino, arilalcoxi, arilalcoxycarbonilalcoxi, arilalcoxycarbonilalquilamino, ariloxycarbonil, ariloxycarbonilalcoxi, ariloxycarbonilalquilamino, carboxi, carbamoyl, carbamato, carbonato, ciano, halo, heteroariloxycarbonil, hidroxil, fosfato, fosfonato, sulfato, sulfonato, o sulfonamida; opcionalmente R¹, R², R³, R⁴, y R⁵ se sustituye con los isótopos ²H (deuterio), ³H (tritio), ¹³C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³¹P, ³²P, ³⁵S, y ³⁶Cl; y

20 “*” denota un carbono capaz de ser ópticamente activo.

2. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde R¹ y R² son independientemente H, C₁₋₆ alcoxi, holo, o hidroxil.

3. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde R³ es H o C₁₋₆ alquil.

25 4. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde R⁴ es H.

5. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde, SP es C₁₋₆alquileo.

6. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde R⁵ es C₁₋₆ alquil.

7. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde R⁶ es C₁₋₆ alquil.

8. El compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde n=1.

30 9. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1-8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10. Una composición farmacéutica para tratar o prevenir la obesidad en un paciente mamífero, que comprende el compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1-8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
11. Una composición farmacéutica para tratar o prevenir depresión un paciente mamífero,
- 5 que comprende el compuesto de cualquiera de las Reivindicaciones 1-8 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

RESUMEN

Esta invención proporciona derivados novedosos de fenilcicloalquilmetilamino, y métodos para preparar los derivados de fenilcicloalquilmetilamino. Esta invención además
5 proporciona métodos para usar derivados de fenilcicloalquilmetilamino y composiciones de los derivados de fenilcicloalquilmetilamino. Las composiciones farmacéuticas de los compuestos de esta invención pueden usarse para tratar y/o prevenir la obesidad e indicaciones co-mórbidas relacionadas con la obesidad, así como para tratar y/o prevenir la depresión e indicaciones co-mórbidas relacionadas con la depresión.

10