

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 546 492**

51 Int. Cl.:

**C07D 265/32** (2006.01)

**A61K 31/5375** (2006.01)

**A61P 25/34** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2011** **E 11723156 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2015** **EP 2571859**

54 Título: **Derivados de 1-fenilmorfolina como análogos de hidroxibupropion para tratar drogodependencia**

30 Prioridad:

**21.05.2010 US 347241 P**

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

**24.09.2015**

73 Titular/es:

**RESEARCH TRIANGLE INSTITUTE (33.3%)**

**3040 Cornwallis Road, P.O. Box 12194**

**Research Triangle Park, North Carolina 27709, US;**

**DIGNITY HEALTH DOING BUSINESS AS ST.**

**JOSEPH'S HOSPITAL MEDICAL CENTER AND**

**BARROW NEUROLOGICAL INSTITUTE (33.3%) y**

**VIRGINIA COMMONWEALTH UNIVERSITY**

**(33.3%)**

72 Inventor/es:

**CARROLL, F. IVY;**

**BLOUGH, BRUCE E.;**

**NAVARRO, HERNAN A.;**

**MASCARELLA, S. WAYNE;**

**MURESAN, ANA ZAMFIRA;**

**DAMAJ, M. IMAD y**

**LUKAS, RONALD J.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 546 492 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Derivados de 1-fenilmorfolina como análogos de hidroxibupropion para tratar drogodependencia

Investigación o desarrollo patrocinado a nivel federal

- 5 La presente invención se realizó con el apoyo del Gobierno de los Estados Unidos bajo el subsidio U19 DA019377, otorgado por el Grupo de Descubrimientos de Medicamentos Cooperativos Estadounidenses (National Cooperative Drug Discovery Group) de los Institutos de Salud de Estados Unidos (National Institutes of Health). El Gobierno de los Estados Unidos tiene ciertos derechos sobre la invención.

**Campo de la invención**

- 10 La presente solicitud se refiere a los diversos componentes que son capaces de funcionar como inhibidores de la recaptación de monoamina y/o como antagonistas de los receptores de acetilcolina nicotínicos. La solicitud se refiere también a composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de estos compuestos, que también pueden contener uno o más agentes terapéuticos adicionales.

**Antecedentes de la invención**

- 15 El uso de tabaco es la principal causa prevenible de enfermedad, discapacidad y muerte en los Estados Unidos. Fumar cigarrillos provoca más de 400.000 muertes prematuras por año en Estados Unidos, lo que representa aproximadamente 1 de cada 5 muertes de acuerdo con las Estadísticas de la hoja de información sobre fumar y sobre el uso de tabaco de 2008 de los Centros para el control de enfermedades (Centers for Disease Control 2008 Smoking and Tobacco Use Fact Sheet. Statistics) del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos que demuestran que, en promedio, los adultos que fuman mueren 14 años antes que los no fumadores.

- 20 Fumar causa aproximadamente un tercio de todos los tipos de cáncer, incluido el 90% de los casos de cáncer de pulmón. Fumar también provoca enfermedades pulmonares tales como bronquitis crónica y enfisema, y aumenta el riesgo de accidentes cardiovasculares, ataque cardíaco, enfermedad vascular y aneurisma. A pesar de estas conexiones documentadas entre el tabaco y la enfermedad, una gran cantidad de gente continúa usando productos de tabaco. En 2008, el 28,6% de la población estadounidense de 12 años de edad y mayores (70,9 millones de personas) habían usado un producto de tabaco por lo menos una vez en el mes anterior a ser entrevistados. Esta cifra incluye 3,1 millones de personas entre 12 y 17 (12,4% de este grupo de edad).

- 25 La nicotina se considera el principal componente psicoactivo en el humo del tabaco que causa que las personas lo usen y sigan usando productos de tabaco. Los efectos farmacológicos y conductuales provienen de la activación de distintos subtipos del receptor de acetilcolina nicotínico (nAChR). Los subtipos son canales de iones homo o hetero pentaméricos que consisten en distintas combinaciones de subunidades genéticamente distintas, ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ - $\alpha 10$ ,  $\beta 1$ - $\beta 4$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ). Se cree que los subtipos de nAChR predominantes que se hallan en el cerebro son nAChR- $\alpha 4\beta 2$  heteromérico o  $\alpha 7$ -nAChR homomérico; no obstante, también se hallan cantidades considerables de  $\alpha 3\beta 4^*$  y  $\alpha 6\beta 2^*$  nAChR (en donde \* indica que se conocen otras subunidades o son posibles parejas de aquellas especificadas) en las regiones del cerebro implicadas en drogodependencia.

- 35 La exposición a la nicotina puede estimular la actividad de los nAChR somatodendríticos hasta alterar la actividad eléctrica neuronal y la liberación del neurotransmisor como consecuencia de la activación neuronal. No obstante, actuando en los nAChR posicionados en las terminales nerviosas, la nicotina puede también aumentar la liberación del neurotransmisor como consecuencia de la despolarización local del potencial de membrana terminal nerviosa y/o movilización de iones de calcio en las terminales. La integración de estos efectos probablemente contribuya a acciones de la nicotina, incluidas aquellas que están supuestamente implicadas en su refuerzo del uso del producto de tabaco, tales como los efectos en las vías monoaminérgicas de adicción.

- 40 Si bien la dependencia de la nicotina tiene un impacto enorme sobre la salud mundial, las farmacoterapias para tratar el uso del tabaco son limitadas. Los tratamientos actuales incluyen terapias de reemplazo de nicotina (TRN), bupropión y vareniclina. El bupropión [(±)-2-terc-butilamino-3'-cloropropiofenona] se usa clínicamente para el tratamiento de la adicción a la nicotina como una mezcla racémica de sus isómeros (R) y (S) (que se formula en una formulación de liberación sostenida y actualmente se comercializa para este propósito como Zyban®). El bupropión se metaboliza ampliamente con una recuperación intacta en la orina de menos de 1%. Los metabolitos importantes provienen de la hidroxilación del grupo N-terc-butilo por la isoenzima P450-(CYP)2B6. Los metabolitos hidroxilados resultantes se ciclan para dar (2R,3R)- y (2S,3S)-hidroxibupropión. Varios estudios indican que (2S,3S)-hidroxibupropión contribuye a la eficacia antidepresiva y para dejar de fumar del bupropión. Las concentraciones máximas en el plasma y en el líquido cefalorraquídeo de (2S,3S)-hidroxibupropión exceden aquellas del bupropión entre 4 y 7 veces y tienen una semivida de eliminación más prolongada que la sustancia original.

- 55 Se ha demostrado previamente que el compuesto (2S,3S)-hidroxibupropión actúa como un inhibidor de la captación tanto de dopamina (DA) como de norepinefrina (NE). Asimismo, se ha determinado que es un antagonista funcional no competitivo en  $\alpha 4\beta 2$ -nAChR con un valor de  $CI_{50}$  de 3,3 nM, una concentración que es comparable con aquella necesaria para inhibir la absorción de DA y NE. A su vez, se demostró que (2S,3S)-hidroxibupropión es 3-10 veces

más potente que el bupropión después de la administración aguda a ratones con hipomovilidad inducida por nicotina antagonizante e hipotermia y analgesia inducida por nicotina en ensayos de coetazo y placa caliente. Fue también igual de potente con bupropión en la prueba de nado forzado antidepresivo en ratones.

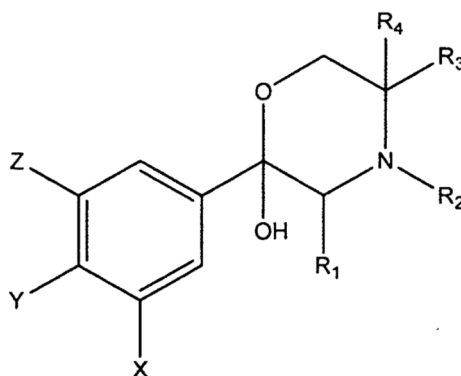
- 5 Si bien el bupropión es un tratamiento exitoso para la adicción a la nicotina, se han preparado y evaluado relativamente pocos análogos químicos. Dado que solamente aproximadamente un quinto de los fumadores son capaces de mantener la abstinencia a largo plazo (12 meses) con cualquiera de las farmacoterapias actuales, existe la necesidad en la técnica de composiciones nuevas y mejoradas para tratar la adicción a la droga.

### Compendio de la invención

- 10 La presente invención da a conocer compuestos útiles como inhibidores de la recaptación de monoamina. También da a conocer composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos, que pueden ser útiles en el tratamiento de diversas afecciones o trastornos sensibles a la inhibición de los recaptadores de monoamina por parte de las células y/o el antagonismo de receptores de acetilcolina nicotínicos.

Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención da a conocer un compuesto que inhibe la recaptación de una o más monoaminas y/o actúa como antagonista en los  $\alpha 4\beta 2$  nAChR.

- 15 En algunas realizaciones, la invención da a conocer un compuesto de acuerdo con la siguiente estructura:



en la que:

R<sub>1</sub> es alquilo C1-10 opcionalmente sustituido;

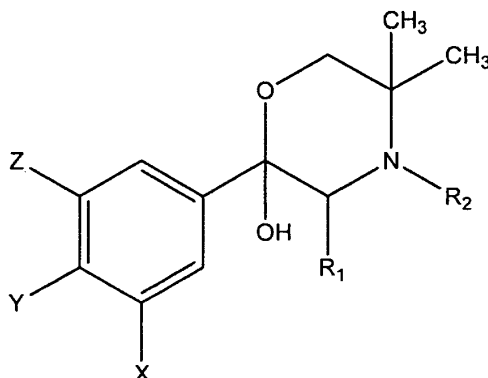
R<sub>2</sub> es H o alquilo C1-10 opcionalmente sustituido;

- 20 R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C1-10 opcionalmente sustituido;

- 25 X, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente entre H; alquilo C1-10 opcionalmente sustituido; alcoxi C1-10 opcionalmente sustituido; alqueno C2-10 opcionalmente sustituido; alquino C2-10 opcionalmente sustituido; arilo C6-C12 opcionalmente sustituido; alcarilo; arilalquilo; ariloxi; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterociclo opcionalmente sustituido; halo; hidroxilo; alquilo halogenado; un grupo amino de fórmula NH<sub>2</sub>, NR<sub>12</sub>H o NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>; alquilamino; arilamino; acilo; CN; NO<sub>2</sub>; N<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>OH; CONH<sub>2</sub>; CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>; CO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>; CH<sub>2</sub>OR<sub>12</sub>; NHCOR<sub>12</sub>; NHCO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>; alquiltio C1-3; sulfato; ácido sulfónico; éster de sulfonato; ácido fosfórico; fosfato; fosfonato; éster de mono-, di- o trifosfato; tritilo o monometoxitritilo; R<sub>12</sub>SO; R<sub>12</sub>SO<sub>2</sub>; CF<sub>3</sub>S; CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>; trialquilsililo; y difenilmetilsililo; o en donde X y Y, o Y y Z forman un anillo arilo condensado junto con el anillo fenilo al que están unidos X, Y y Z; y

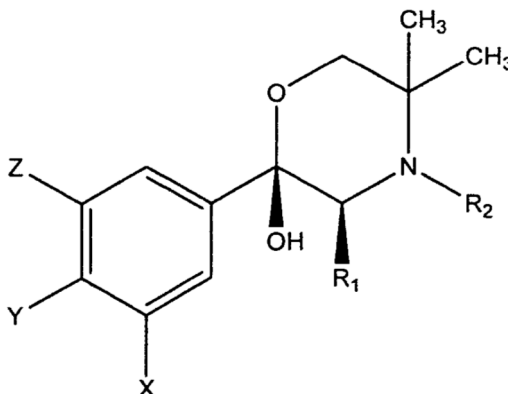
- 30 R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre H o alquilo C1-10 opcionalmente sustituido; con la salvedad que uno o más de X, Y y Z es arilo C6-C12 opcionalmente sustituido; o su éster, amida, sal, solvato, profármaco o isómero farmacéuticamente aceptable.

En determinadas realizaciones específicas, la invención da a conocer un compuesto que tiene la estructura:



en la que todos los sustituyentes son como se describió anteriormente, o su éster, amida, sal, solvato o isómero estéreo o geométrico farmacéuticamente aceptable.

- 5 En otra realización específica, la invención da a conocer un compuesto que tiene la estructura:



en la que todos los sustituyentes son como se describió anteriormente, o su éster, amida, sal, solvato o isómero estéreo o geométrico farmacéuticamente aceptable.

- 10 En determinadas realizaciones, se da a conocer un compuesto de acuerdo con las estructuras anteriormente mencionadas, en donde  $R_1$  se selecciona del grupo que consiste en  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$  y  $C_3H_7$ . En algunas realizaciones, se da a conocer un compuesto de acuerdo con las estructuras anteriores, en donde X, Y y Z se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en H, Cl, Br, F, fenilo y alquilo C1-10 opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, se da a conocer un compuesto de acuerdo con las estructuras anteriormente mencionadas, en donde X y Y, o Y y Z forman un anillo arilo condensado junto con el anillo fenilo al que están unidos X, Y y Z.
- 15 En otras realizaciones de la invención, se da a conocer un compuesto de acuerdo con las estructuras anteriormente mencionadas, en donde  $R_1$  es metilo, etilo, propilo o butilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones,  $R_1$  es alquilo C2-C10 opcionalmente sustituido.

- 20 Determinados compuestos que se dan a conocer en este documento incluyen, aunque sin limitarse a ello, 2-Bifenil-4-ilo-3,5,5-trimetilmorfolin-2-ol; y sus ésteres, amidas, sales solvatos e isómeros estéreo o geométricos farmacéuticamente aceptables.

En determinadas realizaciones, se da a conocer un compuesto de acuerdo con las estructuras mencionadas, en donde el compuesto comprende un exceso enantiomérico de por lo menos 95% del enantiómero (2S-3S).

- 25 En otro aspecto de la invención, se da a conocer una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las estructuras anteriormente mencionadas y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Un método para tratar o demorar el avance de trastornos que mejoran inhibiendo la recaptación de monoamina en un paciente o antagonizando los receptores de acetilcolina nicotínicos, puede comprender administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las estructuras anteriores. En algunas realizaciones, el trastorno se selecciona entre el grupo que consiste en adicción, depresión, obesidad,

trastorno bipolar, trastorno de déficit de atención (ADD), trastorno de déficit de atención e hiperactividad (ADHD), trastorno del deseo sexual hipoactivo, disfunción sexual inducida por antidepresivos, disfunción orgásmica, trastorno afectivo estacional/depresión de invierno, manía, bulimia y otros trastornos de la alimentación, trastornos de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, esquizofrenia, trastorno esquizo-afectivo, enfermedad de Parkinson, narcolepsia, trastornos de ansiedad, insomnio, dolor crónico, migrañas y síndrome de las piernas inquietas. En determinadas realizaciones, la adicción comprende la adicción a la nicotina.

### Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra el efecto de la sustitución de fenilo en el flujo de  $^{86}\text{Rb}^+$  específico sobre los diversos subtipos de nAChR en presencia de una concentración  $\text{CE}_{80}\text{-CE}_{90}$  específica del subtipo de receptor, del agonista total, carbamilcolina, o bien solo o en presencia de las concentraciones indicadas del compuesto; y

la Fig. 2 muestra el efecto de las extensiones de alquilo sobre el flujo de  $^{86}\text{Rb}^+$  específico en diversos subtipos de nAChR en presencia de un subtipo de receptor específico, concentración  $\text{CE}_{80}\text{-CE}_{90}$  del agonista total, carbamilcolina, o bien solo o en presencia de las concentraciones indicadas del compuesto.

### Descripción detallada de la invención

La presente invención se describirá ahora más detalladamente con referencia a los dibujos adjuntos, en los que se muestran algunas, pero no todas las realizaciones de la invención. De hecho, estas invenciones se pueden llevar a cabo en muchas formas distintas y no deben interpretarse como limitadas a las realizaciones expuestas en este documento; en cambio, estas realizaciones se dan a conocer de manera tal que la presente descripción satisface los requerimientos legales aplicables. Los números similares hacen referencia a elementos similares en todo el documento. Tal como se emplean en la presente memoria y en las reivindicaciones anejas, las formas singulares “uno”, “una”, y “el”, “la” incluyen los referentes en plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

La presente invención da a conocer compuestos que pueden funcionar como inhibidores de la recaptación de monoamina o como antagonistas de los receptores de acetilcolina nicotínicos, así como también como sus composiciones farmacéuticas. Dichos compuestos se pueden usar para tratar una diversidad de trastornos que pueden ser sensibles a la inhibición de la recaptación de monoamina o el antagonismo de los receptores de acetilcolina nicotínicos. En particular, las composiciones se pueden utilizar en el tratamiento de adicción a la nicotina y depresión. El tratamiento puede comprender el uso de un compuesto de la presente invención como un solo agente activo. En otras realizaciones, el tratamiento puede comprender el uso de un compuesto de la presente invención en combinación con uno o más de otros agentes activos. La composición (o composiciones) farmacéutica específica utilizada en la invención, y los métodos de tratamiento que se dan a conocer mediante la invención, se describen en más detalle a continuación.

### Definiciones

El término “alquilo”, tal como se emplea en este documento, significa grupos hidrocarbonados saturados lineales, ramificados o cíclicos (es decir, grupos cicloalquilo). En realizaciones particulares, alquilo se refiere a grupos que comprenden 1 a 10 átomos de carbono (“alquilo C1-10”). En otras realizaciones, alquilo se refiere a grupos que comprenden 1 a 8 átomos de carbono (“alquilo C1-8”), 1 a 6 átomos de carbono (“alquilo C1-6”) o 1 a 4 átomos de carbono (“alquilo C1-4”). En otras realizaciones, alquilo se refiere a grupos que comprenden 3-10 átomos de carbono (“alquilo C3-10”), 3-8 átomos de carbono (“alquilo C3-8”) o 3-6 átomos de carbono (“alquilo C3-6”). En realizaciones específicas, alquilo se refiere a metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, t-butilo, pentilo, ciclopentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo y 2,3-dimetilbutilo.

“Opcionalmente sustituido”, con referencia a un grupo sustituido, se refiere a grupos sustituyentes opcionalmente sustituidos con uno o más restos seleccionados entre el grupo que consiste en halo (p. ej., Cl, F, Br y I); alquilo halogenado (p. ej.,  $\text{CF}_3$ , 2-Br-etilo,  $\text{CH}_2\text{F}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}$ ,  $\text{CH}_2\text{C}_3$  o  $\text{CF}_2\text{CF}_3$ ); hidroxilo; amino; carboxilato; carboxamido; alquilamino; alcoxi; ariloxo; nitro; azido; ciano; tio; ácido sulfónico; sulfato; ácido fosfónico; fosfato y fosfonato.

El término “alqueno”, tal como se emplea en la presente memoria, significa restos alquilo en los que por lo menos un enlace saturado C-C se reemplaza por un doble enlace. En realizaciones particulares, alqueno se refiere a grupos que comprenden 2 a 10 átomos de carbono (“alqueno C2-10”). En otras realizaciones, alqueno se refiere a grupos que comprenden 2 a 8 átomos de carbono (“alqueno C2-8”), 2 a 6 átomos de carbono (“alqueno C2-6”) o 2 a 4 átomos de carbono (“alqueno C2-4”). En realizaciones específicas, alqueno puede ser vinilo, alilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo o 5-hexenilo.

El término “alquino”, tal como se emplea en la presente memoria, significa restos en los que por lo menos un enlace saturado C-C se reemplaza por un triple enlace. En realizaciones particulares, alquino se refiere a grupos que comprenden 2 a 10 átomos de carbono (“alquino C2-10”). En otras realizaciones, alquino se refiere a grupos que comprenden 2 a 8 átomos de carbono (“alquino C2-8”), 2 a 6 átomos de carbono (“alquino C2-6”) o 2 a 4 átomos

de carbono ("alquinilo C2-4"). En realizaciones específicas, alquinilo puede ser etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo o 5-hexinilo.

5 El término "alcoxi", tal como se emplea en la presente memoria, significa grupos alquilo de cadena lineal o ramificada unidos por un átomo de oxígeno (es decir, -O-alquilo), en donde el alquilo es como se describió anteriormente. En realizaciones particulares, alcoxi se refiere a grupos unidos a oxígeno que comprenden 1 a 10 átomos de carbono ("alcoxi C1-10"). En otras realizaciones, alcoxi se refiere a grupos unidos a oxígeno que comprenden 1 a 8 átomos de carbono ("alcoxi C1-8"), 1 a 6 átomos de carbono ("alcoxi C1-6"), 1 a 4 átomos de carbono ("alcoxi C1-4") o 1 a 3 átomos de carbono ("alcoxi C1-3").

10 El término "halo" o "halógeno", tal como se emplea en la presente memoria, significa flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "alquiltio", tal como se emplea en la presente memoria, significa un grupo tio con uno o más sustituyentes alquilo, en donde el alquilo se definió anteriormente.

El término "aciloamido" se refiere a un grupo amida con uno o más sustituyentes acilo, en donde el acilo es como se define a continuación.

15 El término "acilo", tal como se emplea en la presente memoria, significa un grupo que puede estar representado por  $C(=O)R$ , en donde R se selecciona entre H, alquilo; alcoxi; alcoxialquilo que incluye metoximetilo; aralquilo que incluye bencilo opcionalmente sustituido; ariloxialquilo tal como fenoximetilo; arilo que incluye fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C1-C6 o alcoxi C1-C6; ésteres de sulfonato tales como alquil o aralquil sulfonilo que incluyen metanosulfonilo; éster de amino, mono-, di- o trifosfato; trilito o monometoxitritilo; trialquilosililo tal como dimetil-t-butilosililo o difenilmetilsililo.

Los términos "aralquilo" y "arilalquilo", tal como se emplean en la presente memoria, significan un grupo arilo como se definió anteriormente unido a la molécula a través de un grupo alquilo como se definió anteriormente.

Los términos "alcarilo" y "alquilarilo", tal como se emplean en la presente memoria, significan un grupo alquilo definido anteriormente unido a la molécula a través de un grupo arilo tal como se definió anteriormente.

25 El término "amino", tal como se emplea en la presente memoria, significa un resto representado por la estructura  $NR_2$ , y que incluye aminas primarias y aminas secundarias y terciarias sustituidas con alquilo o arilo (es decir, alquilamino o arilamino, respectivamente). Por lo tanto, pueden representar dos átomos de hidrógeno, dos restos alquilo, dos restos arilo, un resto arilo y un resto alquilo, un átomo de hidrógeno y un resto alquilo, o un átomo de hidrógeno y un resto arilo.

30 El término "cicloalquilo" significa un anillo no aromático, monocíclico o policíclico, que comprende átomos de carbono e hidrógeno.

El término "arilo" tal como se emplea en la presente memoria, significa un anillo de carbono estable monocíclico, bicíclico o tricíclico de hasta 8 miembros en cada anillo, en donde por lo menos un anillo es aromático como se define en la regla  $4n+2$  de Hückel. Los grupos arilo ilustrativos de acuerdo con la invención incluyen fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo y bifenilo.

35 El término "heteroarilo", tal como se emplea en la presente memoria, significa un grupo arilo que contiene uno o más (particularmente uno a cuatro) átomo(s) no de carbono (particularmente N, O o S) o una combinación de éstos, en donde el grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido en uno o más átomos de nitrógeno con alquilo,  $-CF_3$ , fenilo, bencilo o tienilo, o un átomo de carbono en el grupo heteroarilo junto con un átomo de oxígeno forman un grupo carbonilo, o en donde el grupo heteroarilo está opcionalmente condensado con un anillo fenilo. Los anillos heteroarilo pueden también condensarse con uno o más hidrocarburos cíclicos, arilo heterocíclico o anillos heteroarilo. Heteroarilo incluye, aunque sin limitarse a ello, heteroarilos de 5 miembros que tienen un heteroátomo (p. ej., tiofenos, pirroles, furanos); heteroarilos de 5 miembros que tienen dos heteroátomos en las posiciones 1,2 o 1,3 (p. ej., oxazoles, pirazoles, imidazoles, tiazoles, purinas); heteroarilos de 5 miembros que tienen tres heteroátomos (p. ej., triazoles, tiadiazoles); heteroarilos de 5 miembros que tienen 3 heteroátomos; heteroarilos de 6 miembros con uno heteroátomo (p. ej., piridina, quinolina, isoquinolina, fenantrina, 5,6-cicloheptenopiridina); heteroarilos de 6 miembros con dos heteroátomos (p. ej., piridazinas, cinnolinas, ftalazinas, pirazinas, pirimidinas, quinazolininas); heteroarilos de 6 miembros con tres heteroátomos (p. ej., 1,3,5-triazina); y heteroarilos de 6 miembros con cuatro heteroátomos. "Heteroarilo sustituido" significa un heteroarilo que tiene uno o más grupos no interferentes como sustituyentes.

50 El término "heterociclo" o "heterocíclico", tal como se emplea en esta memoria, significa uno o más anillos de por lo menos 5 átomos, preferiblemente 5, 6, 7, 8, 9, 10 u 11 átomos, con o sin insaturación o carácter aromático y que tienen por lo menos un átomo de anillo que no es carbono. Los heteroátomos preferidos incluyen azufre, oxígeno y nitrógeno. Los anillos múltiples pueden condensarse, como en quinolina o benzofurano. "Heterociclo sustituido" significa un heterociclo que tiene una o más cadenas laterales formadas a partir de sustituyentes no interferentes.

El término “derivado”, tal como se emplea en esta memoria, significa un compuesto formado por un compuesto de partida similar, uniendo otra molécula o átomo al compuesto de partida. Además, los derivados de acuerdo con la invención, abarcan uno o más compuestos formados a partir de un compuesto precursor a través de la adición de uno o más átomos o moléculas, o combinando dos o más compuestos precursores.

- 5 El término “profármaco”, tal como se emplea en la presente memoria, significa cualquier compuesto que, cuando se administra a un mamífero, se convierte en todo o en parte en un compuesto de la invención.

La expresión “metabolito activo”, tal como se emplea en la presente memoria, significa un compuesto fisiológicamente activo que resulta del metabolismo de un compuesto de la invención, o su profármaco, cuando dicho compuesto o profármaco se administra a un mamífero.

- 10 Las expresiones “cantidad terapéuticamente eficaz” o “dosis terapéuticamente eficaz”, tal como se emplean en la presente memoria, son intercambiables y significan una concentración de un compuesto de acuerdo con la invención, o su variante biológicamente activa, suficiente para producir el efecto terapéutico deseado de acuerdo con los métodos de tratamiento descritos en este documento.

- 15 La expresión “vehículo farmacéuticamente aceptable”, tal como se emplea en la presente memoria, significa un vehículo que se utiliza convencionalmente en la técnica para facilitar el almacenamiento, la administración y/o el efecto de curación del agente biológicamente activo.

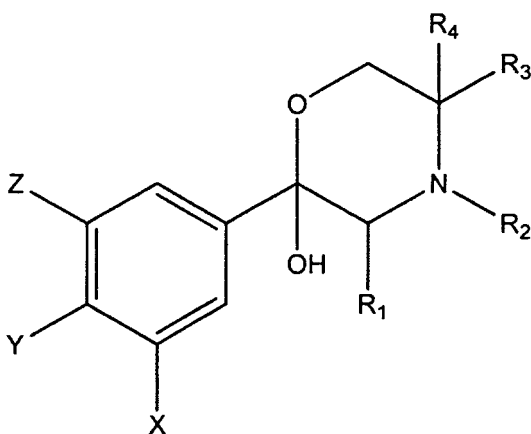
La expresión “administración intermitente”, tal como se emplea en la presente memoria, significa la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de una composición de acuerdo con la invención, seguida por un periodo de tiempo de discontinuación, que luego es seguido por otra administración de una dosis terapéuticamente eficaz, etc.

- 20 El término “monoamina”, tal como se emplea en la presente memoria, abarca neurotransmisores y moduladores de monoamina. En particular, se usa para hacer referencia a dopamina, norepinefrina y serotonina. Los transportadores de monoamina facilitan la recaptación o reabsorción de estas monoaminas en las presinapsas de un individuo.

Agentes activos

La presente invención da a conocer compuestos y composiciones farmacéuticas.

- 25 En algunas realizaciones, se dan a conocer compuestos de acuerdo con la siguiente estructura,



Fórmula I

en la que:

R<sub>1</sub> es alquilo C1-10 opcionalmente sustituido;

R<sub>2</sub> es H o alquilo C1-10 opcionalmente sustituido;

- 30 R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C1-10 opcionalmente sustituido;

X, Y y Z se seleccionan cada una independientemente entre H; alquilo C1-10 opcionalmente sustituido; alcoxi C1-10 opcionalmente sustituido; alqueno C2-10 opcionalmente sustituido; alquino C2-10 opcionalmente sustituido; arilo C6-C12 opcionalmente sustituido que incluye, aunque sin limitarse a ello, fenilo y naftilo; alcarilo; arilalquilo (incluido bencilo opcionalmente sustituido); ariloxi; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterociclo opcionalmente sustituido; halo (p. ej., Cl, F, Br y I); hidroxilo; alquilo halogenado (p. ej., CF<sub>3</sub>, 2-Br-etilo, CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>); amino (p. ej., NH<sub>2</sub>, NR<sub>12</sub>H y NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>); alquilamino; arilamino; acilo; CN; NO<sub>2</sub>; N<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>OH; CONH<sub>2</sub>; CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>; CO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>; CH<sub>2</sub>OR<sub>12</sub>;

- 35

NHCOR<sub>12</sub>; NHCO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>; alquiltio C1-3; sulfato; ácido sulfónico; ésteres de sulfonato tales como alquilo o aralquilsulfonilo, incluido metanosulfonilo, ácido fosfórico; fosfato; fosfonato; ésteres de mono-, di- o trifosfato; tritilo o monometoxitritilo; R<sub>12</sub>SO; R<sub>12</sub>SO<sub>2</sub>; CF<sub>3</sub>S; y CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>; trialquilsililo tal como dimetil-t-butilsililo o difenilmetilsililo; o donde X y Y, o Y y Z forman un anillo arilo condensado junto con el anillo fenilo al que están unidos X, Y y Z; y

- 5 R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre H o alquilo C1-10 opcionalmente sustituido; con la salvedad de que uno o más de X, Y y Z es arilo C6-C12 opcionalmente sustituido (p. ej., fenilo); o su éster, amida, sal, solvato o isómero estéreo o geométrico farmacéuticamente aceptable.

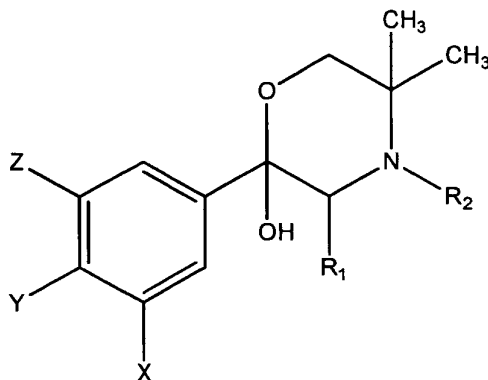
- 10 En otros aspectos, la invención da a conocer un compuesto en el que X es un sustituyente halo distinto de cloro y uno o ambos de Y y Z es arilo C6-C12 opcionalmente sustituido. Incluso en otros aspectos, la invención da a conocer un compuesto en el que dos o más de X, Y y Z son sustituyentes halo y uno o más de X, Y y Z es arilo C6-C12 opcionalmente sustituido. Incluso en otros aspectos, la invención da a conocer un compuesto en el que uno de X y Z es arilo C6-C12 opcionalmente sustituido y el otro de X y Z forma un anillo arilo condensado junto con el anillo fenilo al que están unidos X, Y y Z. En otros aspectos, la invención da a conocer un compuesto en el que uno o más de X, Y y Z es arilo C6-C12 opcionalmente sustituido y R<sub>1</sub> es un alquilo C2-C10 opcionalmente sustituido.

- 15 Dichos compuestos de la presente invención pueden ser capaces de afectar la eficacia de la recaptación de monoamina. En particular, en algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden ser capaces de inhibir la recaptación de monoamina y/o norepinefrina. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden ser capaces de actuar como antagonistas de uno o más receptores de acetilcolina nicotínicos, tales como los α4β2 nAChR. Algunos compuestos pueden actuar como antagonistas funcionales no competitivos en
- 20 los α4β2 nAChR. En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención pueden actuar tanto como inhibidores de recaptación de monoamina como de antagonistas de los α4β2 nAChR.

- En algunas realizaciones preferidas, se da a conocer un compuesto de Fórmula I, en donde R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son cada uno CH<sub>3</sub>. En algunas realizaciones, se da a conocer un compuesto de Fórmula I, en donde X es un sustituyente halo distinto de cloro. Por ejemplo, en algunas realizaciones preferidas, se da a conocer un compuesto de Fórmula I, en el que X es fluoro o bromo. En algunas realizaciones preferidas, se da a conocer un compuesto de Fórmula I, en donde Y es un sustituyente halo. Por ejemplo, en algunas realizaciones preferidas, se da a conocer un compuesto de Fórmula I, en donde Y es cloro. En algunas realizaciones preferidas, se da a conocer un compuesto de Fórmula I, en donde Y es arilo opcionalmente sustituido. Por ejemplo, en algunas realizaciones preferidas, se da a conocer un compuesto de Fórmula I, en donde Y es fenilo. En algunas realizaciones preferidas, se da a conocer un compuesto de Fórmula I, en donde X y Y, o Y y Z son cada uno sustituyentes halo. Por ejemplo, en algunas realizaciones, se da a conocer un compuesto de Fórmula I, en donde X y Y, o Y y Z son ambos cloro. En algunas realizaciones preferidas, se da a conocer un compuesto de Fórmula I, en donde X y Z son cada uno sustituyentes halo. Por ejemplo, en algunas realizaciones preferidas, se da a conocer un compuesto de Fórmula I, en donde X y Z son ambos fluoro. En algunas realizaciones preferidas, se da a conocer un compuesto de Fórmula I, en donde X y Y, o Y y Z forman un anillo arilo condensado junto con el anillo fenilo al que están unidos X, Y y Z. Por ejemplo, en algunas realizaciones preferidas, se da a conocer un compuesto de Fórmula I, en donde X y Y, o Y y Z forman un anillo 2-naftilo junto con el anillo fenilo al que están unidos X, Y y Z. En algunas realizaciones preferidas, se da a conocer un compuesto de Fórmula I, en donde R<sub>1</sub> es alquilo C1-10. Por ejemplo, en algunas realizaciones preferidas, se da a conocer un compuesto de Fórmula I en donde R<sub>1</sub> es CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> o C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>. En otras realizaciones preferidas, se da a conocer un compuesto de Fórmula I en donde R<sub>1</sub> es C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>, C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>, C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>, C<sub>9</sub>H<sub>19</sub> o C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>.

- En algunas realizaciones preferidas, los compuestos de Fórmula I son racémicos. En algunas realizaciones preferidas, los compuestos de Fórmula I son estereoisómeros específicos, con estereoquímicas particulares tanto en el carbono al que están unidos OH y fenilo como en el carbono al que está unido R<sub>1</sub>. En realizaciones particularmente preferidas, los compuestos de Fórmula I tiene la configuración (2S-3S), aunque tal como sabe el experto en la técnica, la denotación depende de la identidad del sustituyente representado por R<sub>1</sub>. Por lo tanto, aunque dichos compuestos tienen típicamente la configuración (2S-3S), es posible que, dependiendo de la identidad de R<sub>1</sub>, un compuesto pueda tener la configuración (2S-3R). En algunas realizaciones, por lo tanto, el compuesto de Fórmula I puede darse a conocer en una composición enantioméricamente enriquecida, tal como una mezcla de enantiómeros en la que un enantiómero está presente en exceso, en particular al grado de 95% o más, o 98% o más, incluyendo 100%. En realizaciones preferidas, se da a conocer un compuesto de Fórmula I con la configuración (2S-3S), con un exceso enantiomérico de 95% o más, 96% o más, 97% o más, 98% o más, 99% o más, 99,5% o más, 99,9% o más o 100%.

En realizaciones particulares, se dan a conocer compuestos de acuerdo con la siguiente estructura:



Fórmula Ia

en la que:

R<sub>1</sub> es alquilo C1-10 opcionalmente sustituido;

5 R<sub>2</sub> es H o alquilo C1-10 opcionalmente sustituido;

X, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente entre H; alquilo C1-10 opcionalmente sustituido; alcoxi C1-10  
opcionalmente sustituido; alqueno C2-10 opcionalmente sustituido; alquino C2-10 opcionalmente sustituido; arilo  
C6-C12 opcionalmente sustituido, lo que incluye, aunque sin limitarse a ello, fenilo y naftilo, alcarilo; arilalquilo  
(incluido bencilo opcionalmente sustituido); ariloxi; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterociclo opcionalmente  
10 sustituido; halo (p. ej., Cl, F, Br y I); hidroxilo; alquilo halogenado (p. ej., CF<sub>3</sub>, 2-Br-etilo, CH<sub>2</sub>F, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> y CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>);  
amino (p. ej., NH<sub>2</sub>, NR<sub>12</sub>H y NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>); alquilamino; arilamino; acilo; CN; NO<sub>2</sub>; N<sub>3</sub>; CH<sub>2</sub>OH; CONH<sub>2</sub>; CONR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>;  
CO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>; CH<sub>2</sub>OR<sub>12</sub>; NHCOR<sub>12</sub>; NHCO<sub>2</sub>R<sub>12</sub>; alquiltio C1-3; sulfato; ácido sulfónico; ésteres de sulfonato tales como  
alquilo o aralquilsulfonilo, incluidos metanosulfonilo; ácido fosfórico; fosfato; fosfonato; ésteres de mono-, di- o  
15 trifosfato; tritilo o monometoxitritilo; R<sub>12</sub>SO; R<sub>12</sub>SO<sub>2</sub>; CF<sub>3</sub>S; y CF<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>; trialquilsililo tal como dimetil-t-butilsililo o  
difenilmetilsililo; o donde X y Y, o Y y Z forman un anillo arilo condensado con el anillo fenilo al que están unidos X, Y  
y Z; y

R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se seleccionan cada uno independientemente entre H o alquilo C1-10 opcionalmente sustituido;

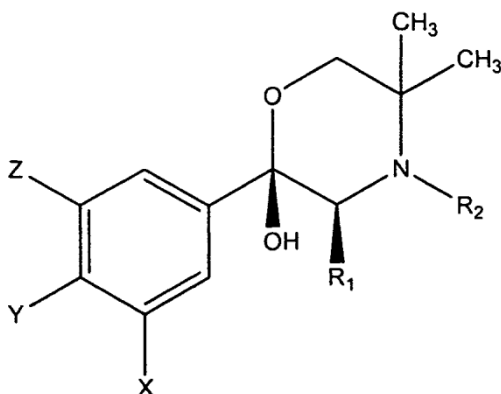
con la salvedad que uno o más de X, Y y Z es arilo C6-C12 opcionalmente sustituido (p. ej., fenilo); o su éster,  
amida, sal, solvato, isómero estereo o geométrico farmacéuticamente aceptable.

20 En otros aspectos, la invención da a conocer un compuesto en el que X es un sustituyente halo distinto de cloro y  
uno o ambos de Y y Z es arilo C6-C12 opcionalmente sustituido. Incluso en otros aspectos, la invención da a  
conocer un compuesto en el que dos o más de X, Y y Z son sustituyentes halo y uno o más de X, Y y Z es arilo C6-  
C12 opcionalmente sustituido. Incluso en otros aspectos, la invención da a conocer un compuesto en el que uno de  
X y Z es arilo C6-C12 opcionalmente sustituido y Y, y el otro de X y Z forma un anillo arilo condensado junto con el  
25 anillo fenilo al que están unidos X, Y y Z. En otros aspectos, la invención da a conocer un compuesto en el que uno  
o más de X, Y y Z es arilo C6-C12 opcionalmente sustituido y R<sub>1</sub> es alquilo C2-C10 opcionalmente sustituido.

En algunas realizaciones, se dan a conocer compuestos con uno o más centros quirales. Si bien las mezclas  
racémicas de los compuestos de la invención pueden ser activas, selectivas y biodisponibles, los isómeros aislados  
son también de interés.

30

Si bien esta descripción abarca las mezclas racémicas y todos los estereoisómeros posibles, en algunas realizaciones preferidas, se dan a conocer los compuestos de la siguiente fórmula:



Fórmula Ib

en la que:

5  $R_1$  es alquilo C1-10 opcionalmente;

$R_2$  es H o alquilo C1-10 opcionalmente sustituido;

X, Y y Z se seleccionan independientemente entre H; alquilo C1-10 opcionalmente sustituido; alcoxi C1-10  
opcionalmente sustituido; alqueno C2-10 opcionalmente sustituido; alquino C2-10 opcionalmente sustituido; arilo  
C6-C12 opcionalmente sustituido, lo que incluye, aunque sin limitarse a ello, fenilo y naftilo; alcarilo; arilalquilo  
10 (incluido bencilo opcionalmente sustituido); ariloxi; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterociclo opcionalmente  
sustituido; halo (p. ej., Cl, F, Br y I); hidroxilo; alquilo halogenado (p. ej.,  $CF_3$ , 2-Br-etilo,  $CH_2F$ ,  $CH_2CF_3$  y  $CF_2CF_3$ );  
amino (p. ej.,  $NH_2$ ,  $NR_{12}H$  y  $NR_{12}R_{13}$ ); alquilamino; arilamino; acilo;  $CN$ ;  $NO_2$ ;  $N_3$ ;  $CH_2OH$ ;  $CONH_2$ ;  $CONR_{12}R_{13}$ ;  
15  $CO_2R_{12}$ ;  $CH_2OR_{12}$ ;  $NHCOR_{12}$ ;  $NHCO_2R_{12}$ ; alquiltio C1-3; sulfato; ácido sulfónico; ésteres de sulfonato tales como  
alquilo o aralquilsulfonilo, incluido metanosulfonilo; ácido fosfórico; fosfato; fosfonato; ésteres mono-, di- o trifosfato;  
trilito o monometoxitritilo;  $R_{12}SO$ ;  $R_{12}SO_2$ ;  $CF_3S$ ; y  $CF_3SO_2$ ; trialquilsililo tal como dimetil-t-butilsililo o difenilmetilsililo;  
o donde X y Y, o Y y Z forman un anillo arilo condensado junto con el anillo fenilo al que están unidos X, Y y Z; y

$R_{12}$  y  $R_{13}$  se seleccionan cada uno independientemente entre H o alquilo C1-10 opcionalmente sustituido;

con la salvedad que uno o más de X, Y y Z es arilo C6-C12 opcionalmente sustituido (p. ej., fenilo);

o su éster, amida, sal, solvato o isómero estereo o geométrico farmacéuticamente aceptable.

20 En otros aspectos, la invención da a conocer un compuesto en el que X es un sustituyente halo distinto de cloro y  
uno o ambos de Y y Z es arilo C6-C12 opcionalmente sustituido. Incluso en otros aspectos, la invención da a  
conocer un compuesto en el que dos o más de X, Y y Z son sustituyentes halo y uno o más de X, Y y Z es arilo C6-  
C12 opcionalmente sustituido. Incluso en otros aspectos, la invención da a conocer un compuesto en el que uno de  
X y Z es arilo C6-C12 opcionalmente sustituido y Y, y el otro de X y Z forma un anillo arilo condensado junto con el  
25 anillo fenilo al que están unidos X, Y y Z. En otros aspectos, la invención da a conocer un compuesto en el que uno  
o más de X, Y y Z es arilo C6-C12 opcionalmente sustituido y  $R_1$  es un alquilo C2-C10 opcionalmente sustituido.

Los compuestos de la Fórmula Ib típicamente denotan tener la configuración (2S-3S), aunque como sabrá el experto  
en la técnica, la denotación depende de la identidad del sustituyente representado por  $R_1$ . Por lo tanto, si bien dichos  
compuestos típicamente tienen la configuración (2S-3S), es posible que, dependiendo de la identidad de  $R_1$ , un  
30 compuesto pueda tener la configuración (2S-3R).

Como se indicó, los compuestos descritos en este documento como agentes activos pueden contener centros  
quirales, que pueden tener la configuración (R) o (S), o pueden comprender una mezcla de éstas. Por consiguiente,  
la presente invención también incluye estereoisómeros de los compuestos descritos en la presente memoria, en  
donde sea aplicable, o bien individualmente o en mezclas en cualquier proporción. Los estereoisómeros pueden  
35 incluir, aunque sin limitarse a ello, enantiómeros, diastereómeros, mezclas racémicas y sus combinaciones. Dichos  
estereoisómeros pueden prepararse y separarse usando técnicas convencionales, o bien sometiendo a reacción  
materiales de partida enantioméricos, o separando los isómeros de los compuestos de la presente invención. Los  
isómeros pueden incluir isómeros geométricos. Los ejemplos de isómeros geométricos incluyen, aunque sin limitarse  
a ello, isómeros cis o isómeros trans en un doble enlace. Los isómeros se pueden usar o bien en forma pura o en  
40 mezcla con otros isómeros de los compuestos descritos en este documento.

Se conocen en la técnica diversos métodos para preparar formas ópticamente activas y determinar la actividad. Dichos métodos incluyen pruebas estándar descritas en la presente memoria y otras pruebas similares que se conocen en la técnica. Los ejemplos de métodos que se pueden utilizar para obtener isómeros ópticos de los compuestos de acuerdo con la presente invención incluyen los siguientes:

- 5 i) separación física de cristales en donde los cristales macroscópicos de los enantiómeros individuales se separan manualmente. Esta técnica puede usarse particularmente cuando existen los cristales de los enantiómeros separados (es decir, el material es un conglomerado), y los cristales son visualmente distintos;
- ii) cristalización simultánea en la que los enantiómeros individuales se cristalizan por separado a partir de una disolución del racemato, posible solamente si esta última es un conglomerado en el estado sólido;
- 10 iii) resoluciones enzimáticas mediante la separación parcial o completa de un racemato en virtud de distintos índices de reacción para los enantiómeros con una enzima;
- iv) síntesis asimétrica enzimática, una técnica sintética en donde por lo menos un paso de la síntesis emplea una reacción enzimática para obtener un precursor sintético enantioméricamente puro o enriquecido del enantiómero deseado;
- 15 v) síntesis asimétrica química en donde el enantiómero deseado se sintetiza a partir de un precursor aquiral bajo condiciones que producen asimetría (es decir, quiralidad) en el producto, que se puede lograr usando catalizadores cristalinos o auxiliares quirales;
- vi) separaciones de diastereómeros en donde se somete a reacción un compuesto racémico con un reactivo enantioméricamente puro (el auxiliar quiral) que convierte los enantiómeros individuales en diastereómeros. Los diastereómeros resultantes se separan luego por cromatografía o cristalización en virtud de sus diferencias
- 20 estructurales ahora más diferentes, y el auxiliar quiral luego se extrae para obtener el enantiómero deseado;
- vii) transformaciones asimétricas de primero y segundo orden, en donde los diastereómeros del racemato se equilibran para producir una preponderancia en disolución del diastereómero a partir del enantiómero deseado, o donde la cristalización preferencial del diastereómero a partir del enantiómero deseado perturba el equilibrio de modo tal que eventualmente en principio todo el material se convierte al diastereómero cristalino a partir del
- 25 enantiómero deseado. El enantiómero deseado es luego liberado de los diastereómeros;
- viii) resoluciones cinéticas que comprenden la resolución parcial o completa de un racemato (o de otra resolución de un compuesto parcialmente resuelto) en virtud de índices de reacción desiguales de los enantiómeros con un reactivo quiral, no racémico o un catalizador bajo condiciones cinéticas;
- 30 ix) síntesis enantioespecífica de precursores no racémicos en donde el enantiómero deseado se obtiene de materiales de partida no quirales y en donde la integridad estereoquímica no está o está solo mínimamente comprometida durante el transcurso de la síntesis;
- x) cromatografía de líquidos quiral en donde los enantiómeros de un racemato se separan en una fase móvil de líquidos en virtud de sus distintas interacciones con una fase estacionaria. La fase estacionaria puede estar hecha
- 35 de un material quiral o la fase móvil puede contener un material quiral adicional para provocar las distintas interacciones;
- xi) cromatografía de gases quiral en donde el racemato se volatiliza y los enantiómeros se separan en virtud de sus distintas interacciones en la fase móvil gaseosa con una columna que contiene una fase adsorbente quiral no racémica fija;
- 40 xii) extracción con disolventes quirales en donde los enantiómeros se separan en virtud de disolución preferencial de un enantiómero en un disolvente quiral particular; y
- xiii) transporte por las membranas quirales en donde un racemato se dispone en contacto con una barrera de capa delgada. La barrera típicamente separa dos fluidos miscibles, uno que contiene el racemato, y una fuerza motora tal como concentración o diferencial de presión causa el transporte diferencial por la barrera de la membrana. La
- 45 separación ocurre como consecuencia de la naturaleza quiral no racémica de la membrana, que permite que solamente un enantiómero del racemato la atraviese.

El compuesto puede estar opcionalmente provisto en una composición que esté enantioméricamente enriquecida, tal como una mezcla de enantiómeros en donde un enantiómero está presente en exceso, en particular al grado de 95% o más, o 98% o más, incluyendo 100%.

- 50 Los términos (R), (S), (2R-3R), (2S-3S), (2R-3S) y (2S-3R), tal como se emplean en la presente memoria, significan que la composición contiene una proporción mayor del isómero nombrado del compuesto en relación con otros isómeros. En una realización preferida, estos términos indican que la composición contiene por lo menos 90% en peso del isómero nombrado y 10% en peso o menos de uno o más de otros isómeros, o más preferiblemente aproximadamente 95% en peso del isómero nombrado y 5% o menos de uno o más de otros isómeros. Estos

porcentajes se basan en la cantidad total del compuesto de la invención que está presente en la composición.

Los compuestos de la presente invención pueden utilizarse per se o en la forma de un éster, amida, sal, solvato, isómero estéreo o geométrico farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, el compuesto puede proveerse como una sal farmacéuticamente aceptable. Si se utiliza, una sal del compuesto del fármaco debe ser tanto farmacológica como farmacéuticamente aceptable, pero las sales no farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse de manera conveniente para preparar el compuesto activo libre o sus sales farmacéuticamente aceptables y no se excluyen dentro del alcance de la presente invención. Dichas sales farmacológica y farmacéuticamente aceptables se pueden preparar por reacción del fármaco con un ácido orgánico o inorgánico, usando métodos estándar detallados en la bibliografía. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos útiles de acuerdo con la invención incluyen sales de adición de ácidos. Las sales de ácidos no farmacéuticamente aceptables, no obstante, pueden ser útiles, por ejemplo, en la preparación y purificación de los compuestos. Las sales de adición de ácidos adecuadas de acuerdo con la presente invención incluyen ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales preferidas incluyen aquellas formadas a partir de ácidos bromhídrico, sulfúrico, fosfórico, cítrico, tartárico, láctico, pirúvico, acético, succínico, fumárico, maleico, oxaloacético, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluenosulfónico, bencenosulfónico e isetiónico. Otras sales de adición de ácidos útiles incluyen ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido salicílico y similares. Los ejemplos particulares de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin limitarse a ello, sulfatos, piro-sulfatos, bisulfatos, sulfitos, bisulfitos, fosfatos, monohidrógenofosfatos, dihidrógenofosfatos, metafosfatos, pirofosfatos, cloruros, bromuros, yoduros, acetatos, propionatos, decanoatos, caprilatos, acrilatos, formatos, isobutiratos, caproatos, heptanoatos, propiolatos, oxalatos, malonatos, succinatos, suberatos, sebacatos, fumaratos, maleatos, butina-1,4-dioatos, hexina-1,6-dioatos, benzoatos, clorobenzoatos, metilbenzoatos, dinitrobenzoatos, hidroxibenzoatos, metoxienzoatos, ftalatos, sulfonatos, xiloenosulfonatos, fenilacetatos, fenilpropionatos, fenilbutirato, citratos, lactatos,  $\gamma$ -hidroxibutiratos, glicolatos, tartratos, metanosulfonatos, propanosulfonatos, naftalen-1-sulfonatos, naftalen-2-sulfonatos y mandelatos.

Una sal de adición de ácidos puede reconvertirse a la base libre por tratamiento con una base adecuada. La preparación de sales básicas de restos ácidos que pueden estar presentes en un compuesto útil de acuerdo con la presente invención se pueden preparar en un modo similar, usando una base farmacéuticamente aceptable, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, hidróxido de calcio, trietilamina o similares.

Los ésteres de los compuestos de agente activo de acuerdo con la presente invención se pueden preparar a través de funcionalización de grupos hidroxilo y/o carboxilo que pueden estar presentes dentro de la estructura molecular del compuesto. Las amidas y profármacos pueden también prepararse usando técnicas conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, las amidas pueden prepararse a partir de ésteres, usando reaccionantes de amina adecuados, o pueden prepararse a partir de anhídrido o de un cloruro de ácido por reacción con amoniaco o una alquilamina inferior. A su vez, los ésteres y las amidas de los compuestos de la invención se pueden formular por reacción con un agente de carbonilación (p. ej., formiato de etilo, anhídrido acético, cloruro de metoxiacetilo, cloruro de benzoilo, isocianato de metilo, cloroformiato de etilo, cloruro de metanosulfonilo) y una base adecuada (p. ej., 4-dimetilaminopiridina, piridina, trietilamina, carbonato de potasio) en un disolvente orgánico adecuado (p. ej., tetrahidrofurano, acetona, metanol, piridina, N,N-dimetilformamida) a una temperatura de 0°C a 60°C. Los profármacos típicamente se preparan por unión covalente de un resto, lo que resulta en un compuesto que es terapéuticamente inactivo hasta que es modificado por el sistema metabólico de un individuo. Los ejemplos de solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen, aunque sin limitarse a ello, compuestos de acuerdo con la invención en combinación con agua, isopropanol, etanol, metanol, DMSO, acetato de etilo, ácido acético o etanolamina. La invención también incluye metabolitos activos y otros derivados de los compuestos de la invención.

En el caso de composiciones sólidas, se entiende que los compuestos empleados en los métodos de la invención pueden existir en distintas formas. Por ejemplo, los compuestos pueden existir en formas cristalinas estables y metaestables y en formas isotrópicas y amorfas, todas dentro del alcance de la presente invención.

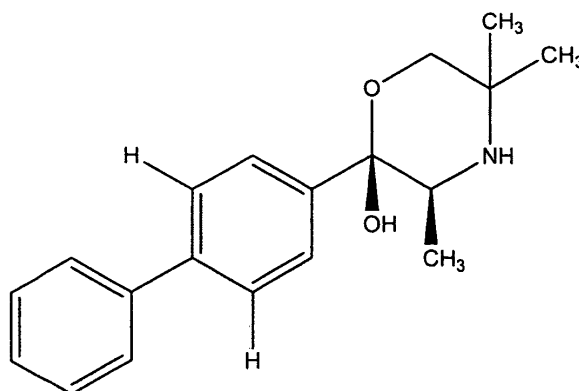
Si un compuesto útil como agente activo de acuerdo con la invención es una base, entonces la sal deseada puede prepararse mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, incluido el tratamiento de la base libre con un ácido inorgánico, tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, o con un ácido orgánico, tal como ácido acético, ácido maleico, ácido succínico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido malónico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido glicólico, ácido salicílico, ácidos piranosidilo tales como ácido glucurónico y ácido galacturónico, alfa-hidroxiácidos tales como ácido cítrico y ácido tartárico, aminoácidos tales como ácido aspártico y ácido glutámico, ácidos aromáticos tales como ácido benzoico y ácido cinámico, ácidos sulfónicos tales como un ácido p-toluenosulfónico o ácido etanosulfónico, o similares.

Si un compuesto descrito en este documento como agente activo es un ácido, la sal deseada se puede preparar mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica, incluido el tratamiento del ácido libre con una base inorgánica u orgánica, tal como una amina (primaria, secundaria o terciaria), un metal alcalino o hidróxido de metal alcalino o alcalino térreo o similar. Los ejemplos ilustrativos de sales adecuadas incluyen sales orgánicas derivadas de aminoácidos tales como glicina y arginina, amoniaco, aminas primarias, secundarias y terciarias, y aminas cíclicas tales como piperidina, morfina y piperazina, y sales inorgánicas derivadas de sodio, calcio, potasio, magnesio, manganeso, hierro, cobre, zinc, aluminio y litio.

Cualquiera de los compuestos descritos en la presente memoria puede administrarse como un profármaco para aumentar la actividad, biodisponibilidad o estabilidad del compuesto o para alterar las propiedades del compuesto de alguna otra manera. Los ejemplos típicos de profármacos incluyen compuestos que tienen grupos protectores biológicamente lábiles en un resto funcional del compuesto activo. Los profármacos incluyen compuestos que se pueden oxidar, reducir, aminor, desaminar, hidroxilar, deshioxilar, hidrolizar, deshrolizar, alquilar, desalquilar, acilar, desacilar, fosforilar y/o desfosforilar para producir el compuesto activo.

Se conoce una diversidad de ligandos de profármacos. En general, la alquilación, acilación u otra modificación lipófila de uno o más heteroátomos del compuesto, tales como una amina libre o residuo de ácido carboxílico, reducen la polaridad y permiten el pasaje hacia las células. Los ejemplos de grupos sustituyentes que pueden reemplazar uno o más átomos de hidrógeno en la amina libre y/o el resto de ácido carboxílico incluyen, aunque sin limitarse a ello, los siguientes: arilo; esteroides; carbohidratos (incluidos azúcares); 1,2-diacilglicerol; alcoholes; acilo (incluido acilo inferior); alquilo (incluido alquilo inferior); éster de sulfonato (incluido alquilo o arilalquilsulfonilo, tal como metanosulfonilo y bencilo, en donde el grupo fenilo está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se estipula en la definición de un arilo expuesto en la presente memoria); arilsulfonilo opcionalmente sustituido; lípidos (incluidos fosfolípidos); fosfatidilcolina; fosfocolina; residuos o derivados de aminoácidos; residuos o derivados de aminoácidos y acilo; péptidos; colesterolos; u otros grupos salientes farmacéuticamente aceptables que, cuando se administran *in vivo*, proporcionan el resto amina libre y/o el ácido carboxiloico. Cualquier de estos puede usarse en combinación con los agentes activos descritos para lograr un efecto deseado.

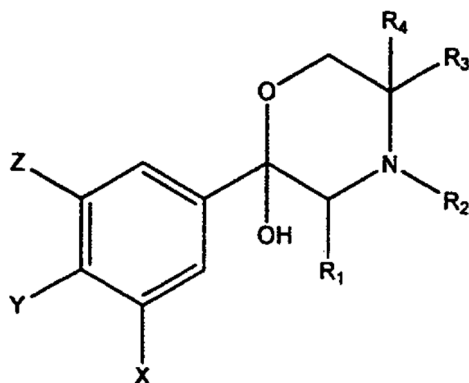
Los compuestos particularmente preferidos de la presente invención incluyen lo siguiente:



(2S, 3S)-2-Bifenil-4-ilo-3,5,5-trimetilmorfolin-2-ol.

Los compuestos representativos y no limitativos adicionales de Fórmula I de la presente invención, en donde  $R_1$  es  $CH_3$  y los sustituyentes X, Y y Z varían, se indican a continuación en la Tabla 1.

Tabla 1. Compuestos representativos de Fórmula I

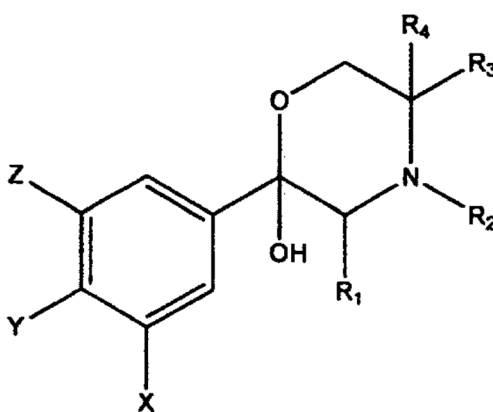


| X      | Y      | Z      | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>  | R <sub>4</sub>  |
|--------|--------|--------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------|
| fenilo | H      | H      | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| H      | fenilo | H      | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| fenilo | H      | fenilo | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| fenilo | fenilo | H      | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| fenilo | fenilo | fenilo | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |

Los compuestos representativos y no limitativos adicionales de Fórmula I de la presente invención,

5 en donde R<sub>1</sub> es CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> y los sustituyentes X, Y y Z varían, se indican a continuación en la Tabla 14.

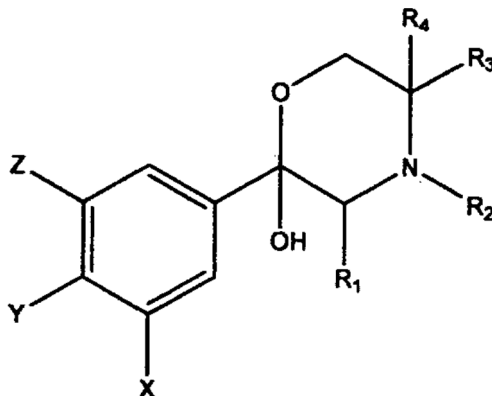
Tabla 2. Compuestos representativos de Fórmula I



| X      | Y      | Z      | R <sub>1</sub>                  | R <sub>2</sub> | R <sub>3</sub>  | R <sub>4</sub>  |
|--------|--------|--------|---------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|
| fenilo | H      | H      | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| H      | fenilo | H      | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| fenilo | H      | fenilo | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| fenilo | fenilo | H      | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |
| fenilo | fenilo | fenilo | CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | CH <sub>3</sub> |

Los compuestos representativos y no limitativos adicionales de Fórmula I de la presente invención, en donde  $R_1$  es  $C_3H_7$  y los sustituyentes X, Y y Z varían, se indican a continuación en la Tabla 15.

Tabla 3. Compuestos representativos de Fórmula I



| X      | Y      | Z      | $R_1$    | $R_2$ | $R_3$  | $R_4$  |
|--------|--------|--------|----------|-------|--------|--------|
| fenilo | H      | H      | $C_3H_7$ | H     | $CH_3$ | $CH_3$ |
| H      | fenilo | H      | $C_3H_7$ | H     | $CH_3$ | $CH_3$ |
| fenilo | H      | fenilo | $C_3H_7$ | H     | $CH_3$ | $CH_3$ |
| fenilo | fenilo | H      | $C_3H_7$ | H     | $CH_3$ | $CH_3$ |
| fenilo | fenilo | fenilo | $C_3H_7$ | H     | $CH_3$ | $CH_3$ |

En realizaciones particulares, los compuestos de la presente invención son compuestos de Fórmula I, que incluyen uno o más de los siguientes:  $R_3$  y  $R_4$  son cada uno  $CH_3$ ; X es un sustituyente halo distinto de cloro (p. ej., fluoro o bromo); Y es un sustituyente halo (p. ej., cloro); Y es arilo opcionalmente sustituido (p. ej., fenilo); X y Y o Y y Z son cada uno sustituyentes halo (p. ej., ambos cloro); X y Z son cada uno sustituyentes halo (p. ej., ambos fluoro); X y Y, o Y y Z forman un anillo arilo condensado junto con el anillo fenilo al que están unidos X, Y y Z (p. ej., un anillo 2-naftilo junto con el anillo fenilo al que están unidos X, Y y Z);  $R_1$  es alquilo C1-10 (p. ej.,  $CH_3$ ,  $C_2H_5$ ,  $C_3H_7$ ,  $C_4H_9$ ,  $C_5H_{11}$ ,  $C_6H_{13}$ ,  $C_7H_{15}$ ,  $C_8H_{17}$ ,  $C_9H_{19}$  o  $C_{10}H_{21}$ ).

Dichos compuestos pueden demostrar mejores propiedades de unión al transportador de monoamina y pueden inhibir eficazmente la captación de monoamina y/o pueden demostrar mejor actividad para la inhibición de nAChR. En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención exhiben mejor actividad en comparación con bupropión para la inhibición de la captación de monoamina y/o la inhibición de nAChR o ambas. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención demuestran mejor selectividad para uno o más transportadores de monoamina (transportadores de dopamina, norepinefrina y/o serotonina) y/o mejor selectividad para uno o más subtipos de nAChR (p. ej.,  $\alpha\beta 2$ ). En determinadas realizaciones, estas selectividades pueden mejorarse en comparación con bupropión para la inhibición de captación de monoamina y/o la inhibición de nAChR o ambas.

#### Métodos de preparación

La presente invención también abarca métodos para preparar los compuestos con estructuras abarcadas por la Fórmula I, la Fórmula Ia y/o la Fórmula Ib. El experto en la técnica sería capaz de adaptar estos métodos según lo requerido para dar lugar a los distintos grupos funcionales que pueden afectar la química de la síntesis.

El Esquema 1 muestra una síntesis general utilizada para algunos compuestos representados por la Fórmula I de la presente invención, comenzando con una arilcetona. Las propiofenonas comercialmente disponibles (8) se pueden sintetizar por adiciones Grignard a arilnitrilos comercialmente disponibles (7). La formación de (Z)-terc-Butildimetilsilil enol éter a partir de estas propiofenonas, usando triflato de t-butildimetilsililo en cloruro de metileno produce (Z)-enol éteres. La transformación clave en esta secuencia es una reacción de hidroxilación quiral Sharpless de estos enol éteres, que cuando usa AD mix- $\beta$ , provee (R)- $\alpha$ -hidroxicetonas.

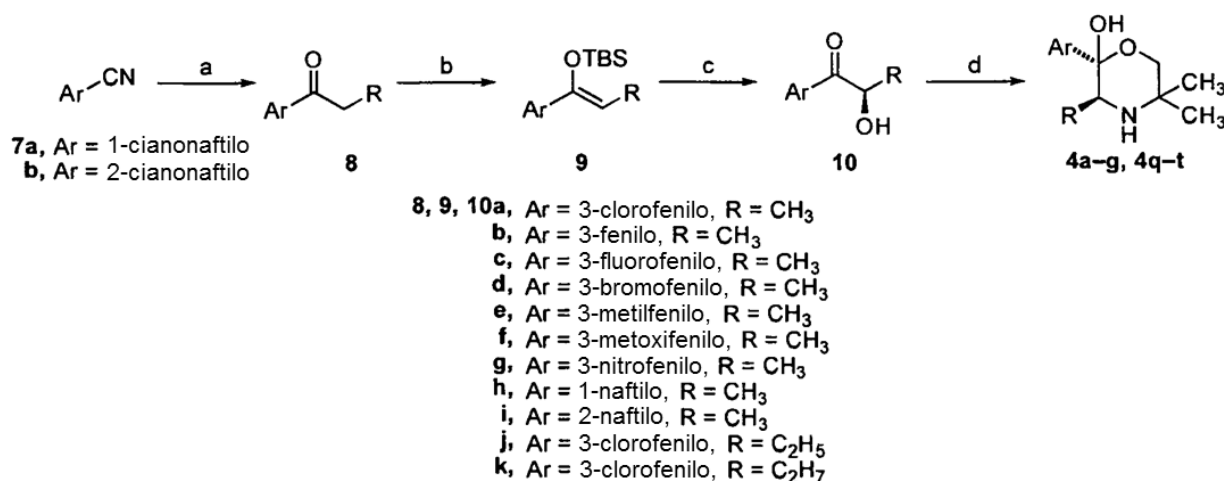
El Esquema 2 muestra una síntesis general utilizada para algunos compuestos racémicos representados por la Fórmula I de la presente invención. Las propiofenonas apropiadas se sintetizan primero por la adición de bromuro de

etilmagnesio a los nitrilos (7). La brominación simple para formar alfa-bromo cetonas seguida de aminación con 2-amino-2-metil-1-propanol proporciona los análogos deseados.

En algunas realizaciones, los diversos compuestos de la presente invención se pueden preparar con un nuevo planteamiento sintético convergente para la preparación de morfolinoleos sustituidos en 2 como se señala en el Esquema 3. Este planteamiento utiliza una adición nucleófila de reactivos de Grignard al tratamiento de (3S)-3,5,5-trimetilmorfolin-2-ona (15). El tratamiento de (R)-(+)-lactato de metilo (13) con anhídrido trifluorometanosulfónico y 2,6-lutidina a 0°C, produce (2R)-2-[(trifluorometil)sulfonyl]oxi}propionato de etilo (14) en 77% de rendimiento. La alquilación de 2-amino-2-metil-1-propanol con triflato 14 a -40°C durante 2 h y durante toda la noche a temperatura ambiente, y la posterior ciclización produce 15. La adición del bromuro de arilmagnesio apropiado a 15 proporciona los compuestos deseados. El estereocentro C-3 de estos compuestos deriva del lactato, en lugar de ser creado por transformación sintética tal como la hidroxilación Sharpless que se utiliza en el Esquema 1. En algunas realizaciones, este centro fue luego apalancado para crear el segundo estereocentro C-2. La estereoquímica resultante en C-2 fue consecuencia o bien de selectividad facial durante la adición de Grignard anti al grupo metilo C-3 y/o un equilibrio termodinámico del producto final a la configuración S,S, ya que el producto resultante puede ser de anillo abierto o cerrado. La forma de anillo abierto pierde su estereoquímica de C-2, formando una cetona. Esta ruta es más convergente que la ruta de hidroxilación Sharpless, y en algunas realizaciones, puede ser más confiable, requiriendo mucho menos trabajo analítico.

El Esquema 4 muestra una síntesis general para algunos compuestos N-metilados de la presente invención. Éstos se pueden sintetizar a partir de sus análogos no alquilados por reacción con yoduro de metilo en presencia de carbonato de potasio.

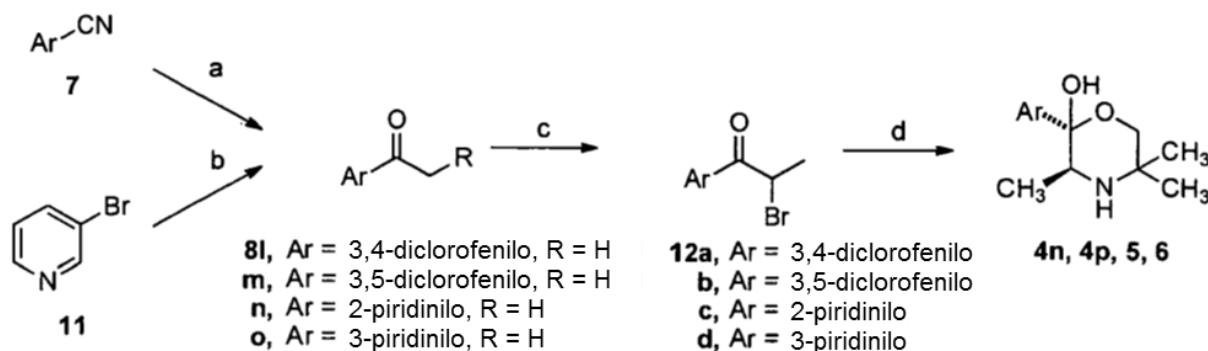
Esquema 1<sup>a</sup>



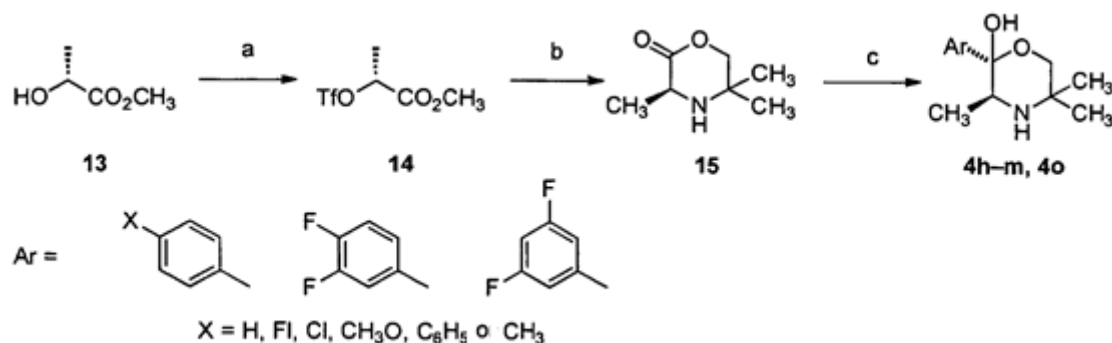
<sup>a</sup>Reactivos: (a) RCH<sub>2</sub>MgBr; (b) TBSOTf, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N; (c) AD-mix-β, t-BuOH/H<sub>2</sub>O;

(d) Tf<sub>2</sub>O, proton sponge; 2-amino-2-metil-1-propanol, CH<sub>3</sub>CN.

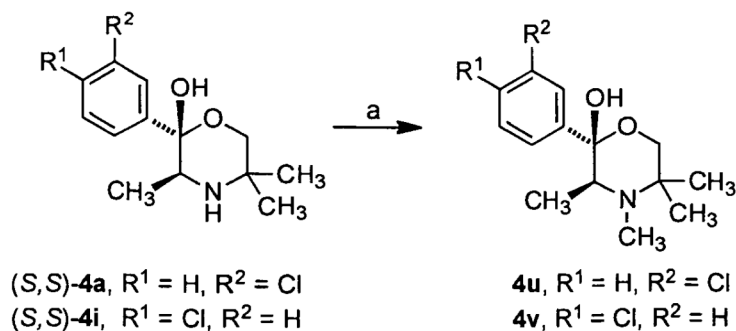
Esquema 2<sup>a</sup>



<sup>a</sup>Reactivos: (a) EtMgBr; (b) nBuLi, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CN; (c) Br<sub>2</sub>; (d) 2-amino-2-metil-1-propanol, CH<sub>3</sub>CN.

Esquema 3<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Reactivos: (a)  $\text{TiF}_2\text{O}$ , 2,6-lutidina; (b) 2-amino-2-metil-1-propanol,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-40^\circ\text{C}$  hasta TA; (c) bromuro de arilmagnesio.

5 Esquema 4<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Reactivos: (a)  $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .

#### Composiciones

Si bien es posible que los compuestos de la invención se administren en la forma química bruta, se prefiere que los compuestos se administren como una formulación farmacéutica. Por ende, la presente invención da a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto capaz de inhibir la recaptación de una o más monoaminas. Como tales, las formulaciones de la presente invención comprenden un compuesto de Fórmula I, como se describió anteriormente, o su éster, amida, sal o solvato farmacéuticamente aceptable, junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros ingredientes terapéuticos.

“Vehículo farmacéuticamente aceptable” representa un vehículo que se utiliza convencionalmente en la técnica para facilitar el almacenamiento, la administración y/o el efecto de curación del agente. El vehículo(s) debe ser farmacéuticamente aceptable en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no indebidamente perjudicial para su receptor. Un vehículo puede también reducir cualquier efecto colateral indeseable del agente. Dichos vehículos se conocen en la técnica. Véase, Wang et al. (1980) J. Parent. Drug Assn. 34(6):452-462, que se incorpora a la presente memoria por referencia en su totalidad.

Los adyuvantes o ingredientes accesorios para uso en las formulaciones de la presente invención pueden incluir cualquier ingrediente farmacéutico comúnmente considerado aceptable en la técnica, tal como aglutinantes, cargas, lubricantes, disgregantes, diluyentes, tensioactivos, estabilizadores, conservantes, saporíferos y colorantes y similares. Las composiciones pueden además incluir diluyentes, tampones, aglutinantes, disgregantes, espesantes, lubricantes, conservantes (incluidos antioxidantes), saporíferos, agentes que enmascaran el sabor, sales inorgánicas (p. ej., cloruro de sodio), agentes antimicrobianos (p. ej., cloruro de benzalconio), edulcorantes, agentes antiestática, tensioactivos (p. ej., polisorbatos tales como “TWEEN 20” y “TWEEN 80”, y plurónicos tales como F68 y F88, disponibles de BASF), ésteres de sorbitán, lípidos (p. ej., fosfolípidos tales como lecitina y otros, p. ej., fosfolípidos tales como lecitina y otras fosfatidilcolinas, fosfatidiloetanolaminas, ácidos grasos y ésteres grasos, esteroides (p. ej., colesterol)), y agentes quelantes (p. ej., EDTA, zinc y otros cationes adecuados).

Los excipientes farmacéuticos y/o aditivos adecuados para uso en las composiciones de la invención se enumeran en Remington: The Science & Practice of Pharmacy, 21<sup>st</sup> ed. Lippincott Williams & Wilkins (2006); en Physician's Desk Reference, 64<sup>th</sup> ed., Thomson PDR (2010); y en Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6<sup>th</sup> ed., Eds.

Raymond C. Rowe et al., Pharmaceutical Press (2009), que se incorporan a la presente memoria por referencia en su totalidad.

Los aglutinantes en general se utilizan para facilitar la capacidad de cohesión del comprimido y para garantizar que permanezca intacto después de la compresión. Los aglutinantes adecuados incluyen, aunque sin limitarse a ello: almidón, polisacáridos, gelatina, propilenglicol, ceras y gomas naturales y sintéticas. Las cargas aceptables incluyen dióxido de silicio, dióxido de titanio, aluminio, talco, caolína, celulosa en polvo y celulosa microcristalina, además de materiales solubles tales como manitol, urea, sacarosa, lactosa, dextrosa, cloruro de sodio y sorbitol. Los lubricantes son útiles para facilitar la fabricación de comprimidos e incluyen aceites vegetales, glicerina, estearato de magnesio, estearato de calcio y ácido esteárico. Los disgregantes que son útiles para facilitar la desintegración del comprimido en general incluyen almidones, arcillas, alginas, gomas y polímeros reticulados. Los diluyentes, que en general se incluyen para proporcionar volumen al comprimido, pueden incluir fosfato de dicalcio, sulfato de calcio, lactosa, celulosa, caolina, manitol, cloruro de sodio, almidón seco y azúcar en polvo. Los tensioactivos adecuados para uso en la formulación de acuerdo con la presente invención pueden ser agentes activos de superficie aniónicos, catiónicos, anfóteros o no iónicos. Los estabilizadores pueden incluirse en las formulaciones para inhibir o reducir las reacciones que conducen a la descomposición del agente activo, tales como reacciones oxidativas.

Las formulaciones de la presente invención pueden incluir formulaciones de corto plazo, inicio rápido, compensación rápida, liberación controlada, liberación sostenida, liberación demorada y liberación pulsátil, que proveen las formulaciones para lograr la administración de un compuesto tal como se describe en este documento. Véase Remington's Pharmaceutical Sciences (18<sup>o</sup> ed.; Mack Publishing Company, Eaton, Pensilvania, 1990), incorporado al presente documento por referencia en su totalidad.

Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención son adecuadas para diversos modos de administración, incluida la administración oral, parenteral (incluida intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica y transdérmica), tópica (incluida dérmica, bucal y sublingual), y administración rectal. El modo de administración más útil y/o beneficioso puede variar, especialmente dependiendo de la condición del receptor y del trastorno que se esté tratando.

Las formulaciones farmacéuticas pueden ponerse a disposición convenientemente en una forma de dosificación unitaria, en donde dichas formulaciones pueden prepararse por cualquier método en general conocido en la técnica farmacéutica. En términos generales, dichos métodos de preparación comprenden combinar (por diversos métodos) un agente activo, tal como los compuestos de Fórmula I de acuerdo con la presente invención (o su éster, amida, sal o solvato farmacéuticamente aceptable) con un vehículo u otro adyuvante adecuado, que puede consistir en uno o más ingredientes. La combinación del ingrediente activo con uno o más adyuvantes se trata luego físicamente para presentar la formulación en una forma de administración adecuada (p. ej., dando la forma de un comprimido o formando una suspensión acuosa).

Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención adecuadas como dosis orales pueden adquirir varias formas, como comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos y obleas (incluidos los de disolución rápida o efervescencia), en donde cada uno contiene una cantidad predeterminada del agente activo. Las formulaciones pueden también tener la forma de un polvo o gránulos, una disolución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso y de una emulsión líquida (aceite en agua y agua en aceite). El agente activo puede también administrarse como un bolo, electuario o pasta. Se entiende en general que los métodos de las preparaciones de las formas de dosificación anteriores en general se conocen en la técnica, y cualquiera de dichos métodos sería adecuado para la preparación de las respectivas formas de dosificación para uso en la administración de los compuestos de acuerdo con la presente invención.

Un comprimido que contiene un compuesto de acuerdo con la presente invención puede fabricarse con cualquier procedimiento estándar fácilmente conocido por el experto en la técnica, por ejemplo, por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más adyuvantes o ingredientes accesorios. Los comprimidos pueden opcionalmente recubrirse o marcarse, y se pueden formular como para proveer liberación lenta o controlada del agente activo.

Las formas de dosificación sólidas pueden formularse como para proveer una liberación demorada del agente activo, como por aplicación de un recubrimiento. Los recubrimientos de liberación demorada se conocen en la técnica, y las formas de dosificación que los contienen se pueden preparar por cualquier método conocido. Dichos métodos en general incluyen aquellos en los que, después de la preparación de la forma de dosificación sólida (p. ej., un comprimido o comprimido oblongo), se aplica una composición de recubrimiento de liberación demorada. La aplicación puede realizarse con métodos tales como pulverización sin aire, recubrimiento de lecho fluido, uso de un recipiente de recubrimiento o similar. Los materiales para uso como recubrimiento de liberación demorada pueden ser poliméricos por naturaleza, como material celulósico (p. ej., butirato ftalato de celulosa, hidroxipropil metilcelulosa ftalato y carboximetil etilcelulosa) y polímeros y copolímeros de ácido acrílico, ácido metacrílico y sus ésteres.

Las formas de dosificación sólida de acuerdo con la presente invención pueden también ser de liberación sostenida (es decir, el agente activo en un periodo de tiempo prolongado), y pueden o no también ser de liberación demorada. Las formulaciones de liberación sostenida se conocen en la técnica y en general se preparan dispersando un fármaco dentro de una matriz de un material gradualmente degradable o hidrolizable, tal como un plástico insoluble,

un polímero hidrófilo o un compuesto graso. Alternativamente, una forma de dosificación sólida puede recubrirse con dicho material.

Las formulaciones para administración parenteral incluyen disoluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas, que pueden además contener agentes adicionales, tales como antioxidantes, tampones, bacteriostatos y solutos, que toman las formulaciones isotónicas con la sangre del receptor previsto. Las formulaciones pueden incluir suspensiones estériles acuosas o no acuosas, que contienen agentes de suspensión y agentes espesantes. Dichas formulaciones para administración parenteral pueden presentarse en recipientes de una sola dosis o de múltiples dosis, tales como, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en estado liofilizado que requiera solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua (para inyección), inmediatamente para el uso. Las disoluciones y suspensiones de inyección extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles de la clase anteriormente descrita.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden también administrarse en forma transdérmica, en donde el agente activo se incorpora en una estructura laminada (en general denominada "parche") que se adapta para permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor por un periodo de tiempo prolongado. Típicamente, dichos parches están disponibles como parches "adhesivos con medicamento" de una sola capa o como parches con múltiples capas en donde el agente activo esté contenido en una capa separada de la capa adhesiva. Ambos tipos de parches también contienen en general una capa de soporte y un revestimiento que se quita antes de la unión a la piel del receptor. Los parches para administración transdérmica de fármacos pueden también estar comprendidos por un reservorio que subyace a la capa de soporte que se separa de la piel del receptor con una membrana semipermeable y una capa adhesiva. La administración de fármacos transdérmicos puede ocurrir a través de la difusión pasiva o se puede facilitar usando electrotransporte o iontoforesis.

Las formulaciones para administración rectal de los compuestos de la presente invención incluyen supositorios, cremas, ungüentos y líquidos rectales. Los supositorios se pueden presentar como el ingrediente activo con un vehículo generalmente conocido en la técnica, tal como polietilenglicol. Dichas formas de dosificación pueden diseñarse para desintegrarse rápidamente o durante un periodo de tiempo extendido, y el tiempo para completar la desintegración puede oscilar entre un periodo corto, tal como aproximadamente 10 minutos, hasta un periodo extendido de tiempo, tal como aproximadamente 6 horas.

Los compuestos de Fórmula I anteriores se pueden formular en composiciones que incluyen aquellas adecuadas para administración oral, bucal, rectal, tópica, nasal, oftálmica o parenteral (incluida inyección intraperitoneal, intravenosa, subcutánea o intramuscular). Las composiciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquier método conocido en la técnica de farmacia. Los métodos incluyen la etapa de llevar un compuesto de Fórmula I en asociación con un vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las composiciones se preparan llevando un compuesto de la invención en asociación con un vehículo líquido para formar una disolución o una suspensión, o alternativamente, poniendo un compuesto de la invención en asociación con los componentes de la formulación adecuados para formar un sólido, opcionalmente un producto particulado, y luego, si se justifica, conformar el producto en una forma de administración deseada. Las formulaciones sólidas de la invención, cuando están particuladas, típicamente comprenden partículas con tamaños que oscilan entre aproximadamente 1 nanómetro y aproximadamente 500 micrómetros. En general, para formulaciones sólidas para administración intravenosa, las partículas en general típicamente oscilan entre aproximadamente 1 nm y aproximadamente 10 micrómetros de diámetro.

La cantidad del compuesto de Fórmula I en la formulación variará dependiendo del compuesto específico seleccionado, la forma de dosificación, la población de pacientes diana y otras consideraciones, y será determinada fácilmente por el experto en la técnica. La cantidad del compuesto de Fórmula I en la formulación será aquella necesaria para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto a un paciente que lo necesita para lograr por lo menos uno de los efectos terapéuticos asociados con los compuestos de la invención. En la práctica, esto variará ampliamente dependiendo del compuesto particular, su actividad, la gravedad de la afección a tratar, la población de pacientes, la estabilidad de la formulación y similares. Las composiciones en general contendrán entre aproximadamente 1% en peso hasta aproximadamente 99% en peso de un compuesto de la invención, típicamente entre aproximadamente 5% y aproximadamente 70% en peso, y más típicamente entre aproximadamente 10% y aproximadamente 50% en peso, y también dependerá de las cantidades relativas de excipientes/aditivos contenidos en la composición.

#### Combinaciones

En realizaciones específicas, los agentes activos en combinación con los compuestos de la presente invención comprenden uno o más compuestos en general reconocidos como útiles para tratar las afecciones analizadas en este documento. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, la presente invención da a conocer un método para tratar la dependencia/adicción a la nicotina.

Por lo tanto, en una realización, un compuesto de Fórmula I se combina con uno o más sustitutos de nicotina para el tratamiento de adicción a la nicotina. Los sustitutos de nicotina (también conocidos como "terapia de reemplazo de nicotina" o "NRT") pueden facilitar la abstinencia del tabaco, reemplazando parcialmente la nicotina previamente

obtenida por el tabaco. Las terapia de reemplazo nicotínico que se pueden combinar con los compuestos de la presente invención incluyen, aunque sin limitarse a ello, parches transdérmicos de nicotina (p. ej., Habitrol<sup>®</sup>, Nicoderm CQ<sup>®</sup> y Nicotrol<sup>®</sup>), goma de nicotina (p. ej., Nicorette<sup>®</sup>), grageas de nicotina (p. ej., Commit<sup>®</sup>), comprimidos sublinguales que contienen nicotina (p. ej., Nicorette<sup>®</sup> Microtabs) y pulverizadores o inhaladores nasales de nicotina.

5 En determinadas realizaciones, un compuesto de Fórmula I puede también combinarse con uno o más fármacos nicotínicos. Una clase particular de fármacos nicotínicos que se puede usar con los compuestos de la presente invención abarca los agonistas parciales del receptor nicotínico  $\alpha 4$ - $\beta 2$ , incluida vareniclina (Chantix<sup>®</sup>). Otro fármaco nicotínico aprobado para el tratamiento de la dependencia de nicotina es bupropión (Zyban<sup>®</sup>), que tiene un antagonista del receptor nicotínico  $\alpha 3$ - $\beta 4$ , y que puede combinarse con cualquiera de los compuestos provistos en la presente invención.

10 En algunas realizaciones, otros compuestos han demostrado que el éxito extraoficial de dejar de fumar puede combinarse con los compuestos de Fórmula I. Otras terapias con fármacos que pueden indicarse y utilizarse en la dependencia de nicotina en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen nortriptilina y doxepina, ambos antidepresivos tricíclicos. Además, la fluoxetina (Prozac<sup>®</sup>) y la bupropión (Buspar<sup>®</sup>) se han utilizado para tratar la adicción a la nicotina. La clonidina, un agonista  $\alpha 2$ -noradrenérgico que se utiliza para tratar la hipertensión, también ha demostrado efectos beneficiosos en la adicción a la nicotina, y los estudios indican que la mecamiloamina puede también ayudar en el tratamiento para la adicción a la nicotina. La inmunoterapia también se puede emplear junto con los compuestos de la presente invención, ya que estudios recientes han demostrado una vacuna prototipo contra la nicotina que puede reducir la producción de anticuerpos en la sangre, previniendo que alcance los receptores nicotínicos.

15 En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención se usan junto con el tratamiento conductual. Por ejemplo, tratamiento psicológico (lo que incluye, aunque sin limitarse a ello, asesoramiento psicológico, terapia grupal y/o terapia conductual), capacitación en habilidades para lidiar con situaciones de alto riesgo, así como también un esquema de ejercicios que pueden resultar eficaces para tratar la dependencia de la nicotina cuando se usan en combinación con el tratamiento que emplea un compuesto de Fórmula I.

20 Las combinaciones de los compuestos de la presente invención con otros agentes terapéuticos también se incluyen en la presente invención, en donde la afección que se ha de tratar es sensible a la inhibición de recaptación de monoamina y/o al antagonismo de los receptores de acetilcolina nicotínicos.

25 Por ejemplo, en algunas realizaciones, se dan a conocer métodos para tratar la depresión, que comprenden administrar una combinación de un compuesto de Fórmula I y uno o más antidepresivos conocidos. Los antidepresivos útiles de acuerdo con la invención incluyen, aunque sin limitarse a ello, dichas clases de compuestos como inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (SSRI), inhibidores tricíclicos de recaptación de serotonina y norepinefrina (inhibidores de recaptación duales 5-HT-NE) e inhibidores de recaptación de norepinefrina y dopamina (NDRI).

30 En una realización, los compuestos de Fórmula I pueden combinarse con uno o más compuestos que son inhibidores de recaptación de serotonina. Los inhibidores de recaptación de serotonina aumentan el nivel extracelular de la serotonina, inhibiendo su recaptación en la célula presináptica, lo que aumenta el nivel de serotonina disponible para unirse y estimular al receptor postsináptico. Un porcentaje importante de uso de bupropión actualmente ocurre en combinación con uno o más fármacos antidepresivos, lo más comúnmente combinando bupropión con uno o más SSRI. Los ejemplos de SSRI incluyen fluoxetina (PROZAC<sup>®</sup>), paroxetina (PAXIL<sup>®</sup>), sertralina (ZOLOFT<sup>®</sup>), citalopram (CELEXA<sup>®</sup>), escitalopram (LEXAPRO<sup>®</sup>), nefazodona (SERZONE<sup>®</sup>) y fluvoxamina (LUVOX<sup>®</sup>).

35 En otra realización, los compuestos de Fórmula I se pueden combinar con uno o más compuestos que inhiben por lo menos parcialmente la función de la monoamina oxidasa. Los inhibidores de monoamina oxidasa (MAOI) comprenden una clase de compuestos que se entiende actúan inhibiendo la actividad de la monoamina oxidasa, una enzima que en general se halla en el cerebro y el hígado del cuerpo humano, que funciona para descomponer los compuestos de monoamina, típicamente a través de la desaminación. Hay dos isoformas de inhibidores de monoamina oxidasa, MAO-A y MAO-B. La isoforma MAO-A preferencialmente desamina monoaminas que típicamente ocurren como neurotransmisores (p. ej., serotonina, melatonina, epinefrina, norepinefrina y dopamina). Por lo tanto, las MAOI se han recetado históricamente como antidepresivos y para el tratamiento de otros trastornos sociales, tales como agorafobia y ansiedad social. La isoforma MAO-B preferencialmente desamina la feniletilamina y cantidades mínimas de aminas. La dopamina es igualmente desaminada por ambas isoformas. Las MAOI pueden ser reversibles o no reversibles, y pueden ser selectivas para una isoforma específica. Por ejemplo, la moclobemida de MAOI (también conocida como Manerix o Aurorix) se conoce por ser aproximadamente tres veces más selectiva para MAO-A que para MAO-B.

40 Cualquier compuesto en general reconocido como por ser un MAOI puede ser útil de acuerdo con la presente invención. Los ejemplos no limitativos de MAOI útiles en combinación con los compuestos de la presente invención para preparar composiciones de acuerdo con la invención incluyen lo siguiente: isocarboxazid (MARPLAN<sup>®</sup>); moclobemida (Aurorix, Manerix o Moclodura); fenelzina (NARDIL<sup>®</sup>); tranilcipromina (PARNATE<sup>®</sup>); selegilina

(ELDEPRYL<sup>®</sup>, EMSAM<sup>®</sup> o 1-deprenilo); lazabemida; nialamida; iproniazid (marsilid, iprozid, ipronid, rivivol o propilniazida); iproclozida; toloxatona; harmala; brofaromina (Consonar); benmoxin (Neuralex); y ciertas triptaminas, tales como 5-MeO-DMT (5-Metoxi-N,N-dimetiltriptamina) o 5-MeO-AMT (5-metoxi- $\alpha$ -metiltriptamina).

De acuerdo incluso con otra realización de la invención, los compuestos de Fórmula I se pueden combinar con uno o más compuestos que son inhibidores de la recaptación de norepinefrina (NRI). Los NRI también se conocen como inhibidores de la recaptación de noradrenalina (NARI) y en general funcionan para elevar el nivel de norepinefrina en el sistema nervioso central (SNC) inhibiendo la recaptación de norepinefrina de la hendidura sináptica hacia la terminal neuronal presináptica. La norepinefrina es una catecolamina, y la feniletilamina funciona como neurotransmisor y se conoce por afectar muchas condiciones. Cualquier compuesto típicamente reconocido por inhibir la recaptación de norepinefrina en el sistema nervioso central puede usarse de acuerdo con la presente invención. Los ejemplos no limitativos de NRI útiles de acuerdo con la invención comprenden atomoxetina (STRATTERA<sup>®</sup>), reboxetina (EDRONAX<sup>®</sup>, VESTRA<sup>®</sup> o NOREBOX<sup>®</sup>), viloxazina (EMOVIT<sup>®</sup>, VIVALAN<sup>®</sup>, VIVARINT<sup>®</sup> o VIVILAN<sup>®</sup>), maprotilina (DEPRILEPT<sup>®</sup>, LUDIOMIL<sup>®</sup> o PSYMIOM<sup>®</sup>), bupropión (WELLBUTRIN<sup>®</sup> o ZYBAN<sup>®</sup>) y radafaxina.

Otros ejemplos no limitativos de antidepresivos específicos útiles de acuerdo con la invención incluyen tricíclicos tales como amitriptilina, nortriptilina y desipramina; inhibidores de recaptación de serotonina-norepinefrina tales como venlafaxina (EFFEXOR<sup>®</sup>), duloxetina (CYMBALTA<sup>®</sup>) y milnacipran; tetracíclicos tales como maprotilina y mirtazapina; y otras clases de compuestos, incluidas triazolopiridinas tales como trazodona.

Los compuestos y clases de compuestos anteriores son solamente ejemplos de los tipos de agentes activos que se pueden utilizar en combinación con un compuesto de la presente invención para el tratamiento de trastornos que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención y no tienen como fin limitar la invención. Otros trastornos incluyen otros tipos de drogodependencia, trastornos del ánimo, trastornos del sueño, ansiedad, obesidad o trastornos de déficit de la atención que pueden tratarse con terapias de combinación que comprenden un compuesto de Fórmula I y uno o más de otros tratamientos. Diversos otros agentes activos se pueden combinar con uno o más compuestos de la presente invención de acuerdo con la invención. Por ejemplo, cualquier fármaco en general reconocido como antidepresivo, antinarcótico o para el tratamiento de ADHD se pueden emplear en combinación con uno o más compuestos de la presente invención. Asimismo, es posible de acuerdo con la invención combinar dos o más agentes activos adicionales con un compuesto de la presente invención para el tratamiento de las afecciones observadas.

Los ejemplos no limitativos de otros agentes activos que se pueden combinar con compuestos de la presente invención incluyen: estabilizadores del ánimo (tales como litio, olanzapina, verapamil, quetiapina, lamotrigina, carbamazepina, valproato, oxcarbazepina, risperidona, aripiprazol y ziprasidona); antipsicóticos (tales como haloperidol y otros butirofenonas, clorpromazina, flufenazina, perfenazina, proclorperazina y otras fenotiazina, y clozapina); antagonistas de los receptores de serotonina (antagonistas 5-HT<sub>2</sub> y 5-HT<sub>3</sub>) (tales como ondansetrón, tropisetron, katenserin, metisergida, ciproheptadina y pizotifen); agonistas de los receptores de serotonina (agonistas del receptor 5-HT<sub>1A</sub>) (tales como buspirona); estimulantes (tales como cafeína, ADDERALL<sup>®</sup>, metilfenidato (METADATE<sup>®</sup>, RITALIN<sup>®</sup> o CONCERTA<sup>®</sup>), pemolina (CYLERT<sup>®</sup>) o modafinil (PROVIGIL<sup>®</sup>); y gamma-hidroxibutirato (GHB) (XYREM<sup>®</sup>). Si bien los compuestos anteriores se describen en términos de clases de compuestos y compuestos específicos, se entiende que hay una superposición importante entre ciertas clases de compuestos (tal como entre los estabilizadores del ánimo, los antipsicóticos, antidepresivos y los antagonistas de los receptores de serotonina). Por consiguiente, los compuestos específicos que ejemplifican una clase específica de compuestos pueden también identificarse correctamente con uno o más de otras clases de compuestos. Por ende, las clasificaciones anteriormente expuestas no deben ser vistas como limitativas del alcance de los tipos de compuestos útiles en combinación con los compuestos de la presente invención para tratar las afecciones descritas en la presente memoria.

El compuesto de Fórmula I y uno o más de los otros agentes terapéuticos pueden estar contenidos dentro de una sola composición o alternativamente pueden administrarse en forma concomitante o secuencial (consecutivamente) en cualquier orden. Para administración secuencial, cada uno del compuesto de Fórmula I y uno o más de otros agentes terapéuticos puede formularse en su propia composición farmacéutica, cada una de las cuales se administra en forma secuencial, en cualquier orden. Alternativamente, el compuesto de Fórmula I y uno o más de los otros agentes terapéuticos pueden formularse juntos. Las composiciones pueden formularse para administración oral, sistémica, tópica, intravenosa, intraparenteral, intravaginal, intraocular, transbucal, transmucosa o administración transdérmica.

#### Métodos de uso

En otra realización, la presente invención da a conocer compuestos para uso en un método para tratar o demorar el avance de trastornos que se alivian inhibiendo la recaptación de monoamina y/o antagonizando los receptores de acetilcolina nicotínicos en un paciente, en donde el método comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto de Fórmula I al paciente. En particular, la presente invención se refiere al campo de tratar la dependencia de nicotina en animales, particularmente en seres humanos y otros mamíferos, y los efectos asociados a esta afección. También puede referirse a compuestos para uso en el tratamiento de otras

afecciones que pueden beneficiarse a partir de la inhibición de la recaptación de monoamina y/o el antagonismo de receptores de acetilcolina nicotínicos. Puede referirse particularmente a compuestos para uso en el tratamiento de afecciones que pueden beneficiarse con uno o más inhibidores de recaptación de dopamina, norepinefrina y serotonina, y/o a partir del antagonismo selectivo de uno o más subtipos de nAChR. En algunas realizaciones, los compuestos de la presente invención son selectivos para uno o más transportadores de monoamina. En algunas realizaciones, los compuestos demuestran selectividad para la inhibición de captación de dopamina y norepinefrina. En algunas realizaciones, los compuestos demuestran selectividad para la inhibición de dopamina frente a la captación de norepinefrina; en otras realizaciones, los compuestos demuestran selectividad para la inhibición de norepinefrina frente a la captación de dopamina. No obstante, en realizaciones preferidas, los compuestos demuestran mayor actividad para inhibir la recaptación de dopamina y norepinefrina que para inhibir la recaptación de serotonina. En realizaciones preferidas, los compuestos demuestran selectividad para uno o más subtipos de nAChR. En algunas realizaciones, los compuestos demuestran actividad similar tanto en los subtipos  $\alpha 4\beta 2$  como  $\alpha 3\beta 4^*$  de nAChR. En realizaciones preferidas, los compuestos son selectivos para uno o ambos subtipos  $\alpha 4\beta 2$  y  $\alpha 3\beta 4^*$  de nAChR. En realizaciones particularmente preferidas, los compuestos son selectivos para el subtipo  $\alpha 4\beta 2$  de nAChR. A su vez, en algunas realizaciones preferidas, los compuestos pueden exhibir selectividad tanto para uno o más transportadores de monoamina como para uno o más subtipos de nAChR.

La adicción tiene su significado común, p. ej., la afección que existe cuando un individuo persiste en el uso de una sustancia a pesar del deterioro o malestar relacionado con el uso de la sustancia. En realizaciones preferidas, los compuestos de la presente invención demuestran un inicio lento y una duración prolongada de la actividad. Estas características hacen que los compuestos de la presente invención sean particularmente adecuados para el tratamiento de adicción a abuso de sustancias, que comúnmente exhiben un inicio rápido y/o una corta duración de la actividad. La administración de los compuestos de la presente invención a sujetos con adicción a una o más sustancias puede ser particularmente adecuada para el tratamiento de la adicción a la nicotina, cocaína y metanfetamina.

Los compuestos de la presente invención pueden ser también aplicables para tratar la depresión y los estados depresivos. La depresión tiene su significado común, p. ej., un trastorno mental común que se presenta con humor depresivo, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o baja autoestima, alteración del sueño o del apetito, poca energía y poca concentración, o un estado mental caracterizado por un sentido pesimista de insuficiencia y una falta de actividad pesimista. Los cambios físicos, tales como insomnio, anorexia, adelgazamiento y disminución de la energía y la libido pueden también ocurrir como consecuencia de la depresión. La depresión incluye trastorno distímico o distimia, que se define como una depresión crónica de grado bajo y depresión mayor, así como también otras fases o niveles de depresión. También incluye depresión posparto.

Los compuestos de la presente invención pueden también emplearse para otros cuadros que pueden ser sensibles a la inhibición de la recaptación de una o más monoaminas. En algunas realizaciones, los compuestos pueden utilizarse para tratar a pacientes con cuadros que son sensibles a la inhibición de dopamina, norepinefrina y/o serotonina. Por ejemplo, en algunas realizaciones, los compuestos de Fórmula I se pueden usar para tratar a pacientes con trastorno bipolar, trastorno por déficit de la atención (ADD), trastorno por déficit de la atención/hiperactividad (ADHD), trastorno del deseo sexual hipoactivo, disfunción sexual inducida por antidepresivos, disfunción orgásmica, trastorno afectivo estacional/depresión de invierno, obesidad y adicción a los alimentos, manía, bulimia y otros trastornos alimentarios, trastornos de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, esquizofrenia, trastorno esquizo-afectivo, enfermedad de Parkinson, narcolepsia, trastornos de la ansiedad, insomnio, dolor crónico, migraña jaquecas y síndrome de las piernas inquietas.

El método de tratamiento en general incluye administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I, opcionalmente en una composición farmacéutica que incluye uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. La cantidad terapéuticamente eficaz es preferiblemente suficiente para inhibir la recaptación de una o más monoaminas. La cantidad terapéuticamente eficaz es además preferiblemente suficiente para causar cierto alivio al paciente en los síntomas del trastorno por el que se está tratando al paciente.

Por ejemplo, en una realización, se da a conocer un método para tratar la adicción a la nicotina. En dichos métodos, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención para tratar a un paciente con adicción a la nicotina puede ser aquella cantidad capaz de ejercer algún efecto sobre los transportadores de monoamina y/o los receptores de acetilcolina nicotínicos. Se cree que la nicotina actúa en parte a través de la activación de distintos subtipos de nAChR, que puede conducir a alteración de la actividad eléctrica neuronal y liberación de neurotransmisores.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención para tratar a un paciente con depresión puede ser aquella cantidad capaz de ofrecer cierto alivio de los síntomas tales como cambios de humor, sentimientos de tristeza y angustia intensos, lentitud mental, pérdida de concentración, preocupación pesimista, agitación y autodesvalorización, y/o de cambios físicos tales como insomnio, anorexia y adelgazamiento, y disminución de la energía y la libido. Los niveles de uno o más de dopamina, norepinefrina y serotonina pueden ser bajos en sujetos con depresión y, por lo tanto, la inhibición de la recaptación de cualquiera de estas monoaminas por el transportador apropiado puede ser eficaz para ajustar los niveles de monoamina y tratar los síntomas de depresión. Algunos informes indican también que los nAChR pueden estar implicados en pacientes con depresión;

por lo tanto, en algunas realizaciones, los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden proveer tratamiento para la depresión actuando como antagonistas en uno o más de los subtipos de nAChR.

La cantidad de dosificación terapéuticamente eficaz de cualquier formulación específica variará algo de un fármaco a otro, de un paciente a otro, y dependerá de factores tales como el estado del paciente y la ruta de administración. Cuando se administran conjuntamente con otros agentes farmacéuticamente activos, incluso menos del compuesto de la invención puede ser terapéuticamente eficaz. Asimismo, la cantidad terapéuticamente eficaz puede variar dependiendo del cuadro específico que se ha de tratar.

Los compuestos de la invención se pueden administrar una vez o varias veces al día, o de acuerdo con cualquier otro esquema de administración intermitente. La dosis diaria puede administrarse o bien como una sola dosis en la forma de una unidad de dosificación individual o varias unidades de dosificación más pequeñas o por administración múltiple de dosis subdivididas en determinados intervalos. Las rutas de administración posibles incluyen la bucal, subcutánea, transdérmica, intramuscular, intravenosa, oral o por inhalación.

Los compuestos de la invención se pueden utilizar con otros tipos de terapia, lo que incluye aquellas que no se basan en fármacos. Por ejemplo, la adicción comúnmente se trata usando uno o más agentes terapéuticos en combinación con terapia conductual. Por ende, en algunas realizaciones, los métodos de la presente invención comprenden administrar a un sujeto un compuesto capaz de funcionar como inhibidor de la recaptación de monoamina y/o antagonista de los nAChR junto con uno o más de otros tipos de terapias que no se basan en fármacos.

#### Sección experimental

La presente invención se refiere solamente a compuestos de fórmula (I) y a los ejemplos específicos abarcados por el presente conjunto de reivindicaciones, todas las otras estructuras son realizaciones de referencia.

#### Ejemplo 1. Síntesis

Se registraron los espectros de resonancia magnética nuclear ( $^1\text{H}$  NMR y  $^{13}\text{C}$  NMR) en un instrumento 300 MHz (Bruker AVANCE 300) a menos que se indique otra cosa. Los datos del desplazamiento químico para las resonancias de protones se indicaron en partes por millón ( $\delta$ ) en relación con el estándar interno  $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$  ( $\delta$  0,0). Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro AutoPol III, adquirido de Rudolf Research. Los análisis elementales fueron realizados por Atlantic Microlab, Norcross, GA. La pureza de los compuestos (>95%) se estableció por análisis elementales. La cromatografía analítica en capa fina (TLC) se llevó a cabo en placas precubiertas con gel de sílice GHLF (espesor de 250  $\mu\text{M}$ ). La visualización de la TLC se logró con una lámpara de UV o en una cámara de yodo, o mediante tinción con ninhidrina. Todas las reacciones sensibles a humedad se realizaron bajo una presión positiva de nitrógeno que se mantuvo por una línea directa de una fuente de nitrógeno. Los disolventes anhidros se adquirieron de Aldrich Chemical Co.

A ciertos compuestos en la Sección experimental se hace referencia por el número. La estructura del compuesto para los compuestos numerados se puede encontrar, por ejemplo, en los Esquemas 1-4, Tabla 4, o en los ejemplos de síntesis específicas en donde se exponen los nombres de los compuestos. Se sintetizaron metoxipropiofenona, 3,4-dicloropropiofenona, 3,5-dicloropropiofenona, 1-(piridin-2-ilo)propan-1-ona y 1-(piridin-3-ilo)propan-1-ona, pero 3-clorobutirofenona y 3-cloropentafenona ahora comercialmente disponibles se describieron en un documento anterior sobre análogos de bupropión (Carroll, F. I.; Blough, B.; Abraham, P.; Mills, A. C.; Holleman, J. A.; Wolckenhauer, S. A.; Decker, A. M.; Landavazo, A.; McElroy, K. T.; Navarro, H. A.; Gatch, M. B.; Foster, M. J., *Synthesis and Biological Evaluation of Bupropion Analogues as Potential Pharmacotherapies for Cocaine Addiction*. *J. Med. Chem.* 2009, 52, (21), 6768-6781), que se incorpora a la presente memoria por referencia en su totalidad.

#### Síntesis de los compuestos de la presente invención

En una realización, se sintetizaron diversos compuestos (p. ej., 4a-g y 4q-t) en un modo similar a aquel indicado en Fang, Q. K.; Han, Z.; Grover, P.; Kessler, D.; Senanayake, C. H.; Wald, S. A., *Tetrahedron: Asymmetry* 2000, 11, 3659-3663 para 4a ópticamente activo, comenzando con una arilcetona (Esquema 1). Las propiofenonas comercialmente disponibles (8) se sintetizaron por adiciones Grignard a arilnitrilos comercialmente disponibles (7). La formación de (Z)-terc-butildimetilsililénol éter a partir de estas propiofenonas, (p. ej., 8a-k), usando t-butildimetilsililtriflato en cloruro de metileno, proporcionó altos rendimientos de los (Z)-enol éteres (p. ej., 9a-k). La transformación clave en esta secuencia es una reacción de hidroxilación Sharpless quiral de estos éteres de enol, que cuando usaron AD-mix- $\beta$ , proporcionaron las (R)- $\alpha$ -hidroxicetonas 10a-k. Los productos de estas reacciones no se verificaron para pureza óptica, pero se hallaron ópticamente activos, de modo que la inducción óptica fue exitosa en algún nivel. Debido a la posible epimerización en el proceso, se decidió aminorar la cetona antes de establecer la pureza óptica. Los esfuerzos iniciales para reproducir la preparación de la bibliografía de (2S,3S)-4a convirtiendo (R)-1-(3-clorofenil)-2-hidroxipropan-1-ona (10a) al producto deseado [(2S,3S)-4a], usando las condiciones de la bibliografía con 2-amino-2-metil-1-propanol y 2,6-lutidina, fracasaron o tuvieron bajo rendimiento. La presencia de 2,6-lutidina agobió la cromatografía de gel de sílice, dificultando la purificación. Se desarrolló un planteamiento modificado usando Proton sponge, que proporcionó (2S,3S)-4a con buen rendimiento.

En algunas realizaciones, diversos compuestos de la presente invención (p. ej., 4n y 4p, además de 5 y 6 para comparación) se sintetizaron como mezclas racémicas siguiendo la síntesis estándar de análogos de bupropión como se señala en Kelley, J. L.; Musso, D. L.; Boswell, G. E.; Soroko, F. E.; Cooper, B. R., J. Med. Chem. 1996, 39, (2), 347-349, que se incorpora a la presente memoria por referencia, excepto que sustituyendo t-butilamina por 2-amino-2-metil-1-propanol, que se muestra en el Esquema 2. Como se ilustra en el Esquema 2, las propiofenonas apropiadas (p. ej., 81-o) se sintetizaron primero por adición de bromuro de etilmagnesio a los nitrilos (7), o en caso de síntesis del análogo de 3-piridilo por intercambio de litio y halógeno, comenzando con 3-bromopiridina (11) y añadiendo propionitrilo. La brominación simple para formar las alfa-bromo cetonas (p. ej., 12a-d) seguida por aminación con 2-amino-2-metil-1-propanol proporcionó los análogos deseados con buen rendimiento. Se ha de destacar que las síntesis ópticamente activas de 5 y 6 se lograron usando el planteamiento del Esquema 1, pero la reacción Sharpless no pudo proveer el producto deseado.

En algunas realizaciones, los diversos compuestos de la presente invención (p. ej., 4h-m y 4o) se prepararon por un planteamiento sintético convergente nuevo para la preparación de morfolinos sustituidos en 2 como se señala en el Esquema 3. Este nuevo planteamiento utilizó una adición nucleófila de reactivos de Grignard a (3S)-3,5,5-trimetilmorfolin-2-ona (15). El tratamiento de (R)-(+)-lactato de metilo (13) con anhídrido trifluorometanosulfónico y 2,6-lutidina a 0°C, proporcionó (2R)-2-[[trifluorometil]sulfonilo]oxi]propionato de metilo (14) con 77% de rendimiento. La alquilación de 2-amino-2-metil-1-propanol con triflato 14 a -40°C durante 2 h y durante toda la noche a temperatura ambiente, y la posterior ciclización proporcionaron 15 con 63% de rendimiento. Para ensayar el planteamiento, la reacción de lactona 15 con bromuro de 3-clorofenilmagnesio resultó en la formación de (2S,3S)-trimetil-2-(3'-clorofenil)morfolin-2-ol [(2S,3S)-4a] con 32% de rendimiento (98% ee), 16% total a partir de (R)-(+)-lactato (13). La adición del bromuro de arilmagnesio apropiado a 15 proporcionó los compuestos deseados (p. ej., 4h-m y 4o).

El estereocentro C-3 de estos compuestos derivó del lactato, no fue creado por una transformación sintética tal como la hidroxilación Sharpless empleada en el Esquema 1. En algunas realizaciones, este centro fue luego apalancado para crear el segundo estereocentro C-2. La estereoquímica resultante en C-2 fue el resultado de selectividad facial durante la adición Grignard anti al grupo metilo C-3 y/o un equilibrio termodinámico del producto final a la configuración S,S, ya que el producto resultante puede ser de anillo abierto y cerrado. La forma de anillo abierto pierde su estereoquímica C-2, formando una cetona. Esta ruta fue más convergente que la ruta de hidroxilación Sharpless, y fue más confiable, requiriendo mucho menos trabajo analítico.

En algunas realizaciones, los compuestos N-metilados (p. ej., 4u y 4v) se sintetizaron a partir de sus análogos no alquilados (p. ej., 4a y 4i respectivamente) por reacción con yoduro de metilo en presencia de carbonato de potasio (Esquema 4).

Obsérvese que algunos de los compuestos descritos en este documento se prepararon y ensayaron para comparación, y no yacen dentro de la estructura de género que se describe en la presente solicitud y por tanto no yacen dentro de la invención.

Síntesis de (2S,3S)-4a usando química de hidroxilación Sharpless ópticamente activa.

Etapa 1: (Z)-terc-Butilo-[1-(3-clorofenil)prop-1-eniloxi]dimetilsilano (9a). En un matraz de 250 ml se disolvió 3'-cloropropiofenona (8a, 10 g, 0,059 mol) en 100 ml en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se enfrió con un baño de agua con hielo. Se añadió Et<sub>3</sub>N (13 ml, 95 mmol) a la disolución, seguido por adición lenta de TBDMSOTf (15 ml, 65 mmol). Después de agitar durante una noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> y se lavó con NaHCO<sub>3</sub>. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El residuo oleoso se purificó por cromatografía en columna sobre alúmina neutra usando hexanos (se añadieron algunas gotas de Et<sub>3</sub>N) como el eluyente para dar 16,4 g (98%) del producto del título en forma de un aceite incoloro: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,46-7,44 (m, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,21-7,20 (m, 2H), 5,23 (q, 1H, J = 6,9 Hz), 1,73 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 0,99 (s, 9H), -0,03 (s, 6H). C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>ClOSi.

Etapa 2: (R)-1-(3-Clorofenil)-2-hidroxiopropan-1-ona ((R)-10a). Una mezcla de AD-mix-β (50,6 g) y CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (3,5 g, 0,037 mol) en alcohol terc-butílico-agua (120 ml/120 ml) se enfrió a 0°C y se trató con 9a (10 g, 0,036 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 0°C. Se añadió sulfito de sodio (36 g) y la mezcla se agitó durante otra hora. La mezcla se filtró a través de un lecho de Celite y se lavó con éter. El filtrado se transfirió a un embudo de separación y se desechó la capa de color oscuro inferior. La fase amarillenta superior se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando hexanos-EtOAc (10:1 a 3:1) como el eluyente para dar 5,8 g (87%) del producto del título en forma de un aceite verdoso ligero: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +64,2° (c 1,2, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,91 (s, 1H), 7,80 (d, 1H, J = 7,8 Hz), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,46 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 5,15-5,08 (m, 1H), 3,68-3,65 (m, 1H), 1,45 (d, 3H, J = 7,1 Hz). C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>ClO<sub>2</sub>. Los datos de caracterización son similares a aquellos descritos en Fang, Q. K. et al., Tetrahedron: Asymmetry 2000, 11: 3659-3663.

Etapa 3: (2S,3S)-2-(3-Clorofenil)-3,5,5-trimetilmorfolin-2-ol [(2S,3S)-4a] Hemi-D-tartrato. Se añadió una muestra de (R)-10a (2,47 g, 0,0134 mol) a un matraz de 250 ml y se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml). Se añadió Proton sponge (3,5 g, 0,016 mol) al matraz de reacción, y la mezcla de reacción se enfrió hasta -50°C. Se añadió lentamente anhídrido trifílico (2,47 ml, 14,7 mmol) al matraz de reacción, se dejó que la temperatura se elevara hasta 0°C y se agitó

durante una hora más. La suspensión anaranjada resultante se transfirió por jeringa a otro matraz que contenía una disolución de 2-amino-2-metil-1-propanol (2,6 g, 0,029 mol) en CH<sub>3</sub>CN (40 ml) a -10°C. Después de agitar durante 4 h a 0°C, el precipitado se eliminó por filtración y el filtrado se concentró. El residuo se extrajo con éter y el sólido se eliminó por filtración y se desechó. El filtrado se concentró hasta un aceite puro. La purificación del residuo por cromatografía sobre gel de sílice, usando EtOAc con 1% NH<sub>4</sub>OH como el eluyente, proporcionó 1,39 g (41%) de (2S,3S)-4a en forma de un sólido blanco. Los datos de caracterización son similares a los datos descritos en Fang, Q. K.; Han, Z.; Grover, P.; Kessler, D.; Senanayake, C. H.; Wald, S. A., *Tetrahedron: Asymmetry* 2000, 11, 3659-3663.

La base libre del producto (1,2 g, 0,0047 mol) se disolvió en 20 ml de MeOH y se trató con una disolución de ácido D-tartárico (350 mg, 2,30 mmol) en MeOH (3 ml). Después de agitar durante 5 min a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró, la muestra se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) y se añadió MeOH hasta que la disolución se aclaró. Luego, se añadió éter lentamente hasta que se tornó turbia o empezaron a formarse pequeños cristales. Después de mantener la mezcla a 0°C durante 1 h, el sólido blanco se recogió por filtración y se recrystalizó para dar 0,7 g de (2S,3S)-4a•0,5D-tartrato en forma de un sólido blanco (ee 98,4%): mp 128-131°C;  $[\alpha]^{23}_D +13,7^\circ$  (c 0,76, CH<sub>3</sub>OH); Anal. (C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>ClNO<sub>5</sub>•0,5H<sub>2</sub>O) calc: C 53,02, H 6,53, N 4,12; encontrado: C 53,12, H 6,65, N 4,00.

Síntesis de (2R,3R)-2-(3-Clorofenil)-3,5,5-trimetilmorfolin-2-ol ((2R,3R)-4a).

Siguiendo el procedimiento descrito para (2S,3S)-4a, una muestra de (S)-1-(3-Clorofenil)-2-hidroxiopropan-1-ona ((S)-10a, 4,5 g, 0,024 mol), se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 ml) y se trató con Proton sponge (6,3 g) y se enfrió hasta -50°C. Después se añadió lentamente anhídrido triflico (4,5 ml, 32 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante otra hora más. La suspensión anaranjada resultante se transfirió por jeringa a otro matraz que contenía una disolución de 2-amino-2-metil-1-propanol, (4,7 g, 0,052 mol) en CH<sub>3</sub>CN. Después de la purificación, se aislaron 3,3 g (78%) del (2R,3R)-4a y se convirtieron a 2,7 g de la sal de Hemi-L-tartrato (>99%ee): mp 128-131°C;  $[\alpha]^{23}_D -13,0^\circ$  (c 0,79, CH<sub>3</sub>OH). Los datos de caracterización son similares a aquellos descritos en Fang, Q. K. et al., *Tetrahedron: Asymmetry* 2000, 11, 3659-3663.

Síntesis de (2S,3S)-2-fenil-3,5,5-trimetilmorfolin-2-ol (4b).

El compuesto 4b se sintetizó con un procedimiento similar a aquel descrito para (2S,3S)-4a, usando (R)-1-fenil-2-hidroxiopropan-1-ona (10b, 3,49 g, 0,0233 mol), Proton sponge (5,9 g), anhídrido triflico (4,2 ml, 26 mmol) y 2-amino-2-metil-1-propanol (4,6 g, 0,052 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml). Después de la purificación por cromatografía en gel de sílice, se aislaron 3,52 g (68%) de la base libre 4b y se convirtieron a 1,19 g de la sal de hemi-D-tartrato, que tenía >99%ee: mp 112-113°C;  $[\alpha]^{20}_D +15,8^\circ$  (c 1,1, CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H NMR (metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,61-7,59 (m, 2H), 7,44-7,36 (m, 3H), 4,32 (s, 1H), 4,24 (d, 1H, J= 12,3 Hz), 3,58-3,48 (m, 2H), 1,64 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,09 (d, 3H, J = 6,6 Hz); <sup>13</sup>C NMR (metanol-d<sub>4</sub>) δ 179,1, 142,4, 130,3, 129,6 (2C), 127,9 (2C), 97,3, 75,4, 67,4, 55,47, 55,27, 24,1, 21,3, 14,3; LCMS (ESI) m/z 222,4 (M-tartrato)<sup>+</sup>; Anal. (C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>5</sub>•0,5H<sub>2</sub>O) calc: C 59,00, H 7,59, N 4,59; encontrado: C 58,77, H 7,46, N 4,64.

Síntesis de (2S,3S)-2-(3-Fluorofenil)-3,5,5-trimetilmorfolin-2-ol (4c).

El compuesto 4c se sintetizó por un procedimiento similar a aquel descrito para (2S,3S)-4a, usando (R)-1-(3-fluorofenil)-2-hidroxiopropan-1-ona (10c, 3,94 g, 0,024 mol), Proton sponge (6,0 g), anhídrido triflico (4,6 ml, 25,8 mmol) y 2-amino-2-metil-1-propanol (4,6 g, 0,052 mol) en acetonitrilo (50 ml). Después de la purificación, se aislaron 2,2 g (39%) de la base libre 4c y se convirtieron a la sal de hemi-D-tartrato, que tenía >99%ee: mp 131-132°C;  $[\alpha]^{20}_D +20,4^\circ$  (c 1,0, CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H NMR (metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,45-7,41 (m, 2H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,11-7,09 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,26 (d, 1H, J= 12,0 Hz), 3,56-3,45 (m, 2H), 1,59 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,06 (d, 3H, J = 6,6 Hz); <sup>13</sup>C NMR (metanol-d<sub>4</sub>) δ 178,1, 165,4, 162,1, 144,8, 130,8, 123,2, 116,3 (d), 114,3 (d), 96,2, 74,5, 67,0, 54,3, 23,6, 20,8, 13,7; LCMS (ESI) m/z 240,0 [(M - tartrato)<sup>+</sup>, M = C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>FNO<sub>5</sub>]; Anal. (C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>FNO<sub>5</sub>•0,5H<sub>2</sub>O) calc: C 55,72, H 6,86, N 4,33; encontrado: C 55,61, H 6,89, N 4,33.

Síntesis de (2S,3S)-2-(3-Bromofenil)-3,5,5-trimetil morfolin-2-ol (4d).

El compuesto 4d se sintetizó por un procedimiento similar a aquel descrito para (2S,3S)-4a, usando (R)-1-(3-bromofenil)-2-hidroxiopropan-1-ona (10d, 4,0 g, 0,018 mol), Proton sponge (4,5 g, 0,021 mol), anhídrido triflico (3,2 ml, 192 mmol) y 2-amino-2-metil-1-propanol (3,4 g, 0,038 mol) en acetonitrilo (50 ml). Después de la purificación, se aislaron 2,04 g (39%) de la base libre 4d y se convirtieron a 1,6 g de la sal de hemi-D-tartrato, que tenía >99%ee: mp 129-130°C;  $[\alpha]^{20}_D +9,6^\circ$  (c 1,0, CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H NMR (metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,77-7,76 (m, 1H), 7,63-7,53 (m, 2H), 7,38-7,32 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,14 (d, 1H, J= 12,0 Hz), 3,58-3,39 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,07-1,02 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (metanol-d<sub>4</sub>) δ 178,8, 145,1, 133,3, 131,1, 126,9, 123,6, 96,7, 75,2, 67,7, 55,0, 24,4, 21,5, 14,4; LCMS (ESI) m/z 300,6 [(M - tartrato)<sup>+</sup>, M = C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>BrNO<sub>5</sub>]; Anal. (C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>BrNO<sub>5</sub>•0,25H<sub>2</sub>O) calc: C 47,44, H 5,71, N3,69; encontrado: C 47,33, H 5,84, N 3,63.

Síntesis de (2S,3S)-2-(m-Tolilo)-3,5,5-trimetilmorfolin-2-ol (4e).

El compuesto 4e se sintetizó por un procedimiento similar a aquel descrito para (2S,3S)-4a, usando (R)-1-(3-metilfenil)-2-hidroxiopropan-1-ona (10e, 4,2 g, 0,026 mol), Proton sponge (6,5 g, 0,030 mol), anhídrido triflico (4,60 ml,

282 mmol) y 2-amino-2-metil-1-propanol (5,0 g, 0,056 mol) en acetonitrilo (55 ml). Después de la purificación, se aislaron 4,0 g (66%) de la base libre 4e y se convirtieron a 3,6 g de la sal de hemi-D-tartrato, que tenía 94%ee: mp 104-105°C;  $[\alpha]_D^{20} +11,9^\circ$  (c 0,85, CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H NMR (metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,43-7,38 (m, 2H), 7,28 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,21-7,18 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,20 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 3,52-3,45 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,61 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 1,06 (d, 3H, J = 6,6 Hz); <sup>13</sup>C NMR (metanol-d<sub>4</sub>) δ 179,0, 142,3, 139,4, 130,9, 129,5, 128,4, 125,0, 97,2, 75,3, 67,4, 55,2, 24,2, 21,9, 21,4, 14,4; LCMS (ESI) m/z 236,2 [(M - tartrato)<sup>+</sup>, M = C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub>]; Anal. (C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub>•0,75H<sub>2</sub>O) calc: C 59,33, H 7,94, N 4,32; encontrado: C 59,20, H 7,88, N 4,34.

Síntesis de (2S,3S)-2-(3-Metoxifenil)-3,5,5-trimetilmorfolin-2-ol (4f).

El compuesto 4f se sintetizó por un procedimiento similar a aquel descrito para (2S,3S)-4a, usando (R)- 1-(3-metoxifenil)-2-hidroxiopropan-1-ona (10f, 4,2 g, 0,023 mol), Proton sponge (5,9 g, 0,028 mol), anhídrido trifílico (4,2 ml, 257 mmol) y 2-amino-2-metil-1-propanol (4,5 g, 0,051 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 ml). Después de la purificación, se aislaron 4,16 g (71%) de la base libre 4f y se convirtieron a 1,24 g de la sal de hemi-D-tartrato, que tenía 91%ee: mp 99-100°C;  $[\alpha]_D^{20} +7,9^\circ$  (c 1,1, CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H NMR (metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,32 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,19-7,14 (m, 2H), 6,96-6,92 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,18 (d, 1H, J = 12,3 Hz), 3,81 (s, 3H), 3,52 (d, 1H, 12,3 Hz), 3,48-3,45 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,06 (d, 3H, J = 6,6 Hz); <sup>13</sup>C NMR (metanol-d<sub>4</sub>) δ 178,8, 161,4, 144,1, 130,7, 120,1, 115,4, 113,8, 97,1, 75,2, 67,6, 56,1, 55,2, 24,4, 21,5, 14,5; LCMS (ESI) m/z 252,3 [(M - tartrato)<sup>+</sup>, M = C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>6</sub>]; Anal. (C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>6</sub>•0,5H<sub>2</sub>O) calc: C 57,30, H 7,51, N 4,18; encontrado: C 57,33, H 7,55, N 4,14.

Síntesis de (2S,3S)-2-(3-Nitrofenil)-3,5,5-trimetilmorfolin-2-ol (4g).

El compuesto 4g se sintetizó por un procedimiento similar a aquel descrito para (2S,3S)-4a, usando (R)-1-(3-nitrofenil)-2-hidroxiopropan-1-ona (10 g, 4,0 g, 0,021 mol), Proton sponge (5,2 g, 0,0246 mol), anhídrido trifílico (3,7 ml, 0,023 mol) y 2-amino-2-metil-1-propanol (4,0 g, 0,045 mol) en acetonitrilo (45 ml). Después de la purificación, se aisló 1,0 g (18%) de la base libre, y se convirtió a la sal de hemi-D-tartrato, que tenía 94%ee: mp 192-193°C;  $[\alpha]_D^{20} +6,5^\circ$  (c 1,0, CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H NMR (metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,47-8,25 (m, 1H), 8,31-8,26 (m, 1H), 8,05-8,01 (m, 1H), 7,73-7,66 (m, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,18 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 3,59 (d, 1H, J = 6,6 Hz), 3,50 (q, 1H, J = 6,6 Hz), 1,60 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,07 (d, 3H, J = 6,6 Hz); <sup>13</sup>C NMR (metanol-d<sub>4</sub>) δ 178,3, 149,9, 145,3, 134,4, 131,0, 125,0, 123,0, 96,8, 75,0, 68,1, 54,8, 24,7, 21,7, 14,6; LCMS (ESI) m/z 267,3 [(M - tartrato)<sup>+</sup>, M = C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>]; Anal. (C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>•0,25H<sub>2</sub>O) calc: C 52,09, H 6,27, N 8,10; encontrado: C 52,13, H 6,22, N 8,06.

Síntesis de (2S,3S)-2-(4-Fluorofenil)-3,5,5-trimetilmorfolin-2-ol (4h).

Una disolución de 15 (166 mg, 1,16 mmol) en THF seco (1,2 ml, 1M) bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> se enfrió hasta -78°C y se trató con bromuro de 4-fluorofenilmagnesio (1,3 equiv., 1,5 mmol, 1,9 ml, disolución 0,8 M en THF). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 3 h. Se añadió una disolución saturada acuosa de NH<sub>4</sub>Cl al recipiente de reacción, y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se añadió EtOAc (5 ml) al recipiente de reacción y se separó la capa orgánica. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (tres veces). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron (agua, salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (90:10) como eluyente para proporcionar 80 mg de 4h en forma de un sólido pálido:  $[\alpha]_D^{22} +31,2^\circ$  (c 0,5, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,60-7,55 (m, 2H), δ 7,08- 7,00 (m, 2H), 3,83 (d, 1H, J = 11,3 Hz), 3,40 (d, 1H, J = 11,3 Hz), 3,17 (q, 1H, J = 6,4 Hz), 1,38 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,78 (d, 3H, J = 6,4 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 128,0, 127,9, 114,87, 114,58, 103,2, 98,4, 96,8, 69,5, 53,5, 27,3, 22,8, 16,4; LCMS (ESI) m/z 240,0 [(M + H)<sup>+</sup>, M = C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>2</sub>].

Una muestra de 4h (56,0 mg, 0,234 mmol) en éter (2 ml) se trató con una disolución de ácido fumárico (30,0 mg, 0,258 mmol) en MeOH (0,6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La filtración y el lavado de la torta del filtro con éter, seguido de recristalización del sólido a partir de MeOH-éter, proporcionó 45 mg (54%) de 4h•0,5fumarato: mp 178-182°C;  $[\alpha]_D^{22} +29^\circ$  (c 0,6, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,65-7,59 (m, 2H), 7,15-7,08 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 4,15 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 3,52 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 3,41-3,33 (m, 1H), 1,56 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 1,03 (d, 3H, J = 6,6 Hz); <sup>13</sup>C NMR (metanol-d<sub>4</sub>) δ 136,7, 129,75, 129,64, 115,92, 115,63, 67,5, 54,8, 54,1, 24,3, 21,3, 14,3; LCMS (ESI) m/z 240,3 [(M-fumárico)<sup>+</sup>, M = C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>FNO<sub>2</sub>•0,5C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>]; Anal. (C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>FNO<sub>4</sub>•H<sub>2</sub>O) calc: C 57,13, H 7,03, N 4,44; encontrado: C 57,57, H 6,90, N 4,46.

Síntesis de (2S,3S)-2-(4-Clorofenil)-3,5,5-trimetilmorfolin-2-ol (4i).

Una disolución de 15 (357 mg, 2,50 mmol) en THF seco (2,5 ml, 1M) bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> se enfrió hasta -78 °C y se trató con bromuro de 4-clorofenilmagnesio (2 equiv., 5,00 mmol, 5,00 ml, disolución 1M en éter). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 2 h. Una disolución saturada acuosa de NH<sub>4</sub>Cl se añadió al recipiente de reacción, y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se añadió EtOAc y la capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron (agua, salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (90:10) como eluyente para proporcionar 180 mg (29%) de 4i en forma de un sólido blanco:  $[\alpha]_D^{23} +33^\circ$  (c 0,4, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,54 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 7,32 (d, 2H, J = 8,5 Hz), 3,83 (d, 1H, J = 11,3 Hz), 3,40 (d, 1H, J = 11,3 Hz), 3,18 (q, 1H, J = 6,5 Hz), 1,38 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,78 (d, 3H, J = 6,5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 128,5, 128,1, 127,6, 127,2, 101,6, 95,9, 69,5, 53,4, 49,7, 27,3, 22,8, 16,4; LCMS (ESI) m/z

256,3 [(M + H)<sup>+</sup>, M = C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub>].

Una muestra de 4i (161 mg, 0,629 mmol) en éter (3 ml) se trató con una disolución de ácido fumárico (73,0 mg, 0,629 mmol) en MeOH (1,2 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La filtración y el lavado de la torta de filtro con éter, seguidos de recristalización a partir de MeOH-éter proporcionaron 123 mg (53%) de 4i•0,5fumarato en forma de un sólido blanco; mp 187-190°C; [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> +22° (c 0,75, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,58 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,41 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,67 (s, 1H), 4,11 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 3,51 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 3,38-3,36 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,00 (d, 3H, J = 6,6 Hz); <sup>13</sup>C NMR (metanol-d<sub>4</sub>) δ 172,9, 141,1, 136,7, 135,8, 129,3, 96,6, 67,4, 54,68, 54,37, 24,1, 21,2, 14,1; LCMS (ESI) m/z 256,6 [(M - fumarico)<sup>+</sup>, M = C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>ClNO<sub>2</sub>•0,5C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>]; Anal. (C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>ClNO<sub>4</sub>•0,5H<sub>2</sub>O) calc: C 55,81, H 6,56, N 4,34; encontrado: C 55,84, H 6,58, N 4,13.

Síntesis de (2S,3S)-3,5,5-Trimetil-2-(4-metilfenil)morfolin-2-ol (4j).

Una disolución morfolin-2-ona 15 (270 mg, 1,88 mmol) en THF anhidro (1,9 ml) se enfrió hasta -78°C y se trató con bromuro de p-tolilmagnesio (1,2 equiv., 2,26 mmol, 2,26 ml, disolución 1 M en THF) bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. Después de agitar la mezcla de reacción a -78°C durante 1,5 h, se añadió disolución saturada acuosa de NH<sub>4</sub>Cl (30 ml) al recipiente de reacción, y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Se añadió éter (30 ml) al recipiente de reacción, la capa orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con éter (dos veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron (agua, salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> hasta CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (90:10) como el eluyente para dar 271 mg (41%) de 4j en forma de una espuma amarilla; [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> +21,2° (c 0,9, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,47 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,16 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 3,85 (d, 1H, J = 11,3 Hz), 3,40 (d, 1H, J = 11,2 Hz), 3,20-3,07 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,81 (d, 3H, J = 6,5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 129,6, 128,60, 128,49, 125,9, 103,2, 96,2, 69,4, 53,9, 53,4, 49,6, 27,3, 22,8, 16,5; LCMS (ESI) m/z 236,3 [(M + H)<sup>+</sup>, M = C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>].

Una muestra de 4j (240 mg, 0,683 mmol) en éter (3 ml) se trató con una disolución de ácido fumárico (87,0 mg, 0,751 mmol) en MeOH (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió éter a la mezcla de reacción. El sólido se recristalizó a partir de MeOH-éter para dar 140 mg (67%) de 4j•0,5fumarato en forma de un sólido blanco; mp 178-182°C; [α]<sub>D</sub><sup>22</sup> +19° (c 0,6, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,47 (d, 2H, J = 8,2 Hz), 7,21 (d, 2H, J = 8,0 Hz), 6,65 (s, 1H), 4,18 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 3,51 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 3,46 (q, 1H, J = 6,6 Hz), 2,35 (s, 3H), 1,58 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,04 (d, 1H, J = 6,6 Hz); <sup>13</sup>C NMR (metanol-d<sub>4</sub>) δ 139,9, 139,2, 136,9, 129,8, 127,4, 96,8, 67,2, 54,9, 54,6, 24,1, 21,1, 14,1; LCMS (ESI) m/z 236,2 [(M - fumarico)<sup>+</sup>, M = C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>•0,5C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>]; Anal. (C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>•0,25H<sub>2</sub>O) calc: C 64,52, H 7,95, N 4,70; encontrado: C 64,56, H 7,76, N 4,65.

Síntesis de (2S,3S)-2-(4-Metoxifenil)-3,5,5-trimetilmorfolin-2-ol (4k).

Una disolución de 15 (434 mg, 3,03 mmol) en THF anhidro (3 ml, 1M) se enfrió hasta -78°C y se trató con bromuro de 4-metoxifenilmagnesio (1,3 equiv., 3,93 mmol, 3,9 ml de disolución 1 M en THF). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 1,5 h. Se añadió una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl (30 ml) al recipiente de reacción, y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con éter (tres veces). Los extractos de éter combinados se lavaron (agua, salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> hasta CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH (90:9:1) como el eluyente para dar 380 mg de un sólido amarillo.

La muestra (379 mg, 0,783 mmol) en éter (5 ml) se trató con HCl (1,00 mmol, 0,250 ml, disolución 4 M en dioxano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se añadió éter a la mezcla de reacción. La suspensión se sonicó, se centrifugó y se decantó tres veces para proporcionar un sedimento sólido. El material sólido se recristalizó a partir de MeOH-éter para dar 215 mg (95%) de 4k•HCl en forma de un sólido pálido; mp 170-172°C; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +19,6° (c 1,0, MeOH). <sup>1</sup>H NMR (metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,52 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 6,95 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 4,22 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 3,81 (s, 3H), 3,58-3,45 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,10 (d, 3H, J = 6,6 Hz); <sup>13</sup>C NMR (metanol-d<sub>4</sub>) δ 161,8, 133,5, 132,8, 128,8, 114,6, 96,7, 66,6, 55,80, 55,7, 55,2, 23,4, 20,8, 13,7; LCMS (ESI) m/z 286,4 (M - H)<sup>+</sup>, M = C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>•HCl; Anal. (C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>3</sub>) calc: C 58,43, H 7,71, N 4,87; encontrado: C 58,42, H 7,83, N 4,81.

Síntesis de (2S,3S)-2-Bifenil-4-ilo-3,5,5-trimetilmorfolin-2-ol (4l).

Una disolución de 15 (394 mg, 2,75 mmol) en THF anhidro (2,75 ml, 1M) se enfrió hasta -78 °C y se trató con bromuro de 4-bifenilmagnesio (1,2 equiv., 3,30 mmol, 6,60 ml, disolución 0,5 M en THF) bajo una atmósfera de N<sub>2</sub>. Después de agitar a -78°C durante 1,5 h, la mezcla de reacción se trató con disolución saturada acuosa de NH<sub>4</sub>Cl (40 ml) y se añadió EtOAc (30 ml). La capa orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc tres veces. Los extractos orgánicos combinados se lavaron (agua, salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (90:10) como eluyente proporcionó 300 mg (37%) de 4l en forma de un sólido blanco; [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> +15,2° (c 0,3, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,70-7,33 (m, 9H), 3,88 (d, 1H, J = 11,3 Hz), 3,44 (d, 1H, J = 11,3 Hz), 3,29-3,25 (m, 1H), 1,42 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 0,86 (d, 3H, J = 6,5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 140,9, 129,0, 128,97, 128,74, 128,4, 127,54, 127,30, 127,13, 126,7, 126,5, 96,2, 69,5, 53,4, 51,4, 49,6, 27,4, 22,8, 16,6; LCMS (ESI) m/z 298,4, 280,3 [(M + H)<sup>+</sup>, M = C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>].

Se trató una muestra de 4l (379 mg, 1,27 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4 ml) con una disolución de ácido fumárico (148 mg, 1,27 mmol) en MeOH (4 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La filtración y el lavado de la torta de filtro con éter, seguidos de recristalización a partir de MeOH-éter, proporcionaron 130 mg (25%) de 4l•0,5 fumarato en forma de un sólido blanco: mp 197-202°C;  $[\alpha]_D^{25} +18^\circ$  (c 1,6, MeOH);  $^1\text{H}$  NMR (metanol- $d_4$ )  $\delta$  7,70-7,63 (m, 6H), 7,49-7,35 (m, 3H), 6,69 (s, 1H), 4,20 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 3,55 (d, 1H, J = 12,1 Hz), 3,47 (q, 1H, J = 6,7 Hz), 1,60 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,08 (d, 3H, J = 6,6 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (metanol- $d_4$ )  $\delta$  142,9, 141,8, 141,4, 136,7, 129,9, 128,6, 128,04, 128,02, 127,7, 96,9, 67,5, 54,8, 54,1, 30,7, 24,4, 21,3, 14,4; LCMS (ESI) m/z 298,6, 280,3 [(M - fumárico) $^+$ , M =  $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}_2 \cdot 0,5\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ ]; Anal. ( $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_4 \cdot 0,75\text{H}_2\text{O}$ ) calc: C 68,36, H 7,24, N 3,80; encontrado: C 68,59, H 7,22, N 3,76.

#### 10 Síntesis de (2S,3S)-2-(3,4-Difluorofenil)-3,5,5-trimetilmorfolin-2-ol (4m).

Una disolución de morfolin-2-ona 15 (410 mg, 2,86 mmol) en THF anhidro (2,9 ml, 1M) se enfrió hasta -78°C y se trató con bromuro de 3,4-difluorofenilmagnesio (1,2 equiv., 3,43 mmol, 6,90 ml, disolución 0,5 M en THF) bajo una atmósfera de  $\text{N}_2$ . Después de agitar la mezcla de reacción a -78 °C bajo una atmósfera inerte durante 1,5 h, la disolución saturada acuosa de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  se añadió al recipiente de reacción. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se extrajo con éter (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron (agua, salmuera), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH- $\text{NH}_4\text{OH}$  (90:9:1) como el eluyente, proporcionó 190 mg (25%) de 4m en forma de un sólido amarillo:  $[\alpha]_D^{25} +18,2^\circ$  (c 1,0,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45-7,39 (m, 1H), 7,34-7,32 (m, 1H), 7,18-7,10 (m, 1H), 3,82 (d, 1H, J = 11,3 Hz), 3,40 (d, 1H, J = 11,3 Hz), 3,18 (q, 1H, J = 6,5 Hz), 1,38 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,78 (d, 3H, J = 6,5 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  122,40, 122,31, 116,74, 116,51, 115,8, 115,6, 96,5, 69,6, 53,4, 49,8, 27,3, 22,8, 16,5; LCMS (ESI) m/z 258,6, [(M + H) $^+$ , M =  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_2$ ].

Una muestra de 4m (180 mg, 0,699 mmol) en éter (3 ml) se trató con una disolución de ácido fumárico (80,0 mg, 0,689 mmol) en MeOH (2,5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió éter a la mezcla de reacción. La suspensión se sonicó, se centrifugó y se decantó para proporcionar un sedimento sólido que fue la recristalización de MeOH-éter. La suspensión se sonicó, centrifugó y decantó tres veces para proporcionar 119 mg (53%) de 4m•0,5 fumarato en forma de un sólido blanco: mp 187-189°C;  $[\alpha]_D^{25} +29,6^\circ$  (c 0,5, MeOH);  $^1\text{H}$  NMR (metanol- $d_4$ )  $\delta$  7,52-7,41 (m, 2H), 7,38-7,22 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,34 (s, 1H), 4,15 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 3,54 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 3,46 (q, 1H, J = 6,6 Hz), 1,57 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,06 (d, 3H, J = 6,6 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (metanol- $d_4$ )  $\delta$  136,7, 124,4, 118,1, 117,8, 117,1, 116,9, 98,2, 67,5, 54,58, 54,36, 24,1, 21,2, 14,1; LCMS (ESI) m/z 258,6, [(M - fumárico) $^+$ , M =  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{NO}_2 \cdot 0,5\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ ]; Anal. ( $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_4 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ ) calc: C 55,55, H 6,22, N 4,32; encontrado: C 55,72, H 6,07, N 4,25.

#### Síntesis de 2-(3,4-Diclorofenil)-3,5,5-trimetilmorfolin-2-ol [(±)-4n].

A una disolución de 3',4'-dicloropropiofenona (81, 5,02 g, 0,247 mol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 ml) se le añadieron diez gotas de bromo. Después de agitar a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante varios min, el color rojo característico del bromo desapareció, indicando el inicio de la reacción. El resto del bromo (1,27 ml, 24,7 mmol) se añadió gota a gota y la disolución de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno durante 1,75 h. El análisis por TLC (sílice, 2:1 hexano: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) indicó el consumo del material de partida. La disolución de reacción se inactivó y se llevó a un pH de 9 con una disolución saturada acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  y  $\text{NH}_4\text{OH}$  concentrado. La disolución se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , se secó ( $\text{Na}_2\text{SCO}_4$ ), se filtró, se concentró y se secó para dar 7,14 g (100%) de 2-bromo-(3',4'-diclorofenil)propan-1-ona en forma de un sólido blanco. Los datos de caracterización fueron similares a los datos indicados en Anderson, W. K.; Jones, A. N., J. Med. Chem. 1984, 27, (12), 1559-1565.

Se transfirió 2-bromo-(3',4'-diclorofenil)propan-1-ona (6,97 g, 0,025 mol) en una cantidad mínima de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a un tubo de reacción sellable. La mayor parte del  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se eliminó vía flujo de nitrógeno positivo. Se añadió 2-amino-2-metil-1-propanol (23,6 ml, 247 mmol) en una porción, y el tubo se selló y se dispuso en un baño de aceite calentado hasta 75°C. Después de agitar a 75°C durante la noche, el análisis por TLC (sílice, 9:1:20 éter- $\text{Et}_3\text{N}$ -hexano) demostró solamente una cantidad mínima de material de partida remanente, y la reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó y se llevó hasta un pH de 10 con disolución saturada acuosa de  $\text{NaHCO}_3$ , y el producto se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La capa orgánica se separó, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), se filtró, se concentró y se secó para dar 11,29 g de un aceite amarillo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando éter- $\text{Et}_3\text{N}$ -hexano (9:1:50) como eluyente para dar 3,50 g (49%) de 4n en forma de un sólido blanco:  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,70-7,67 (m, 1H), 7,47-7,39 (m, 2H), 3,81 (d, 1H), 3,40 (d, 1H), 3,22-3,14 (m, 1H), 1,38 (s, 3H), 1,08 (s, 3H), 0,78 (d, 3H).

Una disolución de (±)-4n (3,34 g, 0,012 mol) en metanol se trató con ácido fumárico (1,34 g, 0,012 mol). La mezcla se dejó agitar durante 15 min y un sólido blanco precipitó de la disolución, el cual se recogió por filtración a vacío para proporcionar 2,23 g (53%) de 4n•0,5 fumarato en forma de un sólido blanco: mp 188-189°C;  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,68-7,62 (m, 2H), 7,52-7,48 (m, 1H), 3,77 (d, 1H), 3,36 (d, 1H), 3,13-3,07 (q, 1H), 1,33 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,76 (d, 3H); Anal. ( $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_4$ ) calc: C 51,74, H 5,50, N 4,02; encontrado: C 51,48, H 5,55, N 3,95.

## Síntesis de (2S,3S)-2-(3,5-Difluorofenil)-3,5,5-trimetilmorfolin-2-ol (4o).

Una disolución de 15 (448 mg, 3,13 mmol) en THF anhidro (3 ml, 1M) se enfrió hasta -78°C y se trató con bromuro de 3,5-difluorofenilmagnesio (1,2 equiv., 3,75 mmol, 7,5 ml, disolución 0,5 M en THF). La mezcla de reacción se agitó a -78°C y bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 1,5 h. Se añadió disolución saturada acuosa de NH<sub>4</sub>Cl al recipiente de reacción, y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con éter (tres veces). Los extractos de éter combinados se lavaron (agua, salmuera), se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH (90:9:1) como el eluyente, proporcionó 105 mg (13%) de 4o en forma de un sólido amarillo:  $[\alpha]_D^{25} +19,5^\circ$  (c 0,8, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,16- 7,10 (m, 2H), 6,82-6,67 (m, 1H), 3,81 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 3,40 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 3,18 (q, 1H, J = 6,0 Hz), 1,39 (s, 3H), 1,12 (s, 3H), 0,83 (d, 3H, J = 6,5 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 109,63, 109,40, 103,9, 103,5, 103,2, 95,8, 69,2, 53,3, 50,1, 49,6, 26,9, 22,5, 15,2; LCMS (ESI) m/z 258,8 [(M + H)<sup>+</sup>, M = C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>].

Una muestra de 4o (71,0 mg, 0,275 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,5 ml) se trató con HCl (0,386 mmol, 0,100 ml de disolución 4M en dioxano). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se añadió éter a la mezcla de reacción. La suspensión se sonicó, centrifugó y decantó para proporcionar un sedimento sólido; este procedimiento se repitió tres veces. El material sólido se recrystalizó a partir de metanol-éter. La suspensión se sonicó, centrifugó, decantó y secó para dar 60 mg (74%) de 4o•HCl en forma de un sólido amarillo pálido: mp 199-204°C;  $[\alpha]_D^{25} +21,5^\circ$  (c 1,0, MeOH); <sup>1</sup>H NMR (metanol-d<sub>4</sub>) δ 7,23-7,18 (m, 2H), 7,03-6,92 (m, 1H), 4,19 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 3,65-3,54 (m, 2H), 1,62 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,12 (d, 3H, J = 6,0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (metanol-d<sub>4</sub>) δ 166,1, 162,8, 111,1, 110,9, 105,6, 105,2, 104,9, 66,9, 55,6, 54,5, 23,5, 20,9, 13,7; LCMS (ESI) m/z 258,5 [(M-HCl)<sup>+</sup>, M = C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>•HCl]; Anal. (C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>) calc: C 53,16, H 6,18, N 4,77; encontrado: C 53,09, H 6,18, N 4,71.

## Síntesis de 2-(3,5-Diclorofenil)-3,5,5-trimetilmorfolin-2-ol [(±)-4p].

A una disolución agitada de 3,5-dicloropropiofenona (8m, 3,81 g, 0,0188 mol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (28 ml) se le añadió bromo (0,986 ml, 19,1 mmol) gota a gota. El bromo se consumió inmediatamente tras la adición de cada gota hasta el final de la adición, cuando tuvo un color pardo constante, indicativo del exceso de bromo. La reacción se inactivó de inmediato con NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso, se extrajo tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La capa orgánica se separó, se combinó y se concentró a presión reducida, sin secar para proporcionar un aceite amarillo. El aceite se disolvió en éter dietílico anhidro (50 ml) y se añadió 2-amino-2-metil-1-propanol (6,7 g, 0,075 mol). La mezcla de reacción se agitó durante una noche y se inactivó con NaHCO<sub>3</sub> saturado acuoso. La capa acuosa se extrajo tres veces con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, y las capas orgánicas se concentraron para proveer otro aceite amarillo. La purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice proporcionó 2,51 g (46%) del compuesto del título. La sal de hemi-fumarato se preparó disolviendo la base libre en metanol y añadiendo 1,0 g de ácido fumárico para formar el compuesto del título: mp 188-190°C; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,58- 7,57 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 6,67 (s, 0,5H), 4,09 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 3,53 (d, 1H, J = 12,0 Hz), 3,41-3,37 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,02 (d, 3H, 6,6 Hz); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 134,9, 133,6, 127,7, 125,2, 94,7, 67,2, 52,5, 50,1, 25,0, 21,6, 14,6; Anal. (C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>•0,25H<sub>2</sub>O) calc: C 51,08, H 5,57, N 3,97; encontrado: C 51,13, H 5,64, N 3,90.

## Síntesis de (2S,3S)-2-(Naftalen-1-ilo)-3,5,5-trimetilmorfolin-2-ol (4q).

El compuesto 4q se sintetizó por un procedimiento similar a aquel descrito para (2S,3S)-4a, empleando (R)-2-hidroxi-1-(naftalen-1-ilo)propan-1-ona (10h, 1,15 g, 0,058 mol), Proton sponge (1,5 g, 0,070 mol), anhídrido triflico (1,1 ml, 64 mmol) y 2-amino-2-metil-1-propanol (1,1 g, 0,012 mol) en CH<sub>3</sub>CN (45 ml). Después de la purificación, 1,35 g (86%) de la base libre 4q se aislaron y convirtieron a la sal de D-tartrato, que se recrystalizó a partir del sistema disolvente H<sub>2</sub>O-MeOH-Et<sub>2</sub>O: mp 115-116°C;  $[\alpha]_D^{20} -9,5^\circ$  (c 0,74, CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H NMR (metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,89 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,97- 7,89 (m, 3H), 7,54-7,50 (m, 3H), 4,33 (s, 1H), 3,70 (d, 1H, J = 12,2 Hz), 3,48 (q, 1H, J = 7,0 Hz), 1,77 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 0,96 (d, 3H, J = 6,6 Hz); <sup>13</sup>C NMR (metanol-d<sub>4</sub>) δ 136,5, 132,3, 131,9, 130,5, 130,2, 128,1, 127,4, 127,0, 126,1, 99,0, 75,1, 68,1, 67,3, 53,9, 24,8, 22,9, 15,8, 15,2; LCMS (ESI) m/z 272,3 [(M-tartrato)<sup>+</sup>, M = C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub>]; Anal. (C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub>•0,75H<sub>2</sub>O) calc: C 63,41, H 7,14, N 3,89; encontrado: C 63,63, H 7,44, N 3,70.

## Síntesis de (2S,3S)-2-(Naftalen-2-ilo)-3,5,5-trimetilmorfolin-2-ol (4r).

El compuesto 4r se sintetizó por un procedimiento similar a aquel descrito para (2S,3S)-4a, usando (R)-2-hidroxi-1-(naftalen-2-ilo)propan-1-ona (10i, 2,5 g, 0,013 mol), Proton sponge (3,24 g, 0,0151 mol), anhídrido triflico (2,4 ml, 137 mmol) y 2-amino-2-metil-1-propanol (2,4 g, 0,027 mol) en acetonitrilo (40 ml). Después de la purificación, se aislaron y convirtieron 2,2 g (65%) de la base libre 4r a la sal de hemi-D-tartrato: mp 179-180°C;  $[\alpha]_D^{20} -1,5^\circ$  (c 0,55, CH<sub>3</sub>OH); <sup>1</sup>H NMR (metanol-d<sub>4</sub>) δ 8,13-8,12 (m, 1H), 7,95-7,88 (m, 3H), 7,75-7,71 (m, 1H), 7,57-7,50 (m, 2H), 4,33 (s, 1H), 4,25 (d, 1H, J = 11,9 Hz), 3,66-3,57 (m, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,09 (d, 3H, J = 6,6 Hz); <sup>13</sup>C NMR (metanol-d<sub>4</sub>) δ 178,7, 139,9, 135,3, 134,6, 129,8, 129,33, 129,00, 128,0, 127,8, 127,4, 125,4, 97,4, 75,2, 67,7, 55,1, 24,5, 21,6, 14,6; LCMS (ESI) m/z 272,5 [(M - tartrato)<sup>+</sup>, M = C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub>]; Anal. (C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub>•0,5H<sub>2</sub>O) calc: C 65,88, H 6,98, N 4,04; encontrado: C 65,75, H 7,03, N 4,06.

## Síntesis de (2S,3S)-2-(3-Clorofenil)-3-etil-5,5-dimetilmorfolin-2-ol (4s).

El compuesto 4s se sintetizó por un procedimiento similar a aquel descrito para (2S,3S)-4a, usando (R)-1-(3-

clorofenil)-2-hidroxibutan-1-ona (10j, 1,13 g, 0,0568 mol), Proton sponge (1,43 g, 0,0667 mol), anhídrido triflico (1,0 g, 0,063 mol) y 2-amino-2-metil-1-propanol (1,09 g, 0,0122 mol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (13 ml). Después de la purificación, la base libre 4r se convirtió a 0,230 g de su sal de D-tartrato: mp 160-161°C;  $[\alpha]_D^{20} +5,6^\circ$  (c 0,8,  $\text{CH}_3\text{OH}$ );  $^1\text{H}$  NMR (metanol- $d_4$ )  $\delta$  7,49-7,46 (m, 1H), 7,41- 7,35 (m, 3H), 4,37-4,34 (m, 1H), 4,30-4,24 (m, 1H), 3,81-3,62 (m, 2H), 1,57 (s, 3H), 1,47-1,36 (m, 2H), 1,33 (s, 3H), 0,81-0,71 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (metanol- $d_4$ )  $\delta$  178,5, 145,2, 135,6, 131,2, 130,3, 128,2, 126,5, 97,1, 75,0, 67,8, 61,1, 55,0; LCMS (ESI) m/z 270,4 [(M - tartrato) $^+$ , M =  $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{ClNO}_5$ ]; Anal. ( $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{ClNO}_5 \cdot 0,25\text{H}_2\text{O}$ ) calc: C 55,01, H 6,78, N 4,01; encontrado: C 54,99, H 6,85, N 4,08.

Síntesis de (2S,3S)-2-(3-Clorofenil)-5,5-dimetil-3-propilo-morfolin-2-ol (4t).

El compuesto 4t se sintetizó por un procedimiento similar a aquel descrito para (2S,3S)-4a, usando (R)-1-(3-clorofenil)-2-hidroxipent-1-ona (10k, 1,5 g, 0,0704 mol), Proton sponge (1,8 g, 0,0840 mol), anhídrido triflico (1,29 g, 0,081 mol) y 2-amino-2-metil-1-propanol (1,42 g, 0,0159 mol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7 ml). Después de la purificación, se aislaron 790 mg (40%) de la base libre 4t y se convirtieron a la sal de hemi-D-tartrato, que tuvo 99%ee: mp 151-152°C,  $[\alpha]_D^{20} -10,1^\circ$  (c 0,77,  $\text{CH}_3\text{OH}$ );  $^1\text{H}$  NMR (metanol- $d_4$ )  $\delta$  7,50-7,47 (m, 1H), 7,43-7,36 (m, 3H), 4,38 (s, 1H), 4,32 (d, 1H, J = 10,0 Hz), 3,81- 3,66 (m, 1H), 1,58 (s, 3H), 1,49-1,38 (m, 2H), 1,35 (s, 3H), 1,34-1,27 (m, 1H), 1,02-0,92 (m, 1H), 0,77 (t, 3H, J = 7,0 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (metanol- $d_4$ )  $\delta$  176,1, 142,9, 133,3, 128,9, 128,0, 125,9, 124,2, 94,8, 72,7, 65,4, 57,0, 52,7, 29,9, 22,0, 19,3, 18,2, 12,1; Anal. ( $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{ClNO}_5$ ) calc: C 56,90, H 7,02, N 3,90; encontrado: C 56,46, H 7,01, N 3,79.

Síntesis de (2S,3S)-2-(3-Clorofenil)-3,4,5,5-tetrametilmorfolin-2-ol (4u).

Una muestra de (2S,3S)-2-(3-Clorofenil)-3,5,5-trimetilmorfolin-2-ol (4i, 107 mg, 0,42 mmol) en DMF (2,0 ml) se trató con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (174 mg, 1,26 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte durante 1,5 h, se añadió  $\text{CH}_3\text{I}$  (19,0  $\mu\text{l}$ , 0,3 mmol) al matraz de reacción y la mezcla de reacción se agitó a 70°C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C, se añadió agua seguida de extracción con éter (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron (agua, salmuera), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron hasta un aceite amarillo pálido. La purificación del residuo por cromatografía en columna proporcionó 72 mg (63%) de 4u en forma de un sólido blanco. El compuesto 4u se convirtió a la correspondiente sal de di-p-tolil-L-tartrato: mp 128-129°C;  $[\alpha]_D^{20} -50,0^\circ$  (c 0,83,  $\text{CH}_3\text{OH}$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,85 (d, 4H, J = 7,8 Hz), 7,50-7,40 (m, 4H), 7,32 (d, 4H, J = 7,8 Hz), 5,6 (s, 2H), 4,07 (d, 1H, J = 12,4 Hz), 3,50-3,40 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,36 (s, 6H), 1,40 (s, 3H), 1,21 (s, 3H), 0,90 (d, 3H, J = 6,2 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  168,2, 164,9, 143,9, 132,7, 129,9, 129,3 (d), 128,6, 126,67, 126,31, 125,3, 96,4, 72,2, 66,2, 60,4, 59,2, 33,3, 21,1, 15,9, 11,5; Anal. ( $\text{C}_{34}\text{H}_{38}\text{ClNO}_{10} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ) calc: C 59,00, H 6,12, N 2,02; encontrado: C 58,89, H 6,01, N 2,00.

Síntesis de (2S,3S)-2-(4-Clorofenil)-3,4,5,5-tetrametidromorfolin-2-ol (4v).

Una muestra de (4i) (144 mg, 0,563 mmol) en THF anhidro (1,9 ml) se trató con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (cuádruple, 311 mg, 2,25 mmol). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente en una atmósfera inerte durante 1 h, se añadió  $\text{CH}_3\text{I}$  (1,3 equiv., 46,0  $\mu\text{l}$ , 0,731 mmol) al matraz de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, se enfrió hasta 0°C y se añadió agua, seguida de extracción con éter (tres veces). Los extractos orgánicos combinados se lavaron (agua, salmuera), se secaron ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentraron hasta un aceite amarillo pálido. La purificación del residuo por cromatografía en columna sobre gel de sílice y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH- $\text{NH}_4\text{OH}$  (90:9:1) como el eluyente proporcionó 93,0 mg (61%) de un sólido blanco: mp = 75-78°C;  $[\alpha]_D^{20} +28,0^\circ$  (c 1,0,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR  $\delta$  7,58-7,53 (m, 2H), 7,34- 7,31 (m, 2H), 4,52-4,49 (br, 1H), 3,90 (d, 1H, J = 11,6 Hz), 3,32 (d, 1H, J = 11,6 Hz), 2,85 (q, 1H, J = 6,5 Hz), 2,20 (s, 3H), 1,19 (s, 3H), 1,07 (s, 3H), 0,76 (d, 3H, J = 6,5 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR  $\delta$  133,9, 128,59, 128,36, 128,05, 127,7, 97,5, 70,4, 59,3, 53,8, 32,3, 25,5, 14,4, 13,1; MS (ESI) m/z 270,4 [(M + H) $^+$  M =  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2$ ].

Una muestra de 4v (90 mg, 0,33 mmol) en éter (1,5 ml) se trató con una disolución de ácido fumárico (38 mg, 0,33 mmol) en MeOH (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió éter a la mezcla de reacción. La suspensión se sonicó, se centrifugó y se decantó para proporcionar un sedimento sólido; este procedimiento se repitió tres veces. La recristalización a partir de MeOH/éter proporcionó el producto del título en forma de un sólido blanco 101 mg (77%): mp = 167-169°C;  $[\alpha]_D^{22} +44,3^\circ$  (c 1,0, MeOH);  $^1\text{H}$  NMR (metanol- $d_4$ )  $\delta$  7,60 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,43 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,68 (s, 2H), 4,35 (d, 1H, J = 12,8 Hz), 3,64-3,54 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,14 (d, 3H, J = 6,5 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (metanol- $d_4$ )  $\delta$  171,4, 140,9, 136,3, 129,4, 98,1, 67,6, 63,4, 62,5, 34,3, 21,8, 20,8, 16,9, 12,3; MS (ESI) m/z 270,4 [(M - fumárico) $^+$ , M =  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{ClNO}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$ ]; Anal. ( $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{ClNO}_6 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ ) calc: C 54,75, H 6,38, N 3,55; encontrado: C 54,53, H 6,27, N 3,58.

Síntesis de 3,5,5-Trimetil-2-(piridin-3-ilo)morfolin-2-ol (5).

Una muestra de 1-(piridin-3-ilo)propan-1-ona (80, 685 mg, 5,00 mmol) se disolvió en  $\text{CCl}_4$  (20 ml). Se añadió bromo (0,26 ml, 5 mmol) al matraz de reacción, y la mezcla de reacción se sometió suavemente a reflujo durante 1 h. El disolvente decantó. El sólido rojo profundo en la parte inferior del matraz se lavó con éter, se secó, se suspendió en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (40 ml) y se trató con 2-amino-2-metil-1-propanol (0,89 g, 0,01 mol). La mezcla de reacción se agitó durante 8 h. El precipitado se eliminó por filtración y el filtrado se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con  $\text{NaHCO}_3$  acuoso, se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se concentró hasta un residuo oleoso rojo profundo. El residuo oleoso se purificó por

cromatografía en columna sobre gel de sílice y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH (20:1 a 5:1) con 1%  $\text{NH}_4\text{OH}$ ) para dar 56 mg de la base libre que se convirtió a 5-tartrato en forma de un sólido amarillo: mp 115-116°C;  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,85-8,83 (m, 1H), 8,54 (dd, 1H,  $J = 4,7, 1,7$  Hz), 7,91 (tt, 1H,  $J = 8,0, 2,0$  Hz), 7,31-7,25 (m, 1H), 3,85-3,82 (m, 1H), 3,42 (d, 1H,  $J = 11,2$  Hz), 3,21 (q, 1H,  $J = 6,5$  Hz), 1,40 (s, 3H), 1,10 (s, 3H), 0,81 (d, 3H,  $J = 6,5$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  149,4, 148,1, 137,2, 134,1, 122,8, 95,4, 69,4, 53,55, hasta (10:1) proporcionó 4 g (66%) del producto del título en forma de un sólido blanco:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,48 (s, 1H), 8,05 (d, 1H,  $J = 7,5$  Hz), 8,00-7,94 (m, 1H), 7,93-7,85 (m, 2H), 7,64-7,51 (m, 2H), 3,15 (q, 2H,  $J = 7,2$  Hz), 1,29 (t, 3H,  $J = 7,2$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  129,9, 128,8 (d), 128,2, 127,1, 124,3, 32,3, 8,8.  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}$ .

Síntesis de (Z)-terc-Butil(1-fenilprop-1-eniloxi)dimetilsilano (9b).

- 10 El compuesto 9b se sintetizó por un procedimiento similar a 9a, usando propiofenona comercialmente disponible (8b, 5,0 g, 0,037 mol), TBDMSOTf (9,4 ml, 41,0 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (8,3 ml) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml). Después de la purificación, se aislaron 7,32 g (79%) de 9b en forma de un aceite incoloro:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,50-7,40 (m, 2H), 7,35-7,22 (m, 3H), 5,23 (q, 1H,  $J = 6,9$  Hz), 1,77 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 1,03 (s, 9H), -0,04 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150,4, 140,0, 128,0, 127,4, 125,9, 105,9, 25,9, 18,5, 11,9, -3,9;  $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{OSi}$ .

- 15 Síntesis de (Z)-terc-Butil(1-(3-fluorofenil)prop-1-eniloxi)dimetilsilano (9c).

- El compuesto 9c se sintetizó por un procedimiento similar a aquel descrito para 9a, usando 3-fluoropropiofenona comercialmente disponible (8c, 5,0 g, 0,033 mol), TBDMSOTf (8,3 ml, 36,1 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (7,3 ml) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml). Después de la purificación, se aislaron 8,1 g (93%) de 9c en forma de un aceite incoloro:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38-7,10 (m, 2H), 7,00-6,87 (m, 1H), 5,26 (q, 1H,  $J = 6,9$  Hz), 1,75 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 1,00 (s, 9H), -0,02 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164,5, 161,2, 149,2, 142,4, 129,4, 121,4, 114,3, 114,0, 112,8, 112,5, 107,1, 105,9, 26,0, 18,5, 11,9, -3,9.  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{FOSi}$ .
- 20

Síntesis de (Z)-terc-Butil(1-(3-bromofenil)prop-1-eniloxi)dimetilsilano (9d).

- El compuesto 9d se sintetizó por un procedimiento similar a aquel descrito para 9a, usando 3-bromopropiofenona comercialmente disponible (8d, 1,0 g, 0,0047 mol), TBDMSOTf (1,4 ml, 5,1 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (1,1 ml) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml). Después del tratamiento, se aislaron 1,15 g (75%) de 9d bruto en forma de un aceite incoloro con una relación Z-E de 94,6:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,64-7,58 (m, 1H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,17 (t, 1H,  $J = 8,04$  Hz), 5,25 (q, 1H,  $J = 6,9$  Hz), 1,75 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 1,02 (s, 9H), -0,03 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148,8, 141,9, 130,2, 129,5, 128,7, 124,1, 122,1, 25,8, 18,3, 11,8, -4,0.  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{BrOSi}$ .
- 25

Síntesis de (Z)-terc-Butil(1-(m-tolilo)prop-1-eniloxi)dimetilsilano (9e).

- El compuesto 9e se sintetizó por un procedimiento similar a aquel descrito para 9a, usando 3-metilpropiofenona comercialmente disponible (8e, 5,0 g, 0,033 mol), TBDMSOTf (8,5 ml, 36,1 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (7,5 ml) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml). Después de la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, se aislaron 7,45 g (84%) de 9e como un aceite incoloro:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,31-7,24 (m, 2H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 1H), 5,22 (q, 1H,  $J = 6,9$  Hz), 2,37 (s, 3H), 1,76 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 1,03 (s, 9H), -0,03 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150,7, 140,1, 137,7, 128,4, 127,9, 126,8, 123,2, 105,9, 26,3, 21,8, 18,7, 12,1, -3,6.  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{OSi}$ .
- 30
- 35

Síntesis de (Z)-terc-Butil(1-(3-metoxifenil)prop-1-eniloxi)dimetilsilano (9f).

- El compuesto 9f se sintetizó por un procedimiento similar a aquel descrito para 9a, usando 3-metoxipropiofenona (8f, 6,00 g, 0,0366 mol), TBDMSOTf (9,2 ml, 40,2 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (8,1 ml) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (60 ml). Después de la purificación sobre aluminio, se aislaron 8,14 g (80%) de 9f en forma de un aceite incoloro:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,24-7,16 (m, 1H), 7,07-6,98 (m, 2H), 6,84-6,76 (m, 1H), 5,23 (q, 1H,  $J = 6,9$  Hz), 3,81 (s, 3H), 1,75 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 1,01 (s, 9H), -0,01 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159,4, 150,1, 141,5, 129,0, 118,4, 113,3, 111,2, 106,1, 55,3, 26,0, 18,5, 11,9, -3,9.  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$ .
- 40

Síntesis de (Z)-terc-Butil(1-(3-nitrofenil)prop-1-eniloxi)dimetilsilano (9g).

- El compuesto 9g se sintetizó por un procedimiento similar a aquel descrito para 9a, usando 3-nitropropiofenona comercialmente disponible (8g, 5,0 g, 0,028 mol), TBDMSOTf (7,1 ml, 30,7 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (6,2 ml) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 ml). Después de la purificación en alúmina, se aislaron 8,0 g (98%) de 9g en forma de un aceite incoloro:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,34-8,30 (m, 1H), 8,12-8,06 (m, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,52-7,42 (m, 1H), 5,40 (q, 1H,  $J = 6,9$  Hz), 1,78 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 1,02 (s, 9H), -0,02 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148,8, 141,6, 131,3, 129,0, 122,1, 120,5, 108,6, 106,8, 25,9, 18,4, 12,0, -3,8.  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Si}$ .
- 45

- 50 Síntesis de (Z)-terc-Butildimetil-(1-naftalen-1-il)prop-1-eniloxi)silano (9q).

El compuesto 9q se sintetizó por un procedimiento similar a aquel descrito para 9a, usando 1-naftalen-1-ilopropan-1-ona (8h, 3,5 g, 0,019 mol), TBDMSOTf (4,8 ml, 0,021 mol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (4,3 ml) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (26 ml). Después de la purificación, se aislaron 4,58 g (81%) del producto del título en forma de un aceite incoloro:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,27-8,24 (m, 1H), 7,83-7,75 (m, 2H), 7,48-7,38 (m, 4H), 5,04 (q, 1H,  $J = 6,0$  Hz), 1,83 (d, 3H,  $J = 6,0$  Hz), 0,87 (s, 9H), -

0,29 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150,0, 138,3, 133,6, 131,6, 128,1, 128,0, 126,8, 126,2, 125,7, 125,1, 108,4, 26,3, 25,7, 18,2, -4,6.  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{OSi}$ .

Síntesis de (Z)-terc-butildimetil-(1-(naftalen-2-il)prop-1-eniloxi)silano (9r).

- 5 El compuesto 9r se sintetizó por un procedimiento similar a aquel descrito para 9a, usando 1-naftalen-2-ilpropan-1-ona (8i, 4,0 g, 0,0217 mol, TBDMSOTf (5,5 ml, 23,9 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (4,9 ml) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (26 ml). Después de la purificación, se aislaron 4,7 g (73%) del producto del título en forma de un aceite incoloro:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,86-7,74 (m, 1H), 7,86-7,74 (m, 3H), 7,59 (dd, 1H,  $J = 8,6, 1,7$  Hz), 7,51-7,41 (m, 2H), 5,38 (q, 1H,  $J = 6,9$  Hz), 1,81 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz), 1,04 (s, 9H), 0,02 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150,5, 137,5, 133,5, 133,2, 128,5, 127,9, 127,8, 126,4, 126,0, 107,0, 105,9, 26,3, 26,1, 18,8, -3,6.  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{OSi}$ .

- 10 Síntesis de (Z)-terc-Butil(1-(3-clorofenil)but-1-eniloxi)dimetilsilano (9s).

- 15 El compuesto 9s se sintetizó por un procedimiento similar a aquel descrito para 9a, usando 3-clorobutirofenona (8j, 3,1 g, 0,0169 mol), TBDMSOTf (4,3 ml, 18,6 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (3,8 ml) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 ml). Después de la purificación, se aislaron 3,7 g (74%) del producto del título en forma de un aceite incoloro:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,48-7,44 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,31-7,29 (m, 2H), 5,16 (t, 1H,  $J = 7,1$  Hz), 2,30-2,19 (m, 2H), 1,09-1,03 (m, 3H), 1,01 (s, 9H), -0,04 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147,5, 141,7, 133,9, 129,2, 127,3, 125,9, 123,8, 114,9, 25,8, 19,5, 14,1, 0,0, -4,1.  $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{ClOSi}$ .

Síntesis de (Z)-terc-Butil(1-(3-clorofenil)pent-1-eniloxi)dimetilsilano (9t).

- 20 El compuesto 9t se sintetizó por un procedimiento similar a aquel descrito para 9a, usando 3-cloropentafenona (8k, 2,7 g, 0,014 mol), TBDMSOTf (3,5 ml, 15 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (3,1 ml) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 ml). Después de la purificación, se aislaron 4,18 g (96%) del producto del título en forma de un aceite incoloro:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,47-7,44 (m, 1H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 5,18 (t, 1H,  $J = 7,2$  Hz), 2,20 (q, 2H,  $J = 7,5$  Hz), 1,54-1,38 (m, 2H), 1,02 (s, 9H), 1,00-0,90 (m, 3H), -0,05 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148,0, 141,8, 133,9, 129,2, 127,6, 125,9, 123,9, 113,0, 28,3, 25,8, 22,8, 14,0, 0,0, -4,01.  $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{ClOSi}$ .

Síntesis de (S)-1-(3-Clorofenil)-2-hidroxiopropan-1-ona [(5)-10a].

- 25 El compuesto (5)-10a se sintetizó por un procedimiento similar a aquel descrito para (R)-10a, usando (Z)-terc-butil(1-(3-clorofenil)prop-1-eniloxi)dimetilsilano (9a, 8,8 g, 0,031 mol), AD-mix- $\alpha$  (43,5 g) y  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$  (3a, 3 g, 0,032 mol) en alcohol terc-butílico-agua (120 ml:120 ml). La mezcla de reacción se inactivó con sulfito de sodio (31,1 g). Después de la purificación, se aislaron 4,51 g (78%) de (5)-10a. Los datos de caracterización son similares a aquellos datos descritos en Fang, Q. K.; Han, Z.; Grover, P.; Kessler, D.; Senanayake, C. H.; Wald, S. A., Tetrahedron: Asymmetry 2000, 11, 3659-3663.

- 30 Síntesis de (R)-1-Fenil-2-hidroxiopropan-1-ona (10b).

- 35 El compuesto 10b se sintetizó por un procedimiento similar a aquel descrito para (K)-10a, usando (Z)-terc-butil(1-fenprop-1-eniloxi)dimetilsilano (9b, 7,2 g, 0,029 mol), AD-mezcla- $\beta$  (40,7 g) y  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$  (2,8 g, 0,0294 mol) en alcohol terc-butílico-agua (110 ml:110 ml). La reacción se inactivó con sulfito de sodio (29,1 g). Después de la purificación, se aislaron 2,49 g (80%) del producto del título:  $[\alpha]_D^{20} +84,9^\circ$  (c 1,6,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,96-7,90 (m, 2H), 7,66-7,58 (m, 1H), 7,54-7,47 (m, 2H), 5,23-5,12 (m, 1H), 3,84 (d, 1H,  $J = 6,3$  Hz), 1,45 (d, 3H,  $J = 7,05$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  202,4, 134,0, 133,4, 128,9, 128,7, 69,3, 22,3.  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}_2$ .

Síntesis de (R)-1-(3-Fluorofenil)-2-hidroxiopropan-1-ona (10c).

- 40 El compuesto 10c se sintetizó por un procedimiento similar a aquel descrito para (R)-10a, usando (Z)-terc-butil(1-(3-fluorofenil)prop-1-eniloxi)dimetilsilano, (9c, 8,0 g, 0,030 mol), AD-mix- $\beta$  (42,1 g) y  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$  (2,90 g, 0,0301 mol) en alcohol terc-butílico-agua (120 ml:120 ml). La reacción se inactivó con sulfito de sodio (30,1 g). Después de la purificación, se aislaron 4,4 g (87%) del producto deseado 10c:  $[\alpha]_D^{20} +58,1^\circ$  (c 3,2,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,74-7,59 (m, 2H), 7,54-7,45 (m, 1H), 7,37-7,28 (m, 1H), 5,19-5,07 (m, 1H), 1,76 (d, 1H,  $J = 6,3$  Hz), 1,46 (d, 3H,  $J = 6,9$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  201,6, 164,9, 131,0, (d), 124,7, 121,3 (d), 115,8 (d), 69,9, 22,4.  $\text{C}_9\text{H}_9\text{FO}_2$ .

- 45 Síntesis de (R)-1-(3-Bromofenil)-2-hidroxiopropan-1-ona (10d).

- 50 El compuesto 10d se sintetizó por un procedimiento similar a aquel descrito para (R)-10a, usando (Z)-terc-butil(1-(3-bromofenil)prop-1-eniloxi)dimetilsilano, (9d, 1,15 g, 0,0035 mol), AD-mix- $\beta$  (4,9 g) y  $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{NH}_2$  (334 mg, 3,5 mmol) en alcohol terc-butílico (17,5 ml:17,5 ml). La reacción se inactivó con sulfito de sodio (3,5 g). Después de la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, se aislaron 0,700 g (88%) del producto deseado:  $[\alpha]_D^{20} +61,1^\circ$  (c 1,3,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,09-8,04 (m, 1H), 7,87-7,81 (m, 1H), 7,78-7,72 (m, 1H), 7,39 (t, 1H, 8,0 Hz), 5,18-5,05 (m, 1H), 3,66 (d, 1H,  $J = 6,4$  Hz), 1,45 (d, 3H,  $J = 7,2$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  201,2, 136,8, 135,2, 131,6, 130,4, 127,1, 123,3, 69,5, 22,1.  $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrO}_2$ .

## Síntesis de (R)-1-(m-Tolil)-2-hidroxiopropan-1-ona (10e).

El compuesto 10e se sintetizó por un procedimiento similar a aquel descrito para (R)-10a, usando (Z)-terc-butil(1-(3-metilfenil)prop-1-eniloxi)dimetilsilano, (9e, 7,4 g, 0,028 mol), AD-mix-β (39,5 g) y CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (2,73 g, 0,029 mol) en alcohol terc-butílico-agua (110 ml: 110 ml). La reacción se inactivó con sulfito de sodio (28,3 g). Después de la purificación, se aislaron 4,2 g (85%) del 10e deseado: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +83,9° (c 2,0, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,78-7,67 (m, 2H), 7,46-7,33 (m, 2H), 5,20-5,09 (m, 1H), 3,86 (d, 1H, J = 6,3 Hz), 2,42 (s, 3H), 1,44 (d, 3H, J = 7,0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 202,6, 138,8, 134,8, 133,5, 129,1, 128,7, 125,9, 69,4, 22,3, 21,4. C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>.

## Síntesis de (R)-1-(3-Metoxifenil)-2-hidroxiopropan-1-ona (10f).

El compuesto 10f se sintetizó por un procedimiento similar a aquel descrito para (R)-10a, usando (Z)-terc-butil(1-(3-metoxifenil)prop-1-eniloxi)dimetilsilano, (9f, 8,1 g, 0,029 mol), AD-mezcla-β (40,7 g) y CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (2,8 g, 0,0294 mol) en alcohol terc-butílico-agua (110 ml:110 ml). La reacción se inactivó con sulfito de sodio (29,1 g). Después de la purificación, se aislaron 4,2 g (80%) de 10f deseado: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +71,1° (c 1,1, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,51-7,45 (m, 2H), 7,44-7,37 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 1H), 5,19-5,09 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,76 (d, 1H, J = 6,5 Hz), 1,45 (d, 3H, J = 7,1 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 202,3, 160,0, 134,7, 129,9, 121,1, 120,3, 113,1, 69,4, 55,5, 22,4. C<sub>10</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>.

## Síntesis de (R)-1-(3-Nitrofenil)-2-hidroxiopropan-1-ona (10g).

El compuesto 10g se sintetizó por un procedimiento similar a aquel descrito para (R)-10a, usando (Z)-terc-butil(1-(3-nitrofenil)prop-1-eniloxi)dimetilsilano, (9 g, 8,0 g, 0,027 mol), AD-mix-β (38 g) y CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (2,64 g, 0,0277 mol) en alcohol terc-butílico-agua (110 ml:110 ml). La reacción se inactivó con sulfito de sodio (27,4 g). Después de la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, se aislaron 4,0 g (75%) del producto deseado: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +63,8° (c 1,3, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,80-8,74 (m, 1H), 8,52-8,44 (m, 1H), 8,31-8,24 (m, 1H), 7,83-7,68 (m, 1H), 5,27-5,13 (m, 1H), 3,59 (d, 1H, J = 6,5 Hz), 1,49 (d, 3H, J = 7,08 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 200,4, 148,6, 134,9, 134,1, 130,2, 128,1, 121,6, 69,8, 21,9; C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>.

## Síntesis de (R)-2-Hidroxi-1-(naftalen-1-il)propan-1-ona (10h).

El compuesto 10h se sintetizó por un procedimiento similar a aquel descrito para (R)-10a, usando (Z)-terc-butil(1-(naftalen-1-ilo)prop-1-eniloxi)dimetilsilano, (9h, 4,58 g, 0,015 mol), AD-mix-β (21,4 g) y CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (1,5 g, 0,0158 mol) en alcohol terc-butílico-agua (60 ml:60 ml). La reacción se inactivó con sulfito de sodio (15,3 g). Después de la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, se aislaron 1,15 g (38%) del producto del título más 2,1 g de olefina de partida que se recuperaron, elevando el rendimiento efectivo a 70%: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +140,2° (c 3,2, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,51-8,46 (m, 1H), 8,04 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,93-7,87 (m, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,66-7,48 (m, 3H), 5,30-5,17 (m, 1H), 3,96 (d, 1H, J = 5,8 Hz), 1,36 (d, 3H, J = 7,1 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 205,7, 134,1, 133,5, 132,5, 130,7, 128,7, 128,4, 127,7, 126,9, 125,5, 124,4, 71,2, 21,3; LCMS (ESI) m/z 201,2 [(M + H)<sup>+</sup>, M = C<sup>13</sup>H<sup>12</sup>O<sup>2</sup>].

## Síntesis de (R)-2-Hidroxi-1-(naftalen-2-il)propan-1-ona (10i).

El compuesto 10i se sintetizó por un procedimiento similar a aquel descrito para (R)-10a, usando (Z)-terc-butil(1-(naftalen-2-il)prop-1-eniloxi)dimetilsilano, (9i, 4,7 g, 0,016 mol), AD-mix-β (22,0 g) y CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (1,55 g, 0,016 mol) en alcohol terc-butílico-agua (60 ml:60 ml). La reacción se inactivó con sulfito de sodio (15,7 g). Después de la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, se aislaron 2,5 g (80%) del producto deseado: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +115° (c 0,7, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,44 (s, 1H), 8,01-7,86-8,00 (m, 4H), 7,69-7,54 (m, 2H), 5,37-5,27 (m, 1H), 3,86 (d, 1H, J = 6,5 Hz), 1,52 (d, 3H, J = 7,0 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 202,3, 136,0, 132,4, 130,7, 130,5, 129,7, 129,0, 128,8, 127,9, 127,1, 124,0, 69,4, 22,5. C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>.

## Síntesis de (R)-1-(3-Clorofenil)-2-hidroxibutan-1-ona (10j).

El compuesto 10j se sintetizó por un procedimiento similar a aquel descrito para (R)-10a, usando (Z)-terc-butil(1-(3-clorofenil)but-1-eniloxi)dimetilsilano (9j, 3,7 g, 0,013 mol), AD-mix-β (17,5 g) y CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (1,2 g, 0,0126 mol) en alcohol terc-butílico-agua (45 ml:45 ml). La reacción se inactivó con sulfito de sodio (12,5 g). Después de la purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice, se aislaron 2,2 g (79%) del producto del título: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +31,4° (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,91-7,88 (m, 1H), 7,81-7,75 (m, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,45 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 5,06-4,98 (m, 1H), 3,60 (d, 1H, J = 6,5 Hz), 2,04-1,87 (m, 1H), 1,70-1,51 (m, 1H), 0,94 (t, 3H, J = 7,4 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 201,4, 135,8, 135,7, 134,2, 130,6, 128,9, 126,9, 74,5, 29,1, 9,2. C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>2</sub>.

## Síntesis de (R)-1-(3-Clorofenil)-2-hidroxipentan-1-ona (10k).

El compuesto 10k se sintetizó por un procedimiento similar a aquel descrito para (R)-10a, usando (Z)-terc-butil(1-(3-clorofenil)pent-1-eniloxi)dimetilsilano (9k, 4,1 g, 0,013 mol), AD-mix-β (18,5 g) y CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (1,3 g, 0,014 mol) en alcohol terc-butílico-agua (50 ml:50 ml). La reacción se inactivó con sulfito de sodio (13,2 g). Después de la purificación, se aislaron 2,4 g (77%) del producto deseado: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +33,3° (c 1,1, CHCl<sub>3</sub>); <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,91-7,87 (m, 1H), 7,80-7,75 (m, 1H), 7,63-7,17 (m, 1H), 7,45 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 5,08-5,00 (m, 1H), 3,58 (d, 1H, J = 6,5 Hz), 1,89-1,75 (m, 1H), 1,61-1,35 (m, 3H), 0,93 (t, 3H, J = 7,2 Hz); <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 201,1, 135,4, 133,8, 130,2, 128,6, 126,5, 73,2, 37,8, 18,2, 13,8. C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>ClO<sub>2</sub>.

Síntesis de (2R)-2-[(trifluorometil)sulfonilo]oxipropionato de metilo (14).

5 Siguiendo un procedimiento descrito en Damaj, M. I.; Fei-Yin, M.; Dukat, M.; Glassco, W.; Glennon, R. A.; Martin, B. R., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1998, 284, 1058-1065 con modificación, una disolución de metil-(R)-lactato (13) (5,20 g, 0,05 mol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (200 ml, 0,25 M) se enfrió hasta  $0^\circ\text{C}$  y se trató con anhídrido trifluorometanosulfónico (8,8 ml, 52,5 mmol) y 2,6-lutidina (6,10 ml, 52,5 mmol) en atmósfera de  $\text{N}_2$ . Después de agitar durante 20 min a  $0^\circ\text{C}$ , la mezcla de reacción se concentró hasta un residuo oleoso rosado. La cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como el eluyente, proporcionó 9,15 g (77%) de 14 en forma de un aceite rosado ligero con datos de caracterización como se describió previamente:<sup>31</sup>  $[\alpha]_D^{25} +40,5^\circ$  (c 1,0,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,27 (q, 1H, 6,9 Hz), 3,85 (s, 3H), 1,71 (d, 3H, J = 6,9 Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167,8, 79,9, 53,3, 18,0; LCMS (ESI) m/z 240,1 [(M + 4H)<sup>+</sup>, M =  $\text{C}_5\text{H}_7\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$ ].

Síntesis de (5S)-3,5,5-Trimetilmorfolin-2-ona (15).

15 Una disolución de triflato 14 (5,00 g, 0,021 mol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (80 ml) bajo atmósfera de  $\text{N}_2$ , se enfrió hasta  $-40^\circ\text{C}$  y se trató con una disolución de 2-amino-2-metil-1-propanol (2,5 veces, 4,68 g, 0,0525 mol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (10 ml). Después de agitar durante 2 h a  $-40^\circ\text{C}$ , la mezcla de reacción se calentó lentamente hasta  $0^\circ\text{C}$ , luego hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se trató con disolución saturada acuosa de  $\text{NaHCO}_3$  (100 ml). La fase orgánica se lavó (agua, salmuera), se separó y se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (dos veces). La capa orgánica se separó, se lavó (agua, salmuera) y se secó ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ). Los extractos orgánicos se combinaron y concentraron para dar un aceite amarillo. La cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando hexanos-EtOAc (1:2) a EtOAc, proporcionó 1,88 g (63%) de 15 en forma de un aceite amarillo ligero:  $[\alpha]_D^{23} -75^\circ$  (c 1,0,  $\text{CHCl}_3$ );  $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,11 (s, 2H), 3,71 (q, 1H, J = 6,8), 1,39 (d, 3H, J = 6,8 Hz), 1,26 (s, 3H), 1,18 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  229,2, 77,6, 49,5, 49,3, 27,2, 24,2, 18,4; LCMS (APCI) m/z 144,3 [(M + H)<sup>+</sup>, M =  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_2$ ]; Anal. ( $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_2$ ) calc: C 58,72, H 9,15, N 9,78; encontrado: C 58,60, H 9,35, N 9,79. Nota: Los datos de  $^1\text{H}$  NMR son similares a los datos descritos en la bibliografía para el compuesto racémico (Koch, T. H.; Olesen, J. A.; DeNiro, J., J. Am. Chem. Soc. 1975, 97, (25), 7285-7288).

25 Ejemplo 2. Estudios biológicos a) Estudios *in vitro*

Líneas y cultivos celulares: Las células de riñón embrionario humano (HEK-293) que expresan DAT, NET o SERT humano se mantuvieron como se describió previamente en Eshleman, A. J.; Carmolli, M.; Cumbay, M.; Martens, C. R.; Neve, K. A.; Janowsky, A., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1999, 289, (2), 877-885. Se utilizaron varias líneas celulares humanas que expresan natural o heterológamente subtipos específicos, funcionales, humanos de nAChR. Las células de la línea TE671/RD expresan naturalmente nAChR de tipo muscular ( $\alpha 1\beta 1\gamma\delta$  o  $\alpha 1^*\text{-nAChR}$ ), y las células de neuroblastoma SH-SY5Y expresan naturalmente  $\alpha 3\beta 4^*\text{-nAChR}$  autónomos (que contienen subunidades  $\alpha 3$ ,  $\beta 4$ , probablemente  $\alpha 5$  y algunas veces  $\beta 2$ ). Se han modificado genéticamente diferentes clones de líneas de células epiteliales SH-EP1 para expresar heterológamente o bien  $\alpha 4\beta 2\text{-nAChR}$ , que se cree es el nAChR de unión a la nicotina de gran afinidad más abundante en cerebro mamífero, o  $\alpha 4\beta 4\text{-nAChR}$ , otro subtipo de nAChR posible de cerebro (células SH-EPI-hq4 $\beta 2$  o  $\alpha 4\beta 4$ , respectivamente). Estas células se mantuvieron como cultivos de número de pasaje bajo (1-26 de nuestros stocks congelados) para garantizar la expresión estable de nAChR nativos o heterológamente expresados como se describió previamente (véase Lukas, R. J.; Fryer, J. D.; Eaton, J. B.; L., G. C., Some methods for studies of nicotinic acetylcholine receptor pharmacology, in Nicotinic receptors and the Nervous System, Levine, E. D., Ed. CRC Press: Boca Raton, 2002; pág 3-27, que se incorpora a la presente memoria por referencia en su totalidad). Las células se pasaron una vez por semana dividiendo cultivos confluentes 1/300 (TE671/RD), 1/5 (SH-SY5Y) o 1/20 (SH-EP1 transfectado) en medio enriquecido con suero para mantener el crecimiento de la fase logarítmica.

45 Ensayos del transportador: Se evaluó la capacidad de los análogos de (2S,3S)-4a, 4b-4v y los compuestos comparativos 5 y 6 de inhibir la captación de [ $^3\text{H}$ ]dopamina ([ $^3\text{H}$ ]DA), [ $^3\text{H}$ ] serotonina ([ $^3\text{H}$ ]5HT) y [ $^3\text{H}$ ]norepinefrina ([ $^3\text{H}$ ]NE) en células HEK293 que expresan establemente los transportadores de DA humanos [(h)DAT], transportadores 5HT [(h)SERT] o transportadores NE [h(NET)] usando métodos similares a aquellos previamente descritos. Véanse, por ejemplo, Damaj, M. I.; Carroll, F. I.; Eaton, J. B.; Navarro, H. A.; Blough, B. E.; Mirza, S.; Lukas, R. J.; Martin, B. R., Mol. Pharmacol. 2004, 66, (3), 675-682 and Eshleman, A. J.; Carmolli, M.; Cumbay, M.; Martens, C. R.; Neve, K. A.; Janowsky, A., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1999, 289, (2), 877-885, ambos incorporados a la presente memoria por referencia en su totalidad. Los resultados se exponen en la Tabla 4.

55 El compuesto 2 (bupropión) inhibe la recaptación de dopamina ( $\text{CI}_{50}$  = 660 nM), que aumentaría los niveles sinápticos de dopamina, y presume una adicción. El compuesto (2S,3S)-4a ( $\text{CI}_{50}$  = 630 nM), pero no (2R,3R)-4a ( $\text{CI}_{50}$  >10  $\mu\text{M}$ ), es tan eficaz como 2 en inhibir la inhibición de la captación de DA. El compuesto 2 también inhibe la recaptación de norepinefrina ( $\text{CI}_{50}$  = 1850 nM), lo que aumenta los niveles sinápticos de norepinefrina. Cabe destacar que (2S,3S)-4a ( $\text{CI}_{50}$  = 241 nM), pero no (2R,3R)-4a ( $\text{CI}_{50}$  = 9900 nM), es 7,7 veces más potente que 2 en inhibir la captación de NE. Ni 2 ni sus hidroximetabolitos son activos ( $\text{CI}_{50}$  > 10  $\mu\text{M}$ ) como inhibidores de captación de serotonina (5HT).

Entre los nuevos análogos de hidroxibupropión ensayados, la cadena extendida de propilo 4t y el derivado de ( $\pm$ )-3',4'-diclorofenilo ( $\pm$ )-4n de (2S,3S)-4a con valores  $\text{CI}_{50}$  de 30 y 70 nM, respectivamente, la cadena extendida de etilo

4s ( $Cl_{50} = 204$  nM), el análogo de 4-clorofenilo 4i ( $Cl_{50} = 285$  nM), y el derivado de 2-naftilo 4r ( $Cl_{50} = 453$  nM) tienen potencia mayor que (2S,3S)-4a ( $Cl_{50} = 630$  nM) como inhibidores de captación de DA.

En términos de actividad para la inhibición de la captación de NE, las formas de cadena extendida de etilo y propilo, 4s y 4t (valores  $Cl_{50}$  de 43 nM y 31 nM, respectivamente), el derivado de (±)-3',4'-diclorofenilo (±)-4n ( $Cl_{50} = 114$  nM) y el análogo de 3',5'-difluoro 4o ( $Cl_{50} = 151$  nM) son más potentes que (2S,3S)-4a ( $Cl_{50} = 241$  nM).

Los únicos análogos que tuvieron valores  $Cl_{50}$  submicromolares para la inhibición de la captación de 5HT fueron el análogo de (±)-3',4'-diclorofenilo (±)-4n ( $Cl_{50} = 360$  nM) y el análogo de 2-naftilo 4r ( $Cl_{50} = 334$  nM). (2S,3S)-4a, (2R,3R)-4a y 16 de los análogos fueron inactivos en SERT. El resto de los análogos tuvieron valores  $Cl_{50}$  mayores que 1560 nM.

El compuesto 2 tiene ~3 veces de selectividad para inhibición en DA que la captación de NE y es inactivo en la inhibición de captación de 5HT. Ni (2R,3R)-4a ni (2S,3S)-4a demuestran actividad en la captación de 5HT. La deficiente actividad del compuesto (2R,3R)-4a en general impide comentarios sobre su selectividad del transportador. Por otra parte, (2S,3S)-4a tiene la inhibición de DA/NE opuesta de selectividad de captación en relación con 2, exhibiendo ~3 de selectividad para inhibición de captación de NE frente a DA. Solamente el análogo de 2-naftilo 4r demuestra selectividad para SERT ( $Cl_{50} = 334$  nM) en comparación con 453 y 1570 nM para inhibición de captación DA y NE. Los análogos de 4b-4g, 4l-4m, 4o-4q, 4s y 4u-4v comparten con (2S,3S)-4a la selectividad para la inhibición de captación de NE en comparación con DA, donde la selectividad para la inhibición de captación de NE frente a DA es la más alta para el análogo de 3'-metoxifenilo 4f, el análogo extendido de etilo 4s y el análogo de N-metil-4'-corofenilo 4v (5 veces cada uno), el análogo de 3',5'-difluoro 4o y el análogo de N-metilo 4u (7-8 veces) y el análogo de 3'-nitrofenilo 4g (10 veces) y el análogo de naftilo 4q (24 veces). No obstante, en relación con (2S,3S)-4a, solamente 4s y 4o tienen una combinación de potencia superior en la captación de NE y selectividad para la inhibición de la captación de NE frente a DA. El análogo de cadena extendida de propilo, 4t tiene una potencia muy superior a (2S,3S)- o (2R,3R)-4a en cada una de las dianas del transportador de monoamina, pero es esencialmente equipotente para la inhibición de la captación de NE y DA ( $Cl_{50} = 31$  y 30 nM). Los únicos análogos ensayados con selectividad para la inhibición de la captación de DA frente a NE [descontando la pequeña preferencia para la inhibición de DA frente a NE y la inhibición de 5HT que se muestra mediante el análogo de (±)-3',4'-diclorofenilo (±)-4n] son el análogo de 4'-clorofenilo 4i o los análogos de 4'-metilfenilo 4j y el análogo de 2-naftilo (4r) (3-5 veces). No obstante, en contraste con 4r, el análogo de 1-naftilo estructuralmente relacionado (4q) tiene 24 veces de selectividad para la inhibición de la captación de NE frente a DA. Por lo tanto, la extensión del alquilo, así como también la sustitución de fenilo puede impactar en la potencia y la selectividad inhibidora de los análogos de hidroxibupropión para los transportadores de monoamina.

Ensayos funcionales de nAChR: El compuesto (2S,3S)-4a y los análogos de 4b-4v, y 5 y 6 también se evaluaron por su capacidad de antagonizar respuestas funcionales de  $\alpha 3\beta 4^{*}$ ,  $\alpha 4\beta 2^{-}$ ,  $\alpha 4\beta 4^{-}$  y  $\alpha 1^{*}$ -nAChR usando métodos previamente descritos (véase Damaj, M. I.; Carroll, F. I.; Eaton, J. B.; Navarro, H. A.; Blough, B. E.; Mirza, S.; Lukas, R. J.; Martin, B. R., Mol. Pharmacol. 2004, 66, (3), 675-682), modificados como se describe a continuación. Los efectos de los análogos de hidroxibupropión 4b-4v y, 5 y 6 en función de diversos subtipos de nAChR humanos expresados natural o heterológamente por líneas celulares humanas se evaluaron utilizando ensayos de flujo de  $^{86}\text{Rb}^{+}$  específicos solamente para la función de nAChR en las células utilizadas.

Las células se cosecharon en confluencia a partir de placas de 100 mm por tripsinización leve (Irvine Scientific, Santa Ana, CA) y trituración o (para células SH-SY5Y) por trituración sola antes de ser suspendidas en medio completo y sembradas uniformemente a una densidad de 1,25-2 placas de 100 mm confluentes por placa de 24 pocillos (Falcon; ~100-125  $\mu\text{g}$  de proteína celular total por pocillo en un volumen de 500  $\mu\text{l}$ ). Después de que las células se habían adherido (en general una noche, pero no antes de 4 h más tarde), el medio se eliminó y se reemplazó con 250  $\mu\text{l}$  por pocillo de medio completo enriquecido con ~350,000 cpm de  $^{86}\text{Rb}^{+}$  (PerkinElmer Life and Analytical Sciences, Boston, MA) y se contaron a 40% de eficiencia usando un contador Cerenkov (analizador de centelleos líquidos TriCarb 1900, 59% de eficiencia; PerkinElmer Life Sciences).

Después de por lo menos 4 h y por lo general durante una noche, se midió el flujo de  $^{86}\text{Rb}^{+}$  usando la técnica "flip-plate" (placa invertida). Véase Lukas, R. J.; Fryer, J. D.; Eaton, J. B.; L., G. C., Some methods for studies of nicotinic acetylcholine receptor pharmacology, in Nicotinic receptors and the Nervous System, Levine, E. D., Ed. CRC Press: Boca Raton, 2002; pág 3-27, que se incorpora a la presente memoria por referencia en su totalidad). En síntesis, después de la aspiración del volumen de medio de carga de  $^{86}\text{Rb}^{+}$  de cada pocillo de la "placa celular," cada pocillo que contenía células se aclaró 3 veces con 2 ml de tampón de flujo  $^{86}\text{Rb}^{+}$  nuevo (NaCl 130 mM, KCl 5,4 mM,  $\text{CaCl}_2$  2 mM, glucosa 5 mM, HEPES 50 mM, pH 7,4) para eliminar el  $^{86}\text{Rb}^{+}$  extracelular. Después de la eliminación del tampón de enjuague residual por aspiración, se usó nuevamente la técnica de flip-plate para introducir simultáneamente 1,5 ml de tampón de flujo nuevo que contenía los fármacos de elección en las concentraciones finales indicadas de una "placa de flujo/fármaco" de 24 pocillos en los pocillos de la placa celular. Después de una incubación de 5 min, la disolución se "volvió a invertir" a la placa de flujo/fármaco, y el tampón remanente en la placa celular se eliminó por aspiración. Las células remanentes en la placa celular se lisaron y suspendieron por adición de 1,5 ml de NaOH 0,1 M, 0,1% dodecilsulfato de sodio a cada pocillo. Las suspensiones en cada pocillo se sometieron luego a un recuento de Cerenkov (Wallac Micobeta Trilux 1450; eficiencia de 25%) después de la colocación de las inserciones (Wallac 1450-109) en cada pocillo para minimizar la comunicación entre los pocillos.

Para fines de control de calidad y normalización, la suma de  $^{86}\text{Rb}^+$  en las placas celulares y en las placas de flujo/fármaco se definió para confirmar el equilibrio del material (es decir, que la suma de  $^{86}\text{Rb}^+$  liberado en las placas de flujo/fármaco y el  $^{86}\text{Rb}^+$  remanente en la placa celular fuesen iguales para cada pocillo). Esto aseguró que el flujo de  $^{86}\text{Rb}^+$  fuese igual, ya sea medido en términos absolutos o como un porcentaje del  $^{86}\text{Rb}^+$  cargado. De modo similar, la suma de  $^{86}\text{Rb}^+$  en las placas celulares y las placas de flujo/fármaco también determinó la eficiencia de la carga de  $^{86}\text{Rb}^+$  (el porcentaje de  $^{86}\text{Rb}^+$  aplicado realmente cargado a las células).

Se evaluó el flujo de  $^{86}\text{Rb}^+$  control, total en presencia de solamente una concentración absolutamente eficaz de carbamilcolina (1 mM para células SH-EPI-h $\alpha$ 4 $\beta$ 2, SH-EPI-h $\alpha$ 4 $\beta$ 4 o células TE671/RD; 3 mM para células SH-SY5Y). El flujo  $^{86}\text{Rb}^+$  control, no específico se midió o bien en presencia de la concentración absolutamente eficaz de carbamilcolina más mecamilamina 100 pM, que bloqueó por completo el flujo de iones mediado por nAChR espontáneo e inducido por agonistas, o en presencia de tampón de flujo solo. Cualquiera de las determinaciones de flujo no específico fue equivalente. El flujo específico se tomó entonces como la diferencia en las muestras control entre el flujo  $^{86}\text{Rb}^+$  total y no específico. Cualquier actividad agonista intrínseca de los fármacos de ensayos se determinó usando muestras que contenían el fármaco de ensayo solamente en distintas concentraciones y se normalizó, después de restar el flujo no específico, al flujo específico en las muestras control libres del fármaco del ensayo. El antagonismo del flujo de  $^{86}\text{Rb}^+$  evocado por carbamilcolina se evaluó en las muestras que contenían el agonista total a una concentración en la que estimula 80-90% de la función máxima (es decir su valor  $\text{CE}_{80}\text{-CE}_{90}$ ) cuando se expusieron solas a un subtipo de nAChR determinado (es decir, 460 pM para células TE671/RD, 2 mM para células SH-SY5Y; 200  $\mu\text{M}$  para células SH-EPI-h $\alpha$ 4 $\beta$ 2 o - $\alpha$ 4 $\beta$ 4) y a los fármacos de ensayo y en las concentraciones expuestas. Después de sustraer el flujo no específico, los resultados se normalizaron al flujo de iones específicos en las muestras control. Para estudios de mecanismo de antagonismo, se obtuvieron curvas de concentración y respuesta usando muestras que contenían el agonista total, carbamilcolina, en las concentraciones indicadas solas o en presencia de una concentración del ligando de ensayo próxima a su valor  $\text{Cl}_{50}$  para la inhibición de la función de nAChR. En otros estudios, las células se pre-expusieron a los análogos durante 1 h (durante la última hora de carga de  $^{86}\text{Rb}^+$ ) o 1 día (con carga de  $^{86}\text{Rb}^+$  durante las 4 h finales del pretratamiento del fármaco) antes de evaluar los efectos sobre la función del nAChR después de eliminar el análogo (durante la eliminación de  $^{86}\text{Rb}^+$  extracelular) o en presencia continua del fármaco.

Los resultados del ensayo de flujo de iones usando Prism (GraphPad) se ajustaron a la ecuación Hill,  $F = F_{\text{máx}} / (1 + (X/Z)^n)$ , en donde F es el flujo de iones específico de la muestra de ensayo como porcentaje de control,  $F_{\text{máx}}$  es el flujo de iones específico en ausencia del fármaco de ensayo (es decir, para las muestras control), X es la concentración del ligando de ensayo, Z es la  $\text{CE}_{50}$  ( $n > 0$  para agonistas) o  $\text{Cl}_{50}$  ( $n < 0$  para antagonistas) y n es el coeficiente Hill. Todas las curvas de concentración y flujo de iones fueron simples y se ajustaron bien, permitiendo que los valores de flujo de iones máximos y mínimos fuesen determinados por el ajuste de la curva, pero en casos en los que los antagonistas tuvieron potencia funcional débil, el flujo de iones mínimo se fijó en 0% del control. Se ha de observar que debido a que las concentraciones agonistas utilizadas para las evaluaciones de antagonismo de los ligandos fueron valores  $\text{CE}_{80}\text{-CE}_{90}$ , no todos los datos, incluso en las concentraciones más bajas del antagonista de ensayo, se aproximan a 100% del flujo específico según lo determinado por separado en muestras hermanas expuestas a concentraciones absolutamente eficaces de agonista. Los resultados se exponen en la Tabla 4 a continuación.

En relación con 2 ( $\text{Cl}_{50} = 7,9 \text{ nM}$ ), (2R,3R)-4a tiene actividad comparable en  $\alpha 1^*\text{-nAChR}$  ( $\text{Cl}_{50} = 7,6 \text{ nM}$ ), pero (2R,3R)-4a es más débil en sus interacciones en  $\alpha 4\beta 2\text{-}$  y  $\alpha 4\beta 4\text{-nAChR}$ , aunque retiene selectividad 2's para acción en  $\alpha 3\beta 4^*\text{-nAChR}$ . Como se observó previamente, (2S,3S)-4a tiene un perfil inhibitor funcional de nAChR alterado en relación con 2, demostrando mayor potencia en  $\alpha 4\beta 2\text{-nAChR}$  ( $\text{Cl}_{50} = 3,3 \mu\text{M}$  en comparación con  $12 \mu\text{M}$  para 2) y una mayor selectividad para  $\alpha 4\beta 2\text{-}$  en comparación con otro nAChR (~triple).

En relación con (2R,3R)-4a y (2S,3S)-4a (valores  $\text{Cl}_{50}$  de 6,5 y 11  $\mu\text{M}$ , respectivamente), el análogo de 3'-desclorofenilo 4b, y los análogos de 3'-metilfenilo y 4'-metilfenilo 4e y 4j tienen potencias inhibitoras comparables en  $\alpha 3\beta 4^*\text{-nAChR}$  ( $\text{Cl}_{50} = 8,5\text{-}8,9 \mu\text{M}$ ). En cambio, hay potencia ligeramente superior en  $\alpha 3\beta 4^*\text{-nAChR}$  para el 3'-bromofenilo 4d, 3'-clorofenilo-4-(N-metilo) 4u, análogos extendidos de cadena de etilo y propilo 4s y 4t, 4'-cloro 4i, 3',5'-diclorofenilo 4p, 1-naftilo 4q, y análogos de 4'-cloro-4-(N-metilo) 4v ( $\text{Cl}_{50} = 3,2\text{-}6,5 \mu\text{M}$ ). Con potencias del antagonista ligeramente superiores en  $\alpha 3\beta 4^*\text{-nAChR}$  están el análogo de ( $\pm$ )-3',4'-diclorofenilo, ( $\pm$ )-4n y el análogo de 2-naftilo 4r (valores  $\text{Cl}_{50}$  de 2,6 y 2,0  $\mu\text{M}$ , respectivamente, pero el único análogo con potencia superior a 2 (1,8  $\mu\text{M}$   $\text{Cl}_{50}$ ) en  $\alpha 3\beta 4^*\text{-nAChR}$  es el análogo de bifenilo 4l ( $\text{Cl}_{50} = 1,3 \mu\text{M}$ ). Para estos análogos, los valores  $\text{Cl}_{50}$  para inhibición de la función de  $\alpha 1^*\text{-nAChR}$  son superiores ( $> 33 \mu\text{M}$  para 4b, 4e, 4u y 4v) o están en el intervalo de (5,9-19  $\mu\text{M}$  para 4d, 4i-4j, 4l, ( $\pm$ )-4n, 4p-4t) de valores  $\text{Cl}_{50}$  para inhibición de  $\alpha 1^*\text{-nAChR}$  por (2S,3S)-4a o (2R,3R)-4a (28 o 7,6  $\mu\text{M}$ , respectivamente).

En términos absolutos, el 3'-bromofenilo-(4d), 3'-fluorofenilo- (4c), bifenilo 4l, y el análogo de cadena extendida de etilo 4s tienen potencia inhibitora mayor en  $\alpha 4\beta 2\text{-nAChR}$  que en (2S,3S)-4a (valores  $\text{Cl}_{50}$  de 0,55, 1,3, 1,8 y 2,9 en relación con 3,3  $\mu\text{M}$ , respectivamente).

De los análogos ensayados, 4i-4l, ( $\pm$ )-4n, 4p-4q, 4t y 4v, y el derivado de 2-naftilo 4r tienen selectividad al igual que 2 para  $\alpha 3\beta 4^*\text{-nAChR}$  en comparación con los otros subtipos de nAChR (pero nunca más del cuádruple, excepto por 4v que tiene ~9 veces de selectividad). (2R,3R)-4a es apenas selectivo para  $\alpha 3\beta 4^*\text{-nAChR}$  en comparación con  $\alpha 1^*\text{-}$

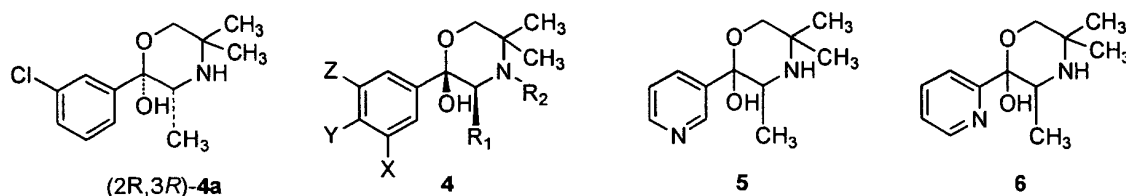
5 tienen selectividad mayor para  $\alpha 3\beta 4^*$ - sobre  $\alpha 4\beta 2$ -nAChR que (2R,3R)-4a (~5 veces) o 2 (~6,7 veces). Los análogos de 3'-fluorofenilo 4c (~12 veces), 3'-bromofenilo 4d (~6 veces) y 3'-nitrofenilo 4g (~3 veces) tienen selectividad para  $\alpha 4\beta 2$ -nAChR sobre otros subtipos de nAChR mejor que o comparable con aquella para (2S,3S)-4a (~3 veces).

10 fue distinguible de las respuestas expuestas solamente al tampón de flujo.

15 inhibición de la captación de DA (~6 veces) (y ~3,6 veces de selectividad para inhibición de captación de NE sobre DA) para 3'-bromofenilo 4d. Hay un incremento incluso más llamativo en la selectividad para la inhibición de la función de  $\alpha\beta 2$ -nAChR para el análogo de bifenilo 4l (>5 veces sobre la inhibición de la captación de DA y 6 veces sobre la inhibición de la captación de NE), que, no obstante es ligeramente selectiva para la inhibición de  $\alpha\beta 4$ -nAChR sobre  $\alpha\beta 2$ -nAChR.

La selectividad para la inhibición de la captación de NE sobre la función de  $\alpha\beta 2$ -nAChR también se reduce para los análogos de 4c (~1,7 veces), 4h (~3 veces), 4f (~3,3 veces), 4g y 4r (~4 veces), 4e (~5,3 veces) y 4b (~12 veces), y para el análogo de 4p (~4,5 veces). A la inversa, hay un aumento de selectividad para la inhibición de la captación de NE sobre la función de  $\alpha\beta 2$ -nAChR para 4t (~240 veces), ( $\pm$ )-4n (~175 veces), 4v (80 veces), 4s (~67 veces) y 4o (42 veces), aunque la selectividad para la inhibición de la captación de NE sobre la inhibición de  $\alpha\beta 4^*$ - en lugar de la función de  $\alpha\beta 2$ -nAChR es menor para 4t, ( $\pm$ )-4n y 4v (~154, 23 y 9 veces, respectivamente; cabe recordar que 4t tiene actividad comparable para la inhibición de captación de DA y NE). Si bien su selectividad de captación de DA sobre NE es marginal, ( $\pm$ )-4n tiene ~37 veces de selectividad para la inhibición de captación de DA sobre  $\alpha\beta 4^*$ -nAChR y >285 veces de selectividad para la inhibición de captación de DA sobre  $\alpha\beta 2$ -nAChR. Para 4r y 4p, la selectividad para la inhibición de la captación de NE sobre la función de  $\alpha\beta 4^*$ -nAChR es marginal (1,3 y 1,6 veces, respectivamente), pero el fenilo 4l tiene 7,9 veces de selectividad para la inhibición de  $\alpha\beta 4^*$ -nAChR sobre la inhibición de la captación de NE, superando la selectividad observada para (2R,3R)-4a (-1,5 veces).

Tabla 4. Inhibición de captación de monoamina y función de nAChR para análogos de hidroxibupropión



|                   |                 |                |                 |   |   | Inhibición de captación de monoamina <sup>a</sup> |                     |                      |
|-------------------|-----------------|----------------|-----------------|---|---|---------------------------------------------------|---------------------|----------------------|
|                   |                 |                |                 |   |   | CI50 (nM)                                         |                     |                      |
| Comp <sup>c</sup> | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub> | X               | Y | Z | [ <sup>3</sup> H]DA                               | [ <sup>3</sup> H]NE | [ <sup>3</sup> H]5HT |
| 2                 | --              | -              |                 |   |   | 660 ± 178                                         | 1850 ± 300          | IA                   |
| (2R,3R)-4a        | CH <sub>3</sub> | H              | Cl              | H | H | IA                                                | 9900 ± 1400         | IA                   |
| (2S,3S)-4a        | CH <sub>3</sub> | H              | Cl              | H | H | 630 ± 50                                          | 241 ± 60            | IA                   |
| 4b                | CH <sub>3</sub> | H              | H               | H | H | 1065 ± 30                                         | 550 ± 90            | IA                   |
| 4c                | CH <sub>3</sub> | H              | F               | H | H | 1380 ± 360                                        | 740 ± 150           | IA                   |
| 4d                | CH <sub>3</sub> | H              | Br              | H | H | 3340 ± 680                                        | 920 ± 300           | IA                   |
| 4e                | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H | H | 2600 ± 400                                        | 1130 ± 20           | IA                   |
| 4f                | CH <sub>3</sub> | H              | CH <sub>3</sub> | H | H | 16,000 ± 2000                                     | 3000 ± 900          | IA                   |
| 4g                | CH <sub>3</sub> | H              | NO <sub>2</sub> | H | H | 12,000 ± 4000                                     | 1210 ± 340          | IA                   |

# ES 2 546 492 T3

|                   |                               |                 |                   |                               |    |                                  |               |           |             |
|-------------------|-------------------------------|-----------------|-------------------|-------------------------------|----|----------------------------------|---------------|-----------|-------------|
| 4h                | CH <sub>3</sub>               | H               | H                 | F                             | H  | 4200 ± 700                       | 3800 ± 600    |           | IA          |
| 4i                | CH <sub>3</sub>               | H               | H                 | Cl                            | H  | 285 ±70                          | 830 ±90       |           | 4600 ± 900  |
| 4j                | CH <sub>3</sub>               | H               | H                 | CH <sub>3</sub>               | H  | 832 ± 260                        | 1680 ± 330    |           | IA          |
| 4k                | CH <sub>3</sub>               | H               | H                 | CH <sub>3</sub>               | H  | IA                               | IA            |           | IA          |
| 4l                | CH <sub>3</sub>               | H               | H                 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | H  | IA                               | 10,300 ± 1500 |           | IA          |
| 4 m               | CH <sub>3</sub>               | H               | F                 | F                             | H  | 2140 ± 180                       | 740 ±110      |           | IA          |
| 4n <sup>c</sup>   | CH <sub>3</sub>               | H               | Cl                | Cl                            | H  | 70 ±20                           | 114 ±30       |           | 360 ± 40    |
| 4o                | CH <sub>3</sub>               | H               | F                 | H                             | F  | 1020 ± 190                       | 151 ±43       |           | IA          |
| 4p <sup>c</sup>   | CH <sub>3</sub>               | H               | Cl                | H                             | Cl | 8250 ± 720                       | 2440 ± 730    |           | IA          |
| 4q                | CH <sub>3</sub>               | H               | 1-naftilo         |                               |    | 10,000 ± 4000                    | 411 ±53       |           | 1565 ± 215  |
| 4r                | CH <sub>3</sub>               | H               | 2-naftilo         |                               |    | 453 ±4                           | 1570 ± 430    |           | 334 ± 42    |
| 4s                | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | H               | Cl                | H                             | H  | 204 ± 23                         | 43.4 ±72      |           | 2500 ± 540  |
| 4t                | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | H               | Cl                | H                             | H  | 30 ±4                            | 31 ±10        |           | 4130 ± 770  |
| 4u                | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub> | Cl                | H                             | H  | 3400 ± 600                       | 415 ±9        |           | IA          |
| 4v                | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub> | H                 | Cl                            | H  | 2870 ± 820                       | 527 ±104      |           | 6480 ± 1280 |
| 5C                |                               |                 |                   |                               |    | IA                               | IA            |           | IA          |
| 6C                |                               |                 |                   |                               |    | IA                               | 7950 ± 1800   |           | IA          |
|                   |                               |                 |                   |                               |    | Inhibición de nAChR <sup>o</sup> |               |           |             |
|                   |                               |                 |                   |                               |    | Cl <sub>50</sub> (μM)            |               |           |             |
| Comp <sup>c</sup> | R <sub>1</sub>                | R <sub>2</sub>  | X                 | Y                             | Z  | α3β4                             | α4β2          | α4β4      | α1*β1       |
| 2                 |                               |                 |                   |                               |    | 1,8(1,15)                        | 12(1,15)      | 12(1,07)  | 7,9(1,12)   |
| (2R,3R)-4a        | CH <sub>3</sub>               | H               | Cl                | H                             | H  | 6,5(1,20)                        | 31(1,12)      | 41(1,07)  | 7,6(1,12)   |
| (25,35)-4a        | CH <sub>3</sub>               | H               | Cl                | H                             | H  | 11(1,48)                         | 3,3(1,07)     | 30(1,10)  | 28(1,45)    |
| 4b                | CH <sub>3</sub>               | H               | H                 | H                             | H  | 8,9(1,23)                        | 6,4(1,23)     | 92(1,29)  | IA          |
| 4c                | CH <sub>3</sub>               | H               | F                 | H                             | H  | 15(1,12)                         | 1,3(1,17)     | IA        | IA          |
| 4d                | CH <sub>3</sub>               | H               | Br                | H                             | H  | 3,2(1,12)                        | 0,55(1,23)    | 30(1,07)  | 18(1,07)    |
| 4e                | CH <sub>3</sub>               | H               | CH <sub>3</sub>   | H                             | H  | 8,6(1,12)                        | 6,0(1,20)     | 64(1,20)  | 33(1,07)    |
| 4f                | CH <sub>3</sub>               | H               | CH <sub>3</sub> O | H                             | H  | 11(1,07)                         | 10(1,26)      | IA        | 49(1,07)    |
| 4g                | CH <sub>3</sub>               | H               | NO <sub>2</sub>   | H                             | H  | 14(1,10)                         | 4,8(1,26)     | 80(1,10)  | 96(1,10)    |
| 4h                | CH <sub>3</sub>               | H               | H                 | F                             | H  | 20(1,15)                         | 12(1,10)      | IA        | 69(1,17)    |
| 4i                | CH <sub>3</sub>               | H               | H                 | Cl                            | H  | 5,1(1,07)                        | 9,2(1,17)     | 33(0,05)  | 19(1,15)    |
| 4j                | CH <sub>3</sub>               | H               | H                 | CH <sub>3</sub>               | H  | 8,6(1,07)                        | 12(1,12)      | 62(1,10)  | 20(1,15)    |
| 4k                | CH <sub>3</sub>               | H               | H                 | CH <sub>3</sub> O             | H  | 11(1,10)                         | 27(1,23)      | 72(1,12)  | 25(1,10)    |
| 4l                | CH <sub>3</sub>               | H               | H                 | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | H  | 1,3(1,12)                        | 1,8(1,12)     | 8,1(1,07) | 5,9(1,15)   |
| 4m                | CH <sub>3</sub>               | H               | F                 | F                             | H  | 11,9(1,15)                       | 12(1,07)      | IA        | 36(1,2)     |
| 4n <sup>c</sup>   | CH <sub>3</sub>               | H               | Cl                | Cl                            | H  | 2,6(1,10)                        | 20(1-07)      | 14(1,17)  | 7,2(1,12)   |
| 4o                | CH <sub>3</sub>               | H               | F                 | H                             | F  | 11(1,15)                         | 6,3(1,51)     | 62(1,07)  | 23(1,12)    |

|                 |                               |                 |           |    |    |           |           |          |           |
|-----------------|-------------------------------|-----------------|-----------|----|----|-----------|-----------|----------|-----------|
| 4p <sup>c</sup> | CH <sub>3</sub>               | H               | Cl        | H  | Cl | 3,9(1,07) | 11(1,05)  | 18(1,17) | 7,2(1,07) |
| 4q              | CH <sub>3</sub>               | H               | 1-naftilo |    |    | 5,2(1,15) | 9,0(1,07) | 130-10   | 6,6(1,10) |
| 4r              | CH <sub>3</sub>               | H               | 2-naftilo |    |    | 2,0(1,05) | 6,5(1,07) | 11(1,10) | 11(1,12)  |
| 4s              | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> | H               | Cl        | H  | H  | 4,3(1,12) | 2,9(1,10) | 16(1,05) | 14(1,10)  |
| 4t              | C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | H               | Cl        | H  | H  | 4,8(1,10) | 7,5(1,05) | 18(1,07) | 10(1,07)  |
| 4u              | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub> | Cl        | H  | H  | 6,5(1,05) | 7,1(1,07) | 43(1,20) | 57(1,05)  |
| 4v              | CH <sub>3</sub>               | CH <sub>3</sub> | H         | Cl | H  | 4,6(1,15) | 42(1,17)  | 91(1,12) | 43(1,05)  |
| 5 <sup>c</sup>  |                               |                 |           |    |    | IA        | IA        | IA       | IA        |
| 6 <sup>c</sup>  |                               |                 |           |    |    | IA        | IA        | IA       | IA        |

<sup>a</sup>Valores para el error estándar de la media de los tres experimentos independientes, cada uno realizado con determinación triplicada.

<sup>b</sup> Valores  $Cl_{50}$  micromolares de la media (hasta dos dígitos significativos) para bupropión y los análogos indicados de tres experimentos independientes para inhibición de respuestas funcionales hasta una concentración  $CE_{80}$ - $CE_{90}$  de carbamilcolina mediada por subtipos de nAChR compuestos por las subunidades indicadas (en donde \* indica que las subunidades adicionales son o pueden ser parejas de unión adicionales con las subunidades especificadas; véase Methods and Materials). Los números entre paréntesis indican el error estándar de la media como un factor de multiplicación/división de los valores  $Cl_{50}$  micromolares de la media que se exponen [es decir, el valor 1,8 (1,15) refleja el valor  $Cl_{50}$  de la media de 1,8  $\mu$ M con un intervalo de error estándar de la media de 1,8 x 1,15  $\mu$ M a 1,8/1,15  $\mu$ M o 1,6-2,1  $\mu$ M]. El valor 11 (1,48) refleja un valor  $Cl_{50}$  de la media de 11  $\mu$ M con un intervalo de error estándar de la media de 11 x 1,40  $\mu$ M a 11/1,48  $\mu$ M o 7,4-16  $\mu$ M. IA:  $Cl_{50} > 100 \mu$ M.

<sup>c</sup>Los compuestos 4b-4m y 4o-4v son todos isómeros (2S,3S). Los compuestos 4n, 4p, 5 y 6 son materiales racémicos.

Los ensayos de flujo  $^{86}Rb^{+}$  también se utilizaron para evaluar si los ligandos tenían actividad como antagonistas en el nAChR humano. Las curvas de concentración y respuesta representativas para los ligandos seleccionados (2S,3S)-4a, 4d, 4c y 4g (Fig. 1) y (2R,3R)-4a, 4s, 4u y 4t (Fig. 2) ilustran los perfiles inhibidores de nAChR *in vitro* (véase la Tabla 4).

La Figura 1 muestra el flujo de  $^{86}Rb^{+}$  específico (ordenada; porcentaje de control) determinado para funcional, humano de tipo muscular  $\alpha 1\beta 1\gamma \delta$ -nAChR (●),  $\alpha 3\beta 4^{*}$ -nAChR ganglionar (○),  $\alpha 4\beta 2$ -nAChR (▲) o  $\alpha 4\beta 4$ -nAChR (▼) expresado natural o heterológamente en líneas celulares humanas en presencia de una concentración  $CE_{80}$ - $CE_{90}$  específica de un subtipo de receptor del agonista total, carbamilcolina, o bien solo o en presencia de las concentraciones indicadas (abscisa, molar logarítmica) de (2S,3S)-hidroxibupropión [(2S,3S)-4a] o sus análogos (compuestos 4d, 4c y 4g) como se indica. Los valores  $Cl_{50}$  micromolares de la media y error estándar de la media como un factor de multiplicación/división del valor  $Cl_{50}$  micromolar de la media se exponen en la Tabla 4. La figura 2 expone el flujo  $^{86}Rb^{+}$  específico (ordenada; porcentaje de control) determinado para el  $\alpha 1\beta 1\gamma \delta$ -nAChR funcional humano de tipo muscular (●),  $\alpha 3\beta 4^{*}$ -nAChR ganglionar (○),  $\alpha 4\beta 2$ -nAChR (▲) o  $\alpha 4\beta 4$ -nAChR (▼) expresado natural o heterológamente en líneas celulares humanas en presencia de concentración  $CE_{80}$ - $CE_{90}$  específica de un subtipo de receptor, del agonista total, carbamilcolina, o bien solo o en presencia de las concentraciones indicadas (abscisa, molar logarítmica) de (2R, 3R)-hidroxibupropión [(2R,3R)-4a] o análogos (compuestos 4s, 4u y 4t) como se indica. Los valores  $Cl_{50}$  micromolares de la media y error estándar de la media como un factor de multiplicación/división del valor  $Cl_{50}$  micromolar de la media se exponen en la Tabla 4.

No se exponen aquí otros estudios que demuestran que el antagonismo en todos los casos fue mediado en forma no competitiva, en el sentido que las curvas de respuesta de concentración de agonista-flujo de iones en presencia de concentraciones  $\sim Cl_{50}$  de análogos demostraron una eficacia disminuida del agonista en comparación con las curvas de respuesta obtenidas en ausencia de análogos, y en el sentido que los valores  $CE_{50}$  aparentes de agonista no se vieron afectados por la presencia de análogos.

#### b) Estudios *in vivo*

Los análogos del compuesto (2S,3S)-4a 4b-4v y 5 y 6 también se evaluaron por su capacidad de antagonizar respuestas conductuales a la administración de nicotina aguda como se describió previamente en Damaj, M. I.; Carroll, F. I.; Eaton, J. B.; Navarro, H. A.; Blough, B. E.; Mirza, S.; Lukas, R. J.; Martin, B. R., Mol. Pharmacol. 2004, 66, (3), 675-682. Los ensayos se describen a continuación y los resultados se exponen en la Tabla 5.

Comportamiento: Todos los experimentos animales se realizaron de acuerdo con la Guía de los NIH para el cuidado y el uso de animales de laboratorio (NIH Guide for the Care and Use of Laboratory Animals) y con los lineamientos del Comité institucional de cuidado y uso animal (Institutional Animal Care and Use Committee).

Animales: Se usaron ratones macho del Instituto de Investigación del Cáncer (Institute of Cancer Research, ICR) (peso 20-25 g) obtenidos de Harlan (Indianápolis, IN) en todo el estudio. Los animales fueron alojados en una instalación aprobada por la Asociación de evaluación y acreditación de cuidado de animales de laboratorio (Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care), se dispusieron en grupos de seis y tuvieron libre acceso a alimento y agua. Los estudios fueron aprobados por el Comité institucional de cuidado y uso animal de la Universidad del Commonwealth de Virginia (Institutional Animal Care and Use Committee of Virginia Commonwealth University).

Ensayo del coletazo: Se evaluó la antinocicepción mediada por dolor a nivel espinal por el método del coletazo de D'Amour, F. E.; Smith, D. L., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1941, 72, 74-79, que se incorpora a la presente memoria por referencia en su totalidad. En síntesis, los ratones fueron ligeramente restringidos mientras una fuente de calor radiante brillaba sobre la porción superior del rabo. Para minimizar el daño al tejido, se impuso una latencia máxima de 10 s. Se registró la latencia de cada animal para quitar el rabo de la fuente de calor. Se determinó una respuesta control (2-4 s) para cada ratón antes del tratamiento, y se determinó una latencia de ensayo después de la administración del fármaco del ensayo (nicotina como analgésico 5 min después de la administración subcutánea de 2,5 mg/kg; administración de nicotina 15 min después de la exposición a disolución salina del análogo de bupropión para evaluar la capacidad de este último fármaco de bloquear la antinocicepción mediada por nicotina).

La respuesta antinociceptiva se calculó como el porcentaje de efecto posible máximo (%MPE), en donde  $\%MPE = [(control\ de\ ensayo)/(10\ control)] * 100$ .

Prueba de placa caliente: Se dispuso a los ratones en un cilindro de vidrio de 10 cm de ancho sobre una placa caliente (aparato Thermojust) que se mantuvo a 55°C para la evaluación de respuestas de dolor mediadas en niveles supraespinales. Para minimizar el daño al tejido, se impuso una exposición máxima de 40 s a la placa caliente. Las mediciones de las latencias de control (tiempo hasta que el animal saltó o se lamió las patas; típicamente 8-12 s) se realizaron dos veces para estímulos aplicados con un espacio de por lo menos 10 min en cada ratón. Se determinaron las respuestas antinociceptivas después de las administraciones de los fármacos del ensayo y se calcularon como el %MPE, en donde  $\%MPE = [(latencia\ de\ ensayo\ en\ s - latencia\ control\ en\ s)/(40\ s - latencia\ control\ en\ s) * 100]$ . Se utilizaron grupos de 8 a 12 animales para cada condición del fármaco. Los estudios de antagonismo se llevaron a cabo en ratones pre-tratados o bien con disolución salina o con metabolitos de bupropión 15 min antes de la administración de nicotina. Los animales fueron luego ensayados 5 min después de la administración de una dosis subcutánea de 2,5 mg/kg de nicotina.

Actividad locomotora: Se dispuso a los ratones en jaulas individuales de actividad fotocelular Omnitech (28 x 16,5 cm; Omnitech Electronics, Columbus, OH) 5 min después de la administración subcutánea o bien de disolución salina al 0,9% o de nicotina (1,5 mg/kg). Se registraron luego las interrupciones de los haces fotocelulares (dos bancos de ocho celdas cada uno) durante los siguientes 10 min. Los datos se expresaron como el número de interrupciones fotocelulares. Se llevaron a cabo estudios de antagonismo pre-tratando a los ratones o bien con disolución salina o con metabolitos de bupropión 15 min antes de la administración de nicotina.

Temperatura corporal: Se tomó la temperatura rectal con una sonda termistora (insertada 24 mm) y un termómetro digital (YSI Inc., Yellow Springs, OH). Las lecturas se tomaron justo antes y 30 min después de la inyección subcutánea de disolución salina o de 2,5 mg/kg de nicotina. Se calculó la diferencia en la temperatura rectal antes y después del tratamiento en cada ratón. La temperatura ambiente del laboratorio varió de 21 a 24°C día a día. Los estudios de antagonismo se llevaron a cabo pre-tratando a los ratones o bien con disolución salina o metabolitos de bupropión 15 min antes de la administración de nicotina. Los animales se ensayaron luego 30 min después de la administración de una dosis subcutánea de 2,5 mg/kg de nicotina.

Resultados: El compuesto 2 bloquea los incrementos inducidos por nicotina en la actividad locomotora con un valor  $AD_{50}$  de 4,9 mg/kg, mientras que (2S,3S)-4a posee un valor  $AD_{50}$  inferior de 0,9 mg/kg en el mismo ensayo, pero ninguno de los análogos es mejor que (2S,3S)-4a, aunque 4d y 4p (2,6 y 1,9 mg/kg  $AD_{50}$ , respectivamente) tienen una potencia ligeramente mayor que 2.

La capacidad de (2S,3S)-4a de bloquear la reducción inducida por nicotina en la temperatura corporal es menor que aquella para 2  $AD_{50} = 1,5$  y 9,2 mg/kg, respectivamente. El compuesto 4d ( $AD_{50} = 1,7$  mg/kg) también compete con (2S,3S)-4a en este ensayo, los análogos 4c, 4e, 4g, 4h y 4s tienen potencias intermedias (2,3-7 mg/kg de valores  $AD_{50}$ ).

En el ensayo de la placa caliente, 2 bloquea la analgesia mediada a nivel supraespinal inducida por nicotina con un valor  $AD_{50}$  de 15 mg/kg. El compuesto (2S,3S)-4a es 15 veces más potente (valor  $AD_{50}$  de 1 mg/kg), pero el bloqueo de analgesia con la placa caliente inducida por nicotina no es mejor para ninguno de los análogos nuevos ensayados. No obstante, 4c, 4d, 4e y 4s (valores  $AD_{50}$  de 3,7-8,6 mg/kg) son más potentes que 2.

La analgesia inducida por nicotina en el ensayo del coletazo, que evalúa los procesos espinales implicados en la

antinocicepción de nicotina<sup>27</sup>, es bloqueada por 2 con un valor AD<sub>50</sub> de 1,2 mg/kg. El compuesto (2S,3S)-4a con un AD<sub>50</sub> = 0,2 mg/kg tiene un incremento de 6 veces en eficacia en este ensayo. Quince de los nuevos análogos tienen incluso potencia superior. Los valores de AD<sub>50</sub> (en mg/kg) son 0,004 para 4j, 4s y 4t; ~0,006 para 4m y 4o; 0,012-0,013 para 4c y 4h; 0,016 para 4u; 0,019 para 4i y 4k; 0,021 para 4l; entre 0,034 y 0,054 para 4q, 4r y 4e; y 0,16 para 4d.

Por lo tanto, en cuatro ensayos de la capacidad de los análogos de bloquear acciones agudas de los efectos de la nicotina, el análogo de 3'-bromofenilo 4d fue más eficaz que 2 en cada uno de los efectos competidores de (2S,3S)-4a en las evaluaciones de coletazo e hipotermia. El análogo de 3'-fluorofenilo 4c, el análogo de 3'-metilfenilo 4e y el análogo de cadena extendida de etilo 4s excedieron la potencia de 2 en tres ensayos y tuvieron mayor potencia que (2S,3S)-4a en el ensayo del coletazo. Los compuestos 4c, 4d y 4s son también destacables por su eficacia inhibitoria en  $\alpha 4\beta 2$ -nAChR en comparación con (2S,3S)-4a. Once de los otros ligandos tuvieron mejor eficacia que 2 en uno de los ensayos agudos, con potencia en el ensayo del coletazo que se correlaciona con valores CI<sub>50</sub> <10  $\mu$ M para inhibición de la función de  $\alpha 4\beta 2$ -nAChR para 4c-4e, 4l, 4o y 4q-4u, pero no para 4h-4k, 4m y 4v, que fueron potentes en el ensayo del coletazo pero no como antagonistas de  $\alpha 4\beta 2$ -nAChR, o para 4b, 4f y 4g, que carecieron de eficacia en relación con (2S,3S)-4a en el ensayo del coletazo pero que tienen valores CI<sub>50</sub> sub-10  $\mu$ M en  $\alpha 4\beta 2$ -nAChR. Carecen de potencia en coletazo o inhibición de la función de  $\alpha 4\beta 2$ -nAChR, pero tienen actividad como antagonistas de  $\alpha 3\beta 4^*$ -nAChR, 4n y 4p. El aumento de inhibición de captación *in vitro* de DA y NE no necesariamente se correlacionó con el aumento de potencia inhibitoria *in vivo* en ensayos sensibles a la nicotina, si también hubo un incremento en eficacia en  $\alpha 4\beta 2$ -nAChR o selectividad para esa diana (p. ej., 4n). Por otra parte, los ligandos con la más alta potencia inhibitoria para la inhibición de la captación de NE (y la más alta eficacia o eficacia más alta que (2S,3S)-4a en la inhibición de captación de DA) estuvieron entre los inhibidores más potentes de analgesia inducida por nicotina en el ensayo del coletazo (4s y 4t). El progreso en relación con (2S,3S)-4a en la capacidad de bloquear la analgesia inducida por nicotina en el ensayo del coletazo según lo observado para 4j, 4m y 4o no tiene fundamento obvio según lo juzgado a partir de ensayos *in vitro*.

Tabla 5. Evaluación farmacológica de análogos de hidroxibupropión como antagonistas nicotínicos no competitivos<sup>a</sup>

| Compuesto <sup>b</sup> | AD <sub>50</sub> (mg/kg) |                             |                         |                         |
|------------------------|--------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                        | Coletazo <sup>c</sup>    | Placa caliente <sup>c</sup> | Locomoción <sup>c</sup> | Hipotermia <sup>c</sup> |
| 2                      | 1,2                      | 15                          | 4,9                     | 9,2                     |
| (2S,3S)-4a             | 0,2 (0,1-1,1)            | 1,0                         | 0,9                     | 1,5                     |
| (2R,3R)-4a             | 2,5                      | 10,3                        | IA                      | IA                      |
| 4b                     | IA                       | IA                          | IA                      | IA                      |
| 4c                     | 0,012                    | 8,6                         | IA                      | 4,4                     |
| 4d                     | 0,16                     | 4,3                         | 2,6                     | 1,7                     |
| 4e                     | 0,054                    | 7,6                         | IA                      | 2,3                     |
| 4f                     | 5,85                     | IA                          | IA                      | IA                      |
| 4g                     | 4,9                      | IA                          | IA                      | 4,7                     |
| 4h                     | 0,013                    | IA                          | IA                      | 5,67                    |
| 4i                     | 0,019                    | IA                          | IA                      | IA                      |
| 4j                     | 0,004                    | IA                          | IA                      | IA                      |
| 4k                     | 0,019                    | IA                          | IA                      | IA                      |
| 4l                     | 0,021                    | IA                          | IA                      | IA                      |
| 4m                     | 0,006                    | IA                          | IA                      | IA                      |

| Compuesto <sup>b</sup> | AD <sub>50</sub> (mg/kg) |                             |                         |                         |
|------------------------|--------------------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|
|                        | Coletazo <sup>c</sup>    | Placa caliente <sup>c</sup> | Locomoción <sup>c</sup> | Hipotermia <sup>c</sup> |
| 4n                     | 8,8                      | IA                          | IA                      | IA                      |
| 4o                     | 0,0056                   | IA                          | IA                      | IA                      |
| 4p                     | IA                       | IA                          | 1,9                     | IA                      |
| 4q                     | 0,034                    | IA                          | IA                      | IA                      |
| 4r                     | 0,04                     | IA                          | IA                      | IA                      |
| 4s                     | 0,004                    | 3,7                         | 10,3                    | 7                       |
| 4t                     | 0,004                    | IA                          | 4,7                     | IA                      |
| 4u                     | 0,016                    | IA                          | IA                      | IA                      |
| 4v                     | 0,32                     | IA                          | IA                      | IA                      |
| 5                      | n/a                      | n/a                         | n/a                     | n/a                     |
| 6                      | n/a                      | n/a                         | n/a                     | n/a                     |

<sup>a</sup> Los resultados se expresaron como AD<sub>50</sub> (mg/kg) ± límites de confianza (CL) o % de efecto en la dosis ensayada más alta. Las curvas de dosis y respuesta se determinaron usando un mínimo de cuatro dosis distintas del compuesto de ensayo, y se usaron por lo menos ocho ratones por grupo de dosis.

<sup>b</sup> Los compuestos 4b-4m y 4o-4v son todos isómeros (2S, 3S). Los compuestos 4n, 4p, 5 y 6 son materiales racémicos.

<sup>c</sup> n/a: no ensayado; IA: AD<sub>50</sub> > 15 mg/kg; NFT = sin pruebas adicionales.

#### c) Descripción de los estudios biológicos

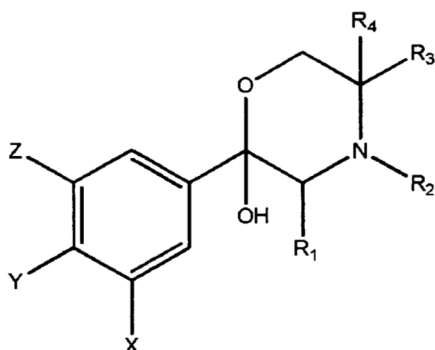
Los análogos se generaron con una potencia inhibidora mayor que 2 (bupropión) o que cualquiera de sus isómeros de hidroximetabolito (2R,3R)-4a y (2S,3S)-4a para inhibición de la captación de DA (4i, 4n, 4r, 4s y 4t), inhibición de la captación de NE [(±)-4n, 4o, 4s y 4t] o inhibición de la captación de 5HT [(±)-4n y 4r], o para inhibición funcional de α3β4\*-nAChR (4l) o α4β2-nAChR (4c, 4d, 4l y 4s). La selectividad para la inhibición de captación de DA sobre el bloqueo funcional de nAChR o inhibición de captación de NE como aquella de 2 se logró para 4r (excepto que este ligando es un inhibidor ligeramente selectivo de 5HT sobre la captación de DA). Se logró selectividad para la inhibición de la captación de DA sobre nAChR o la inhibición de la captación de NE mejor que aquella de 2, con retención de una potencia razonable en DAT para 4i. Como se pronosticó en base a nuestros estudios previos de hidroximetabolitos, muchos de los compuestos evaluados tuvieron selectividad para inhibición de la captación de NE frente a DA. Esto mejoró en relación a (2S, 3S)-4a para 4f-4g, 4s, 4v, 4o, 4u y 4q, pero solamente 4s y 4o tienen mejor potencia en la inhibición de la captación de NE. Los compuestos (±)-4n, 4t y 4s son más selectivos que (2S,3S)-4a para la inhibición de la captación de NE sobre la función de nAChR. Solamente (±)-4n y 4v tienen mayor selectividad para α3β4\*-nAChR en comparación con otros subtipos de nAChR en relación con 2 o (2R,3R)-4a. Los compuestos 4l y 4k tienen mejor selectividad para la inhibición funcional de α3β4\*-nAChR sobre la inhibición de la captación de DA y NE en relación con aquella de (2R,3R)-4a. El compuesto 4d tiene selectividad absoluta para la inhibición de α4β2-nAChRs sobre la inhibición de α3β4\*-nAChR así como también sobre la inhibición de la captación de NE, 5HT o DA, y la potencia similar de 4l en α4β2- y α3β4\*-nAChR también significa que es selectivo para inhibición de α4β2-nAChRs sobre los transportadores de monoamina. La selectividad para α4β2-nAChR sobre α3β4\*- y otros subtipos de nAChR aumentó para 4c y 4d en relación con aquella para 2 y (2S,3S)-4a. La selectividad para la inhibición de captación de NE sobre α4β2-nAChR se redujo en relación con aquella de (2S,3S)-4a para 4b, 4c, 4e, 4f, 4g, 4p y 4r, en donde 4d es absolutamente selectivo para la inhibición de la función de los α4β2-nAChR frente a otros subtipos de nAChR y a la inhibición de la captación de DA y NE.

Desde una perspectiva de estructura química, los cambios en el grupo 3'-clorofenilo en (2S,3S)-4a hasta 3'-bromofenilo 4d o 3'-fluorofenilo 4c produjeron ligandos con mejor afinidad y selectividad para los α4β2-nAChR. La selectividad para la captación del transportador de monoamina sobre el bloqueo funcional de α4β2-nAChR se redujo, mientras que la selectividad para los α4β2-nAChR sobre otros subtipos de nAChR se conservó mediante otros cambios en la sustitución de fenilo (nitro 4g, metilo 4e) o la ausencia del grupo cloro (4b) pero no para la sustitución

- de 3'-metoxifenilo (4l). Los análogos de diclorofenilo ( $\pm$ )-4n y 4p tienen mayor selectividad para  $\alpha 3\beta 4^*$ -nAChR que otros subtipos de nAChR. Además, el análogo de ( $\pm$ )-3',4'-diclorofenilo [( $\pm$ )-4n] también tiene un marcado aumento en afinidad para la inhibición de la captación de DA. El reemplazo del grupo 3-metilo en el anillo morfolinol con un grupo etilo o propilo (4s y 4t) produce ligandos con notables avances en selectividad para inhibición de la captación de NE frente a nAChR e incrementos en potencias para la inhibición de la captación de DA y NE. El cambio del anillo 3-clorofenilo a un anillo piridina conduce a los ligandos 5 y 6, que están sin actividad. Los análogos de naftilo 4q y 4r tiene actividades modestamente alteradas en comparación con (2S,3S)-4 a. Cabe destacar que mover el sustituyente 3 del grupo fenilo de (2S,3S)-4a y 4e a la posición 4' produce ligandos (4i-4j) que son selectivos para la captación de DA sobre NE y para la inhibición funcional de nAChR y para la inhibición de  $\alpha 3\beta 4^*$ - frente a  $\alpha 4\beta 2$ -nAChR. No obstante, el análogo de bifenilo (4l) prácticamente no tiene actividad en los transportadores de monoamina, pero incluso así es muy potente como inhibidor de  $\alpha 4\beta 2$  y  $\alpha 3\beta 4^*$ -nAChR. Mover el sustituyente 3' del grupo fenilo del análogo de N-metilo 4u a la posición 4' (4v) tiene poco efecto sobre la inhibición o captación de DA o NE, pero aumenta la selectividad para el bloqueo funcional de  $\alpha 3\beta 4^*$ - frente a  $\alpha 4\beta 2$ -nAChR de insignificante hasta ~9 veces.
- 15 Los pronósticos *in silico* de que todos los compuestos sintetizados tendrían carácter y actividad de tipo fármaco en el sistema nervioso central coincidieron con los resultados de los estudios conductuales. Se obtuvieron varios análogos con potencia mayor que (2S,3S)-4a o 2 como antagonistas de antinocicepción mediada por nicotina en el ensayo del coletazo. Los ligandos de cadena extendida de etilo y propilo 4s y 4t con gran afinidad hacia inhibición de la captación de DA y NE, los análogos de 3'-fluoro y 3'-bromo fenil sustituido 4c y 4d con gran afinidad y buena selectividad para los  $\alpha 4\beta 2$ -nAChR, y en un grado menor el análogo de 3'-metilfenilo 4e también con buena actividad en los  $\alpha 4\beta 2$ -nAChR, también tuvieron mejor potencia en el ensayo del coletazo que 2 o (2S,3S)-4a. Los análogos de naftilo 4q y 4r con selectividad para la inhibición de la captación de NE sobre DA y para inhibición de la captación de DA frente a NE, respectivamente, pero que tienen efectos comparables en la función de nAChR, tuvieron actividad ~5 veces mayor en el ensayo del coletazo que (2S,3S)-4a. No obstante, los otros ensayos *in vivo* en general no revelaron una inhibición llamativa por parte de análogos de acción de nicotina aguda. A su vez, el ensayo del coletazo pudo reflejar las acciones sobre el SNC de los ligandos a nivel superior que el nivel espinal supuesto de antinocicepción mediada por nicotina en el estudio.
- 30 Las extensiones del grupo metilo R<sub>1</sub> en (2S,3S)-4a hasta un grupo etilo o propilo (4s y 4t) preferencialmente mejoran las actividades para la inhibición de la captación de DA y NE. Los análogos de naftilo (4q y 4r) producen ligandos con mejor potencia para la inhibición de la captación 5HT, y el cambio del resto 3'-clorofenilo de (2S,3S)-4a a un grupo 3'-fluoro o 3'-bromofenilo conduce a ligandos con mejor actividad en  $\alpha 4\beta 2$ -nAChR (4c y 4d).
- 35 Incluso para ensayos que se realizan enseguida después de la administración, las modificaciones químicas que aumentan selectivamente la actividad *in vitro* en los transportadores o en  $\alpha 4\beta 2$ -nAChR producen ligandos con potencial como antagonistas de nicotina *in vivo*. Es decir, el incremento de la actividad en los  $\alpha 4\beta 2$ -nAChR o para inhibición de la captación de DA o NE (o para un ligando, en la inhibición de captación de 5HT) se correlaciona bien con la mejora en la potencia del antagonista del ligando en el ensayo del coletazo. Por consiguiente, los resultados conductuales sugieren que los efectos de la dependencia de la nicotina y/o la depresión podrían contrarrestarse con ligandos que actúan en DAT, NET o  $\alpha 4\beta 2$ -nAChR o con cualquier combinación de los tres.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de acuerdo con la estructura:



en la que:

5  $R_1$  es alquilo C1-10 opcionalmente sustituido;

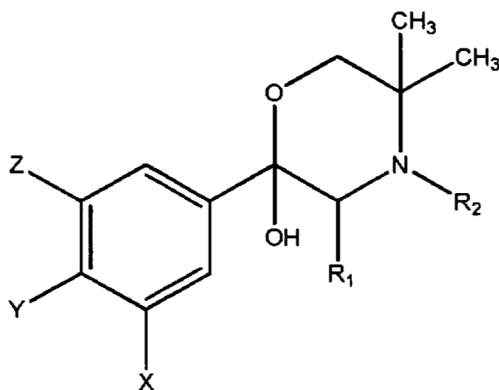
$R_2$  es H alquilo C1-10 opcionalmente sustituido;

$R_3$  y  $R_4$  se seleccionan cada uno independientemente entre alquilo C1-10 opcionalmente sustituido;

10 X, Y y Z se seleccionan cada uno independientemente entre H; alquilo C1-10 opcionalmente sustituido; alcoxi C1-10 opcionalmente sustituido; alqueno C2-10 opcionalmente sustituido; alquino C2-10 opcionalmente sustituido; arilo C6-C12 opcionalmente sustituido; alcarilo; arilalquilo; ariloxi; heteroarilo opcionalmente sustituido; heterociclo opcionalmente sustituido; halo; hidroxilo; alquilo halogenado; un grupo amino de fórmula  $NH_2$ ,  $NR_{12}H$  o  $NR_{12}R_{13}$ ; alquilamino; arilamino; acilo; CN;  $NO_2$ ;  $N_3$ ;  $CH_2OH$ ;  $CONH_2$ ;  $CONR_{12}R_{13}$ ;  $CO_2R_{12}$ ;  $CH_2OR_{12}$ ;  $NHCOR_{12}$ ;  $NHCO_2R_{12}$ ; alquiltio C1-3; sulfato; ácido sulfónico; éster de sulfonato; ácido fosfónico; fosfato; fosfonato; éster de mono-, di- o trifosfato; tritilo o monometoxitritilo;  $R_{12}SO$ ;  $R_{12}SO_2$ ;  $CF_3S$ ;  $CF_3SO_2$ ; trialquilsililo; y difenilmetsililo; o donde X y Y, o Y y Z forman un anillo arilo condensado junto con el anillo fenilo al que están unidos X, Y y Z; y  $R_{12}$  y  $R_{13}$  se seleccionan cada uno independientemente entre H o alquilo C1-10 opcionalmente sustituido;

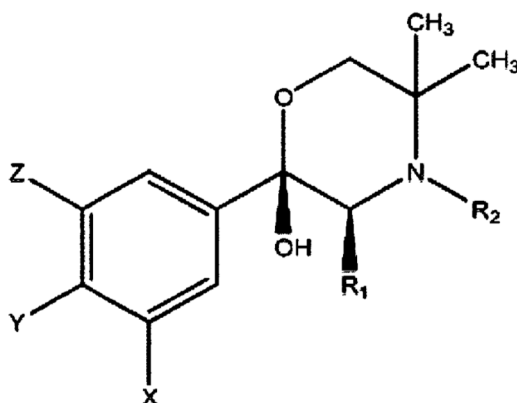
con la salvedad que uno o más de X, Y y Z es arilo C6-C12 opcionalmente sustituido; o su éster, amida, sal, solvato, isómero estereo o geométrico farmacéuticamente aceptable.

2. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la estructura:



o su éster, amida, sal solvato, isómero estereo o geométrico farmacéuticamente aceptable

3. El compuesto según la reivindicación 1, que tiene la estructura:



o su éster, amida, sal, solvato, isómero estereo o geométrico farmacéuticamente aceptable

- 5 4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde  $R_1$  se selecciona entre el grupo que consiste en  $CH_3$ ,  $CH_2CH_3$  y  $C_3H_7$ .
5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, Cl, Br, F, alquilo C1-10 opcionalmente sustituido, y fenilo.
6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde X y Y, o Y y Z forman un anillo arilo condensado junto con el anillo fenilo al que están unidos X, Y y Z.
- 10 7. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde  $R_1$  es metilo, etilo, propilo o butilo opcionalmente sustituido.
8. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde  $R_1$  es alquilo C2-C10 opcionalmente sustituido.
9. El compuesto según la reivindicación 1, seleccionado entre 2-Bifenil-4-ilo-3,5,5-trimetilmorfolin-2-ol;
- 15 o su éster, amida, sal, solvato, isómero estereo o geométrico farmacéuticamente aceptable
10. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el compuesto comprende un exceso enantiomérico de por lo menos 95% del enantiómero (2S-3S).
11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 20 12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para tratar o demorar el avance de trastornos que se alivian inhibiendo la recaptación de monoamina en un paciente o antagonizando los receptores de acetilcolina nicotínicos.
- 25 13. La composición según la reivindicación 12, en donde el trastorno se selecciona del grupo que consiste en adicción, depresión, obesidad, trastorno bipolar, trastorno de déficit de atención (ADD), déficit de atención/trastorno de hiperactividad (ADHD), trastorno del deseo sexual hipoactivo, disfunción sexual inducida por antidepresivos, disfunción orgásmica, trastorno afectivo estacional/depresión de invierno, manía, bulimia y otros trastornos de la alimentación, trastornos de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, esquizofrenia, trastorno esquizo-afectivo, enfermedad de Parkinson, narcolepsia, trastornos de ansiedad, insomnio, dolor crónico, migraña y síndrome de las piernas inquietas.
- 30 14. La composición según la reivindicación 12, en donde la adicción comprende adicción a la nicotina.

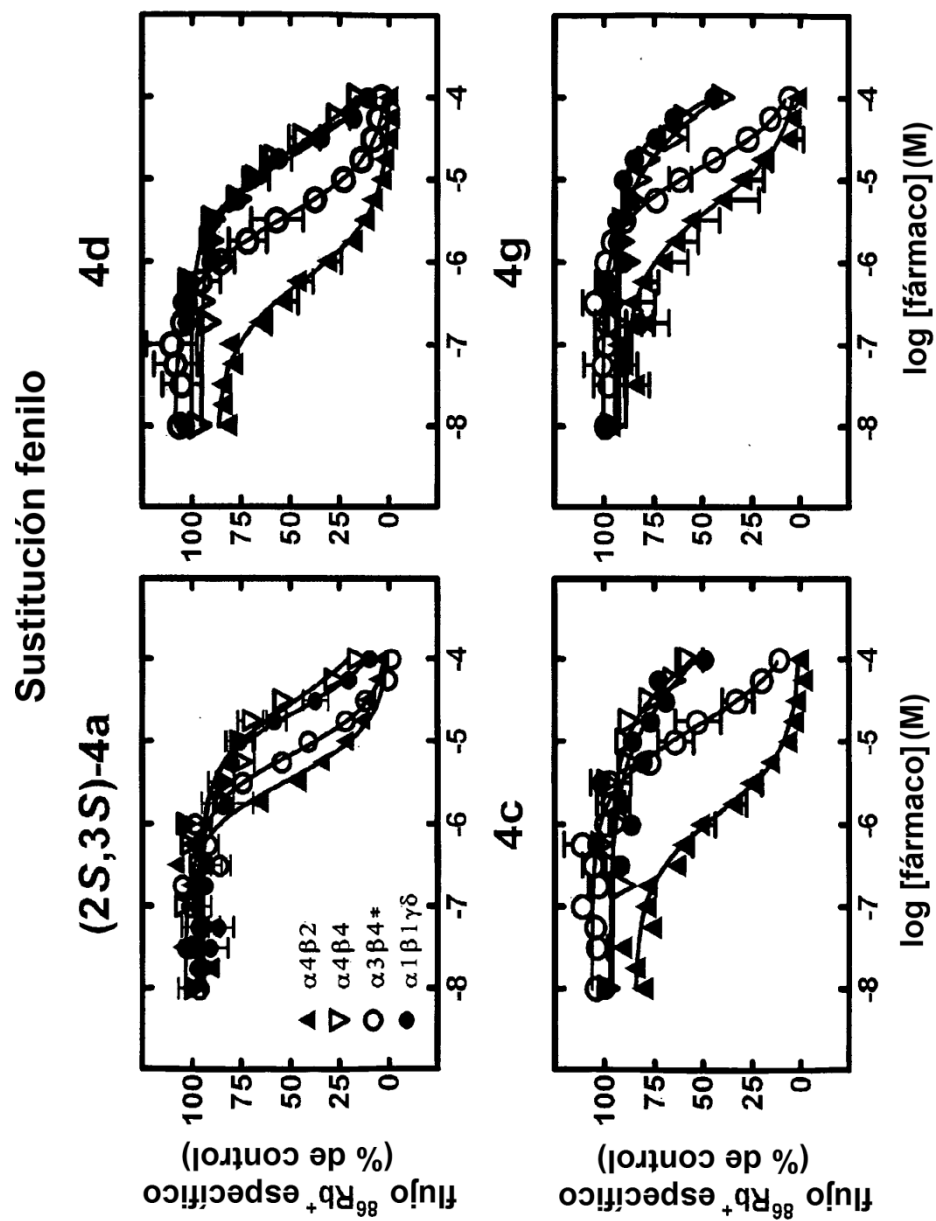


FIGURA 1

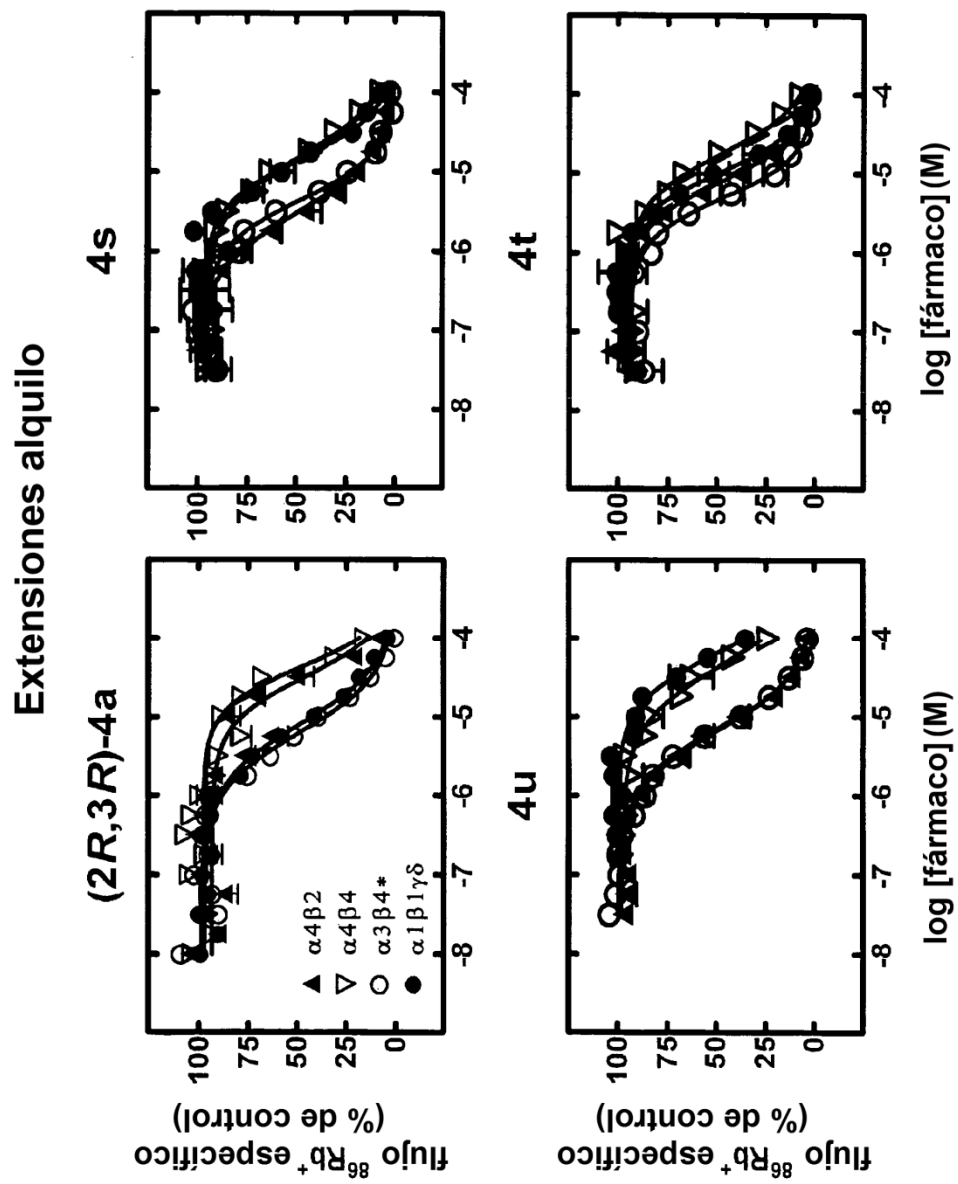


FIGURA 2