

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 479**

51 Int. Cl.:

**C07D 215/12** (2006.01)

**C07C 211/30** (2006.01)

**C07C 211/40** (2006.01)

**C07C 215/44** (2006.01)

**C07C 217/74** (2006.01)

**A01N 43/42** (2006.01)

**A61K 31/47** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.12.2006 E 06848050 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 1978961**

54 Título: **Inhibidores de reabsorción de monoamina con base en tetralona**

30 Prioridad:

**06.01.2006 US 756555 P**

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

**13.04.2016**

73 Titular/es:

**SUNOVION PHARMACEUTICALS INC. (100.0%)  
84 Waterford Drive  
Marlborough, MA 01752-7010, US**

72 Inventor/es:

**SHAO, LIMING;  
WANG, FENGJIANG;  
MALCOLM, SCOTT, CHRISTOPHER;  
HEWITT, MICHAEL, CHARLES;  
BUSH, LARRY, R.;  
VARNEY, MARK;  
CAMPBELL, UNA;  
ENGEL, SHARON, RAE;  
HARDY, LARRY, WENDELL;  
KOCH, PATRICK y  
MA, JIANGUO**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

**ES 2 566 479 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

Inhibidores de reabsorción de monoamina con base en tetralona

5 Campo de la invención

La invención se relaciona con compuestos y composiciones para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central (SNC).

10 Antecedente de la invención

15 Los trastornos siquiátricos son afecciones patológicas del cerebro caracterizadas por síntomas identificables que resultan en anomalías en la cognición, emoción, estado de ánimo, o afecto. Estos trastornos pueden variar en severidad de síntomas, duración, y deterioro funcional. Los trastornos siquiátricos afligen a millones de personas en todo el mundo lo que resulta en un enorme sufrimiento humano y carga económica debido a la pérdida de productividad y dependencia de cuidado.

20 Durante las diversas décadas pasadas, el uso de agentes farmacológicos para tratar trastornos siquiátricos ha aumentado en gran medida, debido en gran parte a los avances de investigación tanto en neurociencia como biología molecular. Adicionalmente, los químicos se han vuelto cada vez más sofisticados en la creación de compuestos químicos que son agentes terapéuticos más efectivos con menos efectos secundarios, dirigidos a corregir las alteraciones bioquímicas que acompañan los trastornos mentales.

25 Sin embargo, a pesar de os muchos avances que han ocurrido, muchas enfermedades siquiátricas permanecen sin tratar o se tratan inadecuadamente con los agentes farmacéuticos actuales. Adicionalmente, muchos de los agentes actuales interactúan con objetivos moleculares no involucrados con la enfermedad siquiátrica. Esta unión indiscriminada puede resultar en efectos secundarios que pueden tener gran influencia en el resultado general de la terapia. En algunos casos los efectos secundarios son tan graves que se requiere la discontinuación de la terapia.

30 La depresión es un trastorno afectivo, cuya patogénesis no se puede explicar por ninguna única causa o teoría. Se caracteriza por un estado de ánimo persistentemente bajo o intereses disminuido en lo que nos rodea, acompañado de por lo menos, diversos de los siguientes síntomas: energía y motivación reducida, dificultad para concentrarse, alteraciones del sueño y apetito, y, a veces, ideas suicidas (American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ed. 4. Washington, American Psychiatric Association, 1994). La depresión mayor se asocia con altos índices de morbilidad y mortalidad, con índices de suicidio de 10- 25% (Kaplan H I, Sadock B J (eds.): Synopsi of Psychiatry. Baltimore, Williams & Wilkins, 1998, p. 866).

35 Se considera que la depresión resulta de disfunción de los sistemas noradrenérgicos o serotoninérgicos, más específicamente, de una deficiencia de determinados neurotransmisores (NT) en receptores adrenérgicos o serotoninérgicos funcionalmente importantes.

40 Los neurotransmisores producen sus efectos como una consecuencia de las interacciones con receptores específicos. Los neurotransmisores, que incluyen norepinefrina (NE) y/o serotonina (5-hidroxitriptamina, o 5-HT), se sintetizan en las neuronas del cerebro y se almacenan en vesículas. Luego de un impulso nervioso, los NT son liberados en la hendidura sináptica, donde interactúan con diversos receptores postsinápticos. Se considera que las deficiencias regionales en los niveles sinápticos de 5-HT y/o NE están implicadas en la etiología de la depresión, vigilia, y atención.

45 La norepinefrina está implicada en la regulación de excitación, sueño y estados de ánimo. La norepinefrina también puede contribuir a la regulación de la presión arterial, mediante constricción de los vasos sanguíneos y el aumento de la frecuencia cardíaca.

50 La serotonina (5-HT) está implicada en la etiología o el tratamiento de diversos trastornos. Los efectos más ampliamente estudiados de 5-HT son aquellos sobre el SNC. Las funciones de 5-HT son numerosas e incluyen el control del apetito, sueño, memoria y aprendizaje, regulación de temperatura, estado de ánimo, comportamiento (que incluye el comportamiento sexual y alucinógeno), función cardiovascular, contracción del músculo liso, y regulación endocrina. Periféricamente, la 5-HT parece cumplir una función importante en la homeostasis de plaquetas y motilidad del tracto GI. Las acciones de 5-HT se terminan mediante tres mecanismos principales: difusión; metabolismo; y reabsorción. El principal mecanismo por el que se termina la acción de la 5-HT es por la reabsorción a través de las membranas presinápticas. Después que la 5-HT actúa sobre sus diversos receptores postsinápticos, se retira de la hendidura sináptica de nuevo en el nervio terminal a través de un mecanismo de absorción que implica un transportador de membrana específico de una forma similar a aquella de otras aminas biógenas. Los agentes que inhiben selectivamente esta absorción aumentan la concentración de 5-HT en los receptores postsinápticos y se han encontrado que son útiles en el tratamiento de diversos trastornos siquiátricos, particularmente depresión.

Los métodos para el tratamiento de la depresión con los años han involucrado el uso de agentes que aumentan los niveles de NE y 5-HT, ya sea al inhibir su metabolismo (por ejemplo, inhibidores de monoamina oxidasa) o reabsorción (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos o Inhibidores de reabsorción de serotonina selectivos (ISRS)).

5 Existen más de veinte (20) fármacos antidepresivos aprobados disponibles en los Estados Unidos. Los antidepresivos tricíclicos clásicos (ATC) actualmente disponibles principalmente bloquean la absorción de NE y también, en grados variantes, la absorción de 5-HT, dependiendo de si son aminas secundarias o terciarias. Las aminas terciarias tales como imipramina y amitriptilina son inhibidores más selectivos de la absorción de 5-HT que de catecolaminas, en comparación con aminas secundarias tales como desipramina.

10 Se han investigado inhibidores de reabsorción de serotonina como potenciales antidepresivos. La fluoxetina (PROZAC®), sertralina (ZOLOFT®) y paroxetina (PAXIL®) son tres ejemplos de SSRI actualmente en el mercado EE.UU. Estos agentes no parecen poseer una mayor eficacia que los TCA, ni tampoco poseen en general un inicio de acción más rápido; sin embargo, tienen la ventaja de provocar menos efectos secundarios. De estos tres SSRI, la paroxetina es el inhibidor más potente de la absorción de 5-HT, fluoxetina por lo menos. La sertralina es el más selectivo de la absorción de 5-HT contra NE, fluoxetina el menos selectivo. La fluoxetina y sertralina producen metabolitos activos, mientras que la paroxetina se metaboliza a metabolitos inactivos. El SSRI, en general, afecta solo la absorción de serotonina y exhibe poca o ninguna afinidad para diversos sistemas receptores, que incluyen los receptores muscarínicos, adrenérgicos, de dopamina, y de histamina.

20 Adicionalmente para tratar la depresión, se han investigado diversas otras aplicaciones terapéuticas potenciales para los SSRI. Ellas incluyen el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, comportamiento agresivo, síndrome premenstrual, neuropatía diabética, dolor crónico, fibromialgia, y abuso de alcohol. Por ejemplo, la fluoxetina está aprobada para el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo (OCD). De particular importancia es la observación de que el 5-HT reduce el consumo de alimento al aumentar la sensación de saciedad inducido por la comida y reducir el hambre, sin producir efectos de comportamiento de riesgo de abuso asociado con fármacos similares a anfetamina. Por lo tanto, existe un interés en el uso de los SSRI en el tratamiento de la obesidad.

30 La venlafaxina (EFFEXOR®) es un antidepresivo dual de reabsorción que difiere de los TCA clásicos y los SSRI química y farmacológicamente en que actúa como un potente inhibidor de la absorción de 5-HT y NE. Ni la venlafaxina ni su metabolito principal tienen una afinidad significativa para los receptores alfa-1 adrenérgicos. La venlafaxina posee una eficacia equivalente a aquella de los TCA, y un perfil de efectos secundarios benignos similar a aquellos de los SSRI.

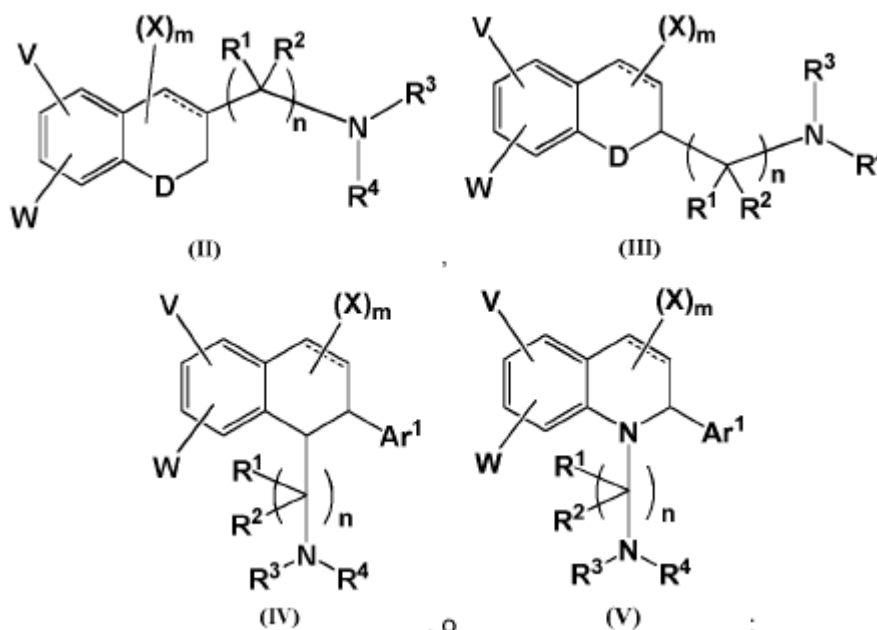
35 Se hace hipótesis de que la dopamina cumple una función importante en la psicosis y determinadas enfermedades neurodegenerativas, tal como enfermedad de Parkinson, donde se considera que una deficiencia en las neuronas dopaminérgicas es la patología subyacente. La dopamina afecta los procesos cerebrales que controlan el movimiento, respuesta emocional y capacidad de experimentar placer y dolor. La regulación de DA cumple una función crucial en nuestra salud mental y física. Determinados medicamentos incrementan las concentraciones de DA al prevenir la reabsorción de DA, dejando más DA en la sinapsis. Un ejemplo es el metilfenidato (RITALIN®), utilizado terapéuticamente para tratar hiperquinesias de infancia y síntomas de esquizofrenia. Se considera que las anomalías de dopamina subyacen a algunas de las anomalías de atención fundamentales observadas en los esquizofrénicos agudos.

45 Un equipo terapéutico se asocia con el uso de estos fármacos. Los pacientes deben tomar un fármaco durante por lo menos tres (3) semanas antes de lograr el alivio del síntoma clínicamente significativo. Adicionalmente, un número significativo de pacientes no responden a terapias actuales en absoluto. Por ejemplo, actualmente se estima que hasta el treinta por ciento (30%) de los casos de depresión diagnosticados clínicamente son resistentes a todas las formas de terapia de fármacos.

50 Resumen de la invención

La presente invención se relaciona con aminas con base en tetralona novedosas y sales de las mismas. Se relaciona adicionalmente con composiciones farmacéuticas novedosas, y su uso en el tratamiento de trastornos del SNC tales como depresión (por ejemplo, trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar), fibromialgia, dolor (por ejemplo, dolor neuropático), apnea del sueño, trastorno de déficit de atención (ADD), trastorno de déficit de atención e hiperactividad (ADHD), síndrome de piernas inquietas, esquizofrenia, ansiedad, trastorno compulsivo obsesivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno afectivo estacional (SAD), trastorno disfórico premenstrual así como también enfermedad neurodegenerativa (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer).

60 En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que tiene una estructura de la Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), o Fórmula (V), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo:



en donde

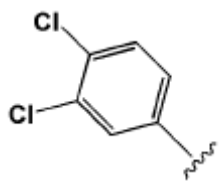
n es un entero seleccionado desde 0 a 2;

D es CX-AR<sup>1</sup> o N-AR<sup>1</sup>;

m es 1;

cada X es independientemente H o OH;

AR<sup>1</sup> es



V y W son cada uno independientemente H, halógeno, CF<sub>3</sub>, CN, OR<sup>9</sup>, SR<sup>9</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>9</sup>, acilo (es decir, un sustituyente que tiene la fórmula C(O)R, en donde R es H, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, en donde

V y W, junto con los átomos a los que se adhieren, se unen opcionalmente para formar un anillo de 5 a 7 miembros;

cada R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> es independientemente H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido;

en donde dos de R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, junto con los átomos a los que se adhieren, se unen para formar un anillo de 3 a 7 miembros;

cada R<sup>1</sup> y R<sup>12</sup> es independientemente H, halógeno, CN, CF<sub>3</sub>, OR<sup>12</sup>, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, en donde R<sup>12</sup> es H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; y

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o no sustituido;

en donde el término "alquilo" en sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical de hidrocarburo de cadena recta o ramificada o cíclica, o combinación de las mismas, que puede ser completamente saturado, mono- o poliinsaturado y puede incluir radicales di y multivalentes, que tienen el número de átomos de carbono designado;

los sustituyentes para los grupos alquilo, heteroalquilo y heterocicloalquilo se seleccionan independientemente de alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR'', -halógeno, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR'C(O)R', -NR'C(O)NR'R'', -NR'C(O)<sub>2</sub>R', -NR-C

NR'R'R''')=NR''''', -NR-C(NR'R''')=NR''''', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R''', -NRSO<sub>2</sub>R', -CN, y -NO<sub>2</sub>, en un número que varía desde cero hasta (2m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbono en dicho radical alquilo, heteroalquilo y heterocicloalquilo, en donde R', R'', R''' y R'''' son cada uno independientemente hidrógeno, heteroalquilo, arilo, alquilo, alcoxi o grupos tioalcoxi, o grupos arilalquilo;

los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo se seleccionan independientemente de alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R''', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R''', -OC(O)NR'R''', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -N R''C(O)<sub>2</sub>R', -NR-C(NR'R''R''')=NR''''', -NR-C(NR'R''')=NR''''', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R''', -NRSO<sub>2</sub>R', -CN y -NO<sub>2</sub>, -R', -N<sub>3</sub>, -CH(Ph)<sub>2</sub>, fluoroalcoxi (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), y fluoroalquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en un número que varía desde cero hasta el número total de valencias abiertas sobre el sistema de anillo aromático; y donde R', R'', R''' y R'''' son independientemente hidrógeno, grupos alquilo, heteroalquilo, arilo o heteroarilo;

y cualquier enantiómero, diastereoisómero, mezcla racémica, mezcla enriquecida enantioméricamente, y forma enantioméricamente pura del mismo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, y un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central.

El compuesto de la invención puede ser quiral o racémico o estar presente en una composición que incluye uno o más estereoisómero, tal como una mezcla enriquecida enantioméricamente o diastereoméricamente.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

El término "alquilo", en sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical de hidrocarburo de cadena recta o ramificada o cíclica, o combinación de las mismas, que puede ser completamente saturado, mono- o poliinsaturado y puede incluir radicales di y multivalentes, que tienen el número de átomos de carbono designado (es decir C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> significa uno a diez carbonos). Ejemplos de radicales de hidrocarburo saturados incluyen, pero no se limitan a, grupos tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, ciclohexilo, (ciclohexil)metilo, ciclopropilmetilo, homólogos e isómeros de, por ejemplo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo, y similares. Un grupo alquilo insaturado es uno que tiene uno o más enlaces dobles o enlaces triples. Ejemplos de grupos alquilo insaturados incluyen, pero no se limitan a, vinilo, 2-propenilo, crotilo, 2-isopentenilo, 2-(butadienilo), 2,4-pentadienilo, 3-(1,4-pentadienilo), etinilo, 1- y 3-propinilo, 3-butinilo, y los homólogos mayores e isómeros. El término "alquilo", a menos que se indique lo contrario, también significa que incluye aquellos derivados de alquilo definidos en más detalle adelante, tal como "heteralquilo". Los grupos alquilo que se limitan a grupos de hidrocarburo se denominan "homoalquilo".

El término "alquilenilo" en sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de un alcano, como se ejemplifica, pero no se limita, por -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, e incluye adicionalmente aquellos grupos descritos adelante como "heteroalquilenilo". Normalmente, un grupo alquilo (o alquilenilo) tendrá desde 1 hasta 24 átomos de carbono, con aquellos grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono que se prefieren en la presente invención.

Los términos "alcoxi", "alquilamino" y "alquiltio" (o tioalcoxi) se utilizan en su sentido convencional, y se refieren a aquellos grupos alquilo adheridos al resto de la molécula a través de un átomo de oxígeno, un grupo amino, o un átomo de azufre, respectivamente.

El término "heteroalquilo", en sí mismo o en combinación con otro término, significa, a menos que se indique lo contrario, un radical de hidrocarburo de cadena recta o ramificada o cíclica estable, o combinaciones de los mismos, que consisten del número indicado de átomos de carbono y por lo menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, N, Si y S, y en donde los átomos de nitrógeno y azufre opcionalmente se pueden oxidar y el heteroátomo de nitrógeno opcionalmente se puede cuaternizar. Los heteroátomos O, N y S y Si se pueden colocar en cualquier posición interna del grupo heteroalquilo o en la posición en la que el grupo alquilo se adhiere al resto de la molécula. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-, -S(O)-CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>-, CH=CH-O-CH<sub>3</sub>, -Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-, -CH<sub>2</sub>-CH=N-OCH<sub>3</sub>, y -CH=CH-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tales como, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>-NH-OCH<sub>3</sub> y -CH<sub>2</sub>-O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>. De forma similar, el término "heteroalquilenilo" en sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de heteroalquilo, como se ejemplifica, pero no limitado por, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-. Para los grupos heteroalquilenilo, los heteroátomos también pueden ocupar cualquiera o ambos de los terminales de cadena (por ejemplo, alquilenooxi, alquilenodioxo, alquilenamino, alquilenodiamino, y similares). Aún adicionalmente, para los grupos de enlace de alquilenilo y heteroalquilenilo, no es implícita la orientación del grupo de enlace por la

dirección en la que se escribe la fórmula del grupo de enlace. Por ejemplo, la fórmula  $-\text{CO}_2\text{R}'$  representa ambos  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$  y  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ .

5 Los términos "cicloalquilo" y "heterocicloalquilo", por ellos mismos o en combinación con otros términos, representan, a menos que se indique lo contrario, versiones cíclicas de "alquilo" y "heteroalquilo", respectivamente. Adicionalmente, para el heterocicloalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición en la que el heterociclo se adhiere al resto de la molécula. Ejemplos de cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopentilo, ciclohexilo, 1-ciclohexenilo, 3-ciclohexenilo, cicloheptilo, y similares. Ejemplos de heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, 1-(1,2,5,6-tetrahidropiridilo), 1-piperidinilo, 2-piperidinilo, 3-piperidinilo, 4-morfolinilo, 3-morfolinilo, tetrahidrofuran-2-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, y similares.

15 Los términos "halo" o "halógeno", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se indique lo contrario, un átomo de flúor, cloro, bromo, o yodo. Adicionalmente, términos tales como "haloalquilo", significa que incluyen monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "haloalquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ )" significa que incluye, pero no se limita a, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, y similares.

20 El término "arilo" significa, a menos que se indique lo contrario, un sustituyente poliinsaturado, aromático que puede ser un único anillo o múltiples anillos (preferiblemente desde 1 hasta 3 anillos), que se fusionan juntos o enlazan covalentemente. El término "heteroarilo" se refiere a grupos arilo (o anillos) que contienen desde uno hasta cuatro heteroátomos seleccionados de N, O, S, Si y B, en donde los átomos de nitrógeno y azufre opcionalmente se oxidan y opcionalmente se cuaternizan los átomos de nitrógeno. Un grupo heteroarilo se puede adherir al resto de la molécula a través de un heteroátomo. Ejemplos no limitantes de grupos arilo y heteroarilo incluyen fenilo, 1-naftilo, 2-naftilo, 4-bifenilo, 1-pirrolilo, 2-pirrolilo, 3-pirrolilo, 3-pirazolilo, 2-imidazolilo, 4-imidazolilo, pirazinilo, 2-oxazolilo, 4-oxazolilo, 2-fenil-4-oxazolilo, 5-oxazolilo, 3-isoxazolilo, 4-isoxazolilo, 5-isoxazolilo, 2-tiazolilo, 4-tiazolilo, 5-tiazolilo, 2-furilo, 3-furilo, 2-tienilo, 3-tienilo, 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2-pirimidilo, 4-pirimidilo, 5-benzotiazolilo, purinilo, 2-bencimidazolilo, 5-indolilo, 1-isoquinolilo, 5-isoquinolilo, 2-quinoxalino, 5-quinoxalino, 3-quinolilo, y 6-quinolilo. Los sustituyentes para cada uno de los sistemas de anillo arilo y heteroarilo indicados anteriormente se seleccionan del grupo de sustituyentes aceptables descrito adelante.

30 Para brevedad, el término "arilo" cuando se utiliza en combinación con otros términos (por ejemplo, ariloxi, ariltioxi, arilalquilo) incluye ambos anillos arilo y heteroarilo como se definió anteriormente. De esta manera, el término "arilalquilo" significa que incluye aquellos radicales en los que un grupo arilo se adhiere a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, piridilmetilo y similares) que incluyen aquellos grupos alquilo en los que un átomo de carbono (por ejemplo, un grupo metileno) se ha reemplazado por, por ejemplo, un átomo de oxígeno (por ejemplo, fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxi)propilo, y similares).

35 Cada uno de los términos anteriores (por ejemplo, "alquilo", "heteroalquilo", "arilo" y "heteroarilo") significa que incluyen formas sustituidas y no sustituidas del radical indicado. Los sustituyentes preferidos para cada tipo de radical se proporcionan adelante.

40 Los sustituyentes para los radicales alquilo y heteroalquilo (que incluyen aquellos grupos a menudo denominados como alqueno, alqueno, heteroalqueno, heteroalqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueno, y heterocicloalqueno) se denominan genéricamente como "sustituyentes del grupo alquilo", y pueden ser uno o más de una variedad de grupos seleccionados de, pero no limitados a: alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido,  $-\text{OR}'$ ,  $=\text{O}$ ,  $=\text{NR}'$ ,  $=\text{N-OR}'$ ,  $-\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{SR}'$ ,  $-\text{halógeno}$ ,  $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}'$ ,  $-\text{CONR}'\text{R}''$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{NR}''\text{-C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ ,  $-\text{NR-C}(\text{N}'\text{R}''\text{R}''')=\text{NR}''''$ ,  $-\text{NR-C}(\text{N}'\text{R}''\text{R}''')=\text{NR}''''$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{NRSO}_2\text{R}'$ ,  $-\text{CN}$  y  $-\text{NO}_2$  en un número que varía desde cero hasta  $(2m'+1)w$ , donde  $m'$  es el número total de átomos de carbono en dicho radical.  $\text{R}'$ ,  $\text{R}''$ ,  $\text{R}'''$  y  $\text{R}''''$  cada uno preferible e independientemente se refiere a hidrógeno, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, por ejemplo, arilo sustituido con 1-3 halógenos, alquilo sustituido o no sustituido, alcoxi o grupos tioalcoxi, o grupos arilalquilo. Cuando un compuesto de la invención incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente como son cada uno de los grupos  $\text{R}'$ ,  $\text{R}''$ ,  $\text{R}'''$  y  $\text{R}''''$  cuando está presente más de uno de estos grupos. Cuando  $\text{R}'$  y  $\text{R}''$  se adhieren al mismo átomo de nitrógeno, se pueden combinar con el átomo de nitrógeno para formar un anillo de 5, 6 o 7 miembros. Por ejemplo,  $-\text{NR}'\text{R}''$  significa que incluye, pero no se limita a, 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. A partir de la discusión de los sustituyentes, un experto en la técnica entenderá que el término "alquilo" significa que incluye grupos que incluyen átomos de carbono unidos a grupos diferentes de grupos hidrógeno, tal como haloalquilo (por ejemplo,  $-\text{CF}_3$  y  $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ ) y acilo (por ejemplo,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ , y similares).

60 Similares a los sustituyentes descritos para el radical alquilo, los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo se denominan genéricamente como "sustituyentes del grupo arilo". Los sustituyentes se seleccionan de, por ejemplo: alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido,  $-\text{OR}'$ ,  $=\text{O}$ ,  $=\text{NR}'$ ,  $=\text{N-OR}'$ ,  $-\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{SR}'$ ,  $-\text{halógeno}$ ,  $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{CO}_2\text{R}'$ ,  $-\text{CONR}'\text{R}''$ ,  $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{NR}''\text{-C}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$ ,  $-\text{NR-C}(\text{N}'\text{R}''\text{R}''')=\text{NR}''''$ ,  $-\text{NR-C}(\text{N}'\text{R}''\text{R}''')=\text{NR}''''$ ,  $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$ ,  $-\text{NRSO}_2\text{R}'$ ,  $-\text{CN}$  y  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{R}'$ ,  $-\text{N}_3$ ,  $-\text{CH}(\text{Ph})_2$ , fluoroalcoxi ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), y fluoroalquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_4$ ), en un número que varía desde cero hasta el número total de valencias

5 abiertas sobre el sistema de anillo aromático; y donde R', R'', R''' y R'''' se seleccionan preferiblemente de hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido. Cuando un compuesto de la invención incluye más de un grupo R, por ejemplo, cada uno de los grupos R se selecciona independientemente como son cada uno de los grupos R', R'', R''' y R'''' cuando está presente más de uno de estos grupos.

10 Dos de los sustituyentes sobre los átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo se pueden reemplazar opcionalmente con un sustituyente de la fórmula  $-T-C(O)-(CRR')_q-U-$ , en donde T y U son independientemente  $-NR-$ ,  $-O-$ ,  $-CRR'-$  o un enlace sencillo, y q es un entero desde 0 hasta 3. Alternativamente, dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo se pueden reemplazar opcionalmente con un sustituyente de la fórmula  $-A-(CH_2)_r-D-$ , en donde A y D son independientemente  $-CRR'-$ ,  $-O-$ ,  $-NR-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ ,  $-S(O)_2NR'-$  o un enlace sencillo, y r es un entero desde 1 hasta 4. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo formado de esta manera se puede reemplazar opcionalmente con un enlace doble. Alternativamente, dos de los sustituyentes sobre átomos adyacentes del anillo arilo o heteroarilo se pueden reemplazar opcionalmente con un sustituyente de la fórmula  $-(CRR')_s-X''-(CR''R''')_d-$ , donde s y d son independientemente enteros desde 0 hasta 3, y X'' es  $-O-$ ,  $-NR'-$ ,  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$ , o  $-S(O)_2NR'-$ . Los sustituyentes R, R', F'' y R''' preferiblemente se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) sustituido o no sustituido.

20 Como se utiliza aquí, el término "acilo" describe un sustituyente que contiene un residuo carbonilo, C(O)R. Especies de ejemplo para R incluyen H, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, y heterocicloalquilo sustituido o no sustituido.

25 Como se utiliza aquí, el término "sistema de anillo fusionado" significa por lo menos dos anillos, en donde cada anillo tiene por lo menos 2 átomos en común con otro anillo. "Los sistemas de anillo fusionados pueden incluir anillos aromáticos así como también no aromáticos. Ejemplos de "sistemas de anillos fusionados" son naftalenos, indoles, quinolinas, cromenos y similares.

Como se utiliza aquí, el término "heteroátomo" incluye oxígeno (O), nitrógeno (N), azufre (S) y silicio (Si) y boro (B).

30 El símbolo "R" es una abreviatura general que representa un grupo sustituyente que se selecciona de grupos alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, y heterocicloalquilo sustituido o no sustituido.

35 La frase "cantidad terapéuticamente efectiva" como se utiliza aquí significa la cantidad de un compuesto, o composición que comprende un compuesto de la presente invención que es efectiva para producir algún efecto terapéutico deseado (por ejemplo, al inhibir la reabsorción de una monoamina desde la hendidura sináptica de un mamífero, modulando de esta manera las consecuencias biológicas de esa ruta en el organismo tratado) a una relación beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento médico.

40 La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea aquí para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que están dentro del alcance del juicio médico, adecuados para su uso en seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

45 La frase "portador farmacéuticamente aceptable" como se utiliza aquí significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno líquido o sólido, diluyente, excipiente, o material de encapsulación solvente, implicado en llevar o transportar el compuesto objeto desde un órgano, o porción del cuerpo, hasta otro órgano, o porción del cuerpo. Cada portador debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de papa; (3) celulosa, y sus derivados, tales como celulosa carboximetil celulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes reguladores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido alginico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones que regulan el pH; (21) poliésteres, policarbonatos y/o polianhídridos; y (22) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

60 Como estableció anteriormente, ciertas realizaciones de los presentes compuestos pueden contener un grupo funcional básico, tal como amino o alquilamino, y son, por lo tanto, capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos farmacéuticamente aceptables. El término "sales farmacéuticamente aceptables" a este respecto, se refiere a sales de adición de ácido inorgánico y orgánico, relativamente no tóxicas de compuestos de la presente invención. Estas sales se pueden preparar *in situ* en el vehículo de administración o el proceso de fabricación de la forma de dosificación, o al hacer reaccionar por separado un compuesto purificado de la invención en su forma de base libre con

5 un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislar la sal formada de esta manera durante purificación posterior. Las sales representativas incluyen el bromhidrato, clorhidrato, sulfato, sulfamato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, tosilato, citrato, maleato, ascorbato, palmitato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, hidroximaleato, fenilacetato, glutamato, glucoheptonato, salicilato, sulfanilato, 2-acetoxibenzoato, metanosulfonato, disulfonato de etano, oxalato, isotionato, lactobionato, y laurilsulfonato y similares. Véase, por ejemplo, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts" J. Pharm. Sci. 66: 1-19.

10 El término "sales farmacéuticamente aceptables" incluye sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos relativamente no tóxicos o bases, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos aquí. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, las sales de adición de bases se pueden obtener al poner en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, ya sea pura o en un solvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de base farmacéuticamente aceptables incluyen sales de sodio, potasio, calcio, amonio, amino orgánico, o magnesio, o una sal similar. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente básicas, las sales de adición de ácido se pueden obtener al poner en contacto la forma neutra de dichos compuestos con una cantidad suficiente del ácido deseado, ya sea puro o en un solvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos como ácidos clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico, o de fósforo y similares, así como también sales derivadas de ácidos orgánicos relativamente no tóxicos como ácido acético, propiónico, isobutírico, maleico, malónico, benzoico, succínico, subérico, fumárico, láctico, mandélico, ftálico, bencenosulfónico, p-tolilsulfónico, cítrico, tartárico, metanosulfónico, y similares. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginato y similares, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucurónicos o galactunóricos y similares (véase, por ejemplo, Berge et al., Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19(1977)). Ciertos compuestos específicos de la invención contienen ambas funcionalidades básica y de ácido que permiten que los compuestos se conviertan en sus sales de adición de base o ácido.

30 Las formas neutras de los compuestos preferiblemente se regeneran al poner en contacto la sal con una base o ácido y aislar el compuesto progenitor en la forma convencional. La forma progenitora del compuesto difiere de las diversas formas de sal en determinadas propiedades físicas; tales como solubilidad en solventes polares, pero de otra forma las sales son equivalentes a la forma progenitora del compuesto para propósitos de la presente invención.

35 Adicionalmente las formas de sal, la presente descripción proporciona compuestos, que están en una forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos aquí son aquellos compuestos que fácilmente experimentan cambios bajo condiciones fisiológicas para proporcionar los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, los profármacos se pueden convertir a los compuestos de la presente invención mediante métodos químicos o bioquímicos en un ambiente ex vivo. Por ejemplo, los profármacos se pueden convertir lentamente a los compuestos de la presente invención cuando se colocan en un reservorio de parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuado.

40 Ciertos compuestos de la invención pueden existir en formas no solvatadas así como también formas solvatadas, que incluyen formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a formas no solvatadas y están abarcadas dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y se pretende que estén dentro del alcance de la presente invención. "El compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de un compuesto" pretende el significado incluyente de "o", porque se abarca un material que es una sal y un solvato.

50 Ciertos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o enlaces dobles; racematos, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales se abarcan dentro del alcance de la presente invención. Se pueden preparar (R) - y (S) isómeros ópticamente activos utilizando sintones quirales o reactivos quirales, o resolver utilizando técnicas convencionales. Cuando los compuestos descritos aquí contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos E como Z. Del mismo modo, también se incluyen todas las formas tautoméricas.

55 Las representaciones gráficas de los compuestos racémicos, ambiescalémicos y escalémicos o enantioméricamente puros utilizados aquí se toman de Maehr, J. Chem. Ed., 62: en 114 -120 (1985): las cuñas sólidas y rotas se utilizan para denotar la configuración absoluta de un elemento quiral; las líneas onduladas indican negación de cualquier implicación estereoquímica que el enlace que representa pudiera generar; las líneas en negrita sólidas y discontinuas son descriptores geométricos que indican la configuración relativa mostrada pero que no implican ninguna estereoquímica absoluta; y los contornos de cuña y las líneas de puntos o discontinuas denotan compuestos enantioméricamente puros de configuración absoluta indeterminada.

65 Los términos "exceso enantiomérico" y "exceso diastereomérico" se utilizan de forma intercambiable aquí. Los compuestos con un único estereocentro se saben que están presentes en "exceso enantiomérico", aquellos con por lo menos dos estereocentros se saben que están presentes en "exceso diastereomérico".



Los compuestos de la presente invención también pueden contener proporciones no naturales de isótopos atómicos en uno o más de los átomos que constituyen dichos compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radiactivos, tales como por ejemplo tritio ( $^3\text{H}$ ), yodo-125 ( $^{125}\text{I}$ ) o carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sea radiactivos o no, están destinadas a ser abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

El término "trastorno del sistema nervioso central" se refiere a cualquier condición anormal del sistema nervioso central de un mamífero. El trastorno del sistema nervioso central incluye enfermedades neurodegenerativas tales como enfermedad de Alzheimer y enfermedad de Parkinson, enfermedades neuropsiquiátricas (por ejemplo esquizofrenia), ansiedades, trastornos del sueño, depresión, demencias, trastornos de movimiento, psicosis, alcoholismo, trastorno de estrés posttraumático y similares. El "trastorno del sistema nervioso central" también incluye cualquier afección asociada con el trastorno, tal como pérdida de memoria y/o pérdida de cognición. Por ejemplo, un compuesto para uso en el tratamiento de una enfermedad neurodegenerativa también incluiría el tratamiento o prevención de la pérdida de la función neuronal característica de dicha enfermedad. El "trastorno del sistema nervioso central" también incluye cualquier enfermedad o afección que está implicada, por lo menos en parte, en las rutas de señalización de monoamina (por ejemplo, norepinefrina) (por ejemplo, enfermedad cardiovascular).

El término "dolor" se refiere a todas las categorías de dolor, que incluyen el dolor que se describe en términos de estímulos o respuestas nerviosas, por ejemplo, dolor somático, (respuesta nerviosa normal a un estímulo nocivo) y dolor neuropático (respuesta anormal de una ruta sensorial lesionada o alterada, a menudo sin entrada nociva clara); el dolor que se categoriza temporalmente, por ejemplo, dolor crónico y dolor agudo; dolor que se categoriza en términos de severidad, por ejemplo, leve, moderado o severo; y dolor que es un síntoma o resultado de un estado de enfermedad o síndrome, por ejemplo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor por SIDA, artropatía, migraña, neuralgia trigeminal, isquemia cardíaca, y neuropatía diabética (véase, por ejemplo, Harrison's Principles of Internal Medicine, péptido. 93-98 (Wilson et al., eds., 12th ed. 1991); Williams et al., J of Med. Chem. 42: 1481-1485 (1999), aquí se incorpora cada una mediante referencia en su totalidad). "Dolor" también significa que incluye dolor de etiología mezclada, dolor de mecanismo dual, alodinia, causalgia, dolor central, hiperestesia, hiperpatía, disestesia, e hiperalgesia.

## II. Introducción

Una estrategia para desarrollar terapias efectivas es el uso de antidepresivos de amplio espectro que inhiben de forma simultánea la reabsorción de más de una amina biogénica, tales como serotonina (5-HT), norepinefrina (NE) y dopamina (DA). La justificación de este método se basa en la evidencia clínica y preclínica que muestra que las deficiencias en la función dopaminérgica pueden estar correlacionadas con anhedonia, que es un síntoma central de depresión. Baldessarini, R.J., "Drugs and the Treatment of Psychiatric Disorders: Depression and Mania, in Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 431 -459 (9<sup>th</sup> ed 1996) ' Hardman et. al. eds.

Una ventaja de los compuestos y composiciones de la presente invención es su habilidad para aumentar la disponibilidad sináptica de tres neurotransmisores, NE, 5-HT y DA al inhibir su reabsorción de la hendidura sináptica. Skolnick y colaboradores reportaron sobre un cuerpo de evidencia preclínica que sugiere que el perfil terapéutico de un antidepresivo aumenta al mismo tiempo la disponibilidad sináptica de DA, NE y 5-HT diferirá de un compuesto que solo inhibe NE y/o 5-HT. Skolnick, P.; Popik, P.; Janowsky, A.; Beer, B.; Lippa, A. S. "Antidepressant-like actions of DOV-21,947: a "triple" reuptake inhibitor," Eur. J. Pharm. 2003, 461, 103.

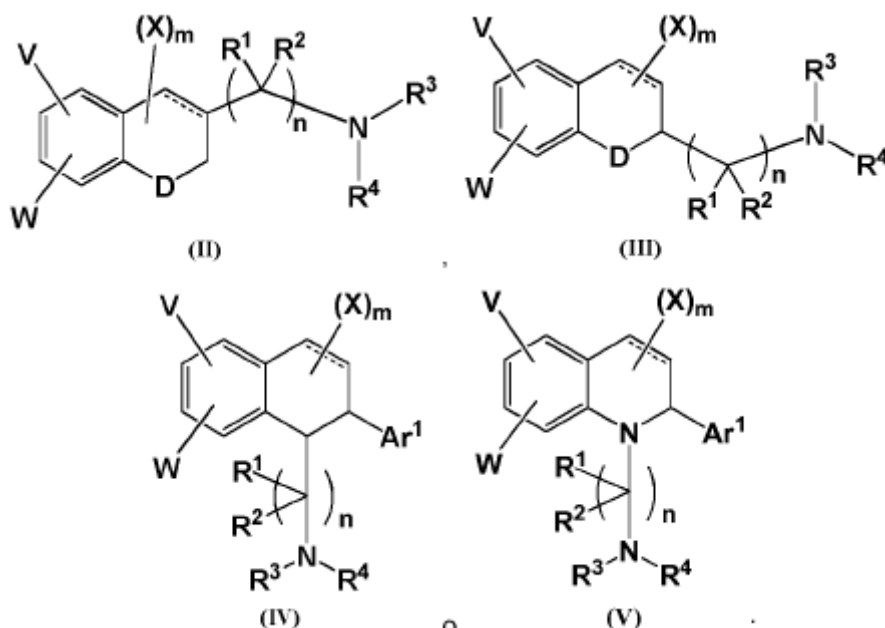
Por ejemplo, Skolnick y colaboradores han reportado que un compuesto, DOV 21,947 ((+) -1- (3,4-diclorofenil) -3-azabicyclo [3.1.0] hexano), inhibe la reabsorción de serotonina, norepinefrina y dopamina en las células de riñón embrionario (HEK293 humanas) que expresan los transportadores recombinantes humanos correspondientes (valores  $\text{IC}_{50}$  de 12, 23 y 96 nM, respectivamente). Skolnick, P.; Popik, P.; Janowsky, A.; Beer, B.; Lippa, A. S. "Antidepressant-like actions of DOV-21,947: a "triple" reuptake inhibitor," Eur. J. Pharm. 2003, 461, 99. Adicionalmente, DOV 21,947 reduce la duración de la inmovilidad en la prueba de natación forzada (en ratas) y también produce una reducción dependiente de dosis en la inmovilidad en la prueba de suspensión por la cola. Skolnick, P.; Popik, P.; Janowsky, A.; Beer, B.; Lippa, A. S., Eur. J. Pharm. 2003, 461,99. Una evidencia adicional se puede encontrar en los datos preclínicos para los nuevos Inhibidores de reabsorción triples como DOV 21,947 en, por ejemplo, la Patente Estadounidense No. 6,372,919, en donde se describió que el DOV 21,947 tiene una significativamente mayor afinidad para la absorción de sitios de norepinefrina y serotonina que el compuesto racémico, ( $\pm$ )-1 - (3,4-diclorofenil) -3-azabicyclo [3,1.0] hexano.

Tomados en conjunto, los datos preclínicos para compuestos tales como DOV 21,947 indican que los Inhibidores de reabsorción dobles o triples pueden tener potencial como nuevos tratamientos para depresión en la clínica.

## III. Composiciones

### A. Aminas con base en tetralona

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un compuesto que tiene una estructura de la Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV), o Fórmula (V), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo:



en donde

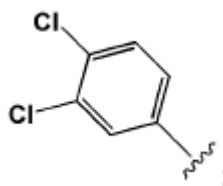
n es un entero seleccionado desde 0 a 2;

D es CX-AR<sup>1</sup> o N-AR<sup>1</sup>;

m es 1;

cada X es independientemente H o OH;

AR<sup>1</sup> es



V y W son cada uno independientemente H, halógeno, CF<sub>3</sub>, CN, OR<sup>9</sup>, SR<sup>9</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>9</sup>, acilo (es decir, un sustituyente que tiene la fórmula C(O)R, en donde R es H, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, en donde

V y W, junto con los átomos a los que se adhieren, se unen opcionalmente para formar un anillo de 5 a 7 miembros;

cada R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> es independientemente H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; en donde dos de R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup>, junto con los átomos a los que se adhieren, se unen opcionalmente para formar un anillo de 3 a 7 miembros;

cada R<sup>1</sup> y R<sup>12</sup> es independientemente H, halógeno, CN, CF<sub>3</sub>, OR<sup>12</sup>, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, en donde R<sup>12</sup> es H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; y

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o no sustituido;

en donde el término "alquilo" en sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical de hidrocarburo de cadena recta o ramificada o cíclica, o combinación de las mismas, que puede ser completamente saturado, mono- o poliinsaturado y puede incluir radicales di y multivalentes, que tienen el número de átomos de carbono designados;

los sustituyentes para los grupos alquilo, heteroalquilo y heterocicloalquilo se seleccionan independientemente de alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, -OR', =O, =NR', =NOR', -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -N R''C(O)<sub>2</sub>R', -NR-C(NR'R''R''')=NR''', -NR-C(NR'R''R''')=NR''', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -NRSO<sub>2</sub>R', -CN, y -NO<sub>2</sub>, en un número que

varía desde cero hasta  $(2m'+1)$ , donde  $m'$  es el número total de átomos de carbono en dicho radical alquilo, heteroalquilo y heterocicloalquilo, en donde  $R'$ ,  $R''$ ,  $R'''$  y  $R''''$  son cada uno independientemente hidrógeno, heteroalquilo, arilo, alquilo, alcoxi o grupos tioalcoxi, o grupos arilalquilo;

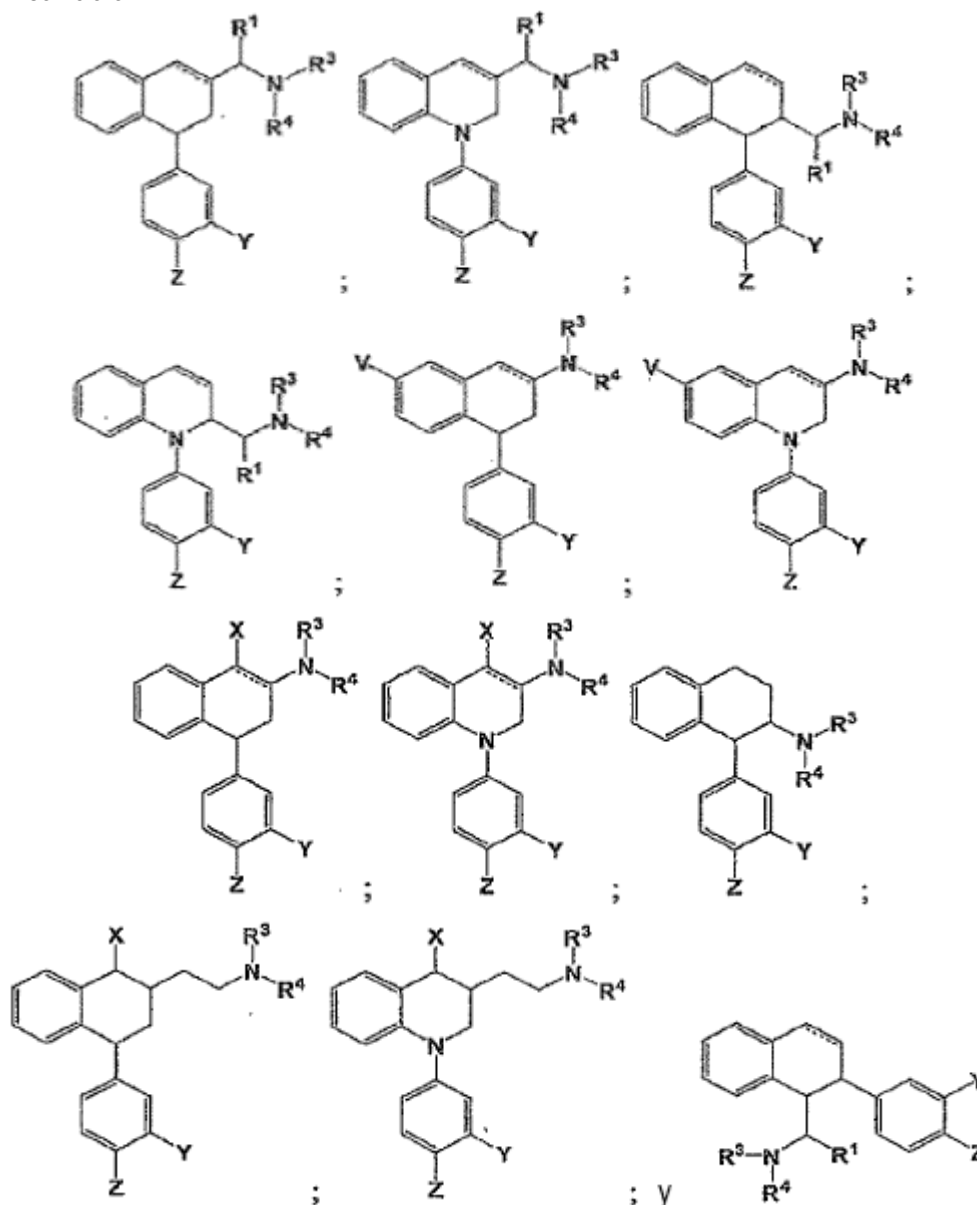
5 los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo se seleccionan independientemente de alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo,  $-OR'$ ,  $=O$ ,  $=NR'$ ,  $=N-OR'$ ,  $-NR''R'''$ ,  $-SR'$ , -halógeno,  $-SiR'R''R'''$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-CONR''R'''$ ,  $-OC(O)NR''R'''$ ,  $-NR''C(O)R'$ ,  $-NR'-C(O)NR''R'''$ ,  $-NR''C(O)_2R'$ ,  $-NR-C(NR''R''')=NR''''$ ,  $-NR-C(NR''R''')=NR''''$ ,  $-S(O)R'$ ,  $-S(O)_2R'$ ,  $-S(O)_2NR''R'''$ ,  $-NRSO_2R'$ ,  $-CN$  y  $-NO_2$ ,  $-R'$ ,  $-N_3$ ,  $-CH(Ph)_2$ , fluoroalcoxi ( $C_1-C_4$ ), y fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ), en un número que varía desde cero hasta el número total de valencias abiertas sobre el sistema de anillo aromático; y  
 10 donde  $R'$ ,  $R''$ ,  $R'''$  y  $R''''$  son independientemente hidrógeno, grupos alquilo, heteroalquilo, arilo o heteroarilo;

y cualquier enantiómero, diastereoisómero, mezcla racémica, mezcla enriquecida enantioméricamente, y forma enantioméricamente pura del mismo.

15 El compuesto de la invención puede ser quiral, racémico o estar presente en una composición que incluye uno o más estereoisómeros.

Los compuestos de ejemplo de acuerdo con esta realización se proporcionan adelante,

20 en donde Y y Z son cloro:



en donde por lo menos dos de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> y R<sup>3</sup> junto con los átomos de carbono a los cuales se adhieren, y se unen opcionalmente para formar un anillo de 5 a 7 miembros, tal como una unidad estructural morfolina, piperidina, pirrolidina o N-alkil-piperazina.

#### 5 B. Composiciones que incluyen estereoisómeros

Los compuestos de la invención pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. La invención contempla todos estos compuestos, que incluyen isómeros cis y trans, (-) - y (+) - enantiómeros, diastereómeros, (D) - isómeros, (L) - isómeros, mezclas racémicas de los mismos, y otras mezclas de los mismos, tales como mezclas enantioméricamente o diastereoméricamente enriquecidas, que caen dentro del alcance de la invención. Los átomos de carbono asimétricos pueden estar presentes en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Todos dichos isómeros, así como mezclas de los mismos, pretenden ser incluidos en esta invención.

Si, por ejemplo, se desea un enantiómero particular de un compuesto de la presente invención, se puede preparar mediante síntesis asimétrica, o mediante derivación con un auxiliar quiral, donde se separa la mezcla diastereomérica resultante y el grupo auxiliar se divide para proporcionar los enantiómeros deseados puros. Alternativamente, cuando la molécula contiene un grupo funcional básico, tal como un grupo amino, o un grupo funcional ácido, tal como un grupo carboxilo, se pueden formar sales diastereoméricas con un ácido o base ópticamente activo apropiado, seguido por resolución de los diastereómeros formados de esta manera mediante cristalización fraccionada o medios cromatográficos conocidos en la técnica, y posterior recuperación de los enantiómeros puros. Adicionalmente, la separación de enantiómeros y diastereómeros se logra con frecuencia utilizando cromatografía que emplea fases quirales, estacionarias, opcionalmente en combinación con derivación química (por ejemplo, formación de carbamatos a partir de aminas).

Como se utiliza aquí, el término “enantioméricamente enriquecido” o “diastereoméricamente y enriquecido” se refiere a un compuesto que tiene un exceso enantiomérico (ee) o un exceso diastereomérico (de) mayor de aproximadamente 50%, preferiblemente mayor de aproximadamente 70% y más preferiblemente mayor de aproximadamente 90%. En general, se prefiere particularmente mayor de aproximadamente 90% de pureza enantiomérica o diastereomérica, por ejemplo, aquellas composiciones con más de aproximadamente 95%, más de aproximadamente 97% y más de aproximadamente 99% de ee o de.

Los términos “exceso enantiomérico” y “exceso diastereomérico” se utilizan de forma intercambiable aquí. Los compuestos con un único estereocentro se refieren a que están presentes en “exceso enantiomérico”, aquellos con por lo menos dos estereocentros se refieren que están presentes en “exceso diastereomérico”.

Por ejemplo, el término “exceso enantiomérico” es bien conocido en la técnica y se define como:

$$ee_e = \left( \frac{\text{conc. de } a - \text{conc. de } b}{\text{conc. de } a + \text{conc. de } b} \right) \times 100$$

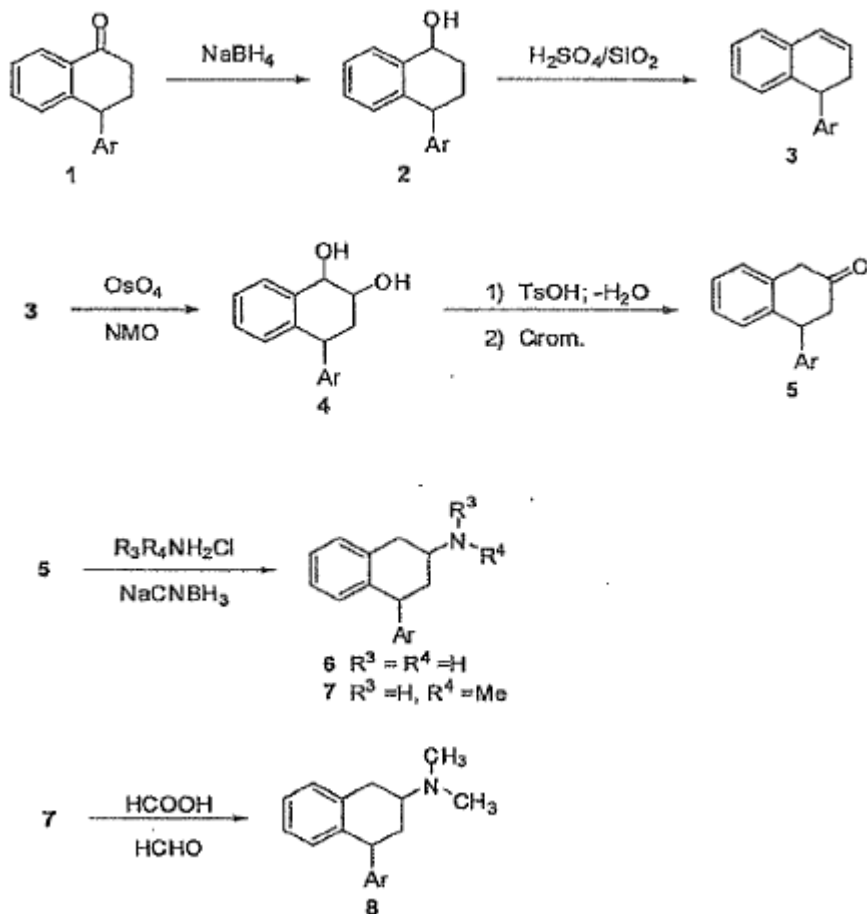
El término “exceso diastereomérico” se relaciona con el término más viejo “ópticamente puro” en que ambos se miden del mismo fenómeno. El valor de ee será un número de 0 a 100, cero es racémico y 100 es enantioméricamente puro. Un compuesto que en el pasado pudo haber sido llamado ópticamente puro al 98% ahora se caracteriza más precisamente por 96% de ee. Un 90% de ee refleja la presencia de 95% de un enantiómero y 5% de los otros en el material en cuestión.

Por lo tanto, en una realización, la invención proporciona una composición que incluye un primer estereoisómero y por lo menos un estereoisómero adicional de un compuesto de la invención. El primer estereoisómero puede estar presente en un exceso diastereomérico o enantiomérico de por lo menos aproximadamente 80%, preferiblemente por lo menos aproximadamente 90% y más preferiblemente por lo menos aproximadamente 95%. En una realización particularmente preferida, el primer estereoisómero está presente en un exceso diastereomérico o enantiomérico de 96%, por lo menos aproximadamente 97%, por lo menos aproximadamente 98%, 97%, por lo menos aproximadamente 99% o por lo menos aproximadamente 99.5%. El exceso enantiomérico o diastereomérico se puede determinar en relación exactamente con otro estereoisómero, o se puede determinar con relación a la suma de por lo menos dos otros estereoisómeros. En una realización de ejemplo, el exceso enantiomérico o diastereomérico se determina con relación a todos los otros estereoisómeros detectables, que están presentes en la mezcla. Los estereoisómeros son detectables si se puede determinar una concentración de dicho estereoisómero en la mezcla analizada utilizando métodos analíticos comunes, tales como HPLC.

#### C. Síntesis de compuestos

Los compuestos de la invención se pueden sintetizar de acuerdo con los Esquemas 1 a 10 adelante. Está dentro de las capacidades de un experto en la técnica seleccionar reactivos alternativos apropiados que reemplazan los reactivos ejemplares mostradas en los Esquemas 1 – 10 con el fin de sintetizar un compuesto deseado de la invención. También está dentro de las capacidades de un experto en la técnica omitir o agregar etapas de síntesis cuando sea necesario.

Esquema 1: Rutas sintéticas de ejemplo para la preparación de los compuestos de la invención



5 Con referencia al Esquema 1, el análogo de beta-tetralona 5 se deriva de la alfa-tetralona 1 en cuatro etapas. La cetona reducida (Compuesto 2) se deshidrata y el alqueno resultante (Compuesto 3) se convierte al diol (Compuesto 4). La eliminación de agua desde el diol da la beta-tetralona (Compuesto 5). El compuesto 5 luego se condensa con cloruro de amonio bajo condiciones de aminación reductoras para dar el Compuesto 6 un compuesto de la invención (por ejemplo, para dar [4-(3,4- diclorofenil)- 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il] -amina). Alternativamente, el compuesto 5 se condensa con

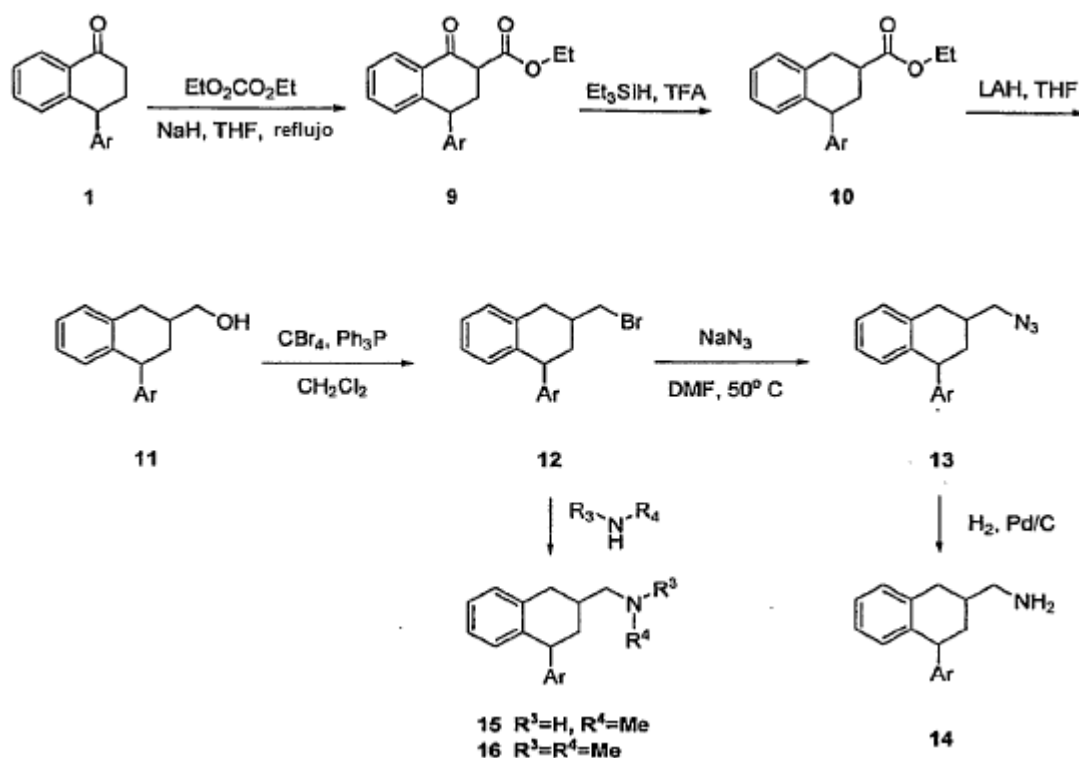
10 clorhidrato de metilamina bajo las mismas condiciones para dar un compuesto de la invención, [4-(3,4-diclorofenil)- 1,2,3,4- tetrahidronaftalen-2-il]-metil-amina (Compuesto 7). Adicionalmente, la monometil amina (Compuesto 7) se puede elaborar adicionalmente bajo condiciones de Eschweiler- Clark (utilizando ácido fórmico (HCO<sub>2</sub>H) y formaldehído (HCHO)) para dar un compuesto de la invención, [4- (3,4-diclorofenil)-1,2,3,4- tetrahidronaftalen-2-il] -dimetil-amina (Compuesto 8). Los compuestos 6, 7, o 8 se pueden sintetizar como una mezcla de cis y trans racémicos, o se pueden separar para dar una forma enantioméricamente enriquecida o enantioméricamente pura de uno de sus cuatro isómeros. Las asignaciones cis y trans se pueden elaborar utilizando métodos conocidos en la técnica (por ejemplo, sobre la base de patrones de acoplamiento de RMN). La configuración absoluta, por ejemplo, se puede determinar mediante síntesis desde un precursor de configuración conocida, o mediante determinación cristalográfica de rayos X utilizando un cristal adecuado del compuesto.

15

20

En otra realización de ejemplo, los compuestos de la invención se pueden sintetizar de acuerdo con el Esquema 2 adelante:

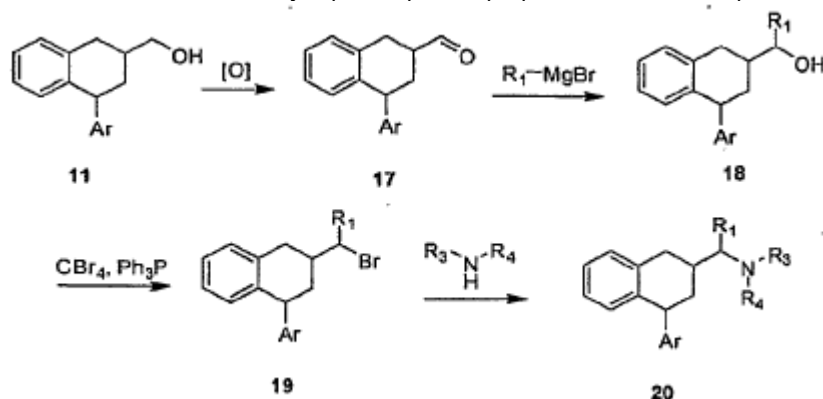
Esquema 2: Rutas sintéticas de ejemplo útiles para la preparación de los compuestos de la invención



Con referencia al Esquema 2, la acilación de la alfa-tetralona 4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidro-2H-naftalen -1-ona (Compuesto 1) con dietilcarbonato se sigue por reducción con trietilsilano para dar éster de etilo de ácido 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-carboxílico (Compuesto 10). La reducción y conversión a 3-bromometil-1-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (Compuesto 12) se sigue por alquilación con azida de sodio en DMF para dar 3-azidometil-1-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (Compuesto 13). La separación quiral del compuesto 13 se sigue por hidrogenación para dar un compuesto de la invención, C-[4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-metilamina (Compuesto 14). Alternativamente, la reducción y conversión a 3-bromometil-1-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno (Compuesto 12) se sigue por alquilación con aminas sustituidas para dar 1-fenil-3-aminoalquil-1,2,3,4-tetrahidronaftalenos (Compuesto 15).

En aún otra realización de ejemplo, los compuestos de la invención se pueden sintetizar de acuerdo con el Esquema 3 adelante:

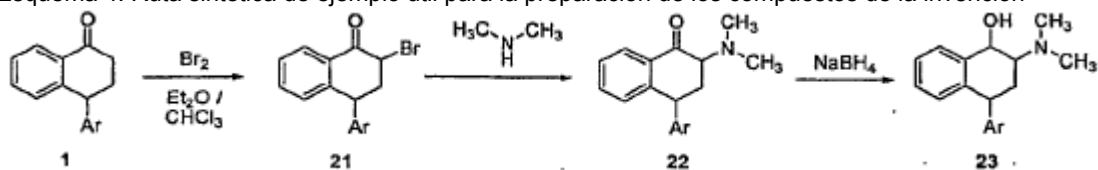
Esquema 3: Ruta sintética de ejemplo útil para la preparación de los compuestos de la invención



Con referencia al Esquema 3, la oxidación de [4-(3,4-dicloro-fenil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-metanol (Compuesto 11 en el Esquema 2) se sigue por adición de agentes de Grignard de alquilo y bromación para dar 3-bromometil-1-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalenos sustituidos (Compuesto 19). El desplazamiento con aminas sustituidas da las alfa-aminas sustituidas deseadas (Compuesto 20).

Alternativamente, los compuestos de la invención se pueden sintetizar de acuerdo con el Esquema 4 adelante:

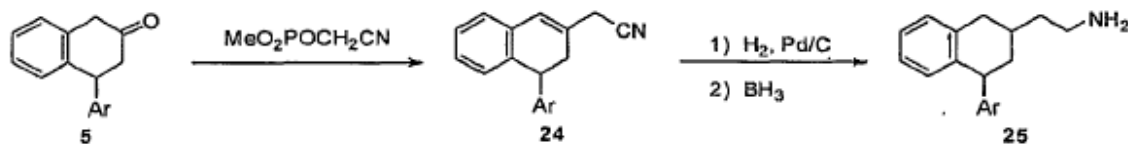
Esquema 4: Ruta sintética de ejemplo útil para la preparación de los compuestos de la invención



Con referencia al Esquema 4, la síntesis del alcohol amina inicia desde el compuesto 1. La exposición de la cetona a bromo da la bromocetona (Compuesto 21) en rendimiento cuantitativo. La bromocetona se hace reaccionar con dimetilamina para proporcionar el compuesto 22; que se reduce con borohidruro de sodio para dar una mezcla de diastereómeros del alcohol amina (Compuesto 23). En una realización, separación de los diastereómeros se logra utilizando una combinación de gel de sílice y cromatografía de columna quiral.

Alternativamente, los compuestos de la invención se pueden sintetizar de acuerdo con el Esquema 5 adelante:

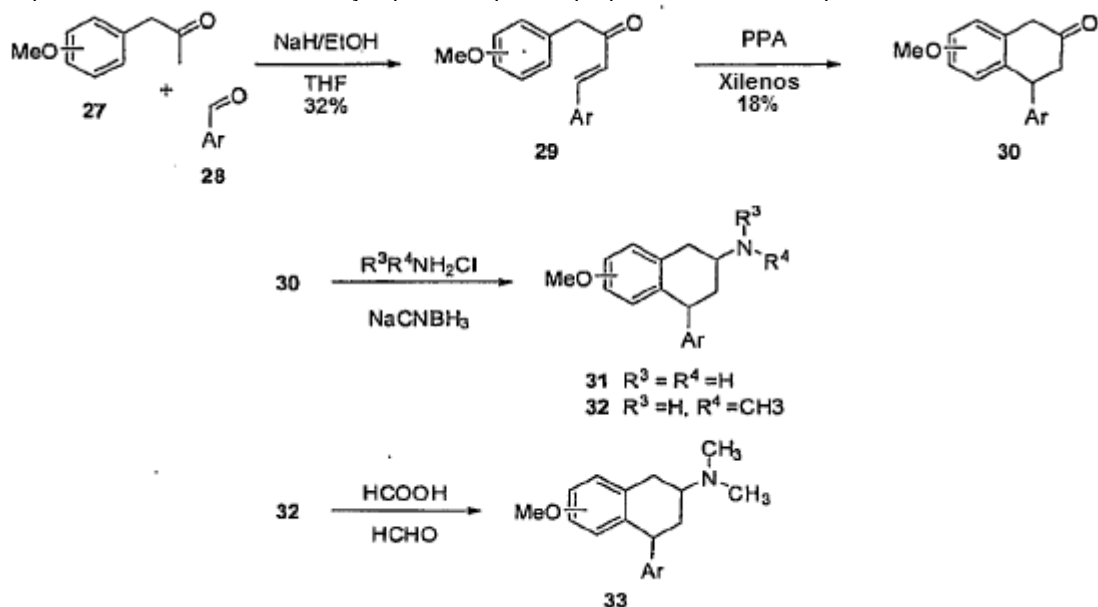
Esquema 5: Ruta sintética de ejemplo útil para la preparación de los compuestos de la invención



Con referencia al Esquema 5, la beta-tetralona 5 se alquila y reduce para dar 2-(1,3-cis)-1-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-3-il)etanamina (Compuesto 25). Los dos diastereómeros del Compuesto 25 se pueden separar, por ejemplo, como sus derivados de BOC utilizando una columna quiral.

En todavía otro ejemplo, los compuestos de la invención se pueden sintetizar de acuerdo con el Esquema 6 adelante:

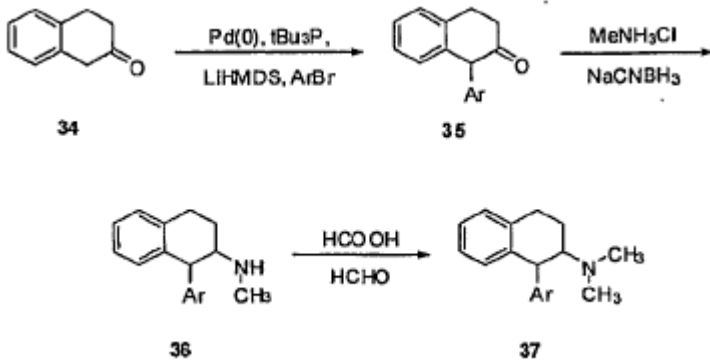
Esquema 6: Rutas sintéticas de ejemplo útiles para la preparación de los compuestos de la invención



Con referencia al Esquema 6, la metoxibenzofenona se condensa con el aril aldehído y la enona resultante se ciciza mediante la acción de PPA. La beta-tetralona sustituida 30 se puede tratar con cloruro de amonio o clorhidrato de metilamina bajo condiciones de afinación reductora para dar las aminas 31 y 32. La dimetilamina 33 se puede preparar mediante metilación de la metilamina utilizando condiciones de Eschweiler-Clark.

Alternativamente, los compuestos de la invención se pueden sintetizar de acuerdo con el Esquema 7 adelante:

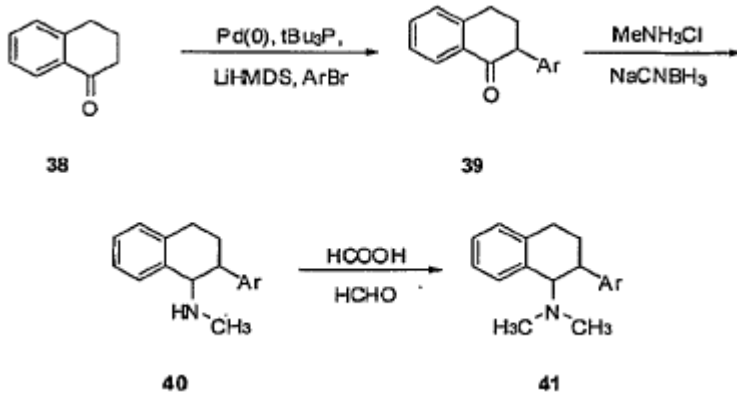
Esquema 7: Ruta sintética de ejemplo útil para la preparación de los compuestos de la invención



5 Con referencia al Esquema 7, la beta-tetralona 34 se condensa con el bromuro de arilo. La beta-tetralona sustituida producida de esta manera se puede tratar con cloruro de amonio o clorhidrato de metilamina bajo condiciones de aminación reductora para dar la amina 36. La dimetilamina 37 se prepara mediante metilación de la metilamina utilizando condiciones de Eschweiler-Clark.

Alternativamente, los compuestos de la invención se pueden sintetizar de acuerdo con el Esquema 8 adelante:

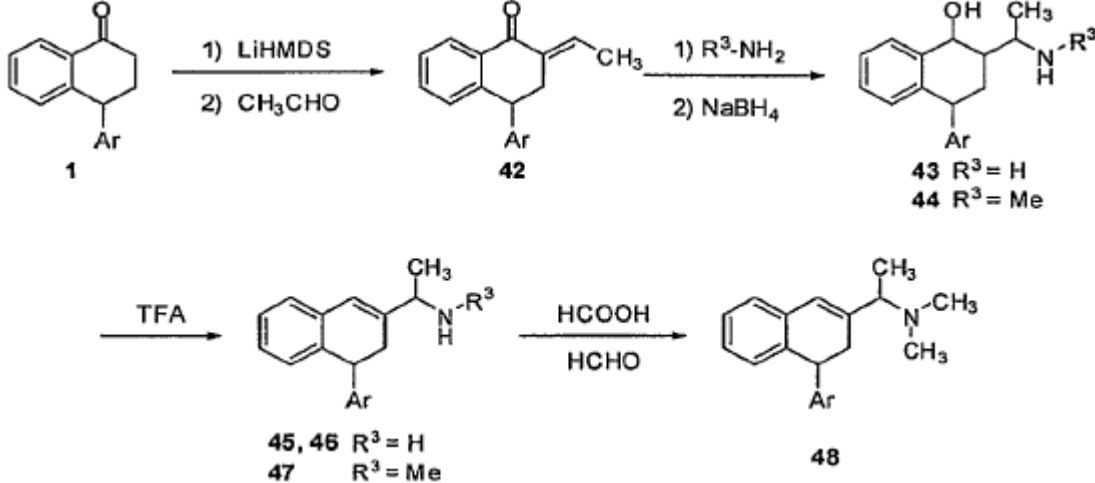
10 Esquema 8: Procedimientos sintéticos de ejemplo útiles para la preparación de los compuestos de la invención



15 Con referencia al Esquema 8, la alfa-tetralona 38 se condensa con bromuro de arilo. La alfa-tetralona sustituida producida de esta manera se puede tratar con cloruro de amonio o clorhidrato de metilamina bajo condiciones de aminación reductora para dar la amina 40. La dimetilamina 41 se prepara mediante metilación de la metilamina utilizando condiciones de Eschweiler-Clark.

En otra realización, los compuestos de la invención se pueden sintetizar de acuerdo con el Esquema 9 adelante:

20 Esquema 9: Ruta sintética de ejemplo útil para la preparación de los compuestos de la invención

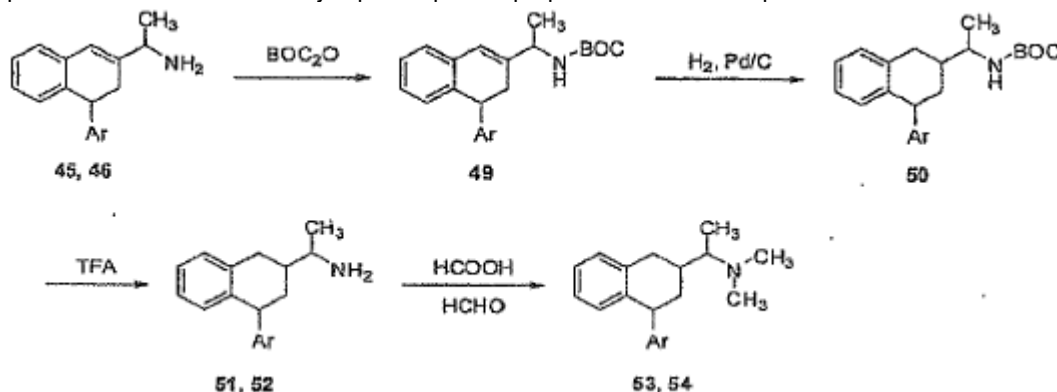




Con referencia al Esquema 9, el análogo de alfa-tetralona 1 se condensa con acetaldehído para producir la alfa-tetralona sustituida 42, que se puede tratar con cloruro de amonio o clorhidrato de metilamina y posteriormente se reduce para dar los alcoholes amino 43 y 44. Se puede eliminar el alcohol bencílico para formar las aminas insaturadas 45/46 y 47. La dimetilamina 48 se prepara mediante metilación de la metilamina utilizando condiciones de Eschweiler-Clark.

Alternativamente, los compuestos de la invención se pueden sintetizar de acuerdo con el Esquema 10 adelante:

Esquema 10: Ruta sintética de ejemplo útil para la preparación de los compuestos de la invención



Con referencia al Esquema 10, las aminas primarias 45 y 46 se condensan con Boc-anhídrido. El enlace doble luego se hidrogena y el grupo Boc se elimina con TFA para dar las aminas saturadas 51 y 52. Las dimetilaminas 53 y 54 se preparan mediante metilación de la metilamina utilizando condiciones de Eschweiler-Clark.

#### D. Composiciones farmacéuticas

En otro aspecto, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que incluyen un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo y uno o más portador, aditivo, vehículo, diluyente farmacéuticamente aceptable o combinaciones de los mismos.

Como se describe en detalle adelante, las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden formular especialmente para administración en forma sólida o líquida, que incluyen aquellas adaptadas para administración oral, por ejemplo, comprimidos, pociones (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), administración parenteral (que incluye intravenosa e intramuscular), o inyección epidural como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril, o formulación de liberación sostenida. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también se pueden formular específicamente para administración por vía transdérmica.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar por vía oral, parenteral, subcutánea, transdérmica, nasal, o por supositorio anal. Las composiciones farmacéuticas de la invención también se pueden administrar utilizando dispositivos de suministro controlado.

Las formulaciones de la presente invención incluyen aquellas adecuadas para administración oral y parenteral, particularmente intramuscular, intravenosa y subcutánea. Se pueden presentar las formulaciones convenientemente en forma de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material portador para producir una única forma de dosificación variará dependiendo del anfitrión que se trata y del modo particular de administración. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material portador para producir una única forma de dosificación generalmente será aquella cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico, sin ser tóxico para el paciente. Generalmente, de un cien por ciento, esta cantidad variará desde aproximadamente 1 por ciento hasta aproximadamente el noventa y nueve por ciento de ingrediente activo.

En ciertas realizaciones, una formulación de la presente invención comprende un excipiente seleccionado del grupo que consiste en ciclodextrinas, liposomas, agentes que forman micelas, por ejemplo, ácidos biliares y portadores poliméricos, por ejemplo, poliésteres y polianhídridos; y un compuesto de la presente invención. En ciertas realizaciones, una formulación mencionada anteriormente hace biodisponible por vía oral un compuesto de la presente invención.

Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de poner en asociación un compuesto de la presente invención con el portador y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones al llevar uniforme e íntimamente en asociación un compuesto de la presente invención con portadores líquidos o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, dar forma al producto.

5 Las formulaciones de la invención adecuadas para administración oral pueden estar en forma de cápsulas, obleas, píldoras, comprimidos, comprimidos oblongos, pastillas (utilizando una base aromatizada, usualmente sacarosa y goma arábica o tragacanto), polvos, gránulos, o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión aceite en agua o emulsión líquida agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (utilizando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia), cada una contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como ingrediente activo. Un compuesto de la presente invención también se puede administrar como un bolo, electuario o pasta.

10 En las formas de dosificación sólidas de la invención para administración oral (cápsulas, comprimidos, comprimidos oblongos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), el ingrediente activo se mezcla con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato de dicalcio, y/o cualquiera de los siguientes: (1) rellenos o extendedores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y/o ácido silícico, (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o acacia; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de papa o tapioca, ácido algínico, ciertos silicetos, y carbonato de sodio; (5) agentes retardantes de solución, tales como parafina; (6) aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol, y surfactantes no iónicos; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, y mezclas de los mismos; y (10) agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes de regulación. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como rellenos en cápsulas de gelatina recubiertas suaves o duras utilizando dichos excipientes tales como lactosa o azúcares de leche, así como también polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

25 Se puede fabricar un comprimido mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas se pueden preparar utilizando aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, desintegrante (por ejemplo, glicolato de almidón de sodio o carboximetilcelulosa de sodio cruzada), agente de superficie activa o dispersante. Se pueden elaborar los comprimidos moldeados al moldear en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

35 Los comprimidos, y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, opcionalmente se pueden clasificar o preparar con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. También se pueden formular de tal manera que proporcionen una liberación lenta o controlada del ingrediente activo allí utilizando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. También se pueden formular para liberación rápida, por ejemplo, liofilizado. Se pueden esterilizar mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro que retiene bacterias, o al incorporar agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en agua estéril, o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de uso. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser de una composición que solo libere el ingrediente activo, o preferiblemente, en una cierta porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Ejemplos de composiciones de incorporación que se pueden utilizar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

45 El ingrediente activo también puede estar en forma micro-encapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

50 Las formas de dosificación líquidas para administración oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Adicionalmente al ingrediente activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos.

55 Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, colorantes, perfumantes y agentes conservantes.

60 Las suspensiones, adicionalmente a los compuestos activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes etoxilados de isoestearilo, sorbitol de polioxietileno y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.

65 Las composiciones farmacéuticas de esta invención adecuadas para administración parenteral comprenden uno o más compuestos de la invención en combinación con una o más soluciones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, dispersiones, suspensiones o emulsiones, o polvos estériles que se pueden reconstituir

en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de uso, que pueden contener azúcares, alcoholes, antioxidantes, reguladores, bacteriostáticos, solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor destinado o agentes de suspensión o espesantes.

5 Ejemplos de portadores acuosos y no acuosos adecuados que se pueden emplear en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol, y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. La fluidez apropiada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de surfactantes.

10 Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos sobre los compuestos objeto se puede asegurar mediante inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, fenol, ácido sórbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio, y similares en las composiciones. Adicionalmente, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede ser provocada por la inclusión de agentes que retardan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

15 En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, es deseable ralentizar la absorción del fármaco desde la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr por el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tiene pobre solubilidad en agua. El índice de absorción del fármaco depende entonces de su índice de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de fármaco administrado por vía parenteral se logra al disolver o suspender el fármaco en un vehículo oleoso.

20 Las formas de depósito inyectables se elaboran al formar matrices microencapsuladas de los compuestos objeto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la relación de fármaco con polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, el índice de liberación del fármaco se puede controlar. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli (ortoésteres) y poli (anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan al atrapar el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con el tejido corporal. Las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación unitarias de la presente invención en la forma de comprimidos de acción prolongada pueden comprender tabletas comprimidas formuladas para liberar la sustancia fármaco de una manera para proporcionar la medicación durante un período de tiempo. Existe un número de tipos de comprimido que incluyen comprimidos de acción retardada en los que se evita la liberación de la sustancia de fármaco durante un intervalo de tiempo después de administración o hasta que existen ciertas condiciones fisiológicas. Los comprimidos de acción repetida se pueden formar para liberar periódicamente una dosis completa de la sustancia de fármaco a fluidos gastrointestinales. También, se pueden formar comprimidos de liberación extendida que liberan gradualmente continuamente la sustancia de fármaco contenida en los fluidos gastrointestinales.

25 Los compuestos de la invención también se pueden administrar mediante medios de liberación controlada o por dispositivos de suministro que son bien conocidos por aquellos con experiencia común en la técnica. Ejemplos incluyen, pero no se limitan a, aquellos descritos en la Patente Estadounidense Nos.: 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; y 4,008,719, 5,674,533, 5,059,595, 5,591,767, 5,120,548, 5,073,543, 5,639,476, 5,354,556, y 5,733,566. Se pueden utilizar dichas formas de dosificación para proporcionar liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos utilizando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos para proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por aquellos expertos normales en la técnica, que incluyen aquellos descritos aquí, se pueden seleccionar fácilmente para uso con los compuestos de esta invención. La invención abarca de esta manera formas de dosificación unitaria individuales adecuadas para administración oral tales como, pero no limitadas a, comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel y comprimidos oblongos que se adaptan para liberación controlada.

30 Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen un objetivo común para mejorar la terapia con fármacos sobre aquella alcanzada por sus contrapartes no controladas. Idealmente, el uso de una preparación de liberación controlada óptimamente diseñada en el tratamiento médico se caracteriza por un mínimo de sustancia de fármaco que se emplea para curar o controlar la afección en una cantidad de tiempo mínima. Las ventajas de formulaciones de liberación controlada incluyen actividad extendida del fármaco, frecuencia de dosificación reducida, y aumento de la conformidad del paciente. Adicionalmente, se pueden utilizar formulaciones de liberación controlada para afectar al tiempo de inicio de la acción u otras características, tales como niveles en sangre del fármaco, y por lo tanto pueden afectar a la aparición de efectos secundarios (por ejemplo, adversos).

35 La mayoría de las formulaciones de liberación controlada se diseñan para liberar inicialmente una cantidad de fármaco (ingrediente activo) que prontamente produce el efecto terapéutico deseado, y libera gradual y continuamente otras cantidades de fármaco para mantener este nivel de efecto terapéutico o profiláctico durante un período de tiempo extendido. Con el fin de mantener este nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco se debe liberar desde la

forma de dosificación a un índice que reemplazará la cantidad de fármaco que se metaboliza y excreta del cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo se puede estimular por varias condiciones, que incluyen, pero no se limitan a, pH, temperatura, enzimas, agua, u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

5 Los compuestos de la presente invención también se pueden formular como formas de dosificación transdérmica, tópica, y de mucosa, cuyas las formas incluyen, pero no se limitan a, soluciones oftálmicas, pulverizaciones, aerosoles, cremas, lociones, ungüentos, geles, soluciones, emulsiones, suspensiones, u otras formas conocidas por un experto en la técnica. Véase, por ejemplo, *Pharmaceutical Sciences*, 16th and 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990); e *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Las formas de dosificación transdérmica incluyen parches “tipo de reservorio” o “tipo matriz”, que se pueden aplicar a la piel y gastar durante un periodo de tiempo específico para permitir la penetración de una cantidad deseada de ingredientes activos.

15 Los excipientes adecuados (por ejemplo, portadores y diluyentes) y otros materiales que se pueden utilizar para proporcionar las formas de dosificación transdérmica, tópica, y de mucosa abarcados por esta invención son bien conocidos por aquellos expertos en las técnicas farmacéuticas, y dependen del tejido particular al que se aplicará una composición farmacéutica o forma de dosificación dada.

20 Dependiendo del tejido específico que se va a tratar, los componentes adicionales se pueden utilizar antes de, en conjunto con, o después del tratamiento con los ingredientes activos de la invención. Por ejemplo, se pueden utilizar potenciadores de penetración para ayudar en el suministro de ingredientes activos al tejido.

25 El pH de una composición farmacéutica o forma de dosificación, o del tejido al que se aplica la composición farmacéutica o forma de dosificación, también se puede ajustar para mejorar el suministro de uno o más ingredientes activos. De manera similar, la polaridad de un portador solvente, su fuerza iónica, o tonicidad se puede ajustar para mejorar el suministro. Los compuestos tales como estearatos también se pueden agregar a las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar ventajosamente la hidrofiliicidad o lipofiliicidad de uno o más ingredientes activos con el fin de mejorar el suministro. A este respecto, los estearatos pueden servir como vehículo lípido para la formulación, como un agente emulsionante o surfactante, y como un agente que mejora el suministro o que mejora la penetración. Las diferentes sales, hidratos o solvatos de los ingredientes activos se pueden utilizar para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

35 Cuando los compuestos de la presente invención se administran como productos farmacéuticos, a humanos y animales, se les puede dar per se o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, de 0.1 a 99.5% de ingrediente activo en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

Las preparaciones de la presente invención se pueden administrar por vía oral y parenteral. Se da por supuesto en formas adecuadas para cada ruta de administración. Por ejemplo, se administran en comprimidos o cápsulas, por inyección, y por la administración intravenosa. En una realización, se prefieren las administraciones orales.

40 Las frases “administración parenteral” y “administrado parenteralmente” como se utiliza aquí significa modos de administración diferentes de enteral y tópica, usualmente mediante inyección, e incluye, sin limitación, inyección intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardiaca, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal e infusión.

45 El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto particular de la presente invención empleado, o el éster, sal o amida del mismo, la ruta de administración, el tiempo de administración, el índice de excreción o metabolismo del compuesto particular que se emplea, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales utilizados en combinación con el compuesto particular empleado, edad, sexo, peso, condición, salud general e historial médico previo del paciente que está siendo tratado, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

55 Un médico o veterinario que tiene experticia común en la técnica puede determinar y prescribir la cantidad efectiva de la composición farmacéutica requerida. Para ejemplo, el médico o veterinario podría comenzar con dosis de los compuestos de la invención empleados en la composición farmacéutica a niveles más bajos que los requeridos con el fin de lograr el efecto terapéutico deseado e incrementar gradualmente la dosificación hasta que se alcanza el efecto deseado.

60 En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto de la invención será aquella cantidad del compuesto que es la dosis más baja efectiva para producir un efecto terapéutico. Dicha dosis efectiva dependerá generalmente de los factores descritos anteriormente. Generalmente, las dosis intravenosas, intracerebroventriculares y subcutáneas de los compuestos de esta invención para un paciente variarán desde aproximadamente 0.005 mg por kilogramo hasta aproximadamente 5 mg por kilogramo de peso corporal por día.

65 Los términos “tratamiento” o “tratar” pretenden abarcar terapia, prevención (profilaxis), prevención de recaída y mejora de síntomas agudos. Observe que “tratar” se refiere a cualquiera o ambos de la mejora de los síntomas y la resolución de la enfermedad subyacente. En muchas de las condiciones de la invención, la administración de un compuesto o

composición de la invención puede no actuar directamente en el estado de la enfermedad, sino más bien en algún síntoma pernicioso, y la mejora de ese síntoma conduce a una mejora general y deseable del estado de la enfermedad

El paciente que recibe este tratamiento es cualquier animal en necesidad, que incluye, en particular humanos y otros mamíferos tales como equinos, ganado, cerdos y ovejas; y aves de corral y mascotas en general.

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar en conjunto con otros agentes farmacéuticos, por ejemplo agentes antimicrobianos, tales como penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos y glicopéptidos. La terapia conjunta incluye de esta manera administración secuencial, simultánea y separada del compuesto activo en una forma que los efectos terapéuticos del primer agente administrado no han desaparecido completamente cuando se administra el agente posterior.

#### IV. Usos de los compuestos de la invención

##### A. Tratamiento de trastornos del SNC

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto para uso en el trastorno del sistema nervioso central.

En una realización de ejemplo, el trastorno del sistema nervioso central es un miembro seleccionado del grupo que consiste de depresiones (por ejemplo, trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar), fibromialgia, dolor (por ejemplo, dolor neuropático), trastornos relacionados con el sueño (por ejemplo, apnea del sueño, insomnio, narcolepsia, cataplejía) que incluyen aquellos trastornos del sueño, que se producen por afecciones psiquiátricas, síndrome de fatiga crónico, trastorno de déficit de atención (ADD), trastorno de déficit de atención e hiperactividad (ADHD), síndrome de piernas inquietas, esquizofrenia, ansiedades (por ejemplo, trastorno de ansiedad general, trastorno de ansiedad social, pánico), trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno afectivo estacional (SAD), trastorno disfórico premenstrual, síntomas vasomotores postmenstruales (por ejemplo, sofocos, sudor nocturno), y enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y esclerosis lateral amiotrófica), afecciones maníacas, trastorno distímico, y trastorno ciclotímico.

El trastorno del sistema nervioso central incluye trastornos de función cerebral, que incluyen sin limitación, demencia senil, demencia tipo Alzheimer, pérdida de cognición, memoria, amnesia/síndrome amnésico, epilepsia, disturbios de la conciencia, coma, disminución de la atención, trastornos del habla, síndrome de Lennox, autismo, y síndrome hipercinético.

El dolor neuropático incluye sin limitación posteriormente herpético (o post-herpes), neuralgia, distrofia simpática refleja/causalgia o trauma nervioso, dolor del miembro fantasma, síndrome del túnel carpiano, y neuropatía periférica (tal como neuropatía diabética o neuropatía que surge de uso de alcohol crónico).

Otras enfermedades y afecciones de ejemplo que se pueden tratar utilizando los compuestos de la invención incluyen obesidad; migraña o dolor de cabeza por migraña; incontinencia urinaria, que incluye, sin limitación micción involuntaria de orina, goteo o fuga de orina, incontinencia urinaria por estrés (SUI), incontinencia imperiosa, incontinencia urinaria de esfuerzo, incontinencia refleja, incontinencia pasiva, e incontinencia por rebosamiento; así como disfunción sexual, en hombres o mujeres, que incluye sin limitación disfunción sexual provocada por factores psicológicos y/o fisiológicos, disfunción eréctil, eyaculación precoz, sequedad vaginal, falta de excitación sexual, imposibilidad de obtener orgasmo, y disfunción psicosexual, que incluye sin limitación, deseo sexual inhibido, excitación sexual inhibida, orgasmo femenino inhibido, orgasmo masculino inhibido, dispareunia funcional, vaginismo funcional y disfunción psicosexual atípica.

##### B. Inhibición de reabsorción de monoamina

Los compuestos de la invención se pueden utilizar en un método de inhibición de la reabsorción de uno o más monoaminas de la hendidura sináptica. El método incluye administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. Este método de tratamiento es particularmente adecuado para humanos y otros mamíferos. En una realización de ejemplo, la monoamina es dopamina, serotonina, norepinefrina o combinaciones de las mismas.

##### C. Modulación de transportadores de monoamina

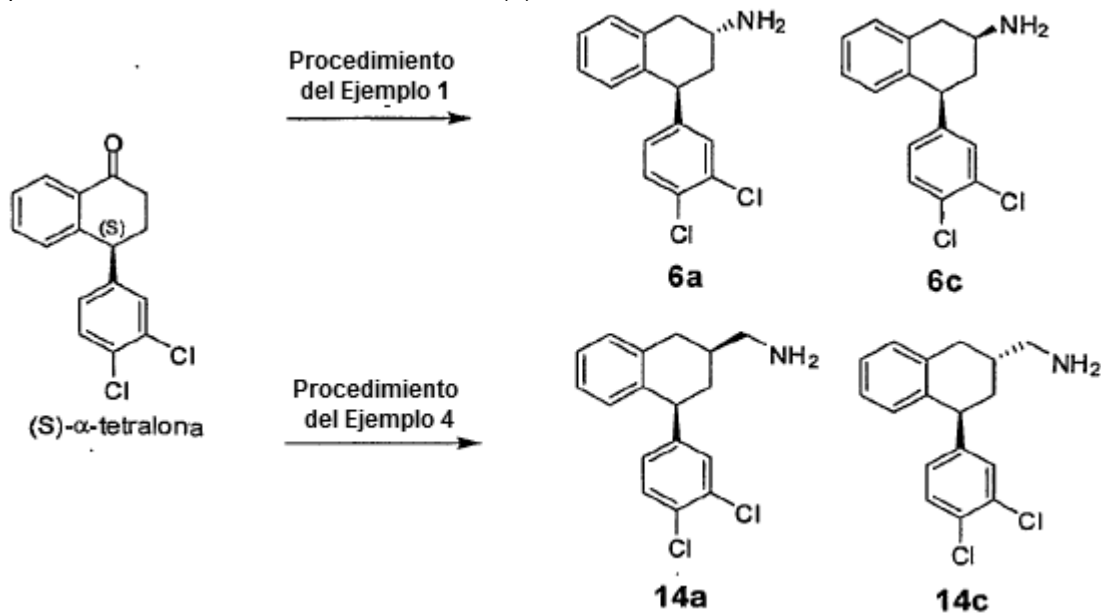
Los compuestos de la invención se pueden utilizar en un método para modular uno o más transportadores de monoamina. El método incluye administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo. Este método de tratamiento es particularmente adecuado para humanos y otros mamíferos. En una realización de ejemplo, el transportador de monoamina es transportador de dopamina (DAT), transportador de serotonina (SERT) o transportador de norepinefrina (NET).

##### Ejemplos

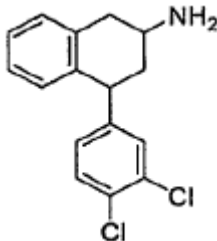
General: Determinación de la estequiometría absoluta

En esta solicitud, se utilizan estequiometrías relativas a menos que se indique lo contrario. Las asignaciones de las estequiometrías relativas se hacen utilizando técnicas de RMN (determinación de configuraciones cis y trans, opcionalmente utilizando los informes de la literatura para compuestos similares). Las estequiometrías absolutas de los compuestos seleccionados se determinan mediante síntesis de intermedios claves de (S)- $\alpha$ -tetralona disponible comercialmente como se bosqueja en el Esquema 12, adelante. Se hacen correlaciones utilizando análisis de HPLC quiral. Por ejemplo agregar muestras auténticas en mezclas enantioméricas y/o diastereoméricas permitidas para una correlación de tiempos de retención y estructuras.

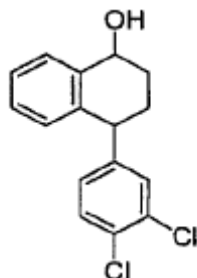
Esquema 12: Síntesis de muestras auténticas de (S)- $\alpha$ -tetralona comerciales



Ejemplo 1: Síntesis de [4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il]-amina (6a-d)



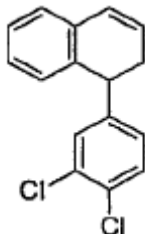
1.1. Síntesis de 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-ol (2)



A una mezcla agitada de alfa-tetralona 4-(3,4-dicloro-fenil)-3,4- dihidro-2H-naftalen-1-ona 1 (53 g, 182 mmol) en metanol (400 mL) se agrega borohidruro de sodio (12 g) en porciones. La mezcla se agita a temperatura ambiente durante tres horas. Se agrega agua y los componentes volátiles se eliminan en vacío. El resto acuoso se extrae con acetato de etilo. La fase orgánica se separa, se lava con agua, se seca ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), y se evapora hasta secado para producir el alcohol crudo (53 g). TLC  $R_f$  (25 EA/hex) = 0.25,0.18.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.39 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.3-7.2 (m, 4H), 7.0-6.9 (m, 2H), 4.42 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1 H), 3.62 (q,  $J = 20$  Hz, 2H), 2.9 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , mult): 146.9(0), 146.8(0), 139.6(0), 13 8.9(0), 138.3(0), 137.7(0), 132.3(0), 132.2(1), 130.6(1), 130.5(1), 130.3(1), 130.2(1), 129.8(1), 129.7(1).

129.0(1), 128.2(1), 128.1(1), 128.1(1), 128.0(1), 127.9(1), 127.1(1), 127.0(1), 68.1(1), 67.7(1), 45.0(1), 44.4(1), 30.0(2), 29.9(2), 28.9(2), 28.1(2).

1.2. Síntesis de 1-(3,4-diclorofenil)-1,2-dihidronaftaleno (3)



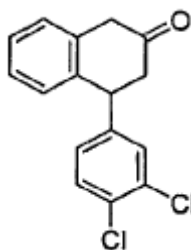
5

10

A una solución del alcohol crudo 2 (53 g) en tolueno (500 mL) se agrega gel de sílice recubierto con ácido sulfúrico (3%, 14 g). La mezcla se calienta a 100° C y se monitoriza mediante TLC (prod R<sub>f</sub> (25 EA/hex) = 0.58). Después de tres horas, la mezcla se filtra. La fase orgánica se lava con agua y solución de bicarbonato de sodio, se seca (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), y se evapora para dar el alqueno 3 (42 g, 84%) como un sólido marrón pálido. TLC R<sub>f</sub> (25 EA/hex) = 0.58. GC-MS R<sub>t</sub> = 13.55 min, m/z = 274 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ): 7.4-6.7 (m, 7H), 6.54 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 6.0 (m, 1H), 4.08 (t, J=8.0 Hz, 1H), 2.7 (m, 1H), 2.5 (m, 1H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ, mult): 143.6, 136.3, 133.8, 132.2, 130.2, 130.2, 128.1, 127.7, 127.2, 126.4, 129.7, 127.4, 42.8(1), 31.6(2).

15

1.3. Síntesis de 4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (5)



20

25

A una solución agitada del alqueno 3 (3 g, 10.8 mmol) en acetona (40 mL) se agrega NMO (2 g, 1.6 eq) y agua (10 mL). Después de que se disuelve el NMO, se agrega tetróxido de osmio (1.3 mL, 0.1 M en tolueno, 5% mol) y la solución se agita a temperatura ambiente durante 40 minutos. Se agrega bisulfato de sodio (10 mL, 10% de solución en agua) y la mezcla se agita durante unos 30 minutos adicionales. Después de este tiempo, el solvente se elimina en vacío y el sólido aceitoso resultante se somete a partición entre MTBE y, secuencialmente, agua y solución salina. El solvente orgánico se evapora para producir el diol crudo (3.6 g) como un cristal marrón. TLC R<sub>f</sub> (50 EA/hex) = 0.14. El diol crudo (4) es lo suficientemente puro para la siguiente etapa, y se puede confirmar mediante los tres picos diagnósticos que son discernibles en la <sup>1</sup>H RMN (4.8, 4.4, 4.2 ppm).

30

35

El diol 4 se disuelve en tolueno (200 mL). Se agrega ácido tósico (600 mg, 30 % mol) y la solución se calienta a reflujo en un separador de agua Dean-Stark hasta que se consume el diol. Después de tres horas, la mezcla de reacción se enfría y la mayoría del tolueno se elimina. El líquido restante se somete a partición entre MTBE y, secuencialmente, KOH acuoso al 10%, agua, y solución salina. La capa orgánica se evapora y el aceite verde crudo se separa sobre gel de sílice para dar la beta-tetralona 5 (1.46 g, 46%) como un aceite amarillo pálido. TLC R<sub>f</sub> (50 EA/hex) = 0.39 GC-MS R<sub>t</sub> = 13.54 min, m/z = 290 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ): 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.3-7.2 (m, 4H), 7.0-6.9 (m, 2H), 4.42 (t, J = 6.4 Hz, 1 H), 3.62 (q, J = 20 Hz, 2H), 2.9 (m, 2H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ, mult): 208.2(0), 141.7(0), 137.7(0), 133.0(0), 132.8(0), 131.0(0), 130.6(1), 129.8(1), 128.7(1), 127.8(1), 127.5(1), 127.1(1), 45.4(2), 44.5(2), 43.8(1).

1.4. Síntesis de [4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-amina (6a-d)

40

Se disuelve cloruro de amonio (643 mg, 10 eq) en metanol (24 mL) al calentar a 50° C. Después que se enfría, una solución de cetona 5 (350 mg, 1.202 mmol) en THF (18 mL) se agrega seguido por cianoborohidruro de sodio 6.0 mL, 5 eq). La mezcla se calienta en un baño de aceite a 50° C durante la noche. La reacción luego se enfría, se detiene con bicarbonato de sodio acuoso, y se extrae con MTBE. La capa orgánica combinada se lava con solución salina y se evapora para dar un aceite verde marrón. El aceite se separa sobre gel de sílice para dar la amina primaria 6 (145 mg, 41%) como un aceite verde pálido.

45

Cuando se aísla, la amina es una mezcla de cuatro estereoisómeros que se pueden separar utilizando columnas quirales. Primero, la mezcla se separa sobre una columna de Chiracel OD (90: 10:0.1 Hex/IPA/DEA) para dar tres fracciones. Trans simquiral (Compuesto 6a a 11.9 min, cis racémico a 14.7 min, y trans simquiral (Compuesto 6b) a 22.3 min. El cis racémico luego se vuelve a presentar a la columna Chiracel AD 95:2:3:0.1 Hex/MeOWEtOH/DEA) para dar el

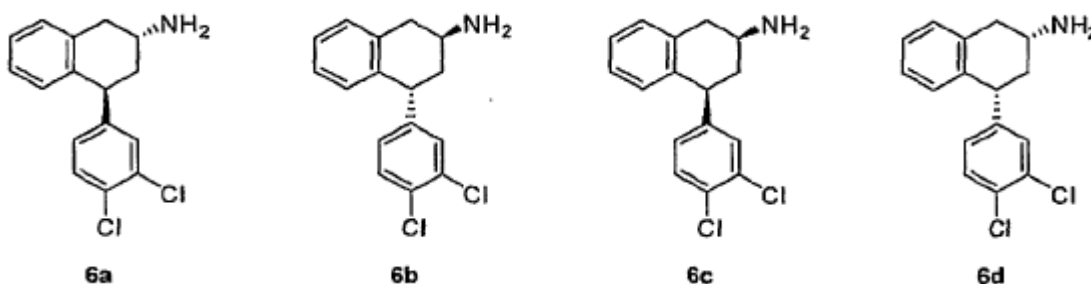
cis simquiral (Compuesto 6c) a 11.1 min y cis simquiral (Compuesto 6d) a 13.9 min. Los tiempos de retención se resumen en la Tabla 1, adelante.

Tabla 1: Tiempos de retención para cada diastereómero [min]

6a	6c	6d	6b
Trans	Cis	Cis	Trans
11.9	14.7	14.7	22.3
	11.1	13.9	

HPLC  $R_t$  (Chiracel OD, 90:10:0.1 Hex/IPA/DEA)  
 HPLC  $R_t$  (Chiracel AD, 95:2:3:0.1 Hex/MeOH/EtOH/DEA)

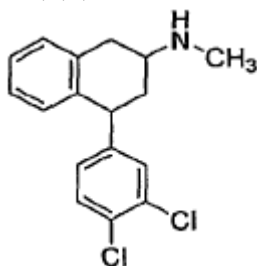
Las estereoquímicas absolutas para compuestos 6a-d se determinan utilizando una combinación de Técnicas de RMN (determinación de configuraciones cis- y trans) y análisis HPLC quiral utilizando muestras auténticas, que se preparan a partir de (S)-alfa-tetralona comercial como se describió anteriormente (también compare "Procedimientos Generales"). Las estructuras resultantes indican que se muestran las estereoquímicas absolutas adelante:



Isómeros trans 6a y 6b: GC-MS  $R_t$  = 13.52 min,  $m/z$  = 291 (M+).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.4-6.8 (m, 7H), 4.32 (t,  $J$  = 5.4 Hz, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.17 (dd,  $J$  = 4.9, 16.3 Hz, 1H), 2.7 (m, 3H), 2.1 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , mult): 160.3(0), 147.2(0), 136.0(0), 135.2(0), 132.3(0), 130.5(1), 130.1(1), 130.0(1), 129.5(1), 128.0(1), 126.9(1), 126.5(1), 43.2(1), 42.9(1), 40.2(2), 38.2(2).

Isómeros Cis 6c y 6d: GC-MS  $R_t$  = 13.61 min,  $m/z$  = 291 (M+).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.4-6.7 (m, 7H), 4.11 (dd,  $J$  = 5.5, 12.1 Hz, 1H), 3.26 (ddt,  $J$  = 3.1, 4.9, 11.3 Hz, 1H), 3.07 (ddd, 2.2, 4.8, 15.9 Hz, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.6 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , mult): 146.7(0), 137.8(0), 135.9(0), 132.4(0), 130.6(1), 130.5(1), 129.1(0), 129.1(1), 128.1 (1), 126.5(1), 126.2(1), 130.2(1), 47.6(1), 46.0(1), 44.4(2), 40.2(2).

Ejemplo 2: Síntesis de 4-(3,4-diclorofenil)-N-metil-1,2,3,4- tetrahidronaftalen-2-amina (7a-d)



A una solución de cetona 5 (350 mg, 1.202 mmol) en THF (18 mL) y metanol (24 mL) se agrega clorhidrato de metilamina (980 mg, 10 eq). Después el sólido se disuelve, se agrega cianoborohidruro de sodio (6.0 mL, 1 M en THF, 5 eq) en una porción. La mezcla se calienta en un baño de aceite a 50°C durante la noche antes de detenerse con bicarbonato de sodio acuoso y se extrae con MTBE. La capa orgánica combinada se lava con solución salina y se evapora para dar un aceite verde marrón. El aceite se disuelve en MTBE y se extrae en ácido clorhídrico acuoso al 10%. La capa acuosa se basifica con KOH y se extrae con MTBE. Los componentes volátiles se eliminan en vacío y el aceite verde crudo se separa sobre gel de sílice para dar la metilamina (0.20 g, 54%) como un aceite verde pálido.

Cuando se aísla, la amina es una mezcla de cuatro estereoisómeros que se pueden separar sobre columnas quirales. Primero, la mezcla se separa sobre una columna Chiracel OD (98:2:0.1 Hex/IPA/DEA) para dar tres fracciones. Trans simquiral (Compuesto 7a) a 12.4 min, cis racémico a 15.8 y 17.6 min, y trans simquiral (Compuesto 7b) a 29.7 min. El cis racémico luego se vuelve a presentar a una columna Chiracel AD (98:2:0.1 Hex/IPA/DEA) para dar el cis simquiral (Compuesto 7c) a 20.2 min y cis simquiral (SME compuesto 7d) a 27.7 min. Los tiempos de retención se resumen en la Tabla 2, adelante.



Tabla 2: Tiempos de retención para cada diastereómero [min]

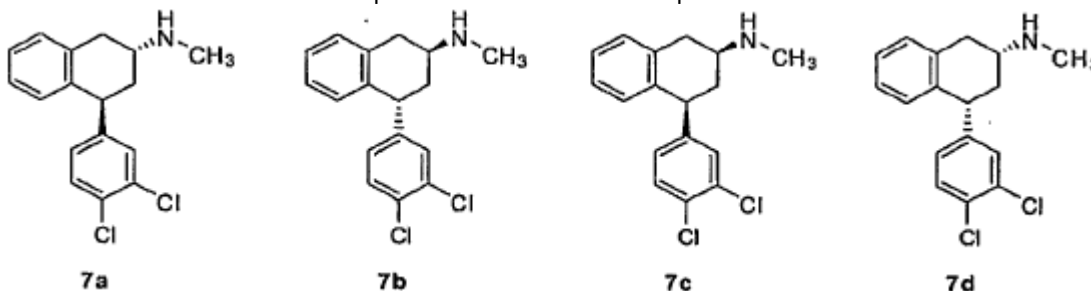
7a	7c	7d	7b
Trans	Cis	Cis	Trans
12.4	15.8	17.6	29.7
	20.2	27.7	

HPLC  $R_t$  (Chiracel OD, 98:2:0.1 Hex/IPA/DEA)HPLC  $R_t$  (Chiracel AD, 98:2: 0.1 Hex/IPA/DEA)

Las estereoquímicas absolutas de los compuestos 7a-d se determinan utilizando una combinación de Técnicas de RMN (determinación de configuraciones cis- y trans) y análisis HPLC quiral utilizando muestras auténticas, que se preparan a partir de (S)-alfa-tetralona comercial como se describió anteriormente (también compare "Procedimientos Generales").

5

Las estructuras resultantes indican que se muestran las estereoquímicas absolutas adelante:



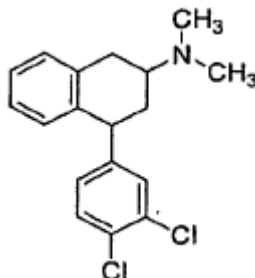
10

Isómeros trans 7a y 7b: LC-MS  $R_t$  = 8.3 min,  $m/z$  = 306 (M+1). GC-MS  $R_t$  = 13.64 min,  $m/z$  = 305 (M+).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.4-6.8 (m, 7H), 4.26 (t,  $J=5.8$  Hz, 1H), 3.15 (dd,  $J=4.6, 16.2$  Hz, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.66 (dd,  $J=7.8, 16.2$  Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.0 (m, 2H), 1.3 (bs, 1 H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , mult): 147.5(0), 136.8(0), 135.6(0), 132.2(0), 130.6(1), 130.1(1), 129.9(0), 129.8(1), 129.5(1), 128.1(1), 126.7(1), 126.2(1), 51.1(1), 42.5(1), 37.8(2), 36.0(2), 33.7(3).

15

Isómeros Cis 7c y 7d: LC-MS  $R_t$  = 8.5 min,  $m/z$  = 306 (M+1). GC-MS  $R_t$  = 13.82 min,  $m/z$  = 305 (M+).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.4-6.7 (m, 7H), 4.08 (dd,  $J=5.4, 12.2$  Hz), 3.12 (ddd,  $J=2.2, 4.7, 15.7$  Hz, 1H), 2.93 (ddt,  $J=2.9, 4.8, 11.2$  Hz, 1H), 2.70 (dd,  $J=11.1, 15.7$  Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.3 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , mult): 146.8(0), 138.2(0), 135.8(0), 132.4(0), 130.6(1), 130.5(1), 130.2(0), 129.2(1), 129.0(1), 128.1(1), 126.4(1), 126.1(1), 55.5(1), 45.8(1), 40.5(2), 37.4(2), 33.6(3).

Ejemplo 3: Síntesis de [4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen- 2-il]-dimetilamina (8a-d)

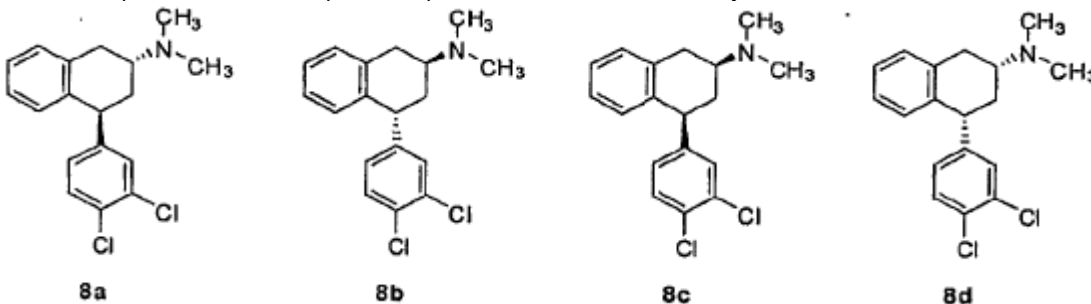


20

La respectiva metilamina 7 (por ejemplo, 28.4 mg, 0.0927 mmol) se disuelve en ácido fórmico al 96% (0.5 mL) y formaldehído acuoso al 37% (0.5 mL) y se calienta a 100°C durante dos horas. Después de enfriamiento, la solución se basifica (KOH acuoso) y se extrae con MTBE. La fase orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra, y se evapora para dar la dimetilamina (por ejemplo, 27.1 mg, 93%) como un aceite claro.

25

Las estereoquímicas absolutas para compuestos 8a-d se determinan y se muestran adelante:



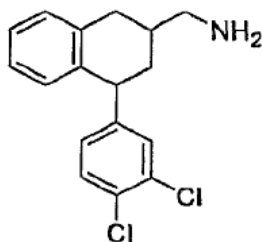
30

Isómeros trans 8a y 8b: LC-MS  $R_t$  = 9.0 min,  $m/z$  = 320 (M+1).  $^1\text{H}$  RMN( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.4-6.8 (m, 7H), 4.32 (t,  $J=5.4$  Hz, 1 H), 3.02 (dd,  $J=4.8, 16.3$  Hz, 1H), 2.84 (dd,  $J=9.3, 16.3$  Hz, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.1 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN

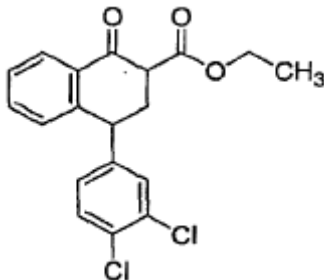
(CDCl<sub>3</sub>, δ, mult): 147.3(0), 136.6(0), 136.3(0), 132.1(0), 130.5(1), 130.0(1), 129.8(0), 129.5(1), 128.1 (1), 126.7(1), 126.2(1), 129.9(1), 56.0(1), 43.3(1), 41.9(3), 34.9(2), 32.1(2).

Isómeros Cis 8c y 8d: LC-MS R<sub>t</sub> = 9.1 min, m/z = 320 (M+1). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ): 7.4-6.7 (m, 7H), 4.07 (dd, J = 5.3, 12.2 Hz, 1H), 3.1-2.9 (m, 2H), 2.80 (ddt, J = 2.5, 4.9, 11.4 Hz, 1H), 2.37 (s, 6H), 2.3 (m, 1H), 1.65 (q, J = 12.2 Hz, 1H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ, mult): 146.9(0), 138.0(0), 136.3(0), 132.4(0), 130.6(1), 130.5(1), 130.3(0), 129.5(1), 129.0(1), 128.1(1), 126.4(1), 126.1(1), 60.3(1), 46.4(1), 41.4(3), 36.8(2), 32.8(2).

Ejemplo 4: Síntesis de (4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4- tetrahidronaftalen-2-il)metanamina (14a-d)

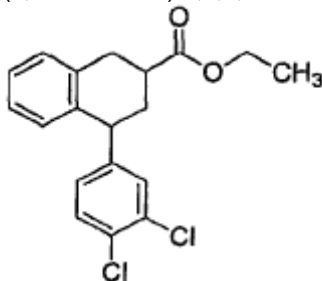


4.1. Síntesis de éster de etilo de ácido 4-(3,4-diclorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro- nataleno-2-carboxílico (9)



A una suspensión agitada de NaH (60% de dispersión en aceite mineral, 1.69 g, 42 mmol) en THF (80 ml) bajo N<sub>2</sub> se agrega en forma de gotas dietilcarbonato (4.85 ml, 40 mmol) a temperatura ambiente, seguido por 4-(3',4'-diclorofenil)-3,4-dihidro- 1-(2H)-naftalona 1 (5.82 g, 20 mmol) en THF (20 ml). La mezcla se somete a reflujo durante 48 horas, luego se enfría a 0°C. Se agrega ácido acético (10 ml) en forma de gotas, y la mezcla se extrae con Et<sub>2</sub>O. Los extractos de Et<sub>2</sub>O se lavan con solución de NaHSO<sub>3</sub> saturado, solución salina, se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, y se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía, columna de gel de sílice CombiFlash (hexano:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 50:50) para dar el compuesto 9 como un aceite claro (5.81 g, 80%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.30 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.77 (dd, J= 16 Hz, 9.6 Hz, 1H), 2.91 (dd, J= 15.6 Hz, 6.4 Hz, 1H), 4.10 (dd, J= 12 Hz, 6.4 Hz, 1H), 4.19- 4.30 (m, 2H), 6.87 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, J= 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.27-7.36 (m, 5H), 7.89(dd, J = 8.4 Hz, 2.0 Hz, 1H), 12.50 (s, 1H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 14.5, 29.1, 43.4, 61.0, 95.6, 125.0, 127.6, 127.9, 128.1, 130.2, 130.6, 130.7, 131.0, 131.3, 132.8, 140.4, 143.9, 164.8, 172.6.

4.2. Síntesis de éster de etilo de ácido 4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2- carboxílico (10)

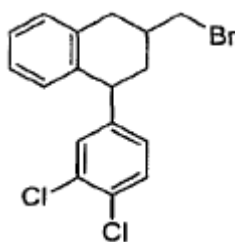


A una solución de 9 (2.81 g, 7.74 mmol) en TFA (30 ml) se agrega en forma de gotas Et<sub>3</sub>SiH (7.42 ml, 46.44 mmol) a 0°C. Se continúa la agitación a 0°C durante 2 horas. Luego, el solvente se evapora, y el residuo se purifica mediante cromatografía, columna de gel de sílice CombiFlash, hexano/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> desde 0% hasta 50%, para dar el compuesto 10 como un aceite claro (mezcla de diastereómeros cis y trans, 2.63 g, 97%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.18-1.34 (m, 3H), 1.88 (dd, J= 25.2 Hz, 12.4 Hz) y 2.14-2.19 (m, total 1H), 2.25-2.33 (m) y 2.43-2.55 (m, total 1H), 2.67-2.74 (m) y 2.82-2.92 (m, total 1H), 3.00-3.18 (m, 2H), 4.08-4.29 (m,, 3H), 6.72-7.42 (m, 7H).

4.3. Síntesis de [4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2- il]-metanol (11)

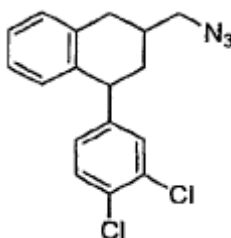
Una solución de 10 (2.55 g, 7.3 mmol) en THF (40 ml) se agrega en forma de gotas a una mezcla agitada de LiAlH<sub>4</sub> (0.304 g, 8.0 mmol) en THF (20 ml) a 0°C. La suspensión resultante se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, luego, la mezcla se enfría a 0°C, y se agrega agua (0.15 ml) en forma de gotas para destruir el hidruro en exceso. La mezcla se filtra, y el solvente se evapora en vacío para dar aceite incoloro. El residuo se purifica mediante cromatografía, columna de gel de sílice CombiFlash, MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, MeOH desde 0% hasta 3%, para dar 11 como un aceite claro (mezcla de diastereómeros cis y trans, 1.80 g, 80%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.31-1.54 (m, 1H), 1.92-1.98 (m, 2H), 2.10-2.26 (m, 1H), 2.54-2.71 (m, 1H), 2.92- 3.03 (m, 1H), 3.53-3.75 (m, 2H), 4.07 (dd, J= 12 Hz, 5.2 Hz) y 4.25 (t, J= 3.6 Hz, total 1 H), 6.72-7.38 (m, 7H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 32.0, 32.5, 33.4, 34.6, 37.5, 37.6, 43.3, 46.3, 67.5, 67.9, 126.3, 126.4, 126.6, 127.0, 128.4, 128.5, 129.5, 129.7, 130.2, 130.5, 130.7, 130.9, 132.4, 132.7, 136.7, 136.9, 138.8, 147.5, 147.9.

#### 4.4. Síntesis de 3-bromometil-1-(3,4-diclorofenil) tetralhidromaftaleno (12)



A una solución del compuesto 11 (1.25 g, 4.07 mmol) y CBr<sub>4</sub> (2.33 G, 7.04 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) se agrega Ph<sub>3</sub>P (1.82 g, 6.92 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) a 0°C. La reacción se deja calentar a temperatura ambiente durante la noche, luego se vierte en agua ((40 ml), se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 ml), se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y el solvente se evapora. El residuo se purifica mediante cromatografía, columna de gel de sílice CombiFlash, EtOAc hexanos, EtOAc desde 0% hasta 15%, para dar el compuesto 12 como un aceite claro (mezcla de cis y trans diastereoisómeros, 1.50 g, 99%). <sup>1</sup>H RMN. (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.52- 1.62 (m) y 1.97-2.15 (m, total 2H), 2.25-2.30 (m, 1 H), 2.64-2.77 (m, 1 H), 3.02-3.12 (m, 1 H), 3.34-3.47 (m, 2H), 4.08 (dd, J= 12 Hz, 5.2 Hz) y 4.26 (t, J= 3.6 Hz, total 1H), 6.72-7.39 (m, 7H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 31.8, 34.6, 35.6, 36.8, 37.2, 39.2, 39.3, 39.4, 43.3, 46.4, 126.5, 126.8, 126.9, 127.2, 128.3, 128.4, 128.6, 129.0, 129.4, 129.5, 129.7, 130.2, 130.5, 130.7, 130.9, 132.5, 132.8, 136.1, 136.3, 138.3, 147.0, 147.5.

#### 4.5. Síntesis de 3-azidometil-1-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4- tetrahidronaftaleno (13)



Una mezcla del compuesto 12 (0.293 g, 0.79 mmol) y azida de sodio (0.154 g, 2.38 mmol) en DMF (5 ml) se agita a 60°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtra y se evapora en vacío. El residuo se somete a partición entre agua y EtOAc. La capa orgánica se separa, se lava con agua, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se evapora para dar el compuesto 13 como un aceite amarillo pálido (mezcla de diastereómeros cis y trans, relación = 1:1.1, 0.18 g, 68%). Los diastereómeros se separan utilizando un procedimiento de HPLC quiral preparativo (columna ChiralPak OD; hexanos:MeOH = 98:2; μ = 8 ml/min; y λ = 225 nm) para dar los compuestos 13a-13d (tiempos de retención: 9.8 min, 12.0 min, 14.5 min y 20.1 min, respectivamente).

Isómeros Cis 13a y 13b: <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.92-2.09 (m, 3H), 2.61 (dd, J= 16.4 Hz, 9.8 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 16.8 Hz, 4.8 Hz, 1H), 3.29 (d, J= 6.0 Hz, 2H), 4.25 (t, J= 4.8 Hz, 1H), 6.81- 6.92 (m, 2H), 7.08-7.15 (m, 2H), 7.18-7.21 (m, 2H), 7.32 (d, J=6.0 Hz, 1H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 30.2, 33.4, 35.5, 43.2, 56.8, 126.6, 127.2, 128.3, 128.9, 129.6, 130.4, 130.5, 130.8, 132.5, 136.2, 136.6, 147.5.

Isómeros trans 13c y 13d: <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.53 (dd, J= 24.8 Hz, 12.4 Hz, 1H), 2.13-2.25 (m, 2H), 2.67-2.74 (m, 1H), 2.94-3.00 (m, 1H), 3.32-3.41 (m, 2H), 4.08 (dd, J= 12 Hz, 5.2 Hz, 1H), 6.74 (d, J= 12.4 Hz, 1H), 7.00-7.08 (m, 2H), 7.14-7.18 (m, 2H), 7.27 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J= 12.4 Hz, 1H). <sup>13</sup>C RMN(CDCl<sub>3</sub>) δ 34.3, 35.4, 38.3, 46.2, 57.3, 126.5, 126.8, 128.4, 129.4, 129.6, 130.6, 130.7, 130.8, 132.7, 136.0, 138.4, 147.1.

#### 4.6. Síntesis de (4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2- il)metanamina (14a-d)

A una solución de compuesto 13a (36 mg, 0.108 mmol), en EtOH (5 ml) se agrega Pd/C (10%, 13 mg). Se adhiere un balón de hidrógeno y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se filtra y se

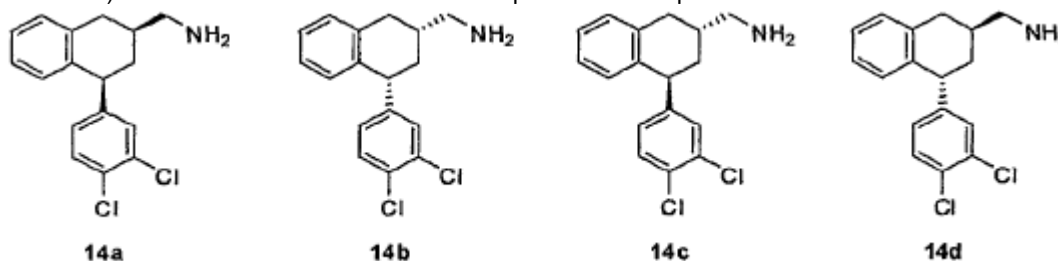
concentra en vacío. El residuo se purifica mediante HPLC, columna AD, hexanos: IPA:DEA = 90:10:0.05. El compuesto 14a se obtiene como un aceite claro (23 mg, 70%).

5 El compuesto 14b se puede preparar a partir del compuesto 13b (32 mg, 0.096 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente y se obtiene como un aceite claro (19 mg, 63%). LRMS m/z. 306.2.

El compuesto 14c se puede preparar a partir del compuesto 13c (33 mg, 0.099 mmol) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente y se obtiene como un aceite claro (26 mg, 86%).

10 El compuesto 14d se puede preparar a partir de 13d (32 mg, 0.096 mmol) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente y se obtiene como un aceite claro (20 mg, 70%). LRMS m/z 306.2.

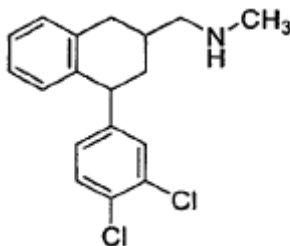
15 Las estereoquímicas absolutas para los compuestos 14a-d se determinan utilizando una combinación de técnicas de RMN (determinación de configuraciones cis- y trans) y análisis HPLC quiral utilizando muestras auténticas, que se preparan a partir de (S)-alfa-tetralona comercial como se describió anteriormente (también compare "Procedimientos Generales"). Las estructuras resultantes indican que las estereoquímicas absolutas se muestran adelante:



20 Isómeros Cis 14a y 14b:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.33 (brs, 2H), 1.75-1.97 (m, 3H), 2.51 (dd,  $J$  = 16.8 Hz, 9.8 Hz, 1H), 2.61-2.70 (m, 2H), 3.02 (dd,  $J$  = 16.8 Hz, 5.2 Hz, 1H), 4.24 (t,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 6.81- 6.91 (m, 2H), 7.07-7.12 (m, 2H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.29 (d,  $J$  = 6.0 Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  32.5, 33.8, 35.8, 43.5, 47.8, 126.4, 127.0, 128.4, 129.6, 130.1, 130.2, 130.5, 130.9, 132.4, 137.1, 148.1. LRMS m/z 306.2.

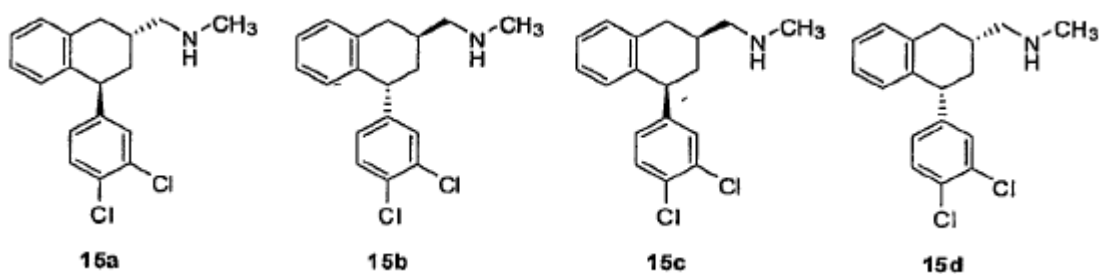
25 Isómeros trans 14c y 14d:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45 (dd,  $J$  = 24.9 Hz, 12.3 Hz, 1H), 1.75 (brs, 2H), 1.92-2.00 (m, 1H), 2.18-2.24 (m, 1H), 2.69-2.80 (m, 2H), 2.94-3.01 (m, 1H), 4.06 (dd,  $J$  = 12 Hz, 5.2 Hz, 1H), 6.72 (d,  $J$  = 12.4 Hz, 1H), 6.99-7.05 (m, 2H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.27 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (d,  $J$  = 12.4 Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  34.7, 38.2, 38.7, 46.5, 48.2, 126.3, 126.6, 128.4, 129.4, 129.5, 130.4, 130.7, 130.8, 132.7, 136.9, 138.9, 147.6. LRMS m/z 306.2.

Ejemplo 5: Síntesis de [4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen- 2-ilmetil]- metilamina (15a-d)



30 Una mezcla del compuesto 12 (0.342 g, 0.92 mmol) y metilamina (2.0 M en THF, 4.6 ml, 9.24 mmol) en un tubo sellado se calienta a 100°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se evapora en vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía, columna de gel de sílice CombiFlash, MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MeOH desde 0% hasta 5%, para dar el compuesto 15 como un aceite claro (mezcla de diastereómeros cis y trans, relación = 1:1.2, 0.201 g, 68%). Los compuestos de enantiómeros 15(a), 15(b), 15(c), y 15(d) se separan utilizando un procedimiento de HPLC quiral preparativo (columna ChiralPak OD; hexanos:IPA:DEA = 96:10:0.05;  $\mu$  = 8 ml/min; y  $\lambda$  = 225 nm) para dar 15a-15d (tiempos de retención: 11.2 min, 14.7 min, 16.3 min, y 21.2 min, respectivamente).

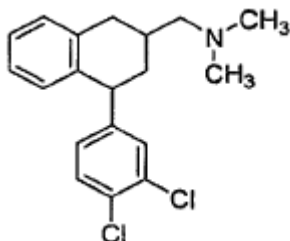
40 Las estereoquímicas absolutas de los compuestos 15a-d se determinan utilizando una combinación de técnicas de RMN (determinación de configuraciones cis- y trans) y análisis HPLC quiral utilizando muestras auténticas, que se preparan de (S)-alfa-tetralona comercial como se describió anteriormente (también compare "Procedimientos Generales"). Las estructuras resultantes indican que se muestran las estereoquímicas absolutas adelante:



5 Diastereómeros trans 15a y 15b:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.04 (brs, 1 H), 1.88-1.97 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.47-2.56 (m, 3H), 3.21 (dd,  $J=12.6$  Hz, 2.7 Hz, 1H), 4.23 (t,  $J=3.6$  Hz, 1H), 6.81- 6.91 (m, 2H), 7.07-7.12 (m, 2H), 7.16-7.20 (m, 2H), 7.29 (d,  $J=6.0$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  29.6, 34.5, 36.4, 37.1, 43.5, 58.0, 126.4, 126.9, 127.3, 128.4, 129.6, 130.0, 130.2, 130.5, 132.4, 137.1, 137.2, 148.0. LRMS  $m/z$  320.3.

10 Diastereómeros cis 15c y 15d:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.35 (brs, 1 H), 1.47 (dd,  $J=24.9$  Hz, 12.3 Hz, 1H), 2.03-2.13 (m, 1H), 2.17-2.24 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.58-2.67 (m, 1H), 2.94-3.11 (m, 1H), 4.06 (dd,  $J=12$  Hz, 5.2 Hz, 1H), 6.73 (d,  $J=12.4$  Hz, 1H), 6.97-7.05 (m, 2H), 7.09-7.18 (m, 2H), 7.26 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J=12.4$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  35.2, 35.3, 37.1, 39.3, 46.5, 58.5, 126.3, 126.6, 128.5, 129.5, 129.6, 130.3, 130.7, 130.9, 132.6, 137.2, 139.0, 147.6. LRMS  $m/z$  320.3.

Ejemplo 6: Síntesis de [4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen- 2-ilmetil-dimetilamina( 16a, 16b)

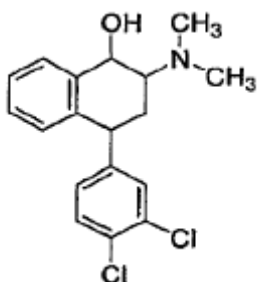


15 Una mezcla del compuesto 12 (0.40 g, 1.08 mmol) y dimetilamina (2.0 M en THF, 5.4 ml, 10.8 mmol) en un tubo reducido se calienta a 100°C durante 5 horas. La mezcla de reacción se evapora en vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía, columna de gel de sílice CombiFlash, MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MeOH desde 0% hasta 5%, para dar 16 como un aceite claro (mezcla de diastereómeros cis y trans, relación = 1:1.2, 0.253 g, 70%). Los diastereómeros cis y trans se separan utilizando un procedimiento de HPLC preparativo (columna ChiralPak OD; hexanos: EtOH:MeOH:DEA = 96:2:2:0.05;  $\mu$  = 8 ml/min; y  $\lambda$  = 225 nm) para dar una mezcla de enantiómeros cis (16a) y una mezcla de enantiómeros trans (16b).

25 Diastereómeros cis 16a:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.42 (dd,  $J=24.9$  Hz, 12.3 Hz, 1H), 2.03-2.13 (m, 1H), 2.15-2.22 (m, 3H), 2.23 (s, 6H), 2.51-2.61 (m, 1H), 2.94-3.10 (m, 1H), 4.06 (dd,  $J=12$  Hz, 5.2 Hz, 1H), 6.73 (d,  $J=12.4$  Hz, 1H), 6.97-7.05 (m, 2H), 7.09-7.18 (m, 2H), 7.26 (d,  $J=7.8$  Hz, 1H), 7.35 (d,  $J=12.4$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  33.3, 35.6, 39.7, 46.3, 46.6, 66.6, 126.3, 126.6, 128.5, 129.5, 129.6, 130.3, 130.7, 130.9, 132.6, 137.2, 139.0, 147.7. LRMS  $m/z$  334.3.

30 Diastereómeros trans 16b:  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.82-2.05 (m, 3H), 2.13 (s, 6H), 2.20-2.25 (m, 2H), 2.50 (dd,  $J=12$  Hz, 5.2 Hz, 1H), 2.95-3.04 (m, 1H), 4.22 (t,  $J=3.6$  Hz, 1H), 6.8-1-6.91 (m, 2H), 7.07-7.12 (m, 2H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.3 (d,  $J=6.0$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  27.3, 34.6, 36.2, 43.3, 46.0, 65.4, 126.4, 126.9, 127.3, 128.4, 129.6, 130.0, 130.2, 130.5, 132.4, 137.1, 137.2, 148.1. LRMS  $m/z$  334.3.

35 Ejemplo 7: Síntesis de 4-(3,4-diclorofenil)-2-(dimetilamino)-1,2,3,4- tetrahidronaftalen-1-ol (23a-d)



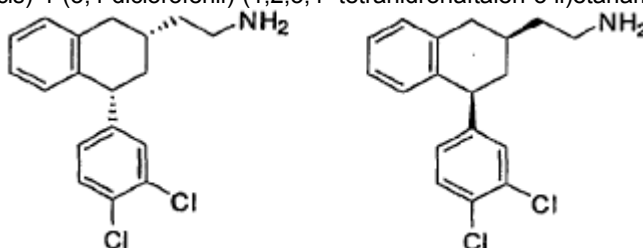
A una solución de 4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (2 g, 6.8 mmol) en éter. (30 mL) y cloroformo (10 mL) se agrega bromo (0.4 mL, 1.1 eq) en forma de gotas a 0°C. Después de una hora, la reacción se detiene con bisulfato de sodio acuoso y carbonato de potasio. La capa orgánica se separa y se lava con solución salina antes se evapora para dar la bromocetona cruda 21 (2.5 g, 100%) como un aceite marrón claro. La RMN indica la presencia de una mezcla 4:1 de isómeros trans y cis. El isómero trans se puede purificar de la mezcla mediante cristalización repetida a partir de éter. La bromocetona (150 mg, 0.305 mmol) luego se combina con dimetilamina (800 uL, 2 M en THF, 4 eq) en un tubo sellado y se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Los volátiles se eliminan en vacío y el residuo se disuelve en etanol (1 mL). A esta solución se agrega carbonato de potasio (110 mg) y la mezcla se agita durante diez minutos. Después de este tiempo, se agrega más etanol y 100 mg de borohidruro de sodio. Después de una hora de agitación, la reacción se detiene con bicarbonato de sodio acuoso y se extrae con MTBE. El solvente se evapora y el aceite residual se separa sobre sílice para proporcionar dos fracciones. La primera fracción contiene un par de enantiómeros y se separa sobre una columna Chiracel OD para proporcionar los compuestos 23a y 23b. La otra fracción se separa parcialmente sobre una Chiracel OD para dar 23c y 23d. No se asignan estereoquímicas.

Enantiómeros 23a y 23b: GCMS  $R_t = 14.26$  min,  $m/z = 335$  (M+).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.70 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.19 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.13 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 6.88 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.81 (dd,  $J = 2.1, 8.3$  Hz, 1H), 4.64 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H), 4.36 (dd,  $J = 2.8, 6.2$  Hz, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.21 (s, 6H), 2.08 (td,  $J = 6.3, 12.4$  Hz, 1H), 1.96 (dt,  $J = 3.0, 13.0$  Hz, 1H).

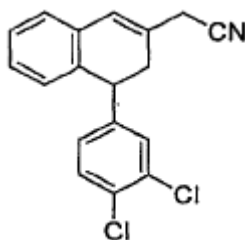
23c: GCMS  $R_t = 14.55$  min,  $m/z = 335$  (M+).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.68 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.38 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.11 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.99 (dd,  $J = 2.0, 8.2$  Hz, 1H), 6.72 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.74 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H), 4.12 (dd,  $J = 5.7, 11.9$  Hz, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.36 (s, 6H), 2.23 (ddd,  $J = 2.4, 5.8, 12.8$  Hz, 1H), 1.59 (q,  $J = 12.4$  Hz, 1H).

23d: GCMS  $R_t = 14.31$  min,  $m/z = 335$  (M+).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.51 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.4-7.2 (m, 3H), 7.00 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.75 (dd,  $J = 2.0, 8.3$  Hz, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.4 (m, 1H), 2.34 (s, 6H), 2.3 (m, 2H), 2.0 (m, 1H).

Ejemplo 8: Síntesis de 2-(1,3-cis)-1-(3,4-diclorofenil)-(1,2,3,4-tetrahidronaftalen-3-il)etanamina (25a, 25b)

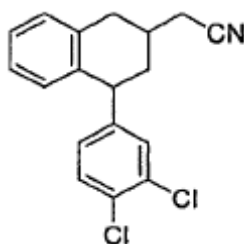


8.1 Síntesis de 2-(1,3,4-diclorofenil)-1,2-dihidronaftalen-3-il) acetonitrilo (24)



A una solución agitada de fosfonato de dietil cianometilo  $\text{EtO}_2\text{POCH}_2\text{CN}$  (0.324 mL, 2 eq) en THF (2 mL) se agrega hidruro de sodio (60 mg, 60% en aceite) en porciones. Después de 30 minutos, se agrega 4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona (beta-tetralona) (291 mg, 1 mmol) como una solución en THF (3 mL). Después la mezcla se agita durante dos horas a 0°C, la reacción se detiene con solución de cloruro de amonio, se extrae con MTBE, se seca sobre sulfato de sodio y se evapora. El residuo se separa sobre sílice para dar el nitrilo insaturado (0.24 g, 77%) como un aceite verde pálido. GC-MS  $R_t = 14.59$  min,  $m/z = 313$  (M+).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.37 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.3 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 7.00 (dd,  $J = 2.1, 8.3$  Hz, 1H), 6.84 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.64 (bs, 1H), 4.17 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 3.21 (bs, 2H), 2.69 (dd,  $J = 6.9, 17.3$  Hz, 1H), 2.52 (dd,  $J = 8.4, 17.2$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , mult): 143.9(0), 135.2(0), 132.9(0), 132.5(0), 130.7(1), 130.5(1), 130.0(1), 128.2(1), 127.7(1), 127.5(1), 126.8(1), 126.4(1), 116.5(0), 43.1(1), 35.1(2), 25.1(2).

8.2. Síntesis de 2-(4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetonitrilo

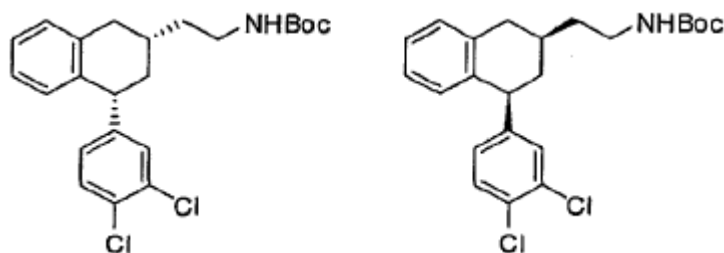


A una solución del nitrilo insaturado (210 mg, 0.6683 mmol) en metanol húmedo al 1% (28 mL) se agrega 5% de Pd/C (21 mg). La atmósfera se evacua bajo vacío y se carga con hidrógeno desde un balón. La reacción se monitoriza mediante HPLC y se detiene después de 220 minutos. El catalizador se elimina mediante filtración (celita) y el solvente se elimina en vacío. El residuo se diluye con DCM y se filtra a través de un cartucho de aminopropilo. El solvente se despoja para dar el intermedio (201 mg, 95%) como un aceite amarillo pálido. TLC  $R_f$  (50% de EA/hex) = 0.56. HPLC  $R_t$  (5-100-8) = 11.1 min.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.40 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.3 (, 1H), 7.2 (m, 2H), 7.1 (m, 1H), 7.02 (dd,  $J$  = 2.1, 8.2 Hz, 1H), 6.76 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 4.12 (dd,  $J$  = 5.4, 12.1 Hz, 1H), 3.06 (ddd,  $J$  = 2.4, 4.3, 16.2 Hz, 1H), 2.80 (dd,  $J$  = 12.4, 15.6 Hz, 1H), 2.48 (dd,  $J$  = 2.6, 6.5 Hz, 2H), 2.3 (m, 2H), 1.66 (q,  $J$  = 12.6 Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , mult): 146.3(0), 137.6(0), 135.1(0), 132.6(0), 130.6(1), 130.6(1), 129.3(1), 129.0(1), 128.1(1), 126.7(1), 126.6(1), 118.1 (0), 45.9(1), 39.6(2), 35.8(2), 31.9(1), 24.2(2).

### 8.3. Síntesis de 2-(4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2- il)etanamina (25)

A una solución agitada del nitrilo (200 mg, 0.6324 mmol) y THF (8 mL) a temperatura ambiente se agrega borano-THF (4 mL, 6 eq) en forma de gotas. Después de calentar en el microondas (temperatura máxima 130°C) durante cinco minutos, la reacción se enfría, se detiene con HCl 6N, y se lava con MTBE. La capa acuosa se enfría, se basicifica con KOH, y se extrae con MTBE. La capa orgánica se evapora, se diluye con DCM, se seca sobre sulfato de sodio, se filtra a través de un cartucho de aminopropilo y se evapora para dar la amina pura (101 mg, 50%) como un aceite amarillo pálido. LCMS  $R_t$  = 9.41 min,  $m/z$  = 320 (M+1).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.36 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 7.1 (m, 2H), 7.0 (m, 2H), 6.72 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 4.05 (dd,  $J$  = 5.3, 12.0 Hz, 1H), 2.92 (dd,  $J$  = 2.4, 16.4 Hz, 1H), 2.83 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.6-1.4 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , mult): 147.4(0), 138.5(0), 137.0(0), 132.3(0), 130.6(1), 130.4(1), 130.1(0), 129.3(1), 129.0(1), 128.1(1), 126.2(1), 125.9(1), 46.5(1), 41.0(2), 40.8(2), 39.6(2), 36.9(2), 32.3(1).

8.4. Separación enantiomérica de 25; síntesis de 2-(4-(3,4-diclorofenil)- 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il) eticarbamato de tert- butilo (26a, 26b)



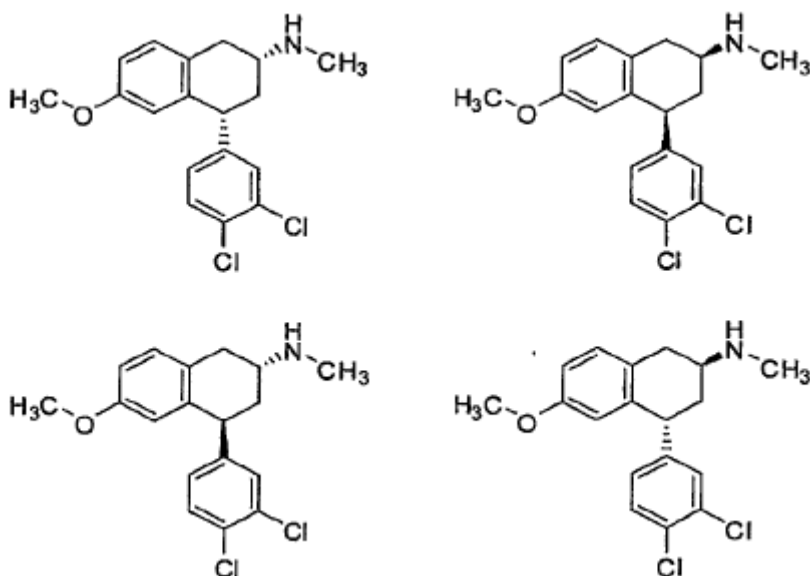
A una solución de la amina primaria (100 mg, 0.3122 mmol) en éter (3 mL) se agrega KOH al 10% (1 mL) y anhídrido de BOC (136 mg, 2 eq). Después de dos horas a temperatura ambiente, la solución se extrae con MTBE. La fase orgánica se separa y los volátiles se eliminan en vacío para dar el carbamato crudo (208 mg) como una mezcla 1:1 con exceso de anhídrido de BOC. La mayoría del anhídrido se elimina al lavar con una solución de MBTE del producto crudo con HCl 1 M. Este material se separa sobre una columna Chiracel OD semiprep (90:10:0.1 Hex/IPA/DEA) para dar el enantiómero de movimiento rápido 26a (56.2 mg, 50%) y el enantiómero de movimiento lento 26b (55.7 mg, 50%). El análisis RMN sugiere que los enantiómeros formados tienen configuración cis. TLC  $R_f$  (50% de EA/hex) = 0.48. LCMS  $R_t$  = 11.16 min.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.36 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.3 (m, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.0 (m, 2H), 6.72 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 4.56 (bs, 1H), 4.04 (dd,  $J$  = 5.4, 12.0 Hz, 1H), 3.2(m, 2H), 2.93 (dd,  $J$  = 2.6, 16.3 Hz, 1H), 2.60(dd,  $J$  = 12.0, 16.1 Hz, 1H), 2.2 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 1.57 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , mult): 155.9(0), 147.3(0), 138.4(0), 136.7(0), 132.4(0), 130.6(1), 130.4(1), 130.1(0), 129.3(1), 129.0(1), 128.1(1), 126.3(1), 126.0(1), 46.4(1), 40.8(2), 38.1(2), 37.0(2), 36.7(2), 32.3(1), 28.4(3).

### 8.5. Síntesis de cis y trans- 2-(1-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4- tetrahidronaftalen-3-il)acetoniitrilo(25a y 25b)

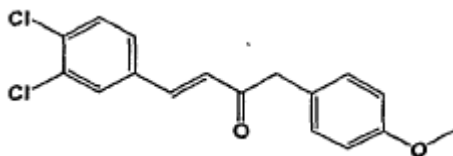
A una solución de carbamato 26a (20 mg, 0.05585 mmol) en  $\text{CDCl}_3$  se agrega HCl (1 mL, 4M en dioxano). Después de 1 hora, la mezcla se enfría, se detiene con KOH (1 mL, 5M en  $\text{H}_2\text{O}$ ), se extrae con MTBE y se evapora. El aceite crudo se diluye en DCM, se filtra a través de un cartucho de aminopropilo y se evapora para dar la amina pura primaria 25a (11.5 mg, 64%) como un aceite claro.

El segundo enantiómero se puede preparar a partir de 26b utilizando el procedimiento descrito anteriormente para dar la amina enantiomérica 25b (11.1 mg, 62%) como un aceite claro.

5 Ejemplo 9: 4-(3,4-diclorofenil)-6-metoxi-N-metil-1,2,3,4- tetrahidronaftalen-2-amina (32a.1, 32a.2, 32a.3, 32a.4)



9.1. Síntesis de (E)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(4-metoxifenil) but-3-en-2-ona (29a)



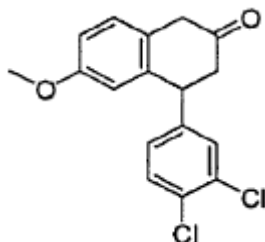
10

15

20

A una solución fría de NaH (40% en aceite mineral, 1.0 g, 25 mmol) en THF (30 mL) se agrega etanol (0.3 mL). Después de 5 minutos, 1-(4-metoxifenil)propan-2-ona (2.0 g, 12.2 mmol) se agrega rápidamente en forma de gotas como una solución en 12 mL de THF. Después de 30 minutos, 3,4-diclorobenzaldehído (2.4 g, 13.7 mmol) se agrega como una solución en 24 mL de THF en una porción. Después de 2 h, la mezcla de reacción se detiene con cloruro de amonio acuoso y se evapora la porción volátil. El residuo acuoso se extrae con MTBE, que se evapora sobre gel de sílice. El material sólido se carga sobre un cartucho rediseño y se separa sobre gel de sílice para dar la enona como un aceite amarillo pálido (32% de rendimiento). TLC  $R_f$  (25% de EA/hex) = 0.35. GCMS  $R_t$  = 14.42 min  $m/z$  = 320 (M<sup>+</sup>). TLC  $R_f$  (25% de EA/hex) = 0.26. GCMS  $R_t$  = 14.5 min  $m/z$  = 320 (M<sup>+</sup>). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ): 7.58 (d, J=1.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J=16.0 Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=1.9, 8.3 Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.73 (d, J=16.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.80 (s, 3H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ): 196.9, 158.7, 140.3, 140.3, 140.2, 134.4, 134.3, 133.1, 130.8, 130.4, 129.7, 127.3, 126.3, 125.8, 114.2, 55.2, 47.8.

9.2. Síntesis de 4-(3,4-diclorofenil)-6-metoxi-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona (30a)



25

30

La cetona 29a (2.0 g, 6.23 mmol) se disuelve en xilenos (50 mL) y se agita con un agitador mecánico en un matraz de fondo redondo de tres cuellos. El matraz se equipa con un condensador y se calienta a 165°C. Cuando la reacción se ha calentado se agrega PPA (40 g) a través de jeringa tan rápido como sea posible. La mezcla de reacción luego se agita rápidamente y se monitoriza mediante HPLC. Después de tres horas, la reacción se enfría y se decanta la capa de xileno. La evaporación y separación del residuo crudo sobre un cartucho rediseño proporciona algo de la enona de partida recuperada (0.34 g, 17%) y la tetralona deseada (0.36 g, 18%) como un aceite claro. TLC  $R_f$  (25% de EA/hex) =



0.25. GCMS  $R_t = 14.26$  min  $m/z = 320$  (M+).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.40 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.12 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.96 (dd,  $J = 2.1, 8.3$  Hz, 1H), 6.84 (dd,  $J = 2.6, 8.4$  Hz, 1H), 6.53 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.38 (t,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.56 (dd,  $J = 20.3, 42.4$  Hz, 2H), 2.89 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 208.6, 158.6, 141.7, 138.9, 132.8, 131.1, 130.7, 129.8, 129.7, 127.2, 125.0, 113.8, 112.8, 55.2, 45.5, 44.0, 43.8.

### 9.3. 4-(3,4-diclorofenil)-6-metoxi-N-metil-1,3,4- tetrahidronaftalen- 2-amina (32a)

A una solución de la tetralona 30a en THF en metanol se agrega clorhidrato de metilamina. Después de la disolución (10 min), cianoborohidruro de sodio se agrega en una única porción. La mezcla resultante se agita a  $50^\circ\text{C}$  durante tres horas. Después de enfriamiento, la mezcla se diluye con solución de bicarbonato de sodio y se extrae con MTBE. La capa orgánica se evapora para dar la amina cruda 32a (160 mg) como una mezcla de cuatro isómeros configuracionales.

Estas aminas se separan utilizando una combinación de columnas Chiracel OD (98:2:0.1 Hex/IPA/DEA) y AD (95:5:0.1 Hex/IPA/DEA). El orden de la elución cambia entre las dos columnas y se define con base en la columna OD como picos E1, E2, E3, y E4. Los tiempos de retención se resumen en la Tabla 3, adelante.

Tabla 3: Tiempos de retención para cada diastereómero [min]

32a.1	32a.2	32a.3	32a.4
E1	E2	E3	E4
Trans	Cis	Trans	Cis
14.1	15.4	17.2	18.6
11.0	11.9	9.2	10.2

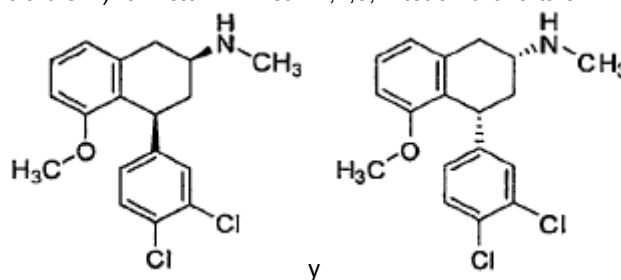
HPLC  $R_t$  (Chiracel OD, 98:2:0.1 Hex/IPA/DEA)

HPLC  $R_t$  (Chiracel AD, 95:5: 0.1 Hex/IPA/DEA)

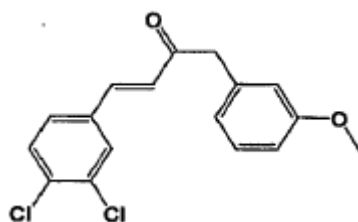
Isómeros Cis 32a.2 y 32a.4: LCMS  $R_t = 7.00$  min  $m/z = 336$  (M+1).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.37 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.29 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.06 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.01 (dd,  $J = 2.1, 8.2$  Hz, 1H), 6.72 (dd,  $J = 2.6, 8.4$  Hz, 1H), 6.24 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 4.04 (dd,  $J = 5.4, 12.3$  Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.06 (ddd,  $J = 2.0, 4.6, 15.4$  Hz, 1H), 2.89 (tdd,  $J = 2.9, 4.7, 11.2$  Hz, 1H), 2.62 (dd,  $J = 11.1, 15.3$  Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.32 (m, 1H), 1.55 (dd,  $J = 12.3, 24.0$  Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 158.0, 146.9, 139.3, 132.6, 130.8, 130.7, 130.6, 130.5, 128.7, 128.3, 114.3, 112.7, 60.7, 55.4, 46.8, 41.7, 37.0, 32.2.

Isómeros trans 32a.1 y 32a.3: LCMS  $R_t = 7.17$  min  $m/z = 336$  (M+1).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.32 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.14 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.88 (dd,  $J = 2.1, 8.3$  Hz, 1H), 6.77 (dd,  $J = 2.7, 8.4$  Hz, 1H), 6.38 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H), 4.23 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.10 (dd,  $J = 4.8, 16.0$  Hz, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.61 (dd,  $J = 7.9, 16.0$  Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.0 (m, 2H), 1.9 (bs, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 158.1, 147.4, 137.9, 132.4, 130.7, 130.6, 130.4, 130.2, 128.3, 127.8, 114.6, 113.5, 55.4, 51.5, 43.1, 37.8, 35.2, 33.7.

Ejemplo 10: Síntesis de 4-(3,4-diclorofenil) -5-metoxi-N-metil- 1,2,3,4- tetrahidronaftalen -2-amina (32b.1, 32b.2)

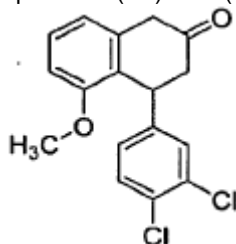


### 10.1. Síntesis de (E)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(3-metoxifenil) but-3-en-2-ona (29b)



El compuesto del título se prepara en 36% de rendimiento a partir de 1-(3- metoxifenil)propan-2-ona y 3,4-diclorobenzaldehído siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9.1 anterior.  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.56 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H) 7.48 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 7.42 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.3 (m, 2H), 6.8 (m, 3H), 6.73 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.79 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 196.5, 159.8, 140.4, 135.3, 134.4, 134.3, 133.1, 130.8, 129.8, 129.7, 127.3, 126.2, 121.7, 115.1, 112.5, 55.1, 48.7.

## 10.2. 4-(3,4-diclorofenil)-5-metoxi-3,4 -dihidronapftalen -2(1H)- ona (30c)



La ciclización de la 2-metoxi aril enona 29b siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9.2 da una mezcla de tetralonas. Los productos se separan mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar la 5-metoxitetralona 30c (24%) seguido por la 7-metoxitetralona 30b (32%).

La 5-metoxi tetralona aislada 30c parece ser una mezcla de isómeros rotacionales que son lentos para interconvertirse sobre la escala de tiempo de RMN. Por ejemplo, el patrón de acoplamiento de protón bisbencílico característico aparece en ambos 4.9 (dd) y 4.4 (t) ppm. La relación de los dos picos es 85:15. <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ): 7.4-6.5 (m, 6H), 4.95(dd, J=1.9, 6.1 Hz, 0.85H), 4.37 (t, J=6.2 Hz, 0.15H), 3.80 (s, 3H), 3.6 (m, 0.30 H) 3.53 (dd, J = 21.0, 59.6 Hz, 1.7H), 2.9 (m, 1.7H), 2.2 (m, 0.30H).

## 10.3. Síntesis de 4-(3,4-diclorofenil)-5-metoxi-N-metil-1,2,3,4- tetrahidronapftalen-2- amina (32b.1, 32b.2)

El compuesto del título se puede preparar a partir de 30c siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9.3. La reacción proporciona los diastereómeros cis selectivamente (cis:trans >10:1). Los componentes de amina se aíslan a partir de la mezcla cruda mediante HPLC de fase inversa y los enantiómeros cis luego se separan utilizando la primera columna Chiracel OD (90:10:0.1 Hex/IPA/DEA), seguido por la Chiracel AD (2:3:95:0.1 MeOH/EtOH/Hex/IPA) para dar los enantiómeros 32b.1 y 32b.2. Los tiempos de retención para ambos enantiómeros se resumen en la Tabla 4, adelante.

Tabla 4: Tiempos de retención para cada enantiómero Cis [min]

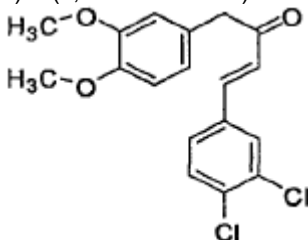
32b.1	32b.2
E1	E2
Cis	Cis
9.3	11.8
7.60	8.3

HPLC R<sub>t</sub> (Chiracel OD, 95:5:0.1 Hex/IPA/DEA)

HPLC R<sub>t</sub> (Chiracel AD, 2:3:95:0.1 MeOH/EtOH/Hex/DEA)

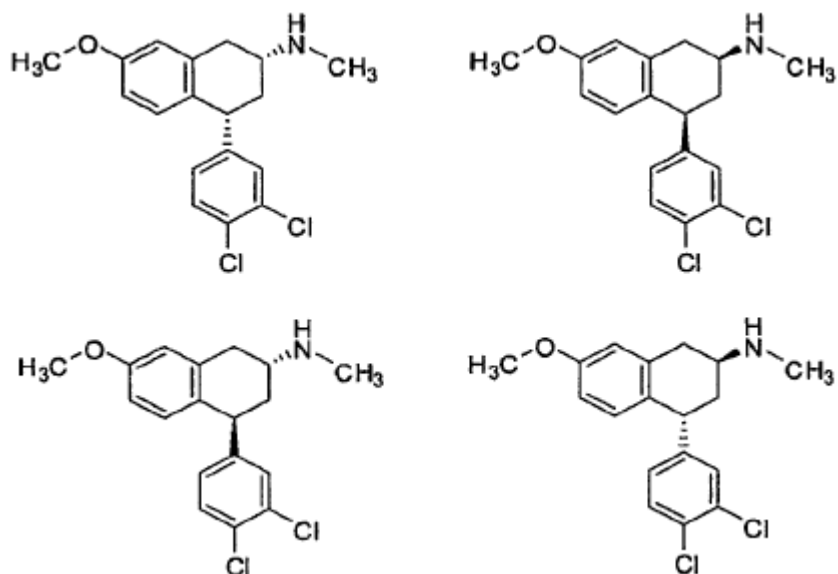
Enantiómeros cis (32b.1 y 32b.2): LCMS R<sub>t</sub> = 7.5 min m/z = 336 (M+1). <sup>32</sup> <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ): 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.16 (m, 2H), 6-88 (dd, J = 2.1, 8.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.17 (dd, J = 7.9, 10.2 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.02 (dt, J = 3.2, 15.2 Hz, 1H), 2.79 (tt, J = 3.5, 11.0 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 11.0, 14.8 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.44 (m, 1H), 1.4(m, 2 H). <sup>13</sup>C RMN(CDCl<sub>3</sub>, δ): 157.6, 149.3, 138.2, 131.6, 129.9, 128.8, 128.7, 127.6, 126.3, 126.3, 121.6, 108.9, 55.3, 55.0, 41.3, 41.2, 37.6, 33.6.

## Ejemplo 11: Síntesis de (E)-4-(3,4-diclorofenil)-1-(3,4- dimetoxifenil) but-3-en-2-ona (29c)

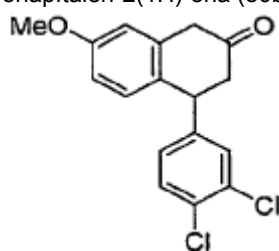


El compuesto del título se prepara en (37% de rendimiento) siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9.1, anterior. TLC R<sub>f</sub> (1 0% de EA/hex) = 0.19. GCMS R<sub>t</sub> = 15.06 min m/z = 350 (M+). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ): 7.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 2.0, 8.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 1.9, 8.2 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 16.0 Hz, 1H) 3.86 (s, 6H), 3.85 (s, 2H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ): 197.0, 149.1, 148.1, 140.4 134.4, 134.3, 133.2, 130.8, 129.7, 127.3, 126.2, 126.1, 121.6, 112.3, 111.4, 55.8, 48.4.

Ejemplo 12: Síntesis de 4-(3,4-diclorofenil)-7-metoxi-N-metil- 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina (32c.1, 32c.2, 32c.3, 32c.4)



## 12.1. 4-(3,4-diclorofenil)-7-metoxi-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona (30b)



5

10

La ciclización de la 2-metoxi aril enona 29b siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9.1, anterior, da una mezcla de tetralonas. Los productos se separan mediante cromatografía de columna de gel de sílice para dar la 5-metoxitetralona 30c (24%) seguido por la 7-metoxitetralona 30b (32%). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ): 7.36 (d, J= 8.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J= 2.1 Hz, 1H), 6.94 (dd, J= 2.1, 8.3 Hz, 1H), 6.89 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 6.74 (m, 2H), 4.36 (t, J= 6.31-12, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.57 (dd, J= 20.4, 37.5 Hz, 2H), 2.85. (m, 2H).

## 12.2. Síntesis de 4-(3,4-diclorofenil) -7-metoxi-N- metil-1,2,3,4- tetrahidronaftalen-2-amina (32c.1, 32c.2, 32c.3, 32c.4)

15

20

El compuesto del título se puede preparar a partir de 30b siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 9.3. Los componentes de amina se aíslan a partir de la mezcla cruda mediante HPLC de fase inversa y todos los cuatro isómeros luego se separan utilizando una combinación de columnas Chiracel OD (90:10:0.1 Hex/IPN/DEA) y AD (95:5:0.1 Hex/IPA/DEA). Estos isómeros se designan E1, E2, E3, y E4 con base en el orden de elución desde la columna OD. El orden de elución difiere de la columna AD. Los tiempos de retención para los isómeros se resumen en la Tabla 5, adelante.

Tabla 5: Tiempos de retención para cada isómero [min]

	32c.1	32c.2	32c.3	32c.4
	E1	E2	E3	E4
	Cis	Trans	Trans	Cis
HPLC R <sub>t</sub> (Chiracel OD, 90:10:0.1 Hex/IPA/DEA)	7.1	8.2	8.8	12.2
HPLC R <sub>t</sub> (Chiracel AD, 95:5: 0.1 Hex/IPA/DEA)	15.0	15.0	18.3	13.6

25

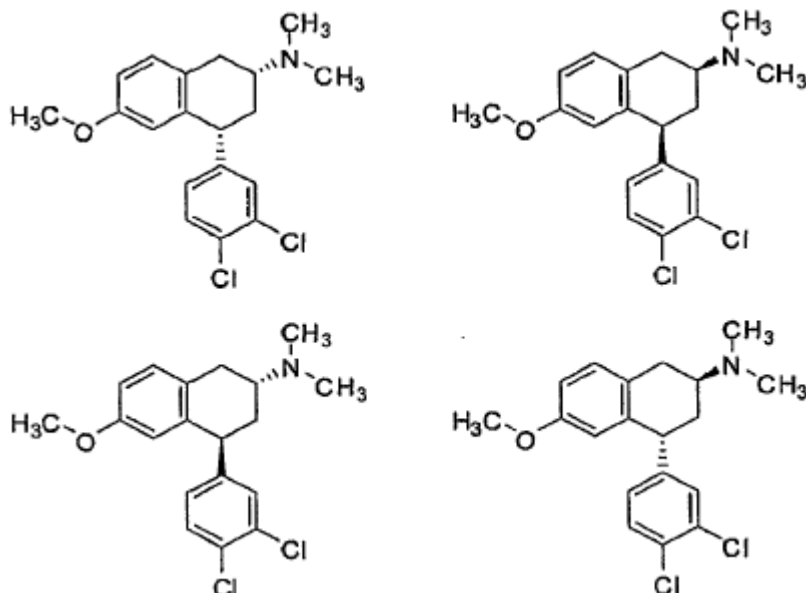
Isómeros Cis 32c.1 (E1) y 32c.4 (E4): LCMS R<sub>t</sub> = 7.1 min m/z = 336 (M+1). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ): 7.32 (d, J =; 8.2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 2.0, 8.3 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.7 (m, 2H), 4.21 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.13 (dd, J=4.8, 16.3 Hz, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.67 (dd, J = 7.9, 16.3 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.0 (m, 2H), 1.8 (bs, 1H). <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>, δ): 158.2, 147.7, 136.7, 132.1, 130.9, 130.5, 130.1, 129.9, 128.8, 128.0, 113.7, 112.8, 55.2, 51.1, 41.8, 37.8, 36.1. 33.5.

30

Isómeros trans 32c.2 (E2) y 32c.3 (E3): LCMS R<sub>t</sub> = 7.1 min m/z = 336 (M+1). <sup>1</sup>H RMN(CDCl<sub>3</sub>, δ): 7.37 (d, J =8.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 6.6 (m, 3H), 4.02 (dd, J = 5.3, 12.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.08 (ddd, J = 2.0, 4.6, 15.8 Hz, 1H), 2.92 (tdd, J = 2.9, 4.7, 11.2 Hz, 1H), 2.69 (dd, J = 11.1, 15.6 Hz 1H), 2.53 (s, 3H), 2.32

(m, 1H), 1.54 (dd, J = 12.2, 24.0 Hz, 1H), 1.4 (bs, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 158.0, 147.0, 137.1, 132.3, 130.5, 130.4, 130.1, 130.1, 128.0, 113.5, 112.5, 55.5, 55.2, 45.1, 40.6, 37.6, 33.6.

5 Ejemplo 13: 4-(3,4-diclorofenil)-6-metoxi-N,N-dimetil-1,2,3,4- tetrahidronaftalen-2-amina (33a.1, 33a.2, 33a.3, 33a.4)

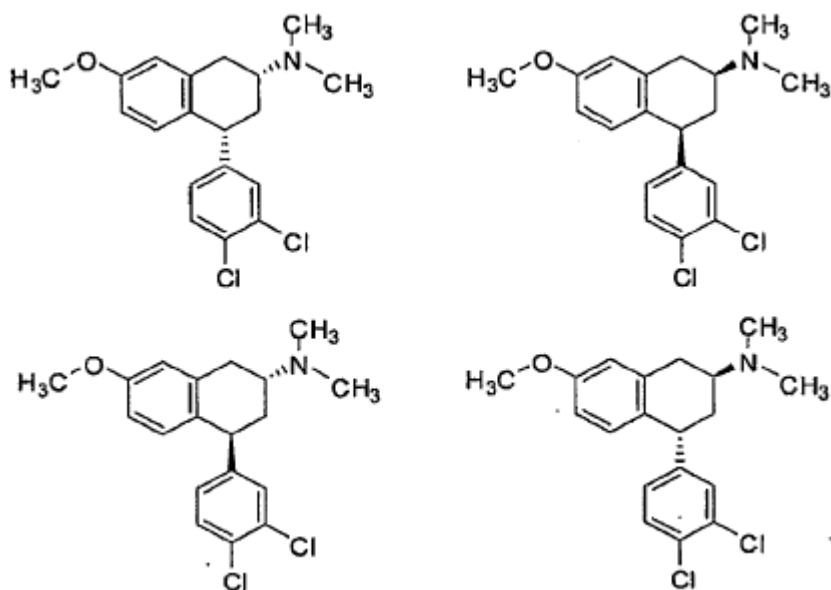


10 Una solución de la respectiva metilamina 32a (Ejemplo 9) (por ejemplo, 16 mg) en ácido fórmico (por ejemplo, 1 mL) y formaldehído (por ejemplo, 1 mL) se agita a 100°C durante dos horas. Después de enfriamiento sobre hielo, la solución se detiene con hidróxido de sodio acuoso y se extrae con MTBE. El solvente se elimina y el residuo se filtra a través de un cartucho de aminopropilo para dar la dimetilamina deseada como un aceite claro (por ejemplo, 11.5 mg).

15 Enantiómeros cis 33a.2 y 33a.4: LCMS  $R_t$  = 7.87 min  $m/z$  = 350 (M+1).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 2.6, 8.4 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 5.3, 12.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.96 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.75 (tdd, J = 2.4, 4.3, 11.3 Hz, 1H), 2.36 (s, 6H), 2.29 (m, 1H), 1.62 (dd, J = 12.2, 23.8 Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 158.0, 146.9, 139.3, 132.6, 130.8, 130.7, 130.6, 130.5, 128.7, 128.3, 114.3, 112.7, 60.7, 55.4, 46.8, 41.7, 37.0, 32.2.

20 Los enantiómeros trans 33a.1 y 33a.3: LCMS  $R_t$  = 7.85 min  $m/z$  = 350 (M+1).  $^1\text{H}$  RMN( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.1 (m, 2H), 6.86 (dd, J = 1.9, 8.3 Hz, 1H), 6.77 (dd, J = 2.6, 8.4 Hz, 1H), 6.41 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.96 (dd, J = 4.8, 16.0 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 9.3, 15.9 Hz, 1H), 2.54 (sep, J = 4.5 Hz, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.1 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 158.1, 147.3, 137.8, 132.4, 130.7, 130.6, 130.3, 128.6, 128.3, 114.4, 114.4, 113.5, 56.4, 55.4, 55.4, 43.8, 42.1, 35.1, 31.5.

25 Ejemplo 14: 4-(3,4-diclorofenil)-7-metoxi-N,N-dimetil-1,2,3,4- tetrahidronaftalen-2- amina (33c.1 ,33c.2, 33c.3, 33c.4)



Los compuestos del título se preparan a partir de 32c.1, 32c.2, 32c.3 y 32c.4, respectivamente, siguiendo el procedimiento descrito en el Ejemplo 13. Se obtienen todos los cuatro enantiómeros.

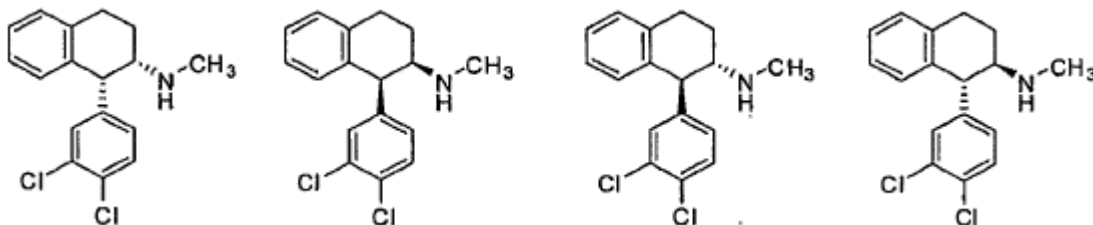
5

Enantiómeros cis 33c.1 y 33c.4: LCMS  $R_t$  = 8.65 min  $m/z$  = 350 ( $M+1$ ).  $^1\text{H}$  RMN( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.31 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.09 (d,  $J=2.1$  Hz, 1H), 6.86(dd,  $J=2.1, 8.3$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 6.7 (m, 2H), 4.27 (t,  $J=5.2$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.98 (dd,  $J=4.9, 16.4$  Hz, 1H), 2.82 (dd,  $J=9.3, 16.4$  Hz, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.1 (m, 2H).

10

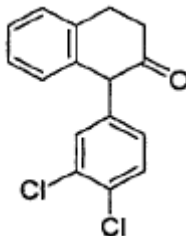
Enantiómeros trans 33c.2 y 33c.3: LCMS  $R_t$  = 8.72 min  $m/z$  = 350 ( $M+1$ ).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.38 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J=2.1$  Hz, 1H), 7.01 (dd,  $J=2.0, 8.2$  Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.62 (bs, 2H), 4.00 (dd,  $J=4.9, 12.4$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 2.78 (tdd,  $J=2.3, 5.2, 11.3$  Hz, 1H), 2.37 (s, 6H), 2.28 (m, 1H), 1.61 (dd,  $J=12.1, 24.0$  Hz, 1H).

Ejemplo 15: Síntesis de 1-(3,4-diclorofenil)-N-metil-, 1,2,3,4-, tetrahidronaftalen-2-amina (36a-d)



15

15.1. Síntesis de 1-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona (35)



20

A una solución agitada de  $\beta$ -tetralona (34) (1.00 g, 6.84 mmol) y  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (39 mg, 1% mol) en tolueno se agrega  $t\text{-Bu}_3\text{P}$  (228  $\mu\text{L}$ , 10% en peso en hexanos, 1.1%). La solución se enfría (baño de hielo seco) antes de agregar LiHMDS (7.5 mL, 1 M en hexanos, 1.1 eq) seguido por 1-bromo-3,4-diclorobenceno (1 mL, 1.1 eq). La solución luego se deja calentar a temperatura ambiente y se calienta bajo radiación de microondas durante 5 minutos (temperatura máxima 140°C). Después de enfriamiento, la reacción se detiene con cloruro de amonio acuoso y se extrae con MTBE. La capa orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra a través de celita, y se evapora. El aceite crudo se separa sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (1.45 g, 73%) como un aceite marrón ligero. Este material se ensaya como 90% puro. TLC  $R_f$  (25% de EA/hex) = 0.42. GCMS  $R_t$  = 13.21 min  $m/z$  = 290 ( $M+$ ).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.37 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H), 7.3-7.2 (m, 3H), 7.17 (d,  $J=2.1$  Hz, 1H), 6.9 (m, 2H), 4.68 (s, 1H), 3.1 (m, 2H), 2.7 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 208.4, 137.7, 136.7, 135.3, 132.7, 131.5, 130.7, 130.5, 129.2, 128.2, 128.1, 127.7, 127.3, 58.6, 37.1, 28.0.

25

## 15.2. Síntesis de 1-(3,4-diclorofenil)-N-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina (36a-d)

A una solución de tetralona 35 (400 mg, 1.374 mmol) en THF (10 mL) y metanol (15 mL) se agrega clorhidrato de metilamina (1.12 g, 10 eq). La mezcla resultante se agita a 50°C. Después de disolución (10 min), se agrega cianoborohidruro de sodio (6.9 mL, 1M en THF, 5 eq) en una única porción. Después de 20 horas, la capa orgánica se evapora, se filtra a través de sílice y un cartucho de aminopropilo. El aceite crudo luego se diluye con solución de bicarbonato de sodio y se extrae con MTBE para dar la amina (280 mg, 66%) como una mezcla de cuatro estereoisómeros (1:1:1:1).

Estas aminas se separan utilizando una columna Chiracel OD (98:2:0.1 Hex/IPA/DEA) para dar tres fracciones. La primera es E1 pura; la segunda es una mezcla de E2 y E3; y la tercera es E4 pura. La mezcla se separa adicionalmente utilizando una columna Chiracel OD (2:3:95:0.1 MeOH/EtOH/Hex/DEA). El orden de elución de las fracciones medias cambia entre estas columnas y se define con base en las condiciones OD 98:2:0.1. Los tiempos de retención se resumen en la Tabla 6, adelante.

Tabla 6: Tiempos de retención para cada isómero [min]

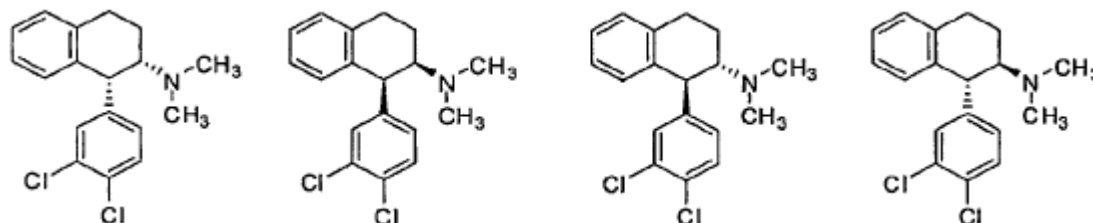
36c	36a	36d	36b
E1	E2	E3	E4
Trans	Cis	Trans	Cis
6.0	6.7	7.9	13.7
5.5	6.2	7.0	10.5

HPLC  $R_t$  (Chiracel OD, 98:2:0.1 Hex/IPA/DEA)HPLC  $R_t$  (Chiracel OD, 2:3:95:0.1 MeOH/EtOH/Hex/DEA)

Enantiómeros cis 36a (E2) y 36b (E4): LCMS  $R_t$  = 8.83 min  $m/z$  = 306 (M+1).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.31 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.2-7.1 (m, 3H), 7.1-7.0 (m, 1H), 6.9 (m, 2H), 4.32 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1H), 3.1-2.8 (m, 3H), 2.50 (s, 3H), 1.9 (m, 1H), 1.6 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 142.5, 137.4, 136.4, 132.0, 131.9, 130.5, 129.7, 129.6, 128.8, 126.7, 126.0, 58.5, 48.3, 33.9, 28.1, 23.7.

Enantiómeros trans 36c (E1) y 36d (E3): LCMS  $R_t$  = 9.12 min  $m/z$  = 306 (M+1).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.37 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.1 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 6.97 (dd,  $J$  = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 6.69 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 3.91 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 2.94 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 2H), 7.51 (td,  $J$  = 1.4, 7.5 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.2 (m, 1H), 1/7 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 145.1, 137.0, 136.4, 132.5, 131.4, 131.4, 130.8, 130.0, 129.9, 128.4, 126.7, 126.0, 62.3, 51.4, 33.7, 27.1, 25.5.

## Ejemplo 16: Síntesis de 1-(3,4-diclorofenil)-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina (37a-d)

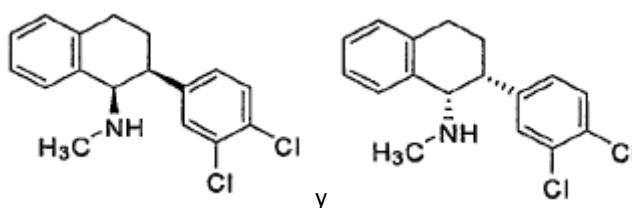


Una solución de agitación de la respectiva metilamina 36 (por ejemplo, 20-25 mg) en ácido fórmico (por ejemplo, 1 mL) y formaldehído (por ejemplo, 1 mL) se agita a 100°C durante tres horas. Después de enfriamiento sobre hielo, la solución se detiene con hidróxido de sodio acuoso saturado (2 mL) y se extrae con MTBE. El solvente se elimina y el residuo se filtra a través de un cartucho de aminopropilo para dar la dimetilamina deseada como un aceite claro.

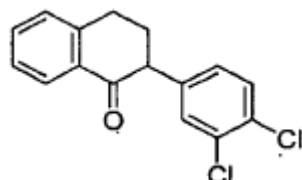
Enantiómeros cis 37a y 37b: LCMS  $R_t$  = 11.3 min  $m/z$  = 320 (M+).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.26 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.2-7.1 (m, 3H), 7.1-7.0 (m, 1H), 6.9 (m, 2H), 4.34 (d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 3.08 (dd,  $J$  = 6.4, 17.4 Hz, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.78 (ddd,  $J$  = 3.0, 5.0, 12.8 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.95 (m, 1H), 1.71 (ddd,  $J$  = 6.5, 12.9, 24.7 Hz, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 143.7, 138.4, 135.9, 132.3, 131.4, 130.5, 130.0, 129.9, 129.2, 128.7, 126.6, 126.0, 64.8, 47.7, 43.1, 29.2, 19.6.

Enantiómeros trans 37c y 37d: LCMS  $R_t$  = 11.3 min  $m/z$  = 320 (M+).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.32 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 7.17 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.1 (m, 2H), 7.0 (m, 1H), 6.91 (dd,  $J$  = 2.1, 8.3 Hz, 1H), 6.72 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 4.12 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 2.97 (dt,  $J$  = 5.4, 16.7 Hz, 1H), 2.9 (m, 1H), 2.75 (td,  $J$  = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.0 (m, 1H), 1.7 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 146.6, 137.9, 136.9, 132.0, 131.0, 130.4, 130.0, 129.9, 128.6, 126.2, 126.0, 67.3, 48.2, 41.4, 28.4, 20.5.

## Ejemplo 17: Síntesis de 2-(3,4-diclorofenil)-N-metil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-amina (40a, 40b)



## 17.1. Síntesis de 2-(3,4-diclorofenil)-3,4- dihidronaftalen-1 (2H)- ona (39)



5

A una solución agitada de  $\alpha$ -tetralona 38 (1.00 g, 6.84 mmol) y  $\text{Pd}(\text{dba})_2$  (39 mg, 1% mol) en tolueno se agrega  $t\text{-Bu}_3\text{P}$  (228  $\mu\text{L}$ , 10% en peso en hexanos, 1.1%). La solución se enfría (baño de hielo seco) antes de agregar  $\text{LiHMDS}$  (7.5 mL, 1 M en hexanos, 1.1 eq) seguido por 1-bromo-3,4-diclorobenceno (1 mL, 1.1 eq). La solución luego se deja calentar a temperatura ambiente y se calienta bajo radiación de microondas durante 5 minutos (temperatura máxima 140°C). Después de enfriamiento, la reacción se detiene con cloruro de amonio acuoso y se extrae con MTBE. La capa orgánica se seca con sulfato de sodio, se filtra a través de celita, y se evapora. El aceite crudo se separa sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (1.46 g, 73%) como un sólido blanco. TLC  $R_f$  (25% de EA/hex) = 0.26. GCMS  $R_t$  = 13.82 min  $m/z$  = 290 (M+).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 8.06 (dd,  $J$  = 1.1, 7.8 Hz, 1H), 7.51 (td,  $J$  = 1.4, 7.5 Hz, 1H), 7.40 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.29 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J$  = 2.1, 8.3 Hz, 1H), 3.7 (m, 1H), 3.2-3.0 (m, 2H), 2.4 (m, 2H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 196.9, 143.7, 139.8, 133.7, 132.4, 132.3, 130.9, 130.5, 130.3, 128.8, 128.0, 127.8, 126.9, 53.6, 30.9, 28.9.

10

15

## 17.2. Síntesis de 2-(3,4-diclorofenil)-N-metil-1,2,3,4- tetrahidronaftalen-1-amina (40a, 40b)

A una solución de tetralona 39 (1.00 g, 3.43 mmol) en THF (25 mL) y metanol (40 mL) se agrega clorhidrato de metilamina (2.4 g, 10 eq). La mezcla resultante se agita a 50°C. Después de disolución (10 min), se agrega borohidruro de sodio (2.0 g, 15 eq) en 4 porciones durante 2 días. Después de enfriamiento, la mezcla se diluye con NaOH al 5% y se agita durante 1 hora. Después de evaporación, el residuo crudo se somete a partición entre MTBE y agua y solución salina. La capa orgánica se evapora para dar la amina cruda como una mezcla de material de partida, alcohol, y amina. La amina se purifica mediante HPLC de fase inversa para dar el compuesto del título (0.33 g, 31%).

25

Los enantiómeros se separan utilizando una columna Chiracel OD (98:2:0.1 Hex/IPA/DEA). Los tiempos de retención para cada isómero se resumen en la Tabla 7, adelante.

Tabla 7: Los tiempos de retención para ambos enantiómeros cis [min]

40a	40b
E1	E2
Cis	Cis
4.3	5.6

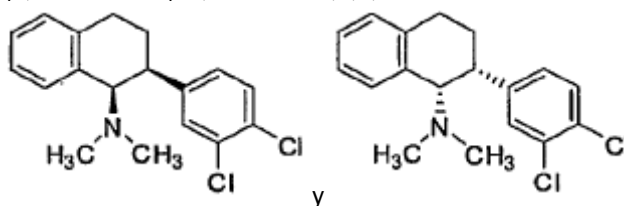
30

HPLC  $R_t$  (Chiracel OD, 98:2:0.1 Hex/IPA/DEA)

Enantiómeros cis 40a (E1) y 40b (E2): LCMS  $R_t$  = min  $m/z$  = 306 (M+1).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.4 (m, 2H), 7.2 (m, 5H), 3.65 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 1H), 3.11 (dt,  $J$  = 3.3, 12.2 Hz, 1H), 3.03 (ddd,  $J$  = 2.3, 6.4, 17.3 Hz, 1H), 2.40 (ddd,  $J$  = 6.5, 12.4, 23.8 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.95 (sep,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 0.92 (bs, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 144.2, 138.5, 135.9, 132.2, 130.2, 130.0, 129.4, 129.2, 127.5, 127.3, 125.4, 114.8, 62.7, 44.0, 36.0, 28.7, 22.6.

35

## Ejemplo 18: Síntesis de cis-2-(3,4-diclorofenil)-N,N-dimetil- 1,2,3,4- tetrahidronaftalen-1-amina (41)

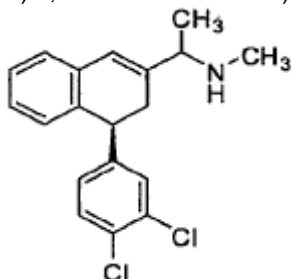


40

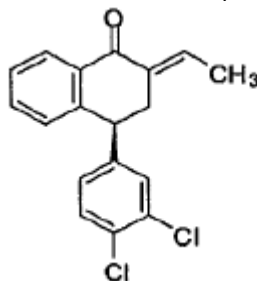
Una solución de la respectiva metilamina 40 (por ejemplo, 20-25 mg) en ácido fórmico (por ejemplo, 1 mL) y formaldehído (por ejemplo, 1 mL) se agita a 100°C durante tres horas. Después de enfriamiento sobre hielo, la solución se detiene con hidróxido de sodio acuoso saturado (2 mL) y se extrae con MTBE. El solvente se elimina y el residuo se filtra a través de un cartucho de aminopropilo para dar la dimetilamina deseada como un aceite claro.

Enantiómeros cis 41a y 41b: LCMS  $R_t$  = 10.33 min  $m/z$  = 320 ( $M+1$ ).  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 7.4 (m, 2H), 7.2 (m, 5H), 3.8 (m, 1H), 3.0 (m, 3H), 2.4 (m, 1H), 1.97 (s, 6H), 1.9 (m, 1H).  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ): 145.1, 136.4, 136.3, 131.5, 130.5, 130.4, 129.6, 129.5, 129.1, 128.0, 127.1, 125.0, 66.5, 45.9, 45.8, 29.0, 22.6.

Ejemplo 19: Síntesis de 1-((S)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidronaftalen-2-il)-N-metiletanamina (47)

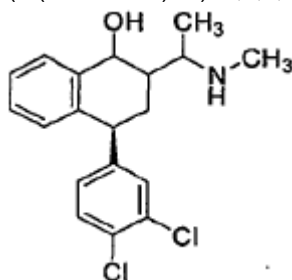


19.1. Síntesis de (S,E)-4-(3,4-diclorofenil)-2-etilideno-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona (42)



A una solución de (S)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona 1 (3.0 g, 10.3 mmol) en THF (50 mL) a  $-78^\circ\text{C}$  se agrega LiHMDS (1.0 M, 12.4 mL, 12.4 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 20 min antes se agrega acetaldehído (0.55 g, 0.70 mL, 12.41 mmol). La mezcla de reacción se agita y se calienta a  $0^\circ\text{C}$  durante 2 h antes se detiene con una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL). El producto se extrae con acetato de etilo, se seca y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo/hexano=1:7 a 1:5) para dar (S,E)-4-(3,4-diclorofenil)-2-etilideno-3,4-dihidronaftalen-1(2H)-ona 42 (2.9 g, 88%).

19.2. Síntesis de (4s)-4-(3,4-diclorofenil)-2-(1-(metilamino)etil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (44)



A una solución de 42 (0.80 g, 2.52 mmol) en THF (10 mL) a temperatura ambiente se agrega solución de metilamina (2.0 M en THF, 3.78 mL, 7.56 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 4 h antes se agrega NaBa (0.44 g, 11.49). La mezcla de reacción se agita durante 3 h antes se detiene mediante una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL). El producto se extrae con éter de dietilo, se seca y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo/hexano/DEA al 0.1%=1:7 a 1:5) para dar (4s)-4-(3,4-diclorofenil)-2-(1-(metilamino)etil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (44) (493 mg, 56%).

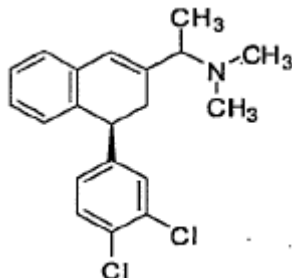
19.3. Síntesis de 1-((S)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidronaftalen-2-il)-N-metiletanamina (47)

A una solución de 44 (480 mg, 1.37 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) se agrega TFA (5 mL). La mezcla de reacción se agita durante 2 h antes de que se concentre. El residuo se somete a cromatografía de columna AD quiral (etanol/MeOH/hexano/DEA=3:2:93:0.1) para dar 47 como un único diastereómero. No se determina la estereoquímica absoluta para el estero-centro en la cadena lateral de 47. Se forma un segundo estereoisómero, pero no se puede aislar en forma pura.  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 7.25 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 7.15-7.07 (m, 2H), 6.94 (dd,  $J=2.4, 8.4$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.01 (t,  $J=8.4$  Hz, 1H), 3.64 (q,  $J=6.4$  Hz, 1H), 2.71 (dd, 517.6, 16.8 Hz, 1H), 2.48 (dd,  $J=8.0, 16.8$  Hz, 1H), 2.09 (amplio, 2H), 1.16 (d,  $J=8.0$  Hz, 3H);



$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.95, 143.12, 136.21, 134.01, 132.87, 130.42, 130.21, 128.02, 127.60, 127.62, 127.44, 126.78,

Ejemplo 20: Síntesis de 1-((S)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4- dihidronaftalen-2-il)-N,N-dimetiletanamina (48)



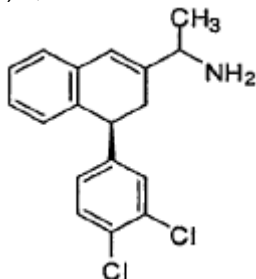
5

10

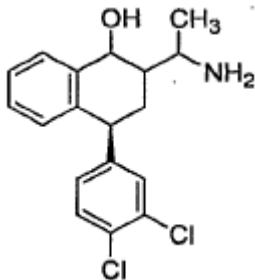
15

A una solución de 47 (200 mg, 0.60 mmol) en MeOH (5 mL) se agrega HCHO (35 mg, 37%, 1.20 mL),  $\text{HCO}_2\text{H}$  (0.3 mL) y  $\text{NaB}(\text{CN})\text{H}_3$  (75 mg, 1.20 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 20 min antes de que se concentre. El residuo se disuelve en MeOH (2 mL) y se somete a cromatografía de columna de fase inversa ( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{ácido fórmico}$  al 0.1% =5% a 100%) para dar 48 (188 mg, 91%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H), 7.25 (m, 2 H), 7.20 (m, 2 H) 7.12 (m, 2 H), 7.0 (dd,  $J=2.0, 8.4$  Hz, 1.H), 6.83 (d,  $J=7.6$  Hz, 1 H), 6.40 (s, 1H), 4.10 (t,  $J=8.4$  Hz, 1 H), 2.65 (d, t,  $J=6.4, 13.2$  Hz, 1 H), 2.65 (dd,  $J=6.8, 16.4$  Hz, 1 H), 2.54 (dd,  $J=9.2, 16.4$  Hz, 1 H), 2.21 (s, 6 H), 1.01 (d,  $J=6.8$  Hz, 1 H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100m Hz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.87, 142.04, 136.44, 134.67, 132.42, 130.61, 130.45, 128.16, 127.78, 127.53, 177.43, 126.61, 124.19, 124.12, 67.03, 43.83, 43.50, 32.36, 16.45; ESI MS  $m/z$  346.1

Ejemplo 21: Síntesis de 1-((S)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4- dihidronaftalen-2-il)etanamina (45)



21.1. Síntesis de (4S)-2-(1-aminoetil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4- tetrahidronaftalen-1-ol (43).



20

25

30

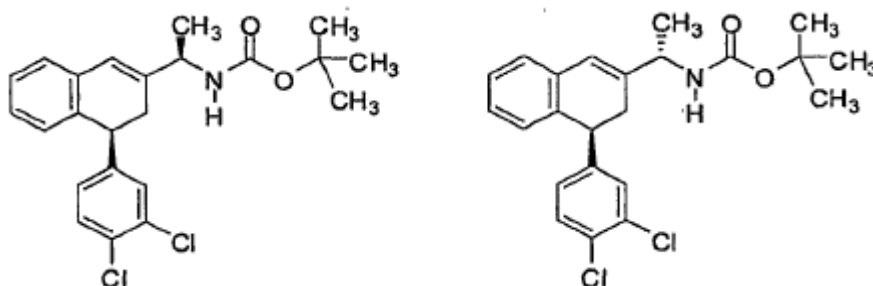
A una solución de (S;E)-4-(3,4-diclorofenil)-2-etilideno-3,4- dihidronaftalen-1(2H)-ona (42) (0.60 g, 1.89 mmol) en THF (8 mL) a temperatura ambiente se agrega solución de amoníaco (2.0 M en MeOH, 2.83 mL, 5.67 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 4 h antes de que se agregue  $\text{NaBH}_4$  (0.14 g, 3.78 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 2 h antes de que se detiene mediante una solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (8 mL). El producto se extrae con éter de dietilo (30 mL X 2), se seca y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo/hexano/ DEA al 0.1% = 1:7 a 1:5) para dar (4S)-2-(1-aminoetil)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-ol (43) (0.50 g, 50%).

21.2. Síntesis de 1-((S)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidronaftalen-2-il) etanamina (45) como una mezcla diastereomérica 45 y 46

35

A una solución de 43 (400 mg, 1.19 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL) se agrega TFA (5 mL). La mezcla de reacción se agita durante 2 h antes de que se concentre. El residuo se somete a cromatografía de columna de fase inversa. ( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{ácido fórmico}$  al 0.1% =5% a 100%) para dar 1-((S)-4-(3,4- diclorofenil)-3,4-dihidronaftalen-2-il) etanamina (0.31 g, 77.5%) como una mezcla de dos diastereómeros (45 y 46).

21.3. Síntesis de 1-((S)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4- dihidronaftalen-2- il) etilcarbamato de tert- butilo (49a, 49b)

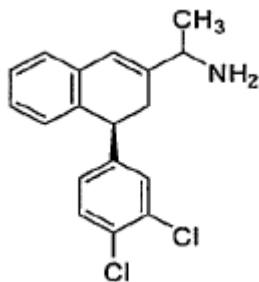


5 A una solución de la mezcla anterior de (R)- y (S)-1 -((S)-4-(3,4- diclorofenil)-3,4-dihidronaftalen-2-il) etanamina (45, 46) (0.3 g, 0.94 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) se agrega Et<sub>3</sub>N (140 mg, 0.20 mL, 1.42 mmol) y (BOC)<sub>2</sub>O (250 mg, 1.13 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 2 h a temperatura ambiente antes se detiene mediante una solución de NH<sub>4</sub>Cl saturada (10.0 mL). El producto se extrae con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 15 mL). Los extractos combinados se lavan con solución salina saturada se secan y se concentran. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice (acetato de etilo/ hexano=1:5) para dar una mezcla de 1-((S)-4-(3,4-diclorofenil) -3,4-dihidronaftalen- 2-il) etilcarbamato de tert-butilo (339 mg, 86%). Los diastereómeros se separan utilizando una columna AD quiral (etanol/metanol/hexano/DEA=3:2:95:0.1) para dar 49a (diastereómero de movimiento rápido, 160 mg) y 49b (diastereómero de movimiento lento, 120 mg) de tert-butil- 1 -((S)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidronaftalen-2-il) etil carbamato.

#### 15 21.4. Síntesis de 1-((S)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4-dihidronaftalen-2- il) etanamina (45)

A una solución de tert-butil-1-((S)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4- dihidronaftalen-2-il) etilcarbamato 49b (100 mg, 0.24 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) se agrega TFA (5 mL). La mezcla de reacción se agita durante 2 h antes de que se concentre. El residuo se somete a cromatografía de columna de fase inversa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/ácido fórmico al 0.1% =5% a 100%) para dar 1 - ((S)-4-(3,4- diclorofenil)-3,4-dihidronaftalen-2-il)etanamina 45 (65 mg, 85%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33 (d, J=S.0 Hz, 1 H), 7.23 (d, J= 2.4 Hz, 1 H), 7.19 (d, J= 7.2 Hz, 1 H), 7.14 -7.08 (m, 2 H), 6.98 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J= 7.2 Hz, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 4.08 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 3.61 (q, J=6.4 Hz, 1 H), 2.69 (dd, J=7.6, 16.8 Hz, 1 H), 2.46 (dd, J=8.8, 16.8 Hz, 1 H), 2.10 (amplio, 2 H), 1.14 (d, J=8.0 Hz, 3 H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 144.75, 143.04, 136.16, 134.41, 132.52, 130.53, 130.41, 127.96, 127.80, 127.62, 127.52, 126.80, 121.07, 52.17, 43.68, 32.41, 21.53; ESI MS m/z 318.0.

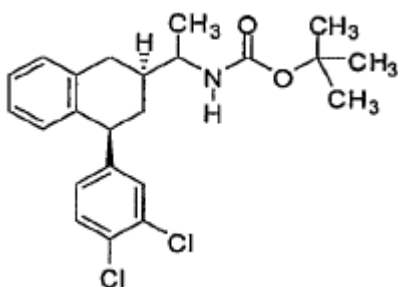
25 Ejemplo 22: Síntesis de 1-((S)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4- dihidronaftalen-2-il) etanamina (46)



30 A una solución de tert-butil-1-((S)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4- dihidronaftalen-2-il) etilcarbamato 49a (Ejemplo 21.3) (100 mg, 0.24 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) se agrega TFA (2 mL). La mezcla de reacción se agita durante 1 h antes de que se concentre. El residuo se somete a cromatografía de columna de fase inversa (CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O/ácido fórmico al 0.1% =5% a 100%) para dar 46 (66 mg, 86%). <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.26 (d, J= 2.0 Hz, 1 H), 7.20 (m, 1 H), 7.16-7.08 (m, 2 H), 7.01 ( dd, J=1.6, 8.01-Hz, 1H), 6.80 (d, J= 7.2 Hz, 1 H), 6.46 (s, 1 H), 4.09 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 3.59 (q, J=6.0 Hz, 1 H), 2.60 (dd, J=6.8, 16.4 Hz, 1 H), 2.53 (dd, J= 8.4, 16.4 Hz, 1 H), 1.38 (amplio, 2 H), 1.14 (d; J=6.8 Hz, 3 H); <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 144.81, 144.36, 136.15, 134.67, 132.51, 130.52, 130.41, 127.98, 127.77, 127.60, 127.34, 126.70, 120.93, 120.90, 51.91, 43.77, 32.86, 22.11; ESI MS m/z 318.0.

#### 35 Ejemplo 23: Síntesis de 1-((2S,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4- tetrahidronaftalen-2-il)etanamina (51)

40 23.1. Síntesis de tert-butil-((2S,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4- tetrahidronaftalen-2-il) etilcarbamato (50b)

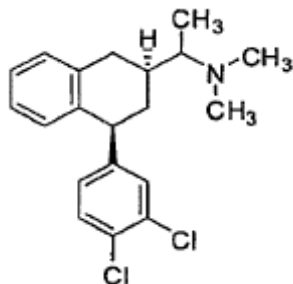


A una solución de tert-butyl-1-((S)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4- dihidronaftalen-2-il) etilcarbamato 49b (Ejemplo 21.3) (60 mg, 0.14 mmol) en acetato de etilo (6 mL) se agrega paladio sobre carbono (30 mg, 5%). La mezcla luego se agita bajo hidrógeno (1 atm) durante 1 h. El catalizador se elimina a través de una almohadilla de Celita. El filtrado se concentra. La separación de columna AD quiral (etanol/metanol/hexano/ DEA =3:2:95:0.1) proporciona 1- ((2S,4S)-4-(3,4-diclorofenil)- 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2- il)etilcarbamato de tert-butilo (36 mg, 60%).

### 23.2. Síntesis de 1-((2S,4S)-4-(3,4-diclorofenil)- 1,2,3,4- tetrahidronaftalen-2-il)etanamina (51)

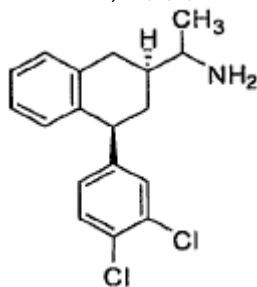
A una solución del 1-((2S,4S)-4-(3,4-diclorofenil)- 1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)etilcarbamato de tert-butilo anterior 50b (50 mg, 0.12 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) se agrega TFA (2 mL). La mezcla de reacción se agita durante 1 h antes de que se concentre. El residuo se somete a cromatografía de columna de fase inversa ( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{ácido fórmico}$  al 0.1%=5% a 100%) para dar 51 (34 mg, 90%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36 (d, J= 8.0 Hz, 1 H), 7.26 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.12 (m, 2 H), 7.03 (m, 1 H), 7.00 (dd, J= 1.6, 8.0 Hz, 1 H), 6.71 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 4.04 (dd, J=5.2, 12.0 Hz, 1 H), 2.92 (m, 2 H), 2.72 (dd, J=12.4, 16.0 Hz, 1H), 2.22 (m,2H), 1.85 (m,1H), 1.45 (q, J=12.0 Hz,1H), 1.20 (d, J=6.0 Hz,3 H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.45, 138.65, 136.88, 132.65, 130.87, 130.69, 130.46, 129.54, 129.43, 128.43, 126.02, 126.26, 77.45, 51.35, 40.70, 41.77, 37.10, 32.94, 20.25; ESI MS m/z 320.0.

### Ejemplo 24: Síntesis de 1-((2S,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4- tetrahidronaftalen-2-il)-N,N- dimetiletanamina (53)

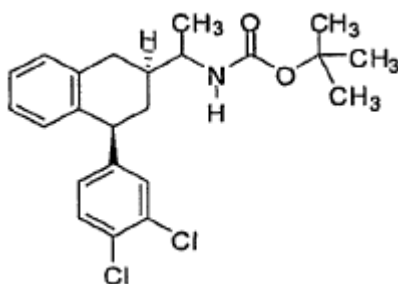


A una solución de 51 (20 mg, 0.063 mmol) en MeOH (4 mL) se agrega HCHO (7.5 mg, 37%, 0.25 mml),  $\text{HCO}_2\text{H}$  (0.10 mL) y  $\text{NaB}(\text{CN})\text{H}_3$  (19.6 mg, 0.31 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 20 min antes de que se concentre. El residuo se disuelve en MeOH (1 mL) y se somete a cromatografía de columna de fase inversa ( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{ácido fórmico}$  al 0.1%=5% a 100%) para dar 53 (18 mg, 85%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.34 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.26 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.12 (m, 2 H), 7.04 (m, 1 H), 7.00 (dd, J= 2.0, 8.4 Hz, 1 H), 6.73 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 4.02 (dd, J=5.6, 12.4 Hz, 1 H), 2.90 (m, 1H), 2.45 (m,1H), 2.35 (m,1H), 2.56 (s,6H), 2.0 (m,1H), 1.42 (q, J=12.0 Hz, 1 H), 1.01 (d, J= 6.8 Hz, 1 H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.77, 139.09, 137.36, 132.50, 130.96, 130.55, 130.23, 129.56, 129.49, 128A49, 126.47, 126.18, 64.10, 46.94, 41.30, 38.71, 38.16, 37.74, 9.19; ESI MS m/z 348.

### Ejemplo 25: Síntesis de 1-((2S,4S)-4-(3,4-diclorofenil)- 1,2,3,4- tetrahidronaftalen-2-il) etanamina (52)



### 25.1. Síntesis de 1-((2S,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4- tetrahidronaftalen-2-il)etilcarbamato de tert-butilo (50a)

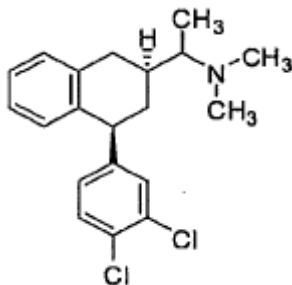


A una solución de (S)-1-((S)-4-(3,4-diclorofenil)-3,4- dihidronaftalen-2-il) etilcarbamato de tert-butilo 49a (Ejemplo 21.3) (60 mg, 0.14 mmol) en acetato de etilo (8 mL) se agrega paladio sobre carbono (30 mg, 5%). La mezcla luego se agita bajo hidrógeno (1 atm) durante 1 h. El catalizador se filtra a través de una almohadilla de Celita. El filtrado se concentra. La separación de columna AD quiral (etanol/metanol/hexano/DEA=3:2:95:0.1) proporciona 1-((2S,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il) etilcarbamato de tert-butilo (isómero 2) (40 mg, 67%).

#### 25.2. Síntesis de (S)-1-((2S,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4- tetrahidronaftalen-2-il) etanamina (52)

A una solución del 1-((2S,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)etilcarbamato de tert-butilo anterior 50a (40 mg, 0.096 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) se agrega TFA (2 mL). La mezcla de reacción se agita durante 1 h antes de que se concentre. El residuo se somete a cromatografía de columna de fase inversa ( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{ácido fórmico}$  al 0.1%=5% a 100%) para dar 52 (32.7 mg, 86%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.36 (d, J= 8.0 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.15 (m, 2 H), 7.02 (m, 2 H), 6.72 (d, J= 7.6 Hz, 1 H), 4.04 (dd, J=5.2, 12.0 Hz, 1 H), 2.95 (m, 2 H), 2.78 (dd, J=12.0, 15.6 Hz, 1 H), 2.13 (m, 1 H), 1.80 (m, 1 H), 1.51 (q, J=12.4 Hz, 1 H), 1.35 (amplio, 1 H), 1.14 (d, J=6.4 Hz, 3 H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.67, 138.79, 137.29, 132.64, 130.88, 130.68, 130.41, 129.57, 129.43, 128.43, 126.58, 126.15, 51.16, 46.91, 42.31, 37.48, 32.60, ESI MS m/z 320.1.

#### Ejemplo 26: Síntesis de 1-((2S,4S)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4- tetrahidronaftalen-2-il) -N,N-dimetiletanamina (54)



A una solución de 52 (20 mg, 0.063 mmol) en MeOH (3 mL) se agrega HCHO (7.5 mg, 37%, 0.25 mmol),  $\text{HCO}_2\text{H}$  (0.20 mL) y  $\text{NaB}(\text{CN})\text{H}_3$  (19.6 mg, 0.31 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 10 min antes de que se concentre. El residuo se disuelve en MeOH (1.5 mL) y se somete a cromatografía de columna de fase inversa ( $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/\text{ácido fórmico}$  al 0.1%= 5% a 100%) para dar 54 (17 mg, 86%).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.27 (d, J=6.0 Hz, 1 H), 7.19 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.13 (d, J= 1.2 Hz, 1 H), 7.02 (m, 2 H), 6.72 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 4.05 (dd, J=5.2, 12.0 Hz, 1 H), 3.12 (m, 1 H), 2.65 (dd, J=11.6, 16.4 Hz, 1 H), 2.36 (m, 1 H), 2.18 (m, 1 H), 1.92 (m, 1 H), 1.42 (q, J=12.4 Hz, 1H), 0.97 (d, J=6.4 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  RMN (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.79, 138.80, 137.82, 132.61, 130.91, 130.67, 129.57, 129.31, 128.43, 127.03, 126.54, 126.06, 63.90, 47.00, 40.96, 38.74, 38.24, 35.11, 8.90; ESI MS dz 348.2.

#### Ejemplo 29: Condiciones experimentales para ensayos de absorción de monoamina

Los compuestos de la invención se probaron para su inhibición de absorción funcional de 5-HT, NE, o DA, en sinaptosomas preparados del cerebro de rata completo, hipotálamo, o cuerpo estriado, respectivamente. Los compuestos se probaron inicialmente a 10  $\mu\text{M}$  en duplicado, y si se observó  $\geq 50\%$  de inhibición de absorción, se probaron adicionalmente en 10 concentraciones diferentes por duplicado con el fin de obtener curvas de inhibición completas. Los valores  $\text{IC}_{50}$  (concentración que inhibe la actividad de control en un 50%) luego se determinaron mediante análisis de regresión no lineal de las curvas de inhibición y se tabulan adelante.

##### 29.1. Ensayo de absorción funcional de serotonina para transportador de reabsorción de rata

La cuantificación de la absorción de 5-HT se realizó utilizando sinaptosomas aislados en un regulador de sacarosa 0.32 M de una corteza de rata Wistar macho. Se permitió la absorción de 5-HT radiomarcado por sinaptosomas (100  $\mu\text{g}$  de proteínas/punto) al incubarlas en un pozo durante 15 min a 37°C en presencia de compuestos de prueba y [3H] 5-hidroxitriptamina (serotonina; 0.1  $\mu\text{Ci}$ /punto).

Las sinaptosomas y [<sup>3</sup>H] serotonina se prepararon en un regulador de Krebs pH 7.4 que contiene NaHCO<sub>3</sub> 25 mM, glucosa 11 mM y ácido ascórbico 50 μM. Este regulador de incubación se oxigenó durante 5 minutos antes de incubación. Se incubó el control basal durante 15 minutos a 4°C con el fin de evitar cualquier absorción. Después de esta incubación, la absorción se detuvo mediante filtración a través de un una placa GFB Packard de 96 pozos de unifiltro lavada con regulador Krebs que contiene NaHCO<sub>3</sub> 25 mM con el fin de eliminar la [<sup>3</sup>H] serotonina libre. La radioactividad asociada a las sinaptosomas retenidas sobre el unifiltro que corresponde a la absorción luego se midió con un contador de centelleo de microplacas (Topcount, Packard) utilizando un fluido de centelleo. La unión no específica se midió en presencia de un exceso de ligando no marcado, frío. La unión específica se obtiene al sustraer la unión no específica de la unión total.

El compuesto de referencia imipramina fue probado a 10 concentraciones que varían desde 10<sup>-11</sup> M hasta 10<sup>-5</sup> M con el fin de obtener un valor de IC<sub>50</sub>. Véase, Perovics and Müller, "Pharmacological profile of hypericum extract: effect on serotonin uptake by postsynaptic receptors," *Arzeim. ForschJDrug Res.*, 45:1145-1148 (1995).

#### 29.2. Ensayo de absorción funcional de serotonina para transportador de reabsorción humano

Se ensayó inhibición del transportador de reabsorción de serotonina humano utilizando el transportador de serotonina humana recombinante expresado en las células HEK-293 utilizando un método publicado (Gu H, Wall S, Rudnick G. Stable expression of biogenic amine transporters reveals differences in inhibitor sensitivity, kinetics, and ion dependence. *J Biol Chem.* 269 (10): 7124-7130, 1994)). Las células HEK-293 que expresan el transportador de serotonina humano se colocaron en placas antes del ensayo. El compuesto de prueba y/o vehículo se incubó previamente con células en regulador de HEPES modificado pH 7.1 o pH 7.4 durante 20 minutos a 18 a 25°C y luego se agregó [<sup>3</sup>H] serotonina 65 nM durante un período de incubación cronometrada adicional (diez a treinta minutos). Las células con [<sup>3</sup>H] serotonina internalizada se lavaron y se contó la cantidad de tritio tomado en las células utilizando un contador de centelleo líquido para determinar la absorción de [<sup>3</sup>H] serotonina. La unión no específica de tritio se midió en una reacción de control que contenía fluoxetina 10 μM, y se sustrajo de los recuentos para ensayos para corregir la unión no específica de tritio. La reducción de la absorción de [<sup>3</sup>H] serotonina en 50 por ciento o más (≥ 50%) con relación a una reacción de control no inhibida indica una actividad inhibidora significativa. Los compuestos se cribaron a 10, 1, 0.1, 0.01 y 0.001 μM. El compuesto de referencia para el ensayo fue fluoxetina, para la que se obtuvo el valor de IC<sub>50</sub> de 7.1 nM en un experimento típico.

#### 29.3. Ensayo de absorción funcional de dopamina transportador de reabsorción de rata

La cuantificación de la absorción de dopamina se realizó utilizando sinaptosomas aisladas en un regulador sacarosa 0.32 M de un cuerpo estriado de rata Wistar macho. Se permitió la absorción de dopamina radiomarcada por las sinaptosomas (20 μg de proteínas/punto) al incubar durante 15 minutos a 37°C en presencia de compuestos de prueba y [<sup>3</sup>H] -dopamina (0.1 μCi/punto). El experimento se realizó en un pozo profundo.

Se prepararon sinaptosomas y [<sup>3</sup>H]-dopamina en un regulador de Krebs pH 7.4 que contenía NaHCO<sub>3</sub> 25 mM, glucosa 11 mM y ácido ascórbico 50 μM. Este regulador de incubación se oxigenó durante 5 minutos antes de incubación. Se incubó el control basal durante 15 minutos a 4°C con el fin de evitar cualquier absorción. Después de esta incubación, la absorción se detuvo mediante filtración a través de una placa GFB Packard de 96 pozos de unifiltro lavada con regulador Krebs que contenía NaHCO<sub>3</sub> 25 mM con el fin de eliminar la [<sup>3</sup>H] -dopamina libre. La radioactividad asociada a las sinaptosomas retenidas sobre el unifiltro que corresponde a la absorción luego se midió con un contador de centelleo de microplacas (Topcount, Packard) utilizando un fluido de centelleo.

El compuesto de referencia fue GRB12909 probado en 8 concentraciones que varían desde 10<sup>-11</sup> M a 10<sup>-6</sup> M con el fin de obtener un valor de IC<sub>50</sub>. Véase, Jankowsky et al., "Characterization of sodium-dependent [3H]GBR- 12935 binding in brain: a radioligand for selective labeling of the dopamina transport complex," *J. Neurochem.* 46:1272-1276 (1986).

#### 29.4. Ensayo de absorción funcional de dopamina para transportador de reabsorción humano

La inhibición del transportador de reabsorción de dopamina humana se ensayó utilizando el transportador de dopamina humano recombinante expresado en células HEK293 o CHO-K1 o el uso de un método publicado (Prislupa, Z.B., Wilson, J.M., Hoffman, B.J., Kish, S.J. and Niznik, H.B. Pharmacological heterogeneity of the cloned and native human dopamine transporter: disassociation of [3H]GBR1 2,935 binding. *Mol. Pharmacol.* 45: 125-135, 1994). Cualquiera de las células CHO-K1 o HEK293 que expresan el transportador de dopamina humano recombinante se colocaron en placas antes del ensayo. El compuesto de ensayo y/o vehículo se incubó previamente con las células en regulador de HEPES modificado pH 7.1 o pH 7.4 durante 20 minutos a 18 a 25°C y luego se agregó [<sup>3</sup>H] dopamina 50 nM durante un período de incubación cronometrada adicional (10 a 30 minutos). Después de lavar las células para eliminar la [<sup>3</sup>H] dopamina no internalizada, se sometieron a lisis las células, y se midió la cantidad de tritio en el lisado utilizando un contador de centelleo líquido para determinar la absorción de [<sup>3</sup>H] dopamina. La unión no específica de tritio se midió en una reacción de control que contenía nomifensina 10 μM, y se sustrajo de los recuentos de ensayos para corregir la unión no específica de tritio. La reducción de la absorción de [<sup>3</sup>H] dopamina al 50 por ciento o más (≥50%) con relación a una reacción de control no inhibida indica una actividad inhibidora significativa. Los compuestos fueron cribados en 10, 1,

0.1, 0.01 y 0.001  $\mu\text{M}$ . El compuesto de referencia para el ensayo fue nomifensina, para la cual se obtuvo el valor de  $\text{IC}_{50}$  de 11 nM en un experimento típico.

#### 29.5. Ensayo de absorción funcional de norepinefrina para transportador de reabsorción de rata

La cuantificación de la absorción de norepinefrina se realizó utilizando sinaptosomas aisladas en un regulador de sacarosa 0.32 M desde el hipotálamo de una rata Wistar macho. Se permitió la absorción de noradrenalina radiomarcada por sinaptosomas (100  $\mu\text{g}$  de proteínas/punto) al incubar durante 20 minutos a 37°C en presencia de compuestos de prueba y [ $^3\text{H}$ ] -norepinefrina (0.1  $\mu\text{Ci}$ /punto). El experimento se realizó en un pozo profundo.

Se prepararon sinaptosomas y [ $^3\text{H}$ ] -norepinefrina en un regulador de Krebs pH 7.4 que contenía  $\text{NaHCO}_3$  25 mM, glucosa 11 mM y ácido ascórbico 50  $\mu\text{M}$ . Este regulador de incubación se oxigenó durante 5 minutos antes de incubación. Se incubó el control basal durante 20 minutos a 4°C con el fin de evitar cualquier absorción. Después de esta incubación, la absorción se detuvo mediante filtración a través de una placa GFB Packard de 96 pozos de unifiltro lavada con regulador Krebs que contenía  $\text{NaHCO}_3$  25 mM con el fin de eliminar la [ $^3\text{H}$ ] -norepinefrina libre. La radioactividad asociada a las sinaptosomas retenidas sobre el unifiltro que corresponde a la absorción luego se midió con un contador de centelleo de microplacas (Topcount, Packard) utilizando un fluido de centelleo.

El compuesto de referencia es protriptilina probada en 13 concentraciones que varían desde  $10^{-11}$  M hasta  $10^{-5}$  M con el fin de obtener un valor de  $\text{IC}_{50}$ . Véase, Perovics and Muller, "Pharmacological profile of hypericum extract: effect on serotonin uptake by postsynaptic receptors," *Arzeim. ForschJDrug Res.*, 45:1145-1148 (1995).

#### 29.6. Ensayo de absorción funcional de norepinefrina para transportador de reabsorción humano

La inhibición del transportador de reabsorción de norepinefrina humano se ensayó utilizando el transportador de norepinefrina humano recombinante expresado en células HEK293 o MDCK utilizando un método publicado (Galli A, DeFelice LJ, Duke BJ5 Moore KR, Blakely RD. Sodium dependent norepinephrine-induced currents in norepinephrine-transporter-transfected HEK-293 cells blocked by cocaine and antidepressants. *J. Exp. Biol.* 198: 2197-2212, 1995). Las células se colocaron en placas antes del ensayo. El compuesto de ensayo y/o vehículo se incubó previamente con las células en regulador de HEPES modificado pH 7.1 o pH 7.4 durante 20 minutos a 18 a 25°C. Después de preincubación, se agregó [ $^3\text{H}$ ] noradrenalina 25 nM durante un período de incubación cronometrada adicional (10 a 20 minutos). Después las células se lavaron para eliminar la [ $^3\text{H}$ ] norepinefrina no internalizada, las células se sometieron a lisis, y se midió la cantidad de tritio en el lisado celular utilizando un contador de centelleo líquido para determinar la absorción de [ $^3\text{H}$ ] norepinefrina. La unión no específica de tritio se midió en una reacción de control que contenía imipramina 10  $\mu\text{M}$  (o nisoxetina 10  $\mu\text{M}$ ), y se sustrajo de los recuentos de ensayos para corregir la unión no específica de tritio. La reducción de absorción de [ $^3\text{H}$ ] norepinefrina en 50 por ciento o más ( $\geq 50\%$ ) con relación a una reacción de control no inhibida indica una actividad inhibitoria significativa. Los compuestos se cribaron en 10, 1, 0.1, 0.01 y 0.001  $\mu\text{M}$ . Los compuestos de referencia para el ensayo fueron desipramina y nisoxetina, para las cual se obtuvieron valores  $\text{IC}_{50}$  de 1.9 nM y 5.3 nM, respectivamente, en experimentos típicos.

#### 29.7. Resultados

Los resultados de los ensayos de absorción de monoamina se resumen en la Tabla 6, adelante:

Tabla 6: Resultados *in vitro* para Ensayos de absorción de monoamina

Compuesto No.	Humano IC <sub>50</sub> (nM)		
	SERT	NET	DAT
6a	46	124	350
6b	1830	731	408
6c	84	855	894
6d	108	174	175
7a	6	27	114
7b	125	117	62
7c	8	45	281
7d	107	73	72
8a	7	167	454
8b	108	174	176
8c	3	164	273
8d	20	98	319
14a	2	28	11
14b	19	257	111
14c	1	92	45
14d	61	371	92
15a	9	72	125
15b	54	126	103
15c	23	210	111
15d	16	372	484

Compuesto No.	Humano IC <sub>50</sub> (nM)		
	SERT	NET	DAT
16a mezcla de enantiómeros cis	311	565	332
16b mezcla de enantiómeros trans	970	309	339
23a	117	710	371
23b	1300	48	67
23c	2360	36	21
23d	48	65	48
25a	1	26	32
25b	79	158	50
32a.1	162	1210	1080
32a.2	130	467	415
32a.3	4380	1050	1500
32a.4	958	786	1680
32b.1	359	2328	83
32b.2	307	2315	496
32c.1	68	571	18
32c.2	29	112	109
32c.3	105	198	92
32c.4	209	111	78
33a.1	475	2310	781
33a.2	156	2260	396
33a.3	207	1170	2290
33a.4	808	1700	1410
33c.1	24	943	194



Compuesto No.	Humano IC <sub>50</sub> (nM)		
	SERT	NET	DAT
33c.2	8	684	67
33c.3	616	906	83
33c.4	92	1899	224
36a	1090	3454	511
36b	2521	7087	1603
36c	26	745	88
36d	868	1615	204
37a	355	2379	235
37b	742	499	106
37c	70	1186	284
37d	3153	1005	36
40a	2468	>10,000	3407
40b	7725	>10,000	1792
41a	3165	>10,000	2276
41b	9737	>10,000	1124
45	876	53	174
46	50	580	1660
47	44	1180	1140
48	134	2720	2440
51	2	12	30
52	8	122	622
53	58	399	495
54	815	1700	1900

Compuesto No.	Humano IC <sub>50</sub> (nM)		
	SERT	NET	DAT
57	3180	3890	997
58	1700	2840	436
59	5502	>10000	1083

\* estos compuestos no caen dentro del alcance la reivindicación 1

5 En la Tabla 6, los números de los compuestos corresponden a aquellos utilizados en los Esquemas y Ejemplos anteriores. Adicionalmente, las siguientes abreviaturas se han utilizado en la Tabla I: SERT, transportador de serotonina; NET, transportador de norepinefrina; y DAT, transportador de dopamina.

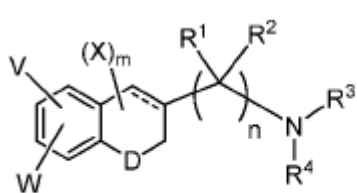
10 Estos resultados indican que los compuestos de la invención exhiben potente inhibición de la absorción neuronal de NE, DA, y/o 5-HT, y se comparan favorablemente con las potencias vistas por diversos agentes terapéuticos existentes. Por ejemplo, las potencias reportadas (valores IC<sub>50</sub> o K<sub>i</sub>) de fármacos aprobados y lanzados incluyen: fluoxetina (PROZAC®), 7 nM para inhibición del transportador de reabsorción de 5-HT humana; metilfenidato (RITALIN®), 193 nM y 38 nM para inhibición de transportadores de reabsorción de dopamina y norepinefrina humana, respectivamente; amitriptilina (ELAVIL®), 13 y 3 nM para inhibición de transportadores de reabsorción de norepinefrina y serotonina humana, respectivamente, y venlafaxina (EFFEXOR®, un así denominado inhibidor de la reabsorción de serotonina y noradrenalina, o SNRI) 145 y 1420 nM, para inhibición de los transportadores de reabsorción de serotonina y norepinefrina humana, respectivamente. La inhibición múltiple de la absorción neuronal de NE, DA y/o 5-HT mostrada por los compuestos de la invención proporciona al médico la capacidad de tratar más efectivamente los trastornos del SNC, que incluyen sin limitación, trastornos afectivos, trastornos de la función cerebral, trastornos de ansiedad, dolor neuropático, migraña y dolor de cabeza o migraña al elevarse varios niveles de monoamina en el cerebro de forma simultánea y sobre el mismo rango de dosis, sin la necesidad de valorar fármacos separados.

15

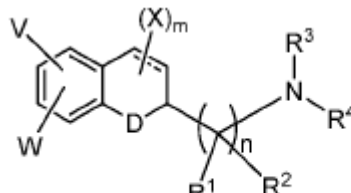
20

Reivindicaciones

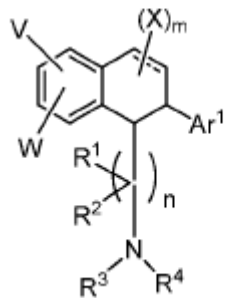
1. Un compuesto que tiene una estructura de la Fórmula (II), Fórmula (III), Fórmula (IV) o Fórmula (V), o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo:



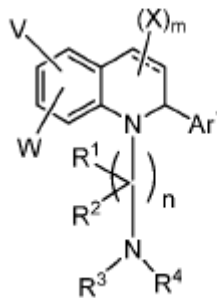
(II);



(III);



(IV) y



(V).

5

en donde

n es un entero seleccionado desde 0 hasta 2;

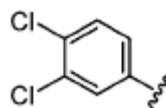
D es CX-Ar<sup>1</sup> o N-Ar<sup>1</sup>;

m es 1;

cada X es independientemente H o OH;

Ar<sup>1</sup> es

10



15

V y W son cada uno independientemente H, halógeno, CF<sub>3</sub>, CN, OR<sup>9</sup>, SR<sup>9</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>9</sup>, acilo (es decir un sustituyente que tiene la fórmula C(O)R, en donde R es H, halógeno, alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido), alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido,

20

en donde

V y W, junto con los átomos a los que se adhieren, se unen opcionalmente para formar un anillo de 5 a 7 miembros;

25

cada R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> es independientemente H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, heterocicloalquilo sustituido o no sustituido;

en donde dos de R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup> y R<sup>11</sup> junto con los átomos a los cuales se adhieren, se unen opcionalmente para formar un anillo de 3 a 7 miembros;

30

cada R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> es independientemente H, halógeno, CN, CF<sub>3</sub>, OR<sup>12</sup>, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido, en donde R<sup>12</sup> es H, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido o heterocicloalquilo sustituido o no sustituido; y

35

R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son independientemente H o alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> sustituido o no sustituido;

en donde el término "alquilo" en sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa un radical de hidrocarburo de cadena recta o ramificada o cíclica, o combinación de las mismas, que puede ser completamente saturado, mono- o poliinsaturado y puede incluir radicales di y multivalentes, que tienen el número de átomos de carbono designado;

40

los sustituyentes para los grupos alquilo, heteroalquilo y heterocicloalquilo se seleccionan independientemente de alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, -OR', =O, =NR', =N-OR', -NR'R'', -SR', -halógeno, -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', CO<sub>2</sub>R', -CONR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR''C(O)<sub>2</sub>R', -NR', C(NR'R''R''')=N R''''', -NR-C(NR'R'')=N R''''', -S(O)R', -S(O)<sub>2</sub>R', -S(O)<sub>2</sub>NR'R'', -NRSO<sub>2</sub>R', -CN y -NO<sub>2</sub>, en un número que

45

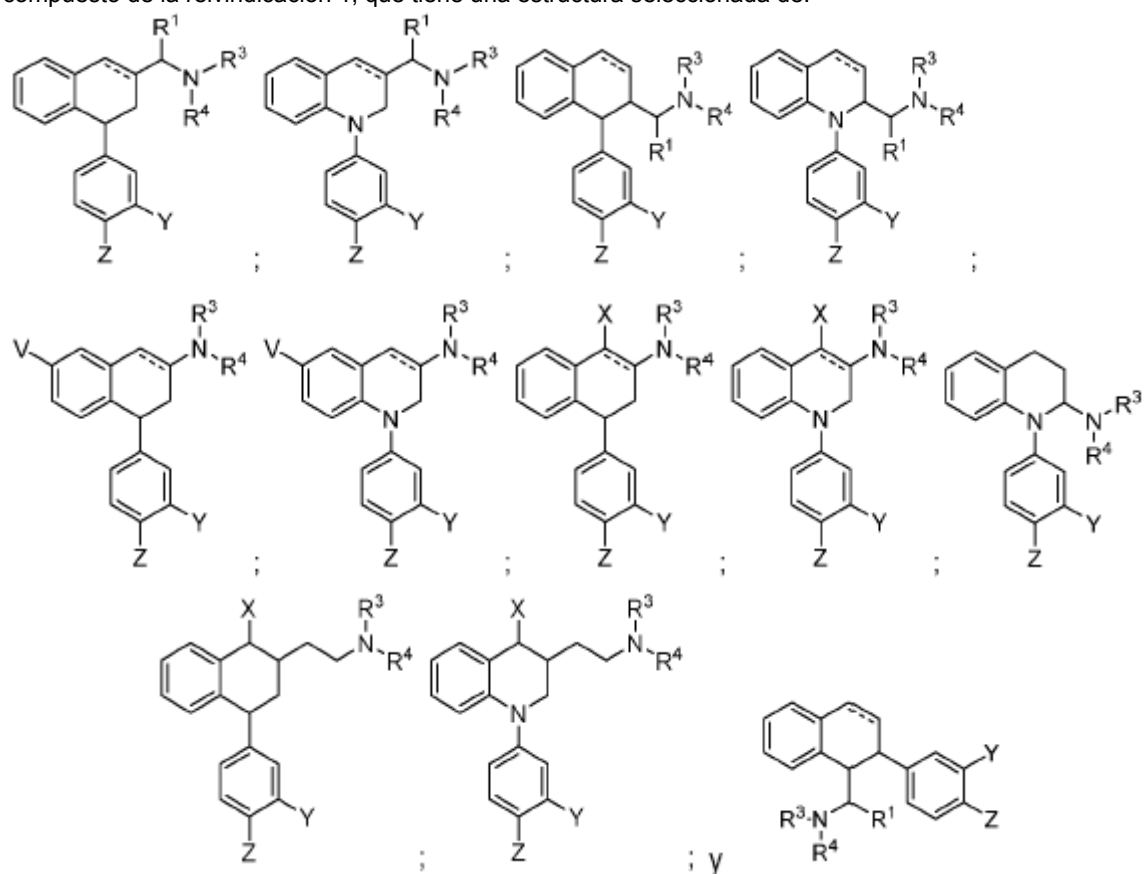
varía desde cero hasta  $(2m'+1)$ , donde  $m'$  es el número total de átomos de carbono en dicho radical alquilo, heteroalquilo y heterocicloalquilo, en donde  $R'$ ,  $R''$ ,  $R'''$  y  $R''''$  son cada uno independientemente hidrógeno, heteroalquilo, arilo, alquilo, alcoxi o grupos tioalcoxi, o grupos arilalquilo;

5 los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo se seleccionan independientemente de alquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo,  $-OR'$ ,  $=O$ ,  $=NR'$ ,  $=N-OR'$ ,  $-NR'R''$ ,  $-SR'$ ,  $-halógeno$ ,  $-SiR'R''R'''$ ,  $-OC(O)R'$ ,  $-C(O)R'$ ,  $-CO_2R'$ ,  $-CONR'R''$ ,  $-OC(O)NR'R''$ ,  $NR''C(O)R'$ ,  $NR'-C(O)NR''R'''$ ,  $-NR''C(O)_2R'$ ,  $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$ ,  $-NR-C(NR'R''R''')=NR''''$ ,  $-S(O)R'$ ,  $-S(O)_2R'$ ,  $-S(O)_2NR'R''$ ,  $-NRSO_2R'$ ,  $-CN$  y  $-NO_2$ ,  $-R'$ ,  $-N_3$ ,  $-CH(Ph)_2$ , fluoroalcoxi ( $C_1-C_4$ ), y fluoroalquilo ( $C_1-C_4$ ), en un número que varía desde cero hasta el número total de valencias abiertas sobre el sistema de anillo aromático; y donde  $R'$ ,  $R''$ ,  $R'''$  y  $R''''$  son independientemente hidrógeno, grupos alquilo, heteroalquilo, arilo o heteroarilo;

y cualquier enantiómero, diastereoisómero, mezcla racémica, mezcla enriquecida enantioméricamente, y forma enantioméricamente pura del mismo.

15

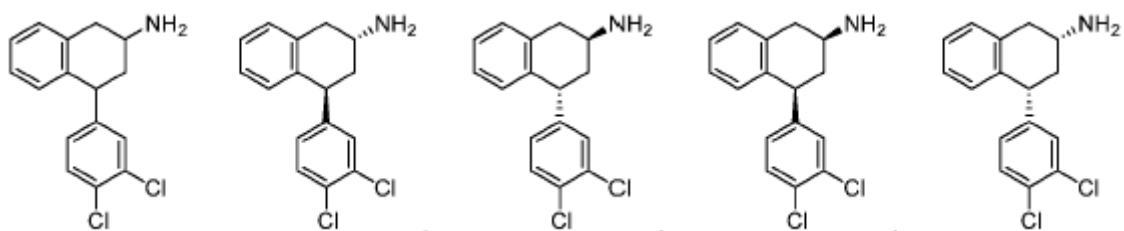
2. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene una estructura seleccionada de:

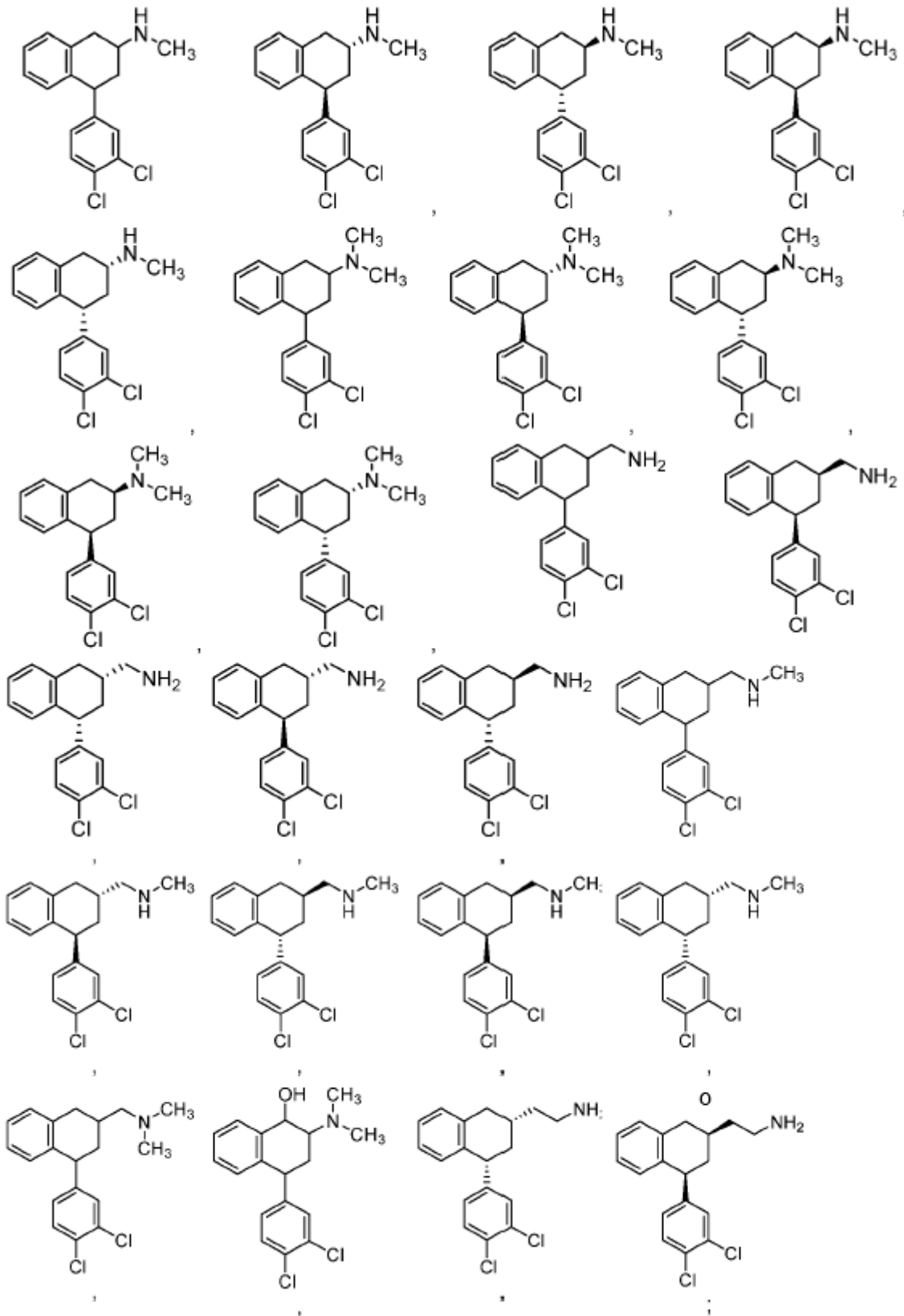


20

en donde Y y Z son cloro.

3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde el compuesto es:

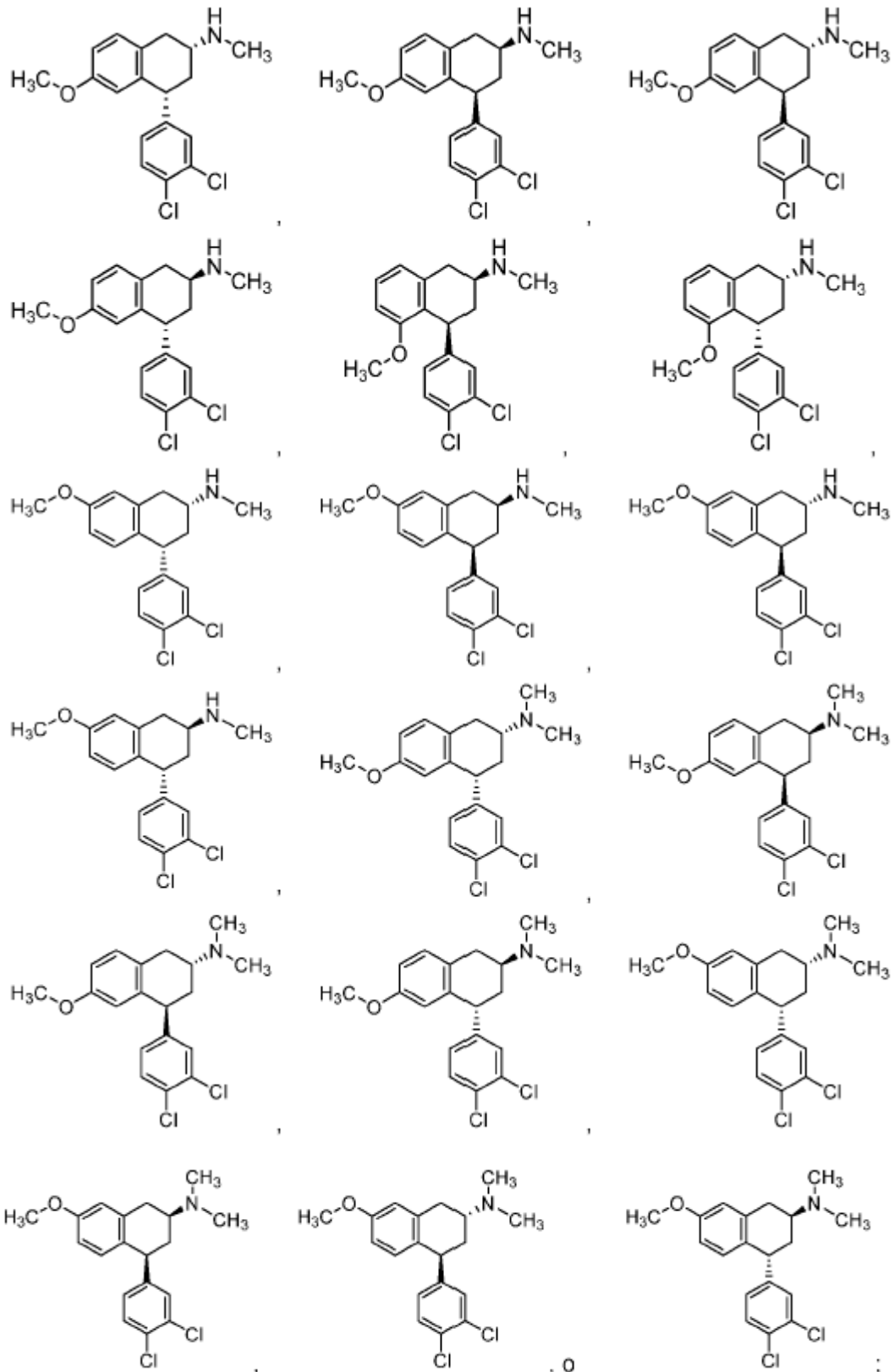




y cualquier enantiómero, diastereoisómero, mezcla racémica, mezcla enriquecida enantioméricamente, y forma enantioméricamente pura del mismo.

5

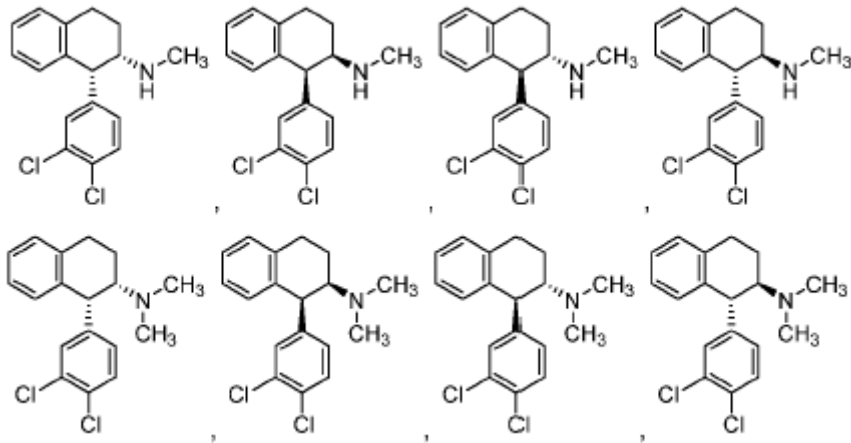
4. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde el compuesto es:



y cualquier enantiómero, diastereoisómero, mezcla racémica, mezcla enriquecida enantioméricamente, y forma enantioméricamente pura del mismo.

5

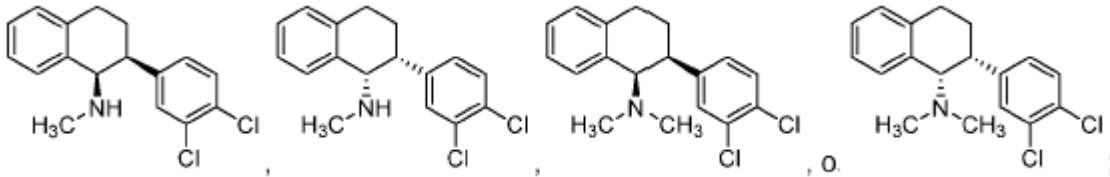
5. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde el compuesto es:



y cualquier enantiómero, diastereoisómero, mezcla racémica, mezcla enriquecida enantioméricamente, y forma enantioméricamente pura del mismo.

5

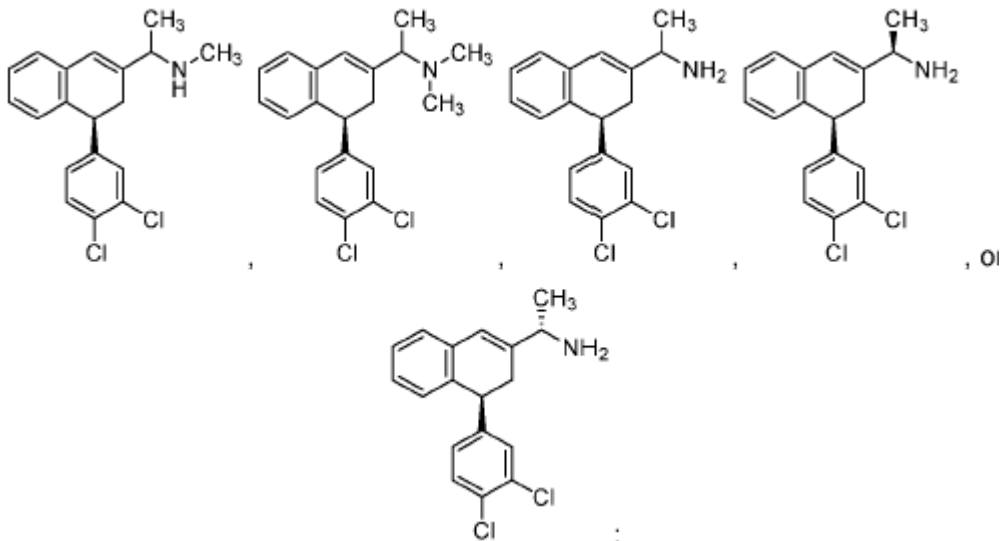
6. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde el compuesto es:



10

y cualquier enantiómero, diastereoisómero, mezcla racémica, mezcla enriquecida enantioméricamente, y forma enantioméricamente pura del mismo.

7. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde el compuesto es:

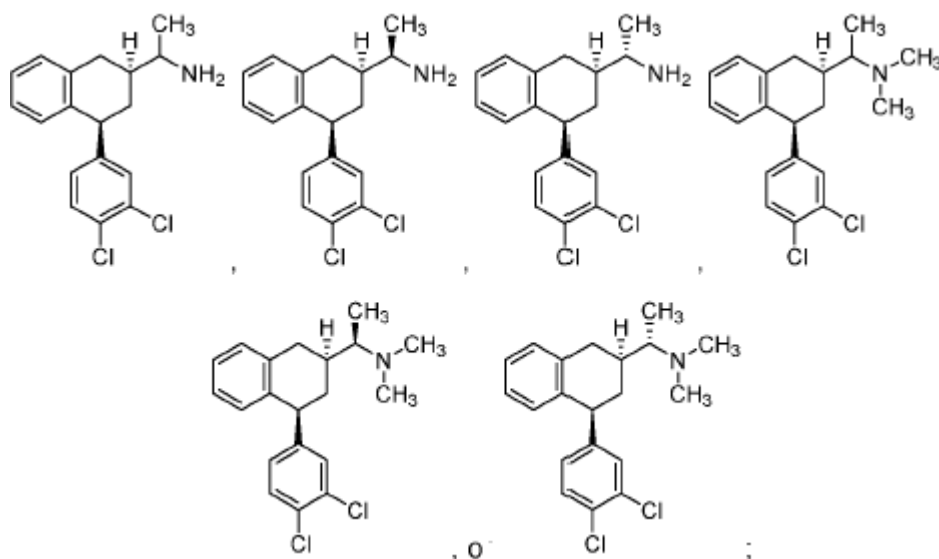


15

y cualquier enantiómero, diastereoisómero, mezcla racémica, mezcla enriquecida enantioméricamente, y forma enantioméricamente pura del mismo.

20

8. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, en donde el compuesto es:



5

y cualquier enantiómero, diastereoisómero, mezcla racémica, mezcla enriquecida enantioméricamente, y forma enantioméricamente pura del mismo.

9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, y un portador, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central.

11. El compuesto para uso de la reivindicación 10, en donde dicho trastorno del sistema nervioso central se selecciona de depresión, fibromialgia, dolor, apnea del sueño, trastorno de déficit de atención (ADD), trastorno de déficit de atención e hiperactividad (ADHD), síndrome de piernas inquietas, esquizofrenia, ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno afectivo estacional (SAD), trastorno disfórico premenstrual, y una enfermedad neurodegenerativa.

12. El compuesto para uso de la reivindicación 10, en donde dicho trastorno del sistema nervioso central es enfermedad de Parkinson.

13. El compuesto para uso de la reivindicación 10, en donde dicho trastorno del sistema nervioso central es dolor.

14. El compuesto para uso de la reivindicación 13, en donde dicho dolor es dolor neuropático.

15. El compuesto para uso de la reivindicación 11, en donde la depresión se selecciona de trastorno depresivo mayor y trastorno bipolar.

16. El compuesto para uso de la reivindicación 11, en donde la enfermedad neurodegenerativa es enfermedad de Alzheimer.

30