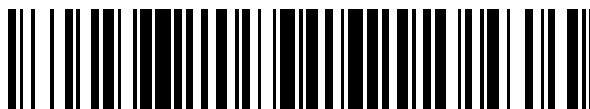


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 594 156**

51 Int. Cl.:

A61K 31/381 (2006.01)

A61K 31/335 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.01.2007** **PCT/US2007/000376**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.07.2007** **WO07081857**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.01.2007** **E 07716419 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.08.2016** **EP 1976513**

54 Título: **Cicloalquilaminas como inhibidores de la recaptación de monoaminas**

30 Prioridad:

06.01.2006 US 756550 P

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

16.12.2016

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.;
MA, JIANGUO;
VARNEY, MARK A.;
CAMPBELL, UNA;
ENGEL, SHARON RAE;
HARDY, LARRY WENDELL;
KOCH, PATRICK y
CAMPBELL, JOHN E.

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 594 156 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

Cicloalquilaminas como inhibidores de la recaptación de monoaminas

Campo de la invención

5 La invención se refiere a compuestos y composiciones para el tratamiento de trastornos del sistema nervioso central (SNC).

Antecedentes de la invención

10 Los trastornos psiquiátricos son condiciones patológicas del cerebro caracterizados por síntomas identificables que dan como resultado anomalías en la cognición, la emoción, el humor, o el afecto. Estos trastornos pueden variar en severidad de los síntomas, la duración y el deterioro funcional. Los trastornos psiquiátricos afectan a millones de personas en todo el mundo que dan como resultado un enorme sufrimiento humano y carga económica debido a la pérdida de productividad y el cuidado de personas dependientes.

15 Durante las últimas décadas, el uso de agentes farmacológicos para el tratamiento de trastornos psiquiátricos se ha incrementado considerablemente, en gran parte debido a los avances de investigación, tanto en la neurociencia como en la biología molecular. Además, los químicos se han vuelto cada vez más sofisticados en la creación de compuestos químicos que sean agentes terapéuticos más efectivos con menos efectos colaterales, direccionados a corregir las alteraciones bioquímicas que acompañan a los trastornos mentales.

20 Todavía, a pesar de los muchos avances que se han producido, muchas enfermedades psiquiátricas permanecen sin tratar o son tratadas inadecuadamente con agentes farmacéuticos actuales. Además, muchos de los agentes actuales interactúan con objetivos moleculares no involucrados con la enfermedad psiquiátrica. Esta unión indiscriminada puede dar como resultado efectos colaterales que pueden tener gran influencia en el resultado global de la terapia. En algunos casos, los efectos colaterales son tan graves que es necesario suspender el tratamiento.

25 La depresión es un trastorno afectivo, la patogénesis de la que no puede ser explicada por ninguna causa única o teoría. Se caracteriza por un estado de ánimo persistentemente bajo o intereses disminuidos en el entorno de la persona, acompañados por al menos uno de los siguientes síntomas: energía y motivación disminuidas, dificultad para concentrarse, alteraciones del sueño y del apetito, y, a veces, ideación suicida (American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, ed. 4. Washington, American Psychiatric Association, 1994). La depresión principal se asocia con altas tasas de morbilidad y mortalidad, con tasas de suicidio de 10–25% (Kaplan H I, Sadock B J (eds): Synopsis of Psychiatry. Baltimore, Williams & Wilkins, 1998, p. 866). Los compuestos de la invención también se pueden usar para reducir la fatiga comúnmente asociada con la depresión (véase, por ejemplo, "Bupropion augmentation in the treatment de chronic fatigue syndrome with coexistent major depression episode" Schonfeldt-Lecuona et al., Pharmacopsychiatry 39(4):152–4, 2006; "Dysthymia: clinical picture, extent of overlap with chronic fatigue syndrome, neuropharmacological considerations, and new therapeutic vistas" Brunello et al., J. Affect. Disord. 52(1–3):275–90, 1999; "Chronic fatigue syndrome and seasonal affective disorder: comorbidity, diagnostic overlap, and implications for treatment" Terman et al., Am. J. Med. 105(3A):115S–124S, 1998.)

Se cree que la depresión resulta de la disfunción de los sistemas noradrenérgicos o serotoninérgicos, más específicamente, de una deficiencia de ciertos neurotransmisores (NTs) en receptores adrenérgicos o serotoninérgicos funcionalmente importantes.

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

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

50 La serotonina (5–HT) está implicada en la etiología o el tratamiento de diversos trastornos. Los efectos más estudiados de 5–HT son aquellos sobre el SNC. Las funciones de 5–HT son numerosas e incluyen el control del apetito, el sueño, la memoria y el aprendizaje, la regulación de la temperatura, el estado de ánimo, el comportamiento (incluyendo el comportamiento sexual y alucinogénico), la función cardiovascular, la contracción del músculo liso, y la regulación endocrina. Periféricamente, la 5–HT parece jugar un papel importante en la homeostasis de plaquetas y de la motilidad del tracto GI. Las acciones de 5–HT se terminan mediante tres mecanismos principales: la difusión; metabolismo; y la recaptación. El principal mecanismo por el que se termina la

acción de la 5-HT es por recaptación través de las membranas presinápticas. Después de que la 5-HT actúa en sus diversos receptores postsinápticos, se retira de la hendidura sináptica de nuevo en la terminal nerviosa a través de un mecanismo de captación que implica un transportador de membrana específico de una manera similar a la de otras aminas biogénicas. Los agentes que inhiben selectivamente esta captación incrementan la concentración de 5-HT en los receptores postsinápticos y se han encontrado que son útiles en el tratamiento de diversos trastornos psiquiátricos, en particular la depresión.

Las metodologías para el tratamiento de la depresión en los años han implicado el uso de agentes que incrementan los niveles de NE y 5-HT, ya sea mediante la inhibición de su metabolismo (por ejemplo, inhibidores de la monoaminooxidasa) o de la recaptación (por ejemplo, antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la recaptación de serotonina (SSRIs)).

Hay más de veinte fármacos antidepresivos aprobados disponibles en los Estados Unidos. El bloque disponible actualmente de antidepresivos tricíclicos clásicos (TCAs) principalmente la captación de NE y también, en mayor o menor grado, la captación de 5-HT, dependiendo de si son aminas secundarias o terciarias. Las aminas terciarias tales como la imipramina y la amitriptilina son inhibidores más selectivos de la captación de 5-HT que de las catecolaminas, en comparación con aminas secundarias tales como desipramina.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina han sido investigados como antidepresivos potenciales. La fluoxetina ((PROZAC®), sertralina (ZOLOFT®) y paroxetina (PAXIL®) son tres ejemplos de los SSRI actualmente en el mercado de los Estados Unidos. Estos agentes no parecen poseer una mayor eficacia que los TCA, ni tampoco poseen generalmente un inicio de acción más rápido; Sin embargo, tienen la ventaja de causar menos efectos colaterales. De estos tres ISRS, la paroxetina es el inhibidor más potente de captación de 5-HT, fluoxetina lo menos. La sertralina es la más selectiva captación de 5-HT en comparación con NE, la fluoxetina la menos selectiva. La fluoxetina y sertralina producen metabolitos activos, mientras que la paroxetina se metaboliza a metabolitos inactivos. El ISRS, en general, afecta solamente la captación de serotonina y muestra poca o ninguna afinidad para diversos sistemas receptores, incluyendo los receptores muscarínicos, adrenérgicos, dopamina y de histamina.

Además de tratar la depresión, se han investigado varias otras aplicaciones terapéuticas potenciales para los ISRS. Incluyen el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, el comportamiento agresivo, el síndrome premenstrual, la neuropatía diabética, el dolor crónico, la fibromialgia, y el abuso de alcohol. Por ejemplo, la fluoxetina está aprobada para el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC). De particular importancia es la observación de que la 5-HT reduce el consumo de alimentos mediante el aumento de la sensación de saciedad inducido por la comida y la reducción del hambre, sin producir los efectos del comportamiento de riesgo de abuso asociado con fármacos similares a la anfetamina. Por lo tanto, existe un interés en el uso de los ISRS en el tratamiento de la obesidad.

La venlafaxina (EFFEXOR®) es un antidepresivo de recaptación dual que difiere de los ATC tradicionales y los ISRS química y farmacológicamente en que actúa como un potente inhibidor tanto de la captación de 5-HT como de NE. Ni la venlafaxina ni su metabolito principal tienen una afinidad significativa por los receptores alfa-1 adrenérgicos. La venlafaxina posee una eficacia equivalente a la de los antidepresivos tricíclicos, y un perfil de efectos colaterales benigno similares a los de los ISRS.

Se plantea la hipótesis que la dopamina desempeña un papel importante en la psicosis y en ciertas enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Parkinson, donde se cree que una deficiencia en las neuronas dopaminérgicas es la patología subyacente. La dopamina afecta a los procesos cerebrales que controlan el movimiento, la respuesta emocional y la capacidad de experimentar placer y dolor. La regulación de DA juega un papel crucial en nuestra salud mental y física. Ciertos fármacos incrementan las concentraciones de DA mediante la prevención de la recaptación de DA, dejando más de DA en la sinapsis. Un ejemplo es el metilfenidato (RITALIN®), que se utiliza terapéuticamente para tratar la hiperkinesia y síntomas de la esquizofrenia infantil. Se cree que las anomalías de la dopamina es la base de algunas de las anomalías de atención fundamentales observadas en los esquizofrénicos agudos.

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

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a nuevas cicloalquilaminas y sales de las mismas. Además, se refiere a nuevas composiciones farmacéuticas, 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 con hiperactividad (ADHD), síndrome de piernas inquietas, esquizofrenia, ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés postraumático,

trastorno afectivo estacional (SAD), disforia premenstrual, así como enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer).

Por lo tanto, en un primer aspecto la invención provee un compuesto de la reivindicación 1.

- 5 Cualquier sal, solvato, enantiómero, diastereómero, mezcla racémica, mezcla enantioméricamente enriquecida, y forma enantioméricamente pura farmacéuticamente aceptable de los compuestos descritos anteriormente está comprendido en el alcance de la invención.

En un segundo aspecto, la invención provee una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la invención o una sal o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 10 En un tercer aspecto, la invención provee un compuesto para uso como un agente terapéutico en la inhibición de la unión de un ligando transportador de la monoamina a un transportador de monoamina, tales como transportador de serotonina, transportador de dopamina y transportador de norepinefrina. En una realización de ejemplo el ligando transportador de monoamina es una monoamina, tal como la serotonina, la dopamina y la norepinefrina.

- 15 En un cuarto aspecto, la invención provee un compuesto de uso como un agente terapéutico en la inhibición de la actividad de al menos un transportador de monoamina, tales como transportador de serotonina, transportador de dopamina y transportador de norepinefrina.

En otro aspecto, la invención provee un compuesto de uso como un agente terapéutico en la inhibición de la captación de al menos una monoamina, tales como la serotonina, la dopamina y la norepinefrina, por una célula. En una realización de ejemplo, la célula es una célula del cerebro, tal como una célula neuronal o una célula glial.

- 20 En aún otro aspecto, la invención provee un compuesto para uso en el tratamiento de la depresión mediante la inhibición de la actividad de al menos un transportador de monoamina. En una realización preferida, el compuesto de la invención inhibe la actividad de al menos dos transportadores de monoamina diferentes. En otra realización preferida, el sujeto mamífero es un humano.

En un aspecto adicional, la invención provee un compuesto para uso en el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central. En una realización preferida, el sujeto es un humano.

- 25 Descripción detallada de la invención

I. Definiciones

- 30 El término "alquilo", por sí mismo o como parte de otro sustituyente, significa, a menos que se indique otra cosa, una cadena lineal o ramificada, o radical de hidrocarburo cíclico, o combinación de los mismos, que puede estar totalmente saturado, mono- o poliinsaturado y puede incluir radicales di- y multivalentes, que tiene el número de átomos de carbono designados (es decir, C₁-C₁₀ significa de 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 y 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 dobles enlaces o triples enlaces. 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 e isómeros superiores. El término "alquilo", a menos que se indique otra cosa, también pretende incluir aquellos derivados de alquilo definidos con más detalle a continuación, tales como "heteroalquilo". Los grupos alquilo que se limitan a grupos hidrocarburo se denominan "homoalquilo".

- 40 El término "alquilenilo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de un alcano, como se ejemplifica, pero no se limita, por CH₂CH₂CH₂CH₂-, e incluye además aquellos grupos descritos más adelante como "heteroalquilenilo". Típicamente, un grupo alquilo (o alquilenilo) tendrá de 1 a 24 átomos de carbono, siendo preferidos los grupos que tienen 10 o menos átomos de carbono en la presente invención. Un "alquilo inferior" o "alquilenilo inferior" es un grupo alquilo o alquilenilo de cadena más corta, que tiene generalmente ocho o menos átomos de carbono.

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

- 50 El término "heteroalquilo", por sí mismo o en combinación con otro término, significa, a menos que se indique otra cosa una cadena recta o ramificada, o radical de hidrocarburo cíclico, o combinaciones de los mismos, que consiste en el número indicado de átomos de carbono y al menos un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste de O, N, Si y S, y en donde los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los heteroátomos O, N y S y Si puede colocarse en cualquier

posición interior del grupo heteroalquilo o en la posición en la que el grupo alquilo está unido al resto de la molécula. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}=\text{CHO}-\text{CH}_3$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$, y $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$. Hasta dos heteroátomos pueden ser consecutivos, tal como, por ejemplo, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ y $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$. Del mismo modo, el término "heteroalquileo" por sí mismo o como parte de otro sustituyente significa un radical divalente derivado de heteroalquilo, como se ejemplifica, pero no limitado por, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-$. Para los grupos heteroalquileo, los heteroátomos también pueden ocupar cualquiera o ambos extremos de la cadena (por ejemplo, alquilenoxi, alquilenodioxi, alquilenamino, alquilendiamino, y similares). Aún más, para los grupos enlazantes alquileo y heteroalquileo, ninguna orientación del grupo enlazante está implicada por la dirección en la que está escrita la fórmula del grupo enlazante. Por ejemplo, la fórmula $-\text{CO}_2\text{R}'$ representa tanto $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ y $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$.

Los términos "cicloalquilo" y "heterocicloalquilo", por sí mismos o en combinación con otros términos, representan, a menos que se indique otra cosa, versiones cíclicas de "alquilo" y "heteroalquilo", respectivamente. Adicionalmente, para heterocicloalquilo, un heteroátomo puede ocupar la posición en la que el heterociclo está unido 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, tetrahidrofurano-2-il, tetrahidrofurano-3-ilo, tetrahidrotien-2-ilo, tetrahidrotien-3-ilo, 1-piperazinilo, 2-piperazinilo, y similares.

Los términos "halo" o "halógeno", por sí mismos o como parte de otro sustituyente, significan, a menos que se indique otra cosa, un átomo de flúor, cloro, bromo, o yodo. Adicionalmente, términos tales como "haloalquilo", pretenden incluir monohaloalquilo y polihaloalquilo. Por ejemplo, el término "halo(C_1-C_4)alquilo" significa que incluye, pero no se limita a, trifluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 4-clorobutilo, 3-bromopropilo, y similares.

El término "arilo" significa, a menos que se indique otra cosa, sustituyente poli-insaturado, aromático, que puede ser un solo anillo o múltiples anillos (preferiblemente de 1 a 3 anillos), que están fusionados juntos o enlazados de forma covalente. El término "heteroarilo" se refiere a grupos arilo (o anillos) que contienen de uno a cuatro heteroátomos seleccionados de N, O, S, Si y B, en donde los átomos de nitrógeno y azufre están opcionalmente oxidados, y los átomos de nitrógeno están opcionalmente cuaternizados. Un grupo heteroarilo puede estar unido 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-quinoxalínilo, 5-quinoxalínilo, 3-quinolilo y 6-quinolilo. Los sustituyentes para cada uno de los sistemas de anillos arilo y heteroarilo indicados anteriormente se seleccionan del grupo de sustituyentes aceptables descritos a continuación.

Por razones de brevedad, el término "arilo" cuando se usa en combinación con otros términos (por ejemplo, ariloxi, ariltioxi, arilalquilo) incluye tanto anillos arilo como heteroarilo como se define anteriormente. Por lo tanto, el término "arilalquilo" se entiende que incluye aquellos radicales en los que un grupo arilo está unido a un grupo alquilo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, piridilmetilo y similares) incluyendo aquellos grupos alquilo en los que un átomo de carbono (por ejemplo, un grupo metileno grupo) ha sido reemplazado por, por ejemplo, un átomo de oxígeno (por ejemplo, fenoximetilo, 2-piridiloximetilo, 3-(1-naftiloxi)propilo, y similares).

Cada uno de los términos anteriores (por ejemplo, "alquilo", "heteroalquilo", "arilo" y "heteroarilo") se entiende que incluyen ambas formas del radical indicado sustituidos y no sustituidos. Los sustituyentes preferidos para cada tipo de radical se proveen a continuación.

Sustituyentes para los radicales alquilo y heteroalquilo (incluyendo aquellos grupos denominados frecuentemente como alquileo, alqueno, heteroalquileo, heteroalqueno, alquino, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalqueno, y heterocicloalqueno) se denominan genéricamente como "sustituyentes del grupo alquilo", y que pueden ser uno o más de una variedad de grupos seleccionados de, pero no limitado 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, $-\text{OR}'$, $=\text{O}$, $=\text{NR}'$, $=\text{N}-\text{OR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, halógeno, $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{NR}-\text{C}(\text{NR}'\text{R}''\text{R}''')=\text{NR}''''$, $-\text{NR}-\text{C}(\text{NR}'\text{R}''')-\text{NR}''''$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NRSO}_2\text{R}'$, $-\text{CN}$ y $-\text{NO}_2$ en un número que oscila de cero a $(2m' + 1)$, donde m' es el número total de átomos de carbono en tal radical. R' , R'' , R''' y R'''' se refieren cada uno preferiblemente independientemente 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, grupos alcoxi o 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 R' , R'' , R''' y R'''' cuando más de uno de estos grupos está presente. Cuando R' y R'' están unidos 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, $-\text{NR}'\text{R}''$ se entiende que incluye, pero no se limitan a, 1-pirrolidinilo y 4-morfolinilo. De la discusión anterior de sustituyentes, un experto en la técnica entenderá que el término "alquilo" se entiende que incluye grupos que incluyen átomos de carbono unidos a grupos

diferentes de grupos hidrógeno, tales como haloalquilo (por ejemplo, $-\text{CF}_3$ y $-\text{CH}_2\text{CF}_3$) y acilo (por ejemplo, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CF}_3$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{OCH}_3$, y similares).

De manera similar 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 entre, 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, $-\text{OR}'$, $=\text{O}$, $=\text{NR}'$, $=\text{N}-\text{OR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, halógeno, $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'-\text{C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{NRC}(\text{NR}'\text{R}''\text{R}''')=\text{NR}''''$, $-\text{NR}-\text{C}(\text{NR}'\text{R}''')=\text{NR}''''$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NRSO}_2\text{R}'$, $-\text{CN}$ y $-\text{NO}_2$, $-\text{R}'$, $-\text{N}_3$, $-\text{CH}(\text{Ph})_2$, fluoro(C_1-C_4)alcoxi, y fluoro(C_1-C_4)alquilo, en un número que oscila de cero al número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático; y donde R' , R'' , R''' y R'''' se seleccionan preferiblemente independientemente 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 de cada uno de los grupos R' , R'' , R''' y R'''' cuando más de uno de estos grupos está presente.

Dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo se pueden remplazar opcionalmente por un sustituyente de la fórmula $-\text{T}-\text{C}(\text{O})-(\text{CRR}')_q-\text{U}$, en donde T y U, son independientemente $-\text{NR}'$, $-\text{O}-$, $-\text{CRR}'$ o un enlace sencillo, y q es un entero de 0 a 3. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente de la fórmula $-\text{A}-(\text{CH}_2)_r-\text{D}-$, en la que A y D son independientemente $-\text{CRR}'$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}'$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'$ o un enlace sencillo, y r es un entero de 1 a 4. Uno de los enlaces sencillos del nuevo anillo así formado puede estar opcionalmente sustituido por un doble enlace. Alternativamente, dos de los sustituyentes en átomos adyacentes del anillo de arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos con un sustituyente de la fórmula $-(\text{CRR}')_s-\text{X}''-(\text{CR}''\text{R}''')_d-$, donde s y d son independientemente enteros de 0 a 3, y X'' es $-\text{O}-$, $-\text{NR}'$, $-\text{S}-$, $-\text{S}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, o $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'$. Los sustituyentes R , R' , R'' y R''' preferiblemente se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo(C_1-C_6) sustituido o no sustituido.

Tal como se utiliza aquí, el término "acilo", describe un sustituyente que contiene un residuo de carbonilo, $\text{C}(\text{O})\text{R}$. 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.

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

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

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

La expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" como se usa 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, mediante la inhibición de la captación de una monoamina de 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.

La expresión "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 uso en seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable" como se usa aquí significa cualquier material farmacéuticamente aceptable, que puede ser líquido o sólido. Portadores de ejemplo incluyen vehículos, diluyentes, aditivos, agentes de relleno sólidos y líquidos, excipientes, solventes, materiales de encapsulación solventes. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de que es 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 patata; (3) celulosa, y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa 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 algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones de pH regulado; (21) poliésteres, policarbonatos y/o polianhídridos; y (22) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

- 5 Como se ha indicado 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" en este sentido, se refiere a las sales de adición de ácido relativamente no tóxicas, inorgánicas y orgánicas de compuestos de la presente invención. Estas sales se pueden preparar in situ en el vehículo de administración o en el proceso de fabricación de la forma de dosificación, o haciendo reaccionar por separado un compuesto purificado de la invención en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal así formada durante la purificación subsecuente. Las sales representativas incluyen las sales de 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, etano disulfónico, oxalato, isotionato, lactobionato, y laurilsulfonato y similares. Véase, por ejemplo, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66: 1-19.

- El término "sales farmacéuticamente aceptables" incluye sales de los compuestos activos que se preparan con ácidos o bases relativamente no tóxicos, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos en aquí. Cuando los compuestos de la presente invención contienen funcionalidades relativamente ácidas, las sales de adición básicas se pueden obtener poniendo en contacto la forma neutra de tales compuestos con una cantidad suficiente de la base deseada, bien sea pura o en un solvente inerte adecuado. Ejemplos de sales de adición básica 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 poniendo en contacto la forma neutra de tales 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 las derivadas de ácidos inorgánicos como el ácido clorhídrico, bromhídrico, nítrico, carbónico, monohidrogenocarbónico, fosfórico, monohidrogenofosfórico, dihidrogenofosfórico, sulfúrico, monohidrogenosulfúrico, yodhídrico, o de fósforo y similares, así como las 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 glucurónico o galacturónico y similares (véase, por ejemplo, Berge et al. Journal of Pharmaceutical Science, 66: 1-19 (1977)). Ciertos compuestos específicos de la presente invención contienen tanto funcionalidades básicas como ácidas que permiten que los compuestos se convierten en ya sea sales de adición básica o de ácido.

- Las formas neutras de los compuestos se regeneran preferiblemente poniendo en contacto la sal con una base o ácido y aislando el compuesto original de la manera convencional. La forma original del compuesto difiere de las diversas formas de sal en ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en solventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a la forma original del compuesto para los fines de la presente invención.

- Además de formas de sal, la presente invención provee compuestos, que están en una forma de profármaco. Los profármacos de los compuestos descritos aquí son aquellos compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos bajo condiciones fisiológicas para proveer los compuestos de la presente invención. Adicionalmente, los profármacos se pueden convertir en los compuestos de la presente invención por métodos químicos o bioquímicos en un entorno ex vivo. Por ejemplo, los profármacos pueden convertirse lentamente en los compuestos de la presente invención cuando se colocan en un reservorio de parche transdérmico con una enzima adecuada o reactivo químico.

- Ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas no solvatadas así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, las formas solvatadas son equivalentes a las formas no solvatadas y se incluyen 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. "Compuesto o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto" da a entender el significado inclusivo de "o", en que está abarcado tanto un material que es sal como un solvato.

- Ciertos compuestos de la presente invención poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces; los racematos, diastereómeros, isómeros geométricos e isómeros individuales se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Isómeros (R)- y (S) ópticamente activos se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales, o resolverse usando técnicas convencionales. Cuando los compuestos descritos aquí contienen dobles enlaces olefínicos u otros centros de asimetría geométrica, y a menos que se especifique otra

cosa, se pretende que los compuestos incluyen tanto isómeros geométricos E como Z. Del mismo modo, todas las formas tautoméricas también están previstas para ser incluidas.

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

Los términos "exceso enantiomérico" y "exceso diastereomérico" se usan indistintamente aquí. Los compuestos con un estereocentro individual se denominan como que están presentes en "exceso enantiomérico", aquellos con al menos dos estereocentros se denominan como 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 tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radiactivos, tales como por ejemplo tritio (^3H), yodo-125 (^{125}I) o carbono-14 (^{14}C). Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención, ya sean radiactivos o no, están previstas para ser abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

El término "ligando transportador de monoamina" se refiere a cualquier compuesto, que se une a un transportador de monoamina. Los ligandos incluyen monoaminas endógenas, que son los ligandos naturales para un transportador de monoamina dado, así como moléculas de fármacos y otros compuestos, tales como moléculas sintéticas conocidos que se unen a un transportador de monoamina particular. En un ejemplo, el ligando incluye un radioisótopo, tal como tritio o es de otra manera marcado (por ejemplo, con fluorescencia). Está dentro de las capacidades de un experto en la técnica seleccionar un ligando apropiado para un transportador de monoamina dado. Por ejemplo, los ligandos conocidos para el transportador de dopamina incluyen la dopamina y WIN35428, ligandos conocidos para el transportador de serotonina incluyen 5-hidroxitriptamina (serotonina) y citalopram, y ligandos para el transportador de norepinefrina incluyen norepinefrina y nisoxetina.

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

El término "dolor" se refiere a todas las categorías de dolor, incluyendo el dolor que se describe en términos de estímulo o respuesta nerviosa, por ejemplo, el dolor somático (respuesta normal de los nervios a un estímulo nocivo) y dolor neuropático (respuesta anormal de una herida o ruta sensorial alterada, frecuentemente sin estímulo nocivo claro); dolor que se clasifica temporalmente, por ejemplo, dolor crónico y dolor agudo; el dolor que se clasifica en función de su gravedad, por ejemplo, leve, moderado o grave; y el dolor que es un síntoma o resultado de un estado o síndrome de la enfermedad, por ejemplo, dolor inflamatorio, dolor por cáncer, dolor por SIDA, artropatía, migraña, neuralgia del trigémino, isquemia cardíaca, y la neuropatía diabética (véase, por ejemplo, Harrison's Principles of Internal Medicine, pp. 93–98 (Wilson et al., eds., 12th ed. 1991); Williams et al., J. de Med. Chem. 42: 1481–1485 (1999), cada una incorporada aquí por referencia en su totalidad). "Dolor" también pretende incluir dolor de etiología mezclada, dolor de mecanismo doble, alodinia, causalgia, dolor central, hiperestesia, hiperpatía, disestesia, y la hiperalgesia.

El término "depresión" incluye todas las formas de depresión, que incluyen el trastorno depresivo principal (MDD), trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional (SAD) y la distimia. "Trastorno depresivo principal" se usa aquí de manera intercambiable con "depresión unipolar" y "depresión principal". Depresión "también incluye cualquier condición comúnmente asociada con la depresión, tales como todas las formas de la fatiga (por ejemplo, síndrome de fatiga crónica) y déficits cognitivos.

II. Introducción

Una de las estrategias para desarrollar terapias efectivas es el uso de antidepresivos de amplio espectro que inhiben la recaptación de forma simultánea de más de una de amina biogénica, tal como la serotonina (5-HT), norepinefrina (NE) y dopamina (DA). La justificación de este enfoque 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 la depresión. Baldessarini, R.J., "Drugs and the Treatment de Psychiatric Disorders: Depression y Mania, en Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 431–459 (9th ed 1996) Hardman et al. eds.

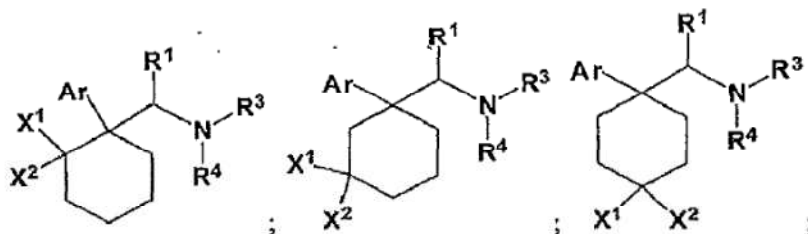
Una ventaja de los compuestos y composiciones de la presente invención es su capacidad para incrementar la disponibilidad sináptica de al menos dos neurotransmisores (por ejemplo, NE, 5-HT y DA) mediante la inhibición de su (re)captación de la hendidura sináptica. Skolnick y compañeros de trabajo informan sobre un cuerpo de evidencia preclínica sugiere que el perfil terapéutico de un antidepresivo que incrementa al mismo tiempo la disponibilidad sináptica de DA, NE y 5-HT será diferente de un compuesto que inhibe solamente NE y/o 5-HT. Skolnick, P. et al., "Antidepressant-like actions of DOV-21,947: a "triple" reuptake inhibitor," Eur. J. Pharm. 2003, 461, 103.

Por ejemplo, Skolnick y colaboradores han informado de que un compuesto, DOV 21.947 ((+)- 1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano), inhibe la recaptación de serotonina, norepinefrina y dopamina en células de riñón embrionario humano (HEK293) que expresan los correspondientes transportadores recombinantes humanos (valores de IC₅₀ de 12, 23 y 96 nM, respectivamente). Skolnick, P. et al., "Antidepressant-like actions of DOV-21,947: a "triple" reuptake inhibitor," Eur. J. Pharm. 2003, 461, 99. Además, DOV 21,947 reduce la duración de la inmovilidad en la prueba de natación forzada (en ratas) y también produce una reducción dependiente de la dosis en la inmovilidad en la prueba de suspensión por la cola. La evidencia adicional se puede encontrar en los datos preclínicos para nuevos inhibidores de recaptación triple tales como DOV 21,947 en, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos No. 6,372,919, en donde DOV 21,947 fue divulgado como poseedores de una afinidad significativamente mayor para los sitios de recaptación de la norepinefrina y de serotonina que el compuesto racémico, (±)-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 recaptación dobles o triples pueden tener potencial como tratamientos novedosos para la depresión en la clínica.

En un primer aspecto la invención provee un compuesto de la reivindicación 1.

En una realización de ejemplo, el anillo cicloalquilo es mono- o disustituido, ya sea en la posición 2, 3, o 4, los compuestos de ejemplo de acuerdo con esta realización tienen una Fórmula, que es un miembro seleccionado del grupo que consiste de:

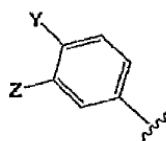


en donde X¹ y X² son miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste de H, OR⁵, SR⁵, halógeno, CN, CF₃, S(O)₂R⁵, NR⁶R⁷, NR⁶S(O)₂R⁵, NR⁶C(O)R⁵, acilo, C₁–C₄ alquilo sustituido o no sustituido y C₁–C₄ heteroalquilo sustituido o no sustituido.

En una realización preferida, X¹ y X² son miembros seleccionados independientemente de H, metilo, etilo, propilo, OR⁵ (por ejemplo, OH, OMe, OEt, OPh), CH₂OR⁵ (por ejemplo, CH₂OH), alquilo sustituido por halógeno (por ejemplo, CF₃, CH₂F), halógeno (por ejemplo, F o Cl) y CN.

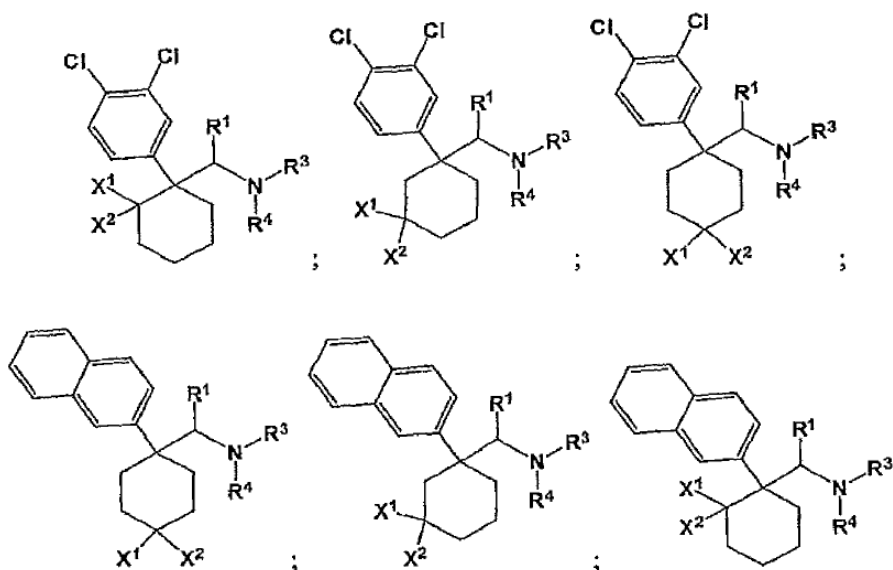
Grupo arilo sustituyente (Ar)

En aún otra realización de ejemplo, Ar es una unidad estructural fenilo sustituida en 3,4 y tiene la estructura:



En una realización preferida, Y y Z, en la estructura anterior, son miembros seleccionados independientemente de H, halógeno, CN, CF₃ y OR¹⁶ (por ejemplo, OMe, OEt, OCF₃). En una realización particular preferida, Y y Z son ambos halógeno. En una realización de ejemplo, Ar en cualquiera de las estructuras anteriores es 3,4-diclorofenilo.

Los compuestos de ejemplo de acuerdo con las realizaciones anteriormente descritas se proveen a continuación:



En una realización de ejemplo, en las estructuras anteriores, R^1 , R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de H y C_1 a C_4 (por ejemplo, metilo) y X^1 y X^2 se seleccionan independientemente de H, OH, OMe, metilo, etilo, CH_2OH , halógeno (por ejemplo, Cl y F), CN y CF_3 .

- 5 Los compuestos de la invención incluyen una unidad estructural amina (por ejemplo, un grupo amino primario, secundario o terciario) y como tal se pueden convertir en una forma de sal poniendo en contacto el compuesto (por ejemplo, la base libre) con un ácido. En una realización de ejemplo, se genera la forma de sal para convertir un compuesto de otro modo aceitoso o viscoso en una sustancia sólida para un manejo más fácil. En otro realización de ejemplo, la conversión de la base libre de un compuesto de la invención en una sal correspondiente aumenta la solubilidad del compuesto en un medio acuoso, que puede afectar las características biológicas, tales como la biodisponibilidad, farmacocinética y farmacodinámica. Por lo tanto, cualquier forma de sal, tales como sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo sales de ácidos inorgánicos (por ejemplo, sales de clorhidrato) o ácidos orgánicos, de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la presente invención. También están dentro del alcance de la invención cualesquier profármacos de los compuestos de la invención. Por ejemplo, R^3 y R^4 pueden ser cualquier grupo, que es escindible in vivo para dar lugar a una amina, tal como una amina primaria o secundaria.

B. Composiciones que incluyen estereoisómeros

- El compuesto de la invención puede incluir uno o más estereocentros y puede existir, en particular, formas geométricas o estereoisoméricas. Los compuestos pueden ser quirales, racémico o estar presentes en una composición que incluye uno o más estereoisómero. La presente invención abarca cualquier enantiómero, diastereómero, mezclas racémicas, mezclas enantioméricamente enriquecidas, y mezcla enriquecida diastereoméricamente, así como cualesquier formas enantioméricamente o diastereoméricamente (esencialmente) puras de los compuestos de la invención. La invención contempla isómeros cis y trans, (–)– y (+)–enantiómeros, (D)– isómeros, (L)–isómeros, que caen dentro del alcance de la invención. átomos de carbono asimétricos adicionales pueden estar presentes en un sustituyente tal como un grupo alquilo. Todos estos isómeros, así como mezclas de los mismos, están previstos para 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 escindido para proveer 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, las sales diastereoméricas se pueden formar con un ácido o base ópticamente activo apropiado, seguido por la resolución de los diastereómeros así formados por cristalización fraccionada o medios cromatográficos conocidos en la técnica, y posterior recuperación de los enantiómeros puros. Además, la separación de enantiómeros y diastereómeros se lleva a cabo con frecuencia usando cromatografía que emplea fases quirales, estacionarias, opcionalmente en combinación con derivación química (por ejemplo, la formación de carbamatos a partir de aminas).

Tal como se utiliza aquí, el término "enantioméricamente enriquecido" o "diastereoméricamente enriquecido" se refiere a un compuesto que tiene un exceso enantiomérico (ee) o un exceso diastereomérico (de) mayor que aproximadamente 50%, preferiblemente mayor que aproximadamente 70% y más preferiblemente mayor que

aproximadamente el 90%. En general, se prefiere particularmente pureza enantiomérica o diastereomérica superior a aproximadamente 90%, por ejemplo, aquellas composiciones con más de aproximadamente 95%, más de aproximadamente 97% y más de aproximadamente 99% ee o de.

- 5 Los términos "exceso enantiomérico" y "exceso diastereomérico" se usan indistintamente aquí. Los compuestos con un estereocentro individual se conocen como que están presentes en "exceso enantiomérico", aquellos con al menos dos estereocentros se conocen como que están presentes en "exceso diastereomérico".

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

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

F

- 10 El término "exceso enantiomérico" se relaciona con el más viejo término "pureza óptica" en que ambas son medidas del mismo fenómeno. El valor de ee será un número de 0 a 100, siendo cero racémica y siendo 100 enantioméricamente puro. Un compuesto que en el pasado podrían haber sido llamado 98% ópticamente puro se caracteriza ahora más exactamente por 96% ee. Un ee de 90% refleja la presencia de 95% de un enantiómero y 5% de otro(s) material(es) en cuestión.

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

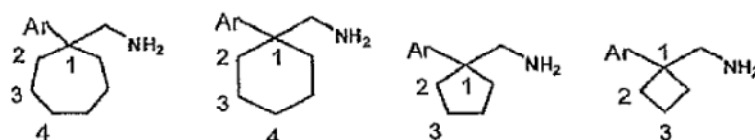
C. Síntesis de los compuestos

1. General

Los compuestos de la invención se pueden sintetizar como una mezcla racémica, una mezcla de isómeros cis y trans, o una mezcla de dos o más diastereoisómeros.

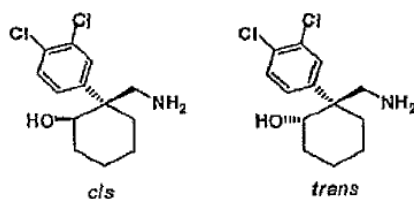
- 30 Los estereoisómeros se pueden separar en una etapa sintética apropiada, por ejemplo, por cromatografía de columna quiral, tal como HPLC para dar formas enantioméricamente/diastereoméricamente enriquecidas o enantioméricamente o diastereoméricamente puras de los respectivos estereoisómeros. Las asignaciones cis y trans pueden hacerse sobre la base de patrones de acoplamiento de RMN opcionalmente en conjunción con valores de la literatura. Las configuraciones absolutas se pueden determinar por síntesis a partir de precursor quiral de configuración conocida, o por determinación cristalográfica de rayos X utilizando materiales cristalizados.

La numeración de las posiciones dentro de la estructura de anillo de cicloalquilo se basa en el siguiente esquema:

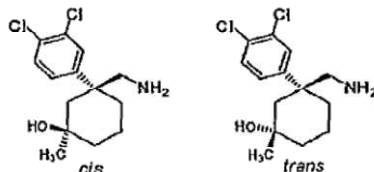


- 40 Las configuraciones cis y trans se definen de acuerdo con la configuración relativa de la cadena lateral portadora de amina y el sustituyente en el anillo cicloalquilo. Cuando más de un sustituyente está presente, el sustituyente de orden superior (IUPAC) se utiliza para la determinación de configuración cis- y trans. Los ejemplos son delineados a continuación:

(a) 2-(aminometil)-2-(3,4-diclorofenil)ciclohexanol



(b) 3-(aminometil)-3-(3,4-diclorofenil)-1-metilciclohexano



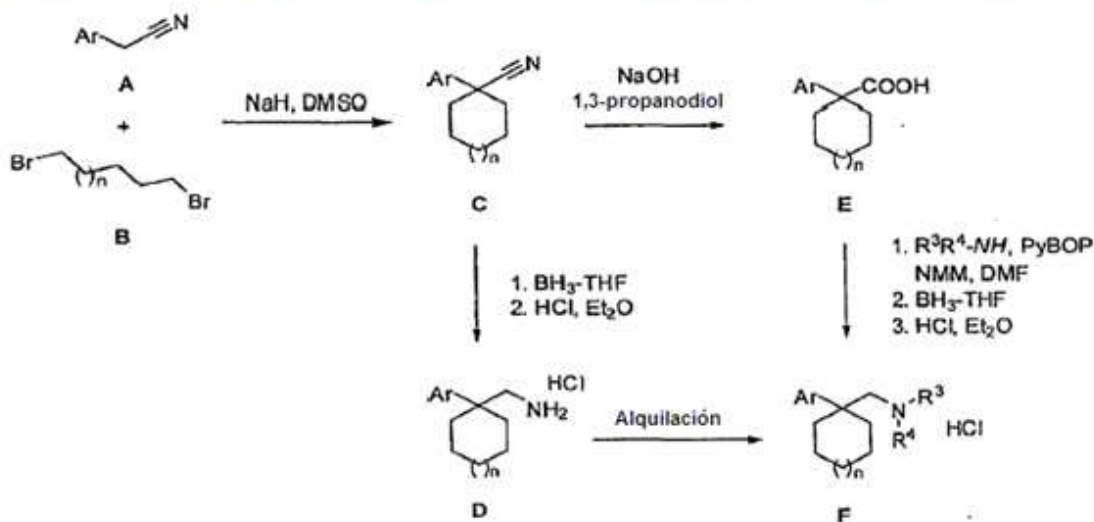
Los compuestos de la divulgación pueden ser sintetizados de acuerdo con los Esquemas 1 a 23, a continuación.

5 Está dentro de las capacidades de un experto en la técnica seleccionar reactivos alternativos apropiados que reemplacen los reactivos de ejemplo mostradas en los Esquemas 1-23 con el fin de sintetizar un compuesto deseado de la invención. También está dentro de las capacidades de un experto en la materia omitir o añadir etapas de síntesis cuando sea necesario. Como un ejemplo no limitativo, Ar en los Esquemas 1 a 23 se selecciona de fenilo sustituido o no sustituido. En una realización de ejemplo, Ar es 3,4-diclorofenilo.

10 2. Síntesis General de cicloalquilaminas

En una realización, los compuestos de la invención se sintetizan a partir del correspondiente nitrilo C como se muestra en el Esquema 1, a continuación.

Esquema 1: Síntesis de Ejemplo de Cicloalquilaminas a partir de Nitrilos



Síntesis del nitrilo C y el intermediario ácido carboxílico E puede, por ejemplo, se logra como se describe por Calderon et al., J. Med. Chem. 1994, 37, 2285, que se incorpora aquí por referencia. Además, la reducción del nitrilo C a la correspondiente amina primaria D se puede lograr mediante la reducción de borano, por ejemplo, como se describe por Nagarathnam et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 5320, que también se incorpora aquí por referencia.

Haciendo referencia al Esquema 1, la alquilación del acetonitrilo A con dibromoalcano B (por ejemplo, con NaH en DMSO) da el nitrilo C, que se convierte subsecuentemente en ácido E (por ejemplo, NaOH, 1,3-propanodiol). El dibromoalcano puede estar opcionalmente sustituido para proveer un análogo de cicloalcano sustituido de la invención. El entero n puede ser seleccionado de 0 a 2, lo que resulta en intermediarios ciclopentilo, ciclohexilo y

cicloheptilo, respectivamente. Alternativamente, 1,3-dibromopropano sustituido o no sustituido se puede usar para preparar un análogo de ciclobutilo de la invención.

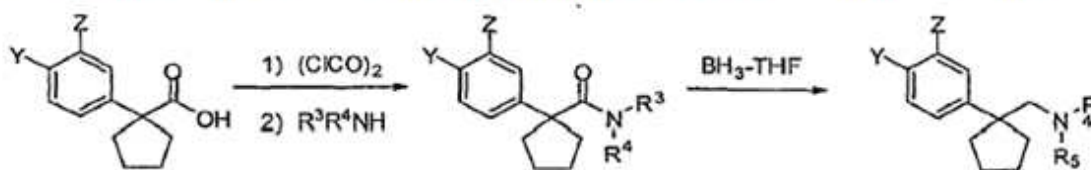
El acoplamiento de ácido E, ya sea una amina primaria ($R^4 = H$) o una amina secundaria se realiza utilizando reactivos de acoplamiento de péptidos conocidos en la técnica que da como resultado la amida correspondiente (no mostrado). En una realización de ejemplo se forma la amida usando EDCI y HOBT en DMF como los reactivos de acoplamiento. En otra realización de ejemplo, la amida se forma utilizando PyBOP en DMF como el agente de acoplamiento. Procedimientos de acoplamiento de ejemplo se describen en los Procedimientos Generales G a G3.

Haciendo referencia al Esquema 1, la amida se reduce entonces, utilizando un agente reductor, tal como borano. Reactivos de borano de ejemplo incluyen $BH_3 \cdot THF$ y complejos de borano-dimetilsulfuro. La amina resultante se puede convertir en la forma de sal correspondiente. Por ejemplo, el tratamiento de la amina con HCl en Et_2O provee la sal de HCl, que puede ser recristalizada para dar la amina F como un sólido.

Alternativamente, el nitrilo C se puede reducir a la amina primaria D usando un agente reductor, tal como borano (por ejemplo, $BH_3 \cdot THF$). La amina se puede convertir en la forma de sal correspondiente. Por ejemplo, el tratamiento de la amina con HCl en Et_2O provee la sal de HCl, que puede ser recristalizada para dar un sólido puro. La amina primaria se puede convertir en una amina secundaria o terciaria mediante alquilación del grupo amino como se describe a continuación.

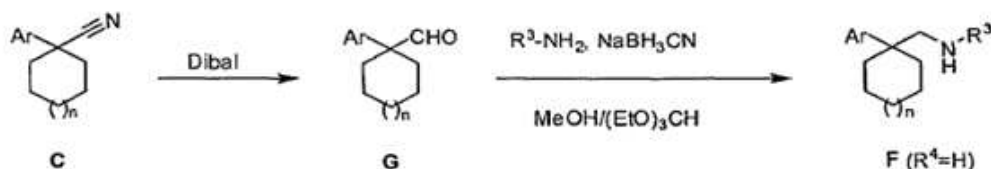
Alternativamente, el intermediario ácido carboxílico E se puede activar mediante la formación de un cloruro de ácido, que puede entonces hacerse reaccionar con una amina primaria o secundaria para dar la amida, tal como se delinea para una ciclopentilamina de ejemplo en el Esquema 2, a continuación.

Esquema 2: Síntesis de Cicloalquilaminas a través de Cloruro de Ácido



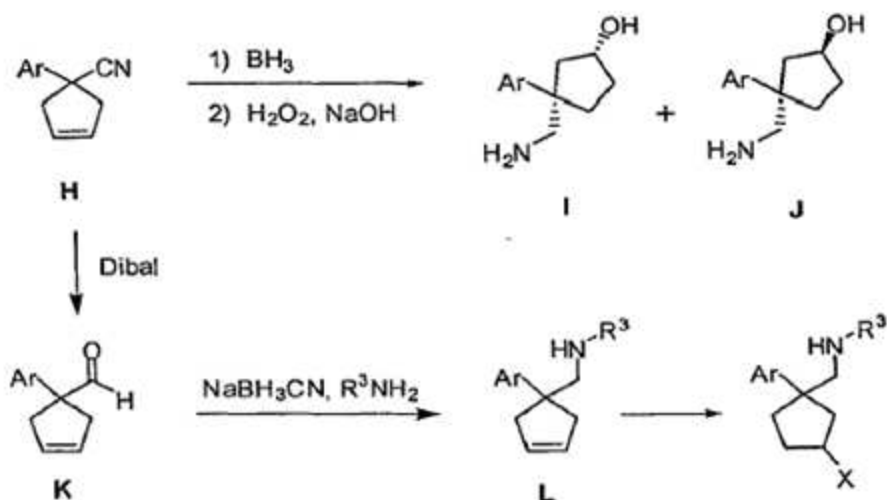
En otro enfoque, el nitrilo C se puede convertir en el correspondiente aldehído G usando un agente reductor, tal como DIBAL (Esquema 3). El aldehído se puede convertir a una amina, por ejemplo, a través de aminación reductiva. Esta ruta sintética es particularmente útil para la preparación de aminas secundarias de la invención ($R^4=H$), puesto que la aminación del aldehído con una amina secundaria para formar una amina terciaria puede ser lenta.

Esquema 3: Reducción de Nitrilos a Aldehídos y Síntesis de Aminas Secundarias

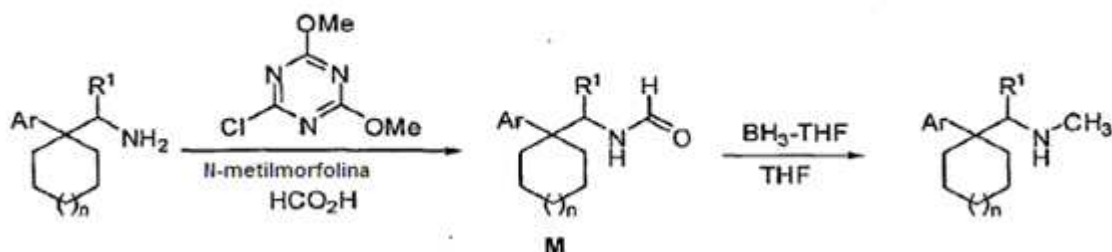


3. Síntesis de aminas sustituidas ciclopentilo

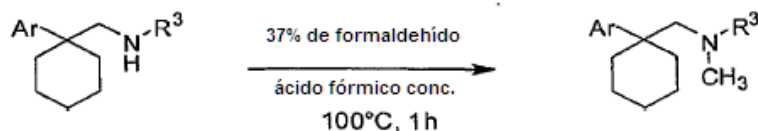
Aminas ciclopentilo sustituidas ($n = 0$) se pueden sintetizar de acuerdo con la ruta delineada en el Esquema 4, a continuación. El nitrilo H puede sintetizarse a partir dibromobuteno y un acetonitrilo de arilo apropiado y se puede convertir a las hidroxilaminas cis y trans racémicas I y J a través de la reducción del nitrilo e hidroboración del alqueno con BH_3/H_2O_2 , NaOH. Alternativamente, la reducción de H al aldehído K, seguido por aminación reductiva produce la eno-amina L. El doble enlace de L se puede utilizar para introducir un sustituyente (X) en la estructura de anillo de 5 miembros.

Esquema 4: Síntesis de Ciclopentil Aminas Sustituidas**4. Síntesis de aminas secundarias y terciarias**

La síntesis de aminas secundarias a partir de aminas primarias puede, por ejemplo, llevarse a cabo utilizando el método descrito por De Luca et al., Synlett 2004, 2570, que se incorpora aquí por referencia. El método se describe en el Esquema 5, a continuación. La amina primaria se convierte en el intermediario M formilado-N, que puede reducirse a la amina correspondiente de metilo. Típicamente, la N-formilación seguida de reducción de borano lleva a limpiar productos mono-metilados.

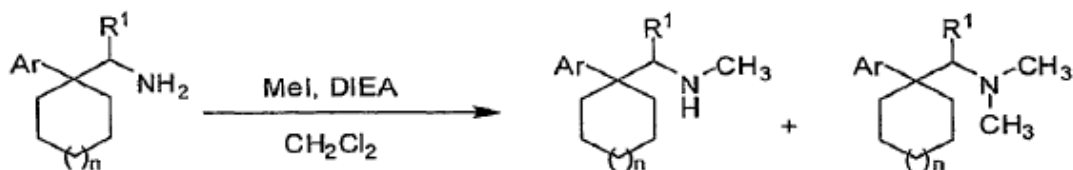
Esquema 5: Síntesis de Ejemplo de Aminas Secundarias

Análogos de dialquilamina de la invención pueden sintetizarse de acuerdo con el Esquema 6 a continuación. En este método, una amina secundaria se hace reaccionar con formaldehído y ácido fórmico concentrado para formar una amina terciaria metilada.

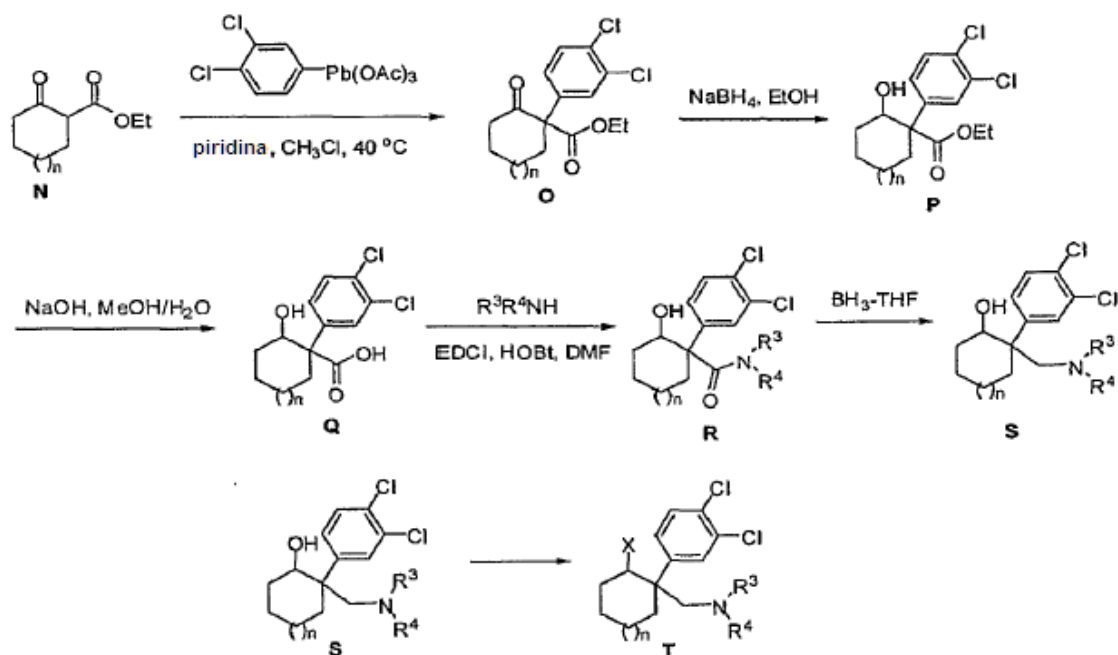
Esquema 6: Síntesis de Ejemplo de Aminas Terciarias a partir de Aminas Secundarias

En una realización de ejemplo, la reacción de un análogo de metil amina ($R^3 = \text{Me}$) con una mezcla 1:1 de ácido fórmico concentrado y formaldehído acuoso al 37% a 100°C durante 1 h, típicamente da la amina de dimetilo en buen rendimiento.

Otro método útil para la síntesis de N,N-dimetil y N-metil aminas se muestra en el Esquema 7, a continuación. El tratamiento de una amina primaria con diisopropiletilamina (DIEA) y yoduro de metilo (por ejemplo, en CH_2Cl_2) conduce a la formación tanto de N-metil amina y N,N-dimetil amina, que se pueden separar cromatográficamente. La selectividad, ya sea para el producto mono- o dimetilado puede controlarse alterando la relación de yoduro de metilo a la amina, así como el tiempo de reacción. Por ejemplo, los análogos mono-metilados se pueden obtener de forma selectiva, manteniendo la concentración de yoduro de metilo baja y cortos tiempos de reacción.

Esquema 7: Síntesis de N-metil y N,N-dimetil aminas**5. Síntesis de cicloalquilaminas 2-sustituidas**

En una realización de ejemplo, las cicloalquilaminas de la invención están sustituidas en la posición 2. Tales compuestos se pueden sintetizar de acuerdo con el Esquema 8, a continuación.

Esquema 8: Síntesis de Cicloalquilaminas 2-Sustituidas

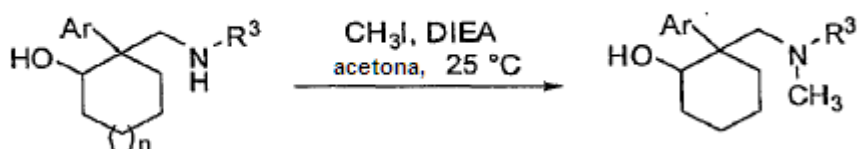
5

El método, descrito anteriormente para una 3,4-difenil ciclohexilamina de ejemplo de la invención, es aplicable a la síntesis de cicloalquilaminas 2-sustituidas. La reacción del 2-oxociclohexanocarboxilato de etilo N con un triacetato de aril-plomo (por ejemplo, triacetato de 3,4-diclorofenilplomo) provee el 1-aril)-2-oxociclohexanocarboxilato de etilo O. La reducción mediada por NaBH₄ del cetoéster produce el alcohol P, que es subsecuentemente saponificado para dar el ácido Q como una mezcla de diastereómeros. El acoplamiento de amida y la reducción del grupo amida resultante provee la amina S. Se puede utilizar HPLC quiral para separar enantiómeros/diastereómeros. El grupo hidroxilo de S puede ser funcionalizado (por ejemplo, alquilación) o sustituido por otro sustituyente (X), tal como un átomo de halógeno (por ejemplo, Cl o F) para producir T. Alternativamente, el grupo hidroxilo se puede convertir en un grupo saliente, que subsecuentemente puede ser reemplazado con un nucleófilo seleccionado.

10

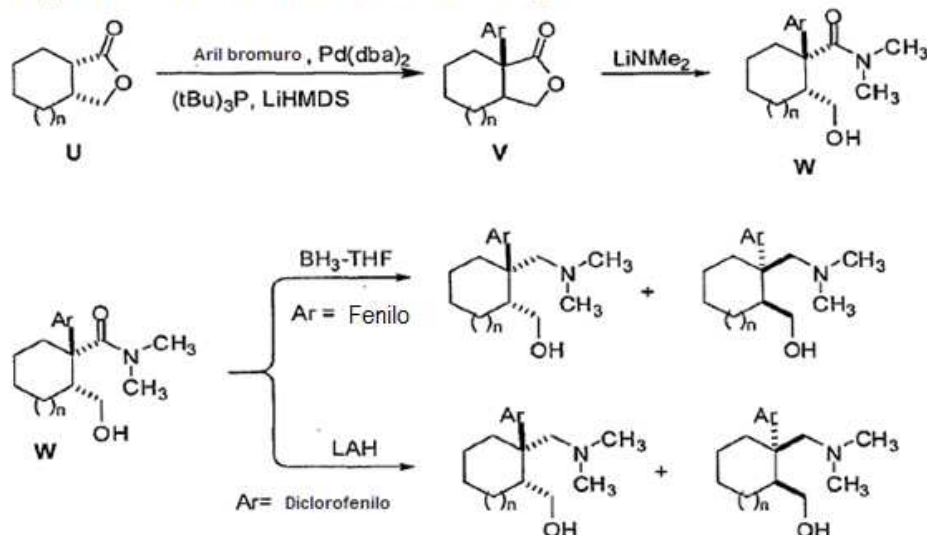
15

Las dialquilaminas correspondientes de S u otra hidroxilamina se pueden preparar a partir de la amina primaria correspondiente o análogo mono-alquilado (R⁴ = H) cuando se utiliza una base apropiada, tal como DIEA. Por ejemplo, la síntesis de los N,N-dimetil amino-alcoholes se prepara mediante alquilación de las N-metil aminas con yoduro de metilo y DIEA en acetona, como se muestra en el Esquema 9, a continuación.

Esquema 9: Síntesis de N,N-Dimetil Aminoalcoholes

En otra realización de ejemplo, la invención provee compuestos, que incluyen un sustituyente de alquilo sustituido dentro de la estructura de anillo de cicloalquilo. Por ejemplo, los análogos de hidroximetilo se pueden sintetizar de acuerdo con el Esquema 10 a continuación. El grupo hidroxilo puede estar opcionalmente reemplazado con otro sustituyente, tal como un átomo de halógeno.

Esquema 10: Síntesis de 2-Hidroximetil Análogos



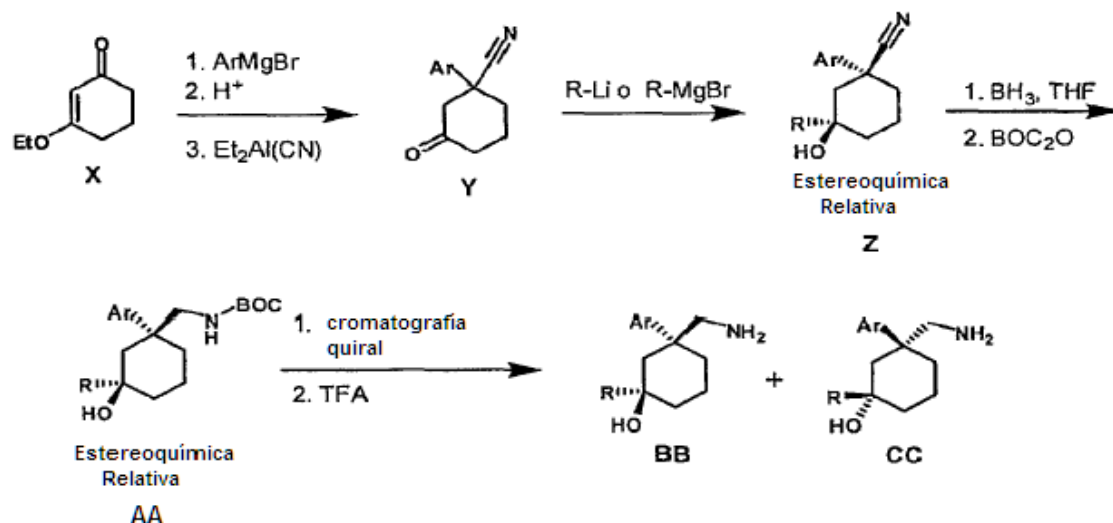
5

Haciendo referencia al Esquema 10, la cicloalquil lactona **U** se convierte en el derivado arilo **V**. La lactona se hace reaccionar con una sal de litio de una amina seleccionada (por ejemplo, dimetilamina) para dar el amido-alcohol **W**, que subsecuentemente se reduce a la amina. Para ciertas amidas **W** (por ejemplo, análogos de diclorofenilo) puede ser preferible utilizar LAH como agente reductor en lugar de borano.

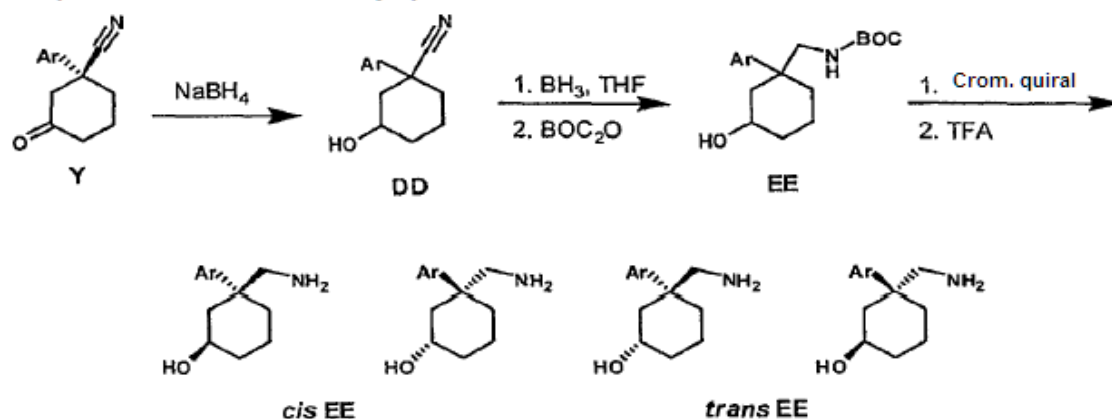
10 6. Síntesis de cicloalquilaminas 3-sustituidas

En otra realización de ejemplo, los compuestos de la invención están sustituidos en la posición 3 del anillo de cicloalquilo. Enfoques sintéticos de ejemplo para la preparación de tales compuestos se describen a continuación. Haciendo referencia al Esquema 11, el tratamiento de la cetona **X** con un reactivo de Grignard arilo, seguido por hidrólisis ácida y la adición de Michael del cianuro (por ejemplo, siguiendo el procedimiento descrito por Callis et al., J. Org. Chem. 1996, 61, 4634) da la cianocetona **Y**. La adición de un reactivo de alquil litio al grupo carbonilo produce el alcohol **Z**. En un ejemplo, esta adición es estereoselectiva y se forma *cis* racémica **Z** selectivamente. El grupo ciano del alcohol **Z** se puede reducir con un agente reductor, tal como borano, y la amina resultante puede ser protegida por N-BOC para dar el alcohol racémico **AA**. La cromatografía quiral seguida de la eliminación del grupo BOC (por ejemplo, mediante TFA) da el enantiómero *cis*-amino alcoholes **BB** y **CC**. Las aminas se pueden convertir a las alquil aminas correspondientes (por ejemplo, derivados de N-Me y NMe₂) como se describe aquí, más arriba.

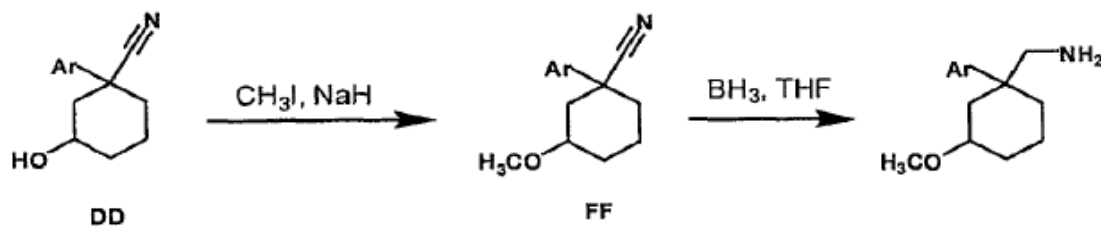
20

Esquema 11: Síntesis de Ejemplo de Cicloalquilaminas 3-sustituidas

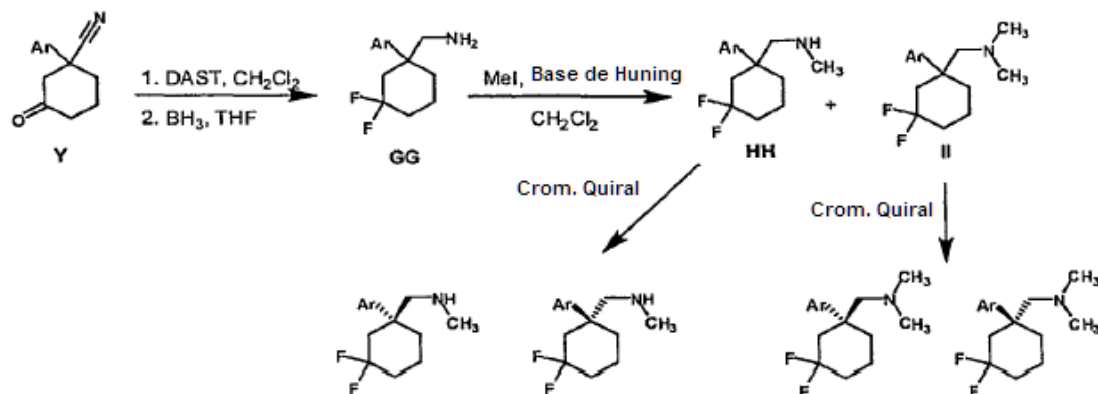
Alternativamente, la cetona Y puede ser tratada con borohidruro de sodio para producir DD como una mezcla de diastereómeros cis y trans (Esquema 12). En una realización de ejemplo, en la que Ar es 3,4-diclorofenilo, el cis-diastereómero de DD se formó principalmente. La reducción del nitrilo y protección de BOC del grupo amino resultante produjo la amina EE. Los estereoisómeros se pueden separar por cromatografía quiral para dar dos pares de enantiómeros derivados de cis EE y trans EE.

Esquema 12: Síntesis de Ejemplo de Ciclohexilaminas 3-OH-sustituidas

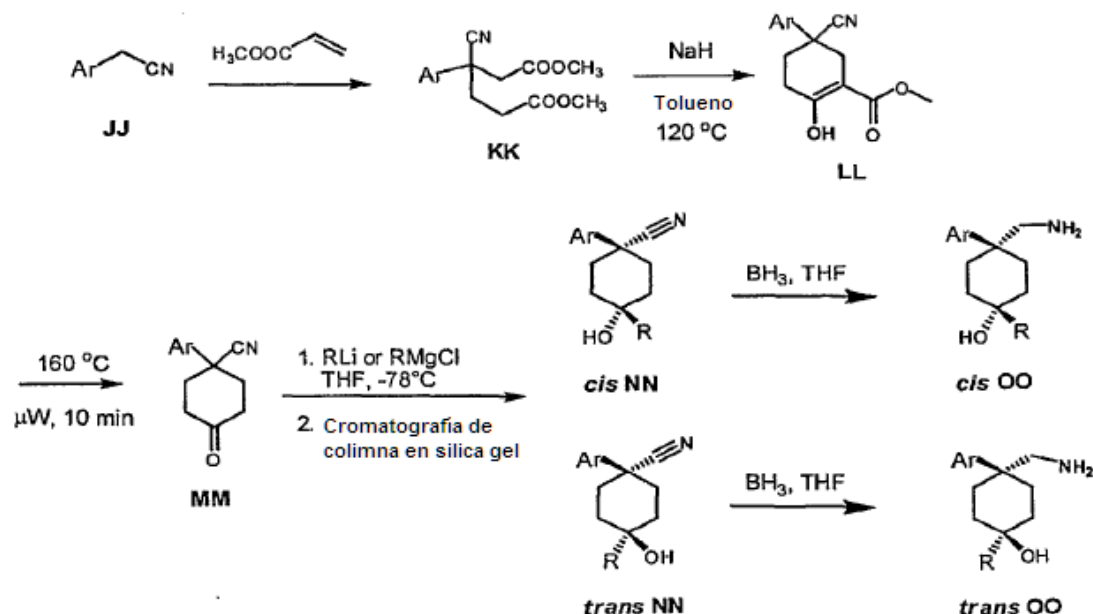
Además, el grupo hidroxilo de cualquiera de los análogos anteriores (por ejemplo, compuesto DD) puede ser funcionalizado o reemplazado para generar nuevos análogos de ciclohexil amina 3-sustituidos. Por ejemplo, alcatión del grupo hidroxilo de DD con yoduro de metilo dio el metoxi nitrilo FF tal como se describe en el Esquema 13, a continuación. Los estereoisómeros de FF se pueden aislar a través de cromatografía quiral. El nitrilo se procesa adicionalmente para generar una amina. Por ejemplo, el grupo nitrilo se reduce (por ejemplo, reducción de borano) para producir la amina correspondiente, que puede ser entonces convertida en la correspondiente alquilamina (por ejemplo, metilamina o dimetilamina) como se describe más arriba.

Esquema 13: Síntesis de Ejemplo de 3-Alcoxi-Ciclohexilaminas

En otra realización de ejemplo, los derivados de cicloalquilamina 3,3-difuncionalizada se sintetizan a partir del cetonitrilo Y de acuerdo con el procedimiento descrito en el Esquema 14, a continuación. Por ejemplo, el 3,3-difluoro-ciclohexilamina GG se sintetiza mediante tratamiento del cetonitrilo Y con trifluoruro de dietilaminosulfuro (DAST), seguido por reducción del grupo nitrilo. El tratamiento de GG con yoduro de metilo y la base de Hunig conduce a una mezcla separable de la correspondiente N-metil amina HH y N,N-dimetil amina II. Los enantiómeros tanto de HH como de II pueden ser resueltos por cromatografía quiral.

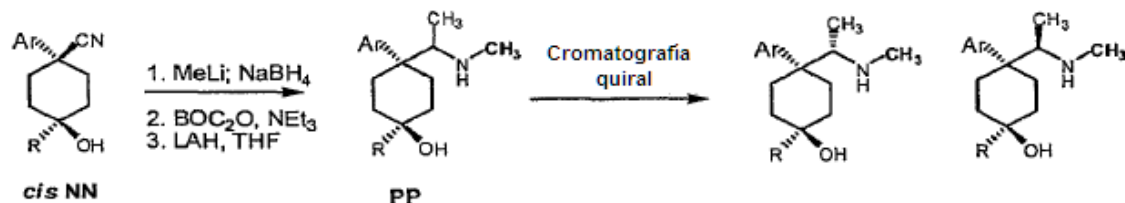
Esquema 14: Preparación de Ejemplo de Aminas Quirales 3,3-Difluoro**7. Síntesis de cicloalquilaminas 4-sustituidas**

- 10 La invención provee además cicloalquilaminas, en las que se derivatiza la posición 4 del anillo de cicloalquilo. Un método de ejemplo para la síntesis de cicloalquilaminas 4-sustituidas se adaptó de un procedimiento descrito en el documento WO 03/063797, que se incorpora aquí por referencia en su totalidad para todos los propósitos. El método se delinea en el Esquema 15, a continuación.

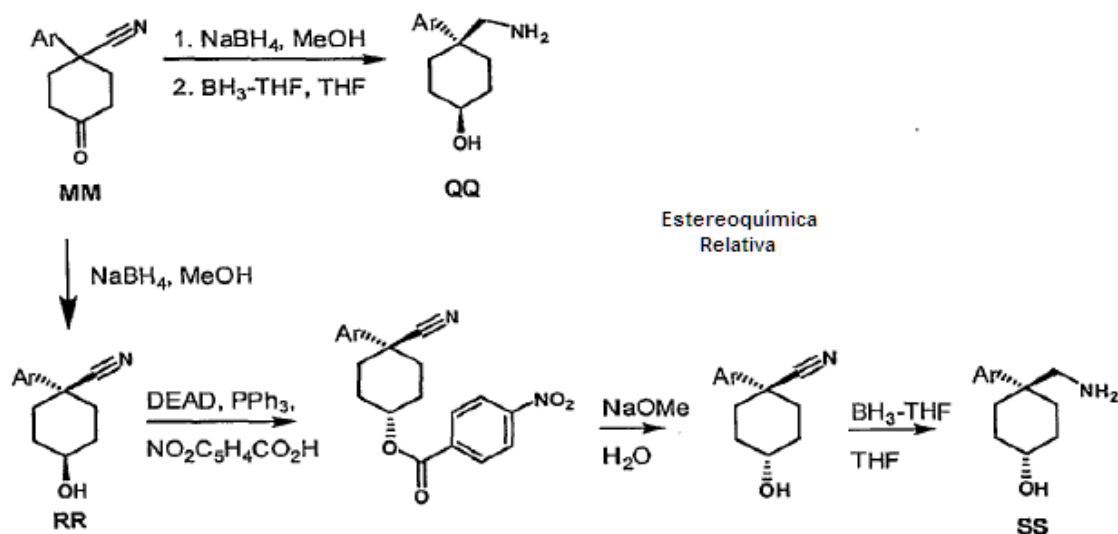
Esquema 15: Síntesis de Ejemplo de 4-OH-Cicloalquilaminas

Haciendo referencia al Esquema 15, anterior, el acetonitrilo JJ se condensa con acrilato de metilo para dar el di-éster KK, que se cicla a través de la condensación de Dieckmann para dar el ciclo hidroxí éster LL. La conversión de LL al intermediario clave MM puede, por ejemplo, ser afectada por calentamiento del compuesto en el microondas hasta aproximadamente 160°C. La adición de un nucleófilo alquilo (tal como MeLi o EtLi) da una mezcla de los hidroxinitrilos *cis* NN y *trans* NN, que se pueden separar por cromatografía de columna en sílica gel. En una realización de ejemplo, en la que Ar = 3,4-diclorofenilo y en la que el cloruro de propilmagnesio se utiliza como el nucleófilo, se obtuvo solamente el análogo *cis* NN. La reducción del grupo nitrilo (por ejemplo, borano) produjo las correspondientes aminas *cis* OO y *trans* OO. La alquilación subsecuente de las aminas como se describe aquí dan alquil aminas correspondientes, tales como metil- y dimetil aminas.

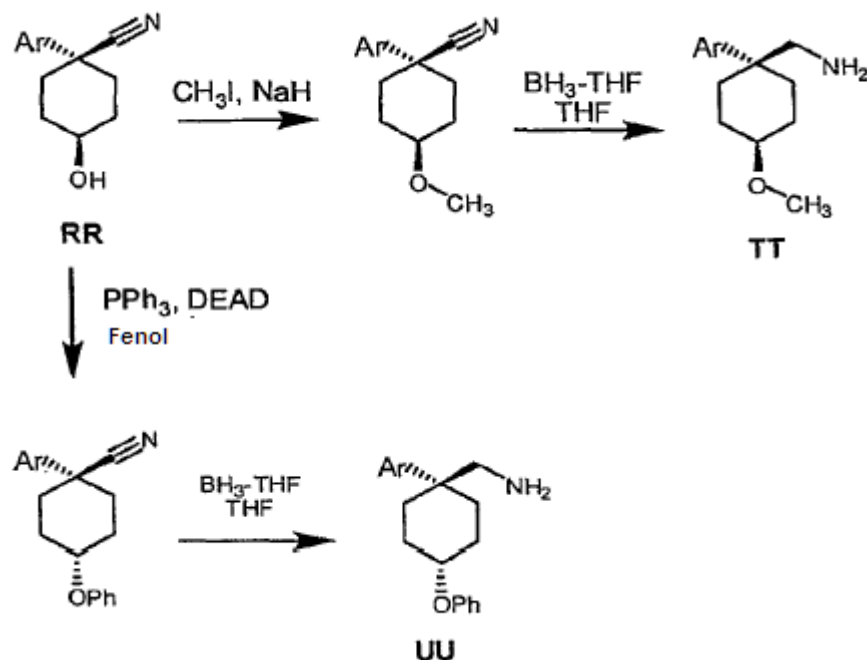
Alternativamente, el intermediario alcohol nitrilo NN se puede hacer reaccionar con un reactivo de alquil-litio (tal como Me-Li/NaBH₄) para añadir un grupo R¹ (por ejemplo, un grupo metilo) antes del procesamiento adicional, como se muestra en el Esquema 16, a continuación, para dar la amina racémica PP. Los enantiómeros de PP se pueden separar por cromatografía quiral.

Esquema 16: Síntesis de Ejemplo de cicloalquilaminas quirales 4-sustituidas

En otra realización de ejemplo, el cetonitrilo MM se convierte a ciclohexilaminas 4-hidroxi quirales como se muestra en el Esquema 17, a continuación. La reducción del grupo carbonilo (por ejemplo, NaBH₄), seguido por reducción del grupo nitrilo (por ejemplo, borano) produce la amina primaria QQ, que típicamente tiene configuración *cis*. Alternativamente, se reduce el grupo ceto del cetonitrilo MM (por ejemplo, NaBH₄) y el estereocentro que lleva el grupo hidroxilo resultante se invierte bajo condiciones de Mitsunobu para producir el hidroxinitrilo RR, que se procesa adicionalmente para la correspondiente amina primaria SS o la alquil amina respectiva como se describe aquí, más arriba.

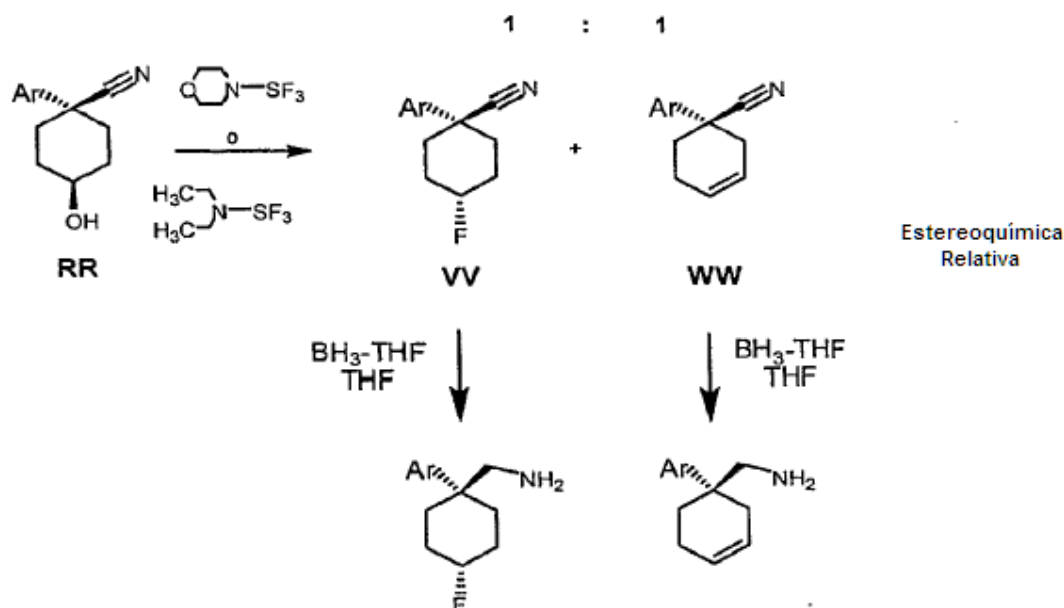
Esquema 17: Síntesis de Ejemplo de 4-OH-Cicloalquilaminas Quirales

En una realización de ejemplo, el grupo hidroxilo del intermediario hidroxinitrilo RR se reemplazado o funcionalizado antes del procesamiento adicional a la amina. Por ejemplo, la síntesis de las especies O–alquiladas u O–ariladas se lleva a cabo a través de la alquilación de la hidroxinitrilo como se muestra en el Esquema 18, a continuación. La alquilación con yoduro de metilo, seguido por reducción de borano del nitrilo provee la amina primaria TT. Un protocolo de Mitsunobu que utiliza un alcohol, tal como fenol, seguido por la reducción de borano se puede utilizar para convertir RR al análogo trans, con estereoquímica invertida en la posición 4.

Esquema 18: Síntesis de 4-Alcoxi-Ciclohexilaminas

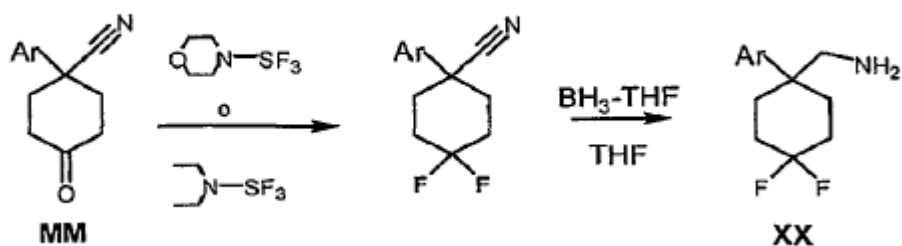
En otra realización de ejemplo, el intermediario hidroxilo nitrilo puede ser monofluorado, por ejemplo, con trifluoruro de azufre morfolino o DAST para dar la especie 4–fluoro VV, que se pueden obtener junto con el producto de eliminación WW (Esquema 19), que se pueden separar cromatográficamente. Ambos, el 4–fluoro nitrilo y el alqueno WW se pueden convertir en las correspondientes aminas primarias o especie alquil amina tal como se describe aquí, arriba. El doble enlace opcionalmente se puede utilizar para introducir un sustituyente en el anillo de cicloalquilo (por ejemplo, por hidrobromación).

Esquema 19: Síntesis de 4-Fluoro-Ciclohexilaminas y Ciclohexilaminas 3,4-Insaturadas

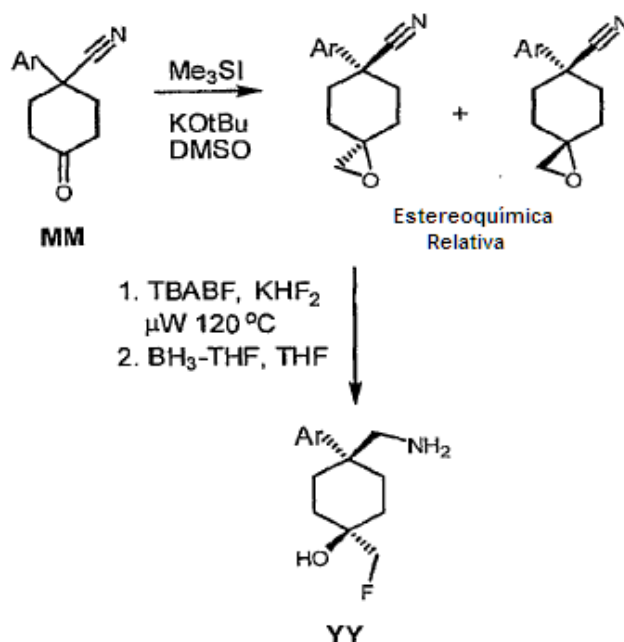


En aún otra realización de ejemplo, el cetonitrilo MM se convierte en una cicloalquilamina 4,4-disustituida. Por ejemplo, la síntesis de 4,4-difluoro amina XX podría ser afectada a través de la acción de trifluoruro de azufre morfolino o trifluoruro dietilamino (DAST), seguido por reducción del grupo nitrilo (por ejemplo, por borano) como se indica en el Esquema 19, a continuación. La amina primaria resultante se puede convertir a las alquil aminas correspondientes como se describe aquí.

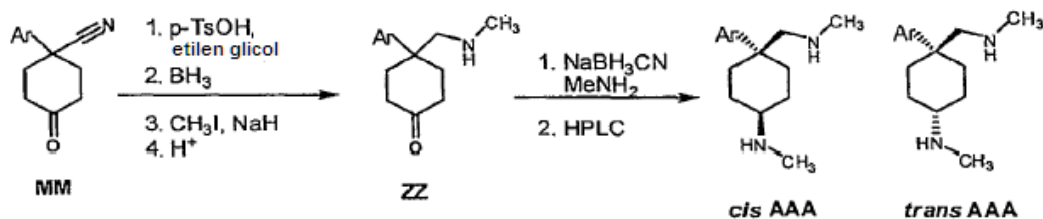
Esquema 20: Síntesis de Ejemplo de Cicloalquilaminas 4,4-Disustituidas



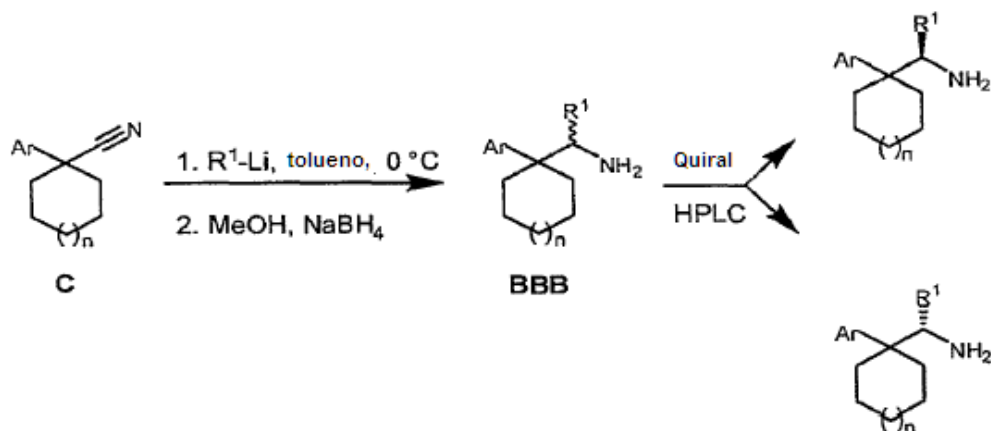
La posición 4 de las presentes cicloalquilaminas también se puede derivar a través de la formación de un epóxido intermediario, como se muestra en el Esquema 21, a continuación. Por ejemplo, la epoxidación del cetonitrilo MM usando yoduro de trimetilsulfonio/ KO^tBu provee epóxidos diastereoméricos, que pueden separarse por cromatografía de columna. El anillo epóxido se puede abrir en una reacción regioselectiva con un nucleófilo apropiado, tal como TBAF/HF para dar el derivado de hidroxilo correspondiente y la subsecuente reducción del grupo nitrilo provee la amina primaria, tal como el análogo de fluorometilo YY. La amina primaria se convierte opcionalmente a las especies de alquilamina correspondientes como se describe aquí.

Esquema: 21 Síntesis de Ejemplo de Ciclohexilaminas Fluorometil-Sustituidas

En otra realización, la invención provee cicloalquilaminas con un grupo amino adicional sustituyente en la estructura de anillo de cicloalquilo. En un ejemplo, el sustituyente de amina se encuentra en la posición 4 del anillo de cicloalquilo. Por ejemplo, el cetonitrilo MM se puede convertir en una 4-amino-ciclohexilamina utilizando las conversiones sintéticas de ejemplo descritas en el Esquema 22, a continuación. La protección del grupo ceto de MM (por ejemplo, mediante la formación de un dioxolano), la reducción del grupo nitrilo (por ejemplo, con borano), la alquilación de la amina primaria (por ejemplo, metilación con yoduro de metilo) y la desprotección de la funcionalidad de cetona provee el análogo ZZ. La aminación reductiva del grupo ceto (por ejemplo, usando metilamina y cianoborohidruro de sodio) provee una mezcla de diastereómeros, que pueden separarse por HPLC preparativa para dar los análogos correspondientes *cis* y *trans* AAA.

Esquema 22: Síntesis de Cicloalquilaminas 4-Amino a través de Aminación Reductiva**8. Introducción de R¹ y/o R²**

La invención provee además cicloalquilaminas, en las que la cadena lateral que porta amina está sustituida con sustituyentes R¹ y R². En una realización de ejemplo, R¹ es un grupo alquilo corto, tal como C1 a C4-alquilo. La introducción de un grupo R¹ puede, por ejemplo, llevarse a cabo usando el procedimiento sintético descrito en el Esquema 23, a continuación.

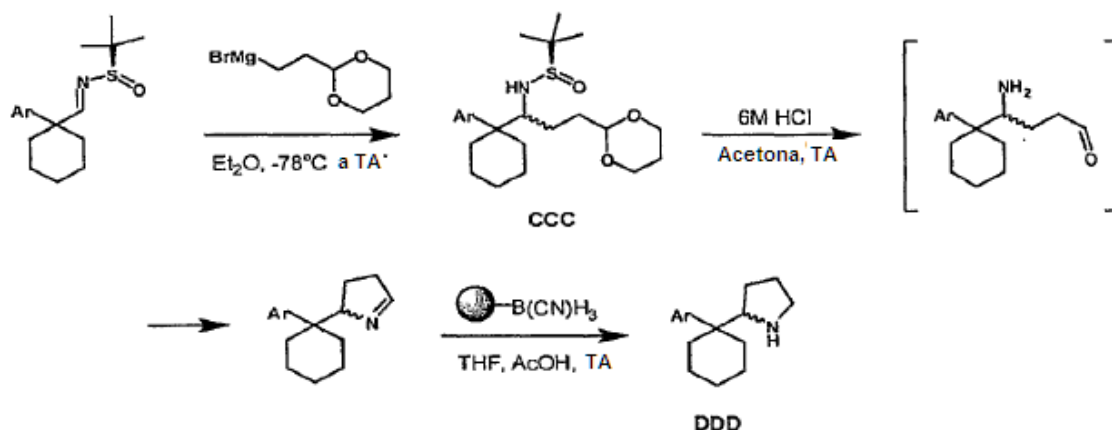
Esquema 23: Síntesis de Cicloalquilaminas Quirales que Incluyen un Grupo R¹

Por ejemplo, la adición de un reactivo de alquil-litio al aril nitrilo C, seguido por la reducción de la imina resultante provee las aminas primarias racémica BBB. Las correspondientes aminas primarias enantioméricas se pueden obtener por cromatografía HPLC quiral.

5 9. Síntesis de cicloalquilaminas, en las que R¹ y R³ se unen en un anillo

La invención provee además cicloalquilaminas, en las que el nitrógeno de la amina es parte de un anillo. En una realización de ejemplo, R¹ y R³, junto con los átomos a los que están unidos, se unen para formar un anillo de 3 a 7 miembros, tal como un anillo de pirrolidina o de piperidina sustituido o no sustituido. Un método sintético de ejemplo para la preparación de análogos de pirrolidina de acuerdo con esta realización se describe en el Esquema 24, a continuación.

10

Esquema 24: Síntesis de Cicloalquil-Pirrolidina Análogos de la Invención

Por ejemplo, la adición de un reactivo de Grignard acetal a un arilo (por ejemplo 3,4-diclorofenilo o 2-naftilo) (R)-sulfinamina conduce a la sulfinamida correspondiente CCC como mezclas de diastereómeros. La subsecuente hidrólisis (por ejemplo, HCl 6M en acetona) se puede utilizar para eliminar tanto, el auxiliar sulfinamina como la cadena lateral cetal. La aminación reductiva intramolecular (por ejemplo, usando cianoborohidruro de sodio unido a un polímero) provee la pirrolidina racémica DDD.

15

D. Composiciones farmacéuticas

En un segundo aspecto, la invención provee una composición farmacéutica que incluye un compuesto de la invención (por ejemplo, un compuesto de Fórmulas (I) a (IV)) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20

Como se describe en detalle a continuación, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser formuladas especialmente para la administración en forma sólida o líquida, incluyendo aquellas adaptadas para la administración oral, por ejemplo, tabletas, pociones (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), administración parenteral (incluyendo 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 usando dispositivos de suministro controlados.

Las formulaciones de la presente invención incluyen aquellas adecuadas para administración oral y parenteral, en particular administración intramuscular, intravenosa y subcutánea. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse 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 forma de dosificación individual variará dependiendo del huésped que está siendo tratado y del modo particular de administración. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material portador para producir una forma de dosificación individual 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 de aproximadamente 1 por ciento a 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 de ciclodextrinas, liposomas, agentes formadores de micela, por ejemplo, ácidos biliares y portadores poliméricos, por ejemplo, poliésteres y polianhídridos; y un compuesto de la presente invención. En ciertas realizaciones, una formulación antes mencionada 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 se preparan poniendo uniformemente e íntimamente en asociación un compuesto de la presente invención con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto.

Las formulaciones de la invención adecuadas para administración oral pueden estar en forma de cápsulas, cachets, sellos, píldoras, tabletas, capsuletas, comprimidos para deshacer en la boca, (usando una base saborizada, usualmente sacarosa y acacia 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 una emulsión líquida de agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia), conteniendo cada uno 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.

En las formas de dosificación sólidas de la invención para administración oral (cápsulas, tabletas, capsuletas, 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 dicálcico, y/o cualquiera de los siguientes: (1) agentes de relleno o extendedores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y/o ácido silícico; (2) aglomerantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o acacia; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes desintegrante, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; (5) solución de agentes retardantes, tales como parafina; (6) aceleradores de la 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 de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y mezclas de los mismos; y (10) agentes colorantes. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes reguladores. Las composiciones sólidas de un tipo similar también se pueden emplear como agentes de relleno en cápsulas de gelatina sin cubierta blanda o dura usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Una tableta puede fabricarse por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Las tabletas comprimidas pueden prepararse usando aglomerante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, desintegrante (por ejemplo, glicolato de almidón de sodio o carboximetilcelulosa de sodio entrecruzado), agentes con actividad de superficie o dispersantes. Las tabletas moldeadas se pueden hacer moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Las tabletas, y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, pueden ser opcionalmente marcados o preparados con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la industria del arte de la formulación farmacéutica. También pueden formularse de manera que proporcionen una liberación lenta o controlada del ingrediente activo usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proveer el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Se pueden

formular para liberación rápida, por ejemplo, secado por congelación. Se pueden esterilizar mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro de retención de bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver en agua estéril, o algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser de una composición tal que liberen el ingrediente activo solamente, o preferencialmente, en una cierta porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. El ingrediente activo también puede estar en forma microencapsulada, si es apropiado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

Formas de dosificación líquidas para la administración oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del ingrediente activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente 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, semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y aceites de sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de de sorbitano, y mezclas de los mismos.

Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, endulzantes, saborizantes, colorantes, perfumantes y agentes conservantes.

Las suspensiones, además de 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.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención adecuadas para la 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 pueden reconstituirse en soluciones inyectables estériles o dispersiones justo antes de usar, que pueden contener azúcares, alcoholes, antioxidantes, reguladores, agentes bacteriostáticos, solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor deseado o agentes de suspensión o espesantes.

Ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados que pueden ser empleados 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 puede mantenerse, 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.

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 la 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. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede ser provocada por la inclusión de agentes que retrasan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

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 mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tiene poca solubilidad en agua. La tasa de absorción del fármaco depende entonces de su tasa 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 administrada parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas de los compuestos en cuestión en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero y la naturaleza del polímero particular empleado, la tasa de liberación del fármaco puede ser controlada. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con el tejido corporal. Las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación unitaria de la presente invención en forma de tabletas de acción prolongada pueden comprender tabletas formuladas para liberar la sustancia fármaco de manera que provea la medicación durante un período de tiempo. Hay un número de tipos de tabletas que incluyen tabletas de acción retardada en la que se impide la liberación de la sustancia fármaco para un intervalo de tiempo después de la administración o hasta que existan ciertas condiciones fisiológicas. Las tabletas de

acción de repetición se pueden formar que liberen periódicamente una dosis completa de la sustancia de fármaco a los fluidos gastrointestinales. También, se pueden formar tabletas de liberación prolongada que liberen continuamente incrementos de la sustancia fármaco contenida a los fluidos gastrointestinales.

Los compuestos de la invención pueden ser también administrados por medios de liberación controlada o por dispositivos de administración que son bien conocidos por las personas de experiencia normal en la técnica. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, los descritos en las patentes U.S. 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, cada una de las cuales se incorpora aquí por referencia. Tales formas de dosificación se pueden usar para proveer liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos usando, por ejemplo, hidropropilmetil celulosa, otras matrices poliméricas, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas, o una combinación de los mismos para proveer el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Formulaciones adecuadas de liberación controlada conocidas por las personas de experiencia normal en la técnica, incluyendo las descritas aquí, se pueden seleccionar fácilmente para uso con los compuestos de esta invención. Por lo tanto, la invención abarca formas de dosificación unitaria adecuadas para la administración oral, tales como, pero no limitado a, tabletas, cápsulas, cápsulas de gel y capsuletas que están adaptados para liberación controlada.

Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada tienen un objetivo común de mejorar la terapia con fármacos sobre la conseguida por sus homólogos no controlados. Idealmente, el uso de una preparación de liberación controlada diseñada óptimamente en el tratamiento médico se caracteriza por un mínimo de sustancia fármaco que se emplea para curar o controlar la condición en una cantidad mínima de tiempo. Ventajas de las formulaciones de liberación controlada incluyen actividad extendida del fármaco, frecuencia de dosificación reducida, y el aumento de la conformidad del paciente. Además, las formulaciones de liberación controlada se pueden usar para afectar al tiempo de inicio de la acción u otras características, tales como los niveles en sangre del fármaco, y pueden así afectar a la aparición de efectos colaterales (por ejemplo, adversos).

La mayoría de formulaciones de liberación controlada están diseñadas 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 prolongado de tiempo. Con el fin de mantener este nivel constante de fármaco en el cuerpo, el fármaco debe ser liberado de la forma de dosificación a una tasa que reemplazará la cantidad de fármaco que se metaboliza y excreta del cuerpo. La liberación controlada de un ingrediente activo puede ser estimulada por diversas condiciones, incluyendo, pero no limitado a, pH, temperatura, enzimas, agua, u otras condiciones fisiológicas o compuestos.

Los compuestos de la presente invención también se pueden formular como formas de dosificación transdérmicas, tópicas, y de la mucosa, formas que incluyen, pero no se limitan a, soluciones oftálmicas, aspersiones, aerosoles, cremas, lociones, ungüentos, geles, soluciones, emulsiones, suspensiones, u otras formas conocidas para un experto en la técnica. Véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th y 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1980 & 1990); e Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 4th ed., Lea & Febiger, Philadelphia (1985). Formas de dosificación transdérmica incluyen parches "tipo depósito" o "tipo matriz", que se pueden aplicar a la piel y gastado durante un período de tiempo específico para permitir la penetración de una cantidad deseada de ingredientes activos.

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

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

El pH de una composición o forma de dosificación farmacéutica, o del tejido al que se aplica la composición o forma de dosificación farmacéutica, 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. Compuestos tales como estearatos también se pueden añadir a las composiciones farmacéuticas o formas de dosificación para alterar ventajosamente la hidrofiliidad o lipofiliidad de uno o más ingredientes activos a fin de mejorar el suministro. A este respecto, los estearatos pueden servir como vehículo lipídico para la formulación, como un agente emulsionante o surfactante, y como un agente potenciador del suministro o potenciador de la penetración. Diferentes sales, hidratos o solvatos de los ingredientes activos se pueden utilizar para ajustar adicionalmente las propiedades de la composición resultante.

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 vehículo farmacéuticamente aceptable.

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

5 Las expresiones "administración parenteral" y "administrados parenteralmente" como se usan aquí significan modos de administración diferentes de la administración enteral y tópica, usualmente por inyección, e incluye, sin limitación, inyección intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal e infusión.

10 El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto particular de la presente invención empleado, o del éster, sal o amida del mismo, la ruta de administración, el tiempo de administración, la tasa de excreción o metabolismo del compuesto particular que es empleado, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con el compuesto particular empleado, edad, sexo, peso, condición, salud general y la historia médica previa del paciente que se va a tratar, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

15 Un médico o veterinario que tenga experiencia normal en la técnica puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad efectiva de la composición farmacéutica requerida. Por 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 consiga el efecto deseado.

20 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. Tal 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 de aproximadamente 0.005 mg por kilogramo a aproximadamente 5 mg por kilogramo de peso corporal por día.

25 Los términos "tratamiento" o "tratar" pretenden abarcar la terapia, la prevención (profilaxis), la prevención de recaídas y mejora de los síntomas agudos. Nótese que "tratar" se refiere a uno o ambos de la mejora de los síntomas y la resolución de la condición subyacente. En muchas de las condiciones de la invención, la administración de un compuesto o composición de la invención puede actuar no 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

30 El paciente que recibe este tratamiento es cualquier animal que lo necesite, incluyendo primates, en particular humanos, y otros mamíferos tales como equinos, ganado, cerdos y ovejas, así como aves de corral y mascotas en general.

35 Los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar en conjunción con otros agentes farmacéuticos, por ejemplo, agentes antimicrobianos, tales como penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos y glucopéptidos. Así, la terapia conjunta incluye la administración secuencial, simultánea y separada del compuesto activo de una manera que los efectos terapéuticos del primer agente administrado no han desaparecido enteramente cuando se administra el agente subsiguiente.

IV. Métodos

40 A. Enlazamiento a transportador de monoamina

La divulgación provee un método de enlazamiento de un compuesto de la invención a un transportador de monoamina. El método incluye poner en contacto el transportador de monoamina y un compuesto de la invención.

45 La divulgación provee un método para inhibir el enlazamiento de un ligando transportador de monoamina a un transportador de monoamina (tal como transportador de serotonina, transportador de dopamina y transportador de norepinefrina). El método incluye poner en contacto el transportador de monoamina y un compuesto de la invención. El ligando transportador de monoamina puede ser una monoamina endógena, tales como serotonina, dopamina o norepinefrina. El ligando puede ser una molécula de fármaco u otra molécula pequeña conocida que tenga afinidad de enlazamiento con un transportador de monoamina. El ligando transportador de monoamino puede ser un compuesto marcado radiactivamente, conocido que se enlace al transportador de monoamina.

50 La inhibición de enlazamiento de ligando se muestra usando un ensayo de enlazamiento ex vivo, tales como los descritos aquí, a continuación en el Ejemplo 7. El compuesto de la invención puede inhibir medios de enlazamiento por entre aproximadamente 1% y aproximadamente 100%, preferiblemente por entre aproximadamente 10% y aproximadamente 100%, más preferiblemente por entre aproximadamente 20% y aproximadamente 90% en comparación con el vehículo. La inhibición de medios de enlazamiento es preferiblemente dependiente de la dosis.

B. Inhibición de la actividad del transportador de monoamina

La divulgación provee un método para modular (por ejemplo, inhibir, aumentar) la actividad de al menos un transportador de monoamina, tales como transportador de serotonina, transportador de dopamina y transportador de norepinefrina. El método incluye poner en contacto el transportador de monoamina y un compuesto de la invención. El transportador de monoamina se pone en contacto con un compuesto de la invención mediante la administración a un sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con las Fórmulas (I) a (V), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éstos. El sujeto es preferiblemente un humano. El transportador de monoamina puede ser transportador de dopamina (DAT), transportador de serotonina (SERT) o transportador de norepinefrina (NET). El compuesto de la invención puede inhibir la actividad de al menos dos transportadores de monoamina diferentes. La inhibición de la actividad del transportador de monoamina se puede medir utilizando ensayos conocidos en la técnica. Formatos de ensayo de ejemplo incluyen ensayos en vitro de captación funcionales (Ejemplo 6). El ensayo de la captación funcional puede utilizar una línea celular adecuada que expresa un transportador de monoamina deseado. El ensayo de captación funcional puede utilizar sinaptosomas aislados a partir de tejido cerebral de un organismo apropiado. Alternativamente, la inhibición de la actividad del transportador de monoamina se puede establecer usando experimentos de enlazamiento de los receptores conocidos en la técnica, por ejemplo, utilizando preparaciones de membrana apropiadas. Otro ensayo involucra el tratamiento de un sujeto de prueba (por ejemplo, una rata) con un compuesto de la invención, así como un compuesto de referencia, seguido por el aislamiento del tejido cerebral y el análisis ex vivo de la ocupación del receptor, como se describe aquí.

C. Inhibición de la captación de monoaminas

La divulgación provee un método para inhibir la captación de al menos una monoamina (por ejemplo, dopamina, serotonina, norepinefrina) por una célula. El método incluye poner en contacto la célula con un compuesto de la invención. La célula puede ser una célula del cerebro, tal como una neurona o una célula glial. En un ejemplo, la inhibición de la captación de monoaminas se produce in vivo. En un organismo, la captación neuronal (también denominada recaptación) de una monoamina tal como dopamina o serotonina se produce, por ejemplo, a partir de la hendidura sináptica. Por lo tanto, la célula neuronal podría estar en contacto con una hendidura sináptica de un mamífero. La inhibición de la captación de monoaminas se puede producir in vitro. En esos métodos la célula, puede ser una célula del cerebro, tal como una célula neuronal o un tipo de célula, que expresa un transportador de monoamina recombinante.

El compuesto puede inhibir la captación de al menos dos diferentes monoaminas. Esto puede ser, por ejemplo, mostrado mediante la realización de diversos ensayos de captación funcionales in vitro que utilizan un tipo de célula, que expresa simultáneamente múltiples diferentes transportadores de monoamina (tales como sinaptosomas aislados), o se puede mostrar mediante el uso de dos tipos de células diferentes, expresando cada una un transportador diferente de monoamina, tal como un transportador de dopamina recombinante, junto con una monoamina marcada apropiado (Ejemplo 6). La inhibición de la captación de monoaminas se demuestra cuando el inhibidor (por ejemplo, un compuesto de la invención) tiene una IC_{50} de entre aproximadamente 0.1 nM y aproximadamente 10 μ M, preferiblemente entre aproximadamente 1 nM y aproximadamente 1 μ M, más preferiblemente entre aproximadamente 1 nM y aproximadamente 500 nM, e incluso más preferiblemente entre aproximadamente 1 nM y aproximadamente 100 nM en un ensayo de captación de monoaminas funcional, tales como los descritos aquí a continuación.

D. Tratamiento de trastornos del CNS

La divulgación provee un método de tratamiento de la depresión mediante la inhibición de la actividad de al menos un transportador de monoamina. El método incluye la administración a un sujeto mamífero de un compuesto de la invención. El sujeto mamífero puede ser un humano. El compuesto de la invención puede inhibir la actividad de al menos dos transportadores de monoamina diferentes. Por ejemplo, el compuesto de la invención inhibe la actividad de al menos dos de transportador de serotonina, transportador de dopamina y transportador de norepinefrina. La inhibición de la actividad del transportador de monoamina se puede mostrar mediante ensayos de captación de monoaminas funcionales como se describe aquí más abajo (Ejemplo 6). La demostración de la actividad antidepresiva de un compuesto de la invención se puede mostrar mediante la utilización de un modelo animal apropiado de depresión, tales como la Prueba de Natación Forzada de Rata, la Prueba de Suspensión por la Cola del Ratón y análisis de actividad locomotora de la rata (Ejemplo 8). La Prueba de Natación Forzada de Rata también es adecuada para el análisis de compuestos que tienen actividades contra más de un transportador de monoamina (la actividad del transportador de monoamina mixto). Por ejemplo, un aumento en la actividad de natación es indicativo de la inhibición de la recaptación de serotonina, mientras que un aumento de la actividad de escalada es indicativo de la inhibición de la recaptación de norepinefrina. Los compuestos de la invención podrían ser activos en al menos un modelo animal, que se puede utilizar para medir las actividades similares a antidepresivas, por ejemplo aquellas que evalúan la inmovilidad. Los compuestos de la invención son activos cuando inhiben significativamente inmovilidad por entre aproximadamente 5% y aproximadamente 90%, preferiblemente entre aproximadamente 10% y aproximadamente 70% y más preferiblemente entre aproximadamente 10% y aproximadamente 50% en al menos un modelo animal, cuando en comparación con el vehículo.

La divulgación provee un método de afectar un efecto similar a antidepresivo. El método incluye administrar a un sujeto mamífero en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto o composición de la invención, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con las Fórmulas (I) a (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. Los efectos similares a antidepresivos se pueden medir usando un modelo animal de la enfermedad, tales como los descritos aquí.

La divulgación provee un método de tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central. El método incluye administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición o compuesto de la invención, por ejemplo, un compuesto de acuerdo con las Fórmulas (I) a (IV), o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. El sujeto puede ser un ser humano.

Por ejemplo, el trastorno del sistema nervioso central es un miembro seleccionado del grupo que consiste de depresión (por ejemplo, trastorno depresivo principal, trastorno bipolar, trastorno unipolar, distimia y trastorno afectivo estacional), déficits cognitivos, fibromialgia, dolor (por ejemplo, dolor neuropático), trastornos relacionados con el sueño (por ejemplo, apnea del sueño, insomnio, narcolepsia, cataplejía) incluyendo aquellos trastornos del sueño, que son producidos por las condiciones psiquiátricas, síndrome de fatiga crónica, trastorno de déficit de atención (ADD), trastorno de déficit de atención con hiperactividad (ADHD), síndrome de piernas inquietas, esquizofrenia, ansiedad (por ejemplo, trastorno de ansiedad general, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico), trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés postraumático, trastorno afectivo estacional (SAD), disforia premenstrual, síntomas vasomotores post-menopáusicos (por ejemplo, sofocos, sudores nocturnos), y enfermedad neurodegenerativa (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y esclerosis lateral amiotrófica), condiciones de manía, trastorno distímico y trastorno ciclotímico. Preferiblemente, el trastorno del SNC es la depresión, tales como el trastorno depresivo principal. Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de dos condiciones/trastornos, que son comórbidos, como déficit cognitivo y depresión.

El trastorno del sistema nervioso central incluye los trastornos cerebrales funcionales, incluyendo, sin limitación, demencia senil, demencia de tipo Alzheimer, cognición, pérdida de memoria, síndrome amnésico amnesia, epilepsia, trastornos de la conciencia, coma, disminución de atención, trastornos del habla, síndrome de Lennox, autismo, y síndrome hiperkinético.

El dolor neuropático incluye, sin limitación neuralgia post herpética (o post-herpes zóster), distrofia simpática refleja/causalgia o trauma del nervio, dolor del miembro fantasma, síndrome del túnel carpiano y la neuropatía periférica (tal como neuropatía diabética o neuropatía debida a la utilización crónica de alcohol).

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

Ejemplos

1. Procedimientos generales

En los ejemplos, a continuación, se utilizaron los siguientes procedimientos experimentales generales, a menos que se indique otra cosa: Todos los reactivos comerciales se utilizaron sin purificación adicional. Las reacciones anhidras se realizaron en material de vidrio secado en llama bajo atmósfera de N₂. Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Varian 400 MHz en deuterocloroformo o metanol-d₄ con trimetilsilano (TMS) como referencia interna. La cromatografía de columna en sílica gel se realizó usando un sistema de ISCO Combiflash con detección a 254 nm o utilizando cartuchos de sílica gel de fase normal de ISCO.

HPLC analítica

La HPLC analítica se realizó en una bomba de Hewlett Packard Series 1100 conectada a una columna Agilent Zorbax RXC18 5 µm, de 4.6 X 250 mm, con detección en un Hewlett Packard Series 1100 UV/V es el monitoreo detector a 214 y 254 nm. Tasa de flujo típico = 1 ml/min. Se utilizaron tres columnas de HPLC diferentes y diversos protocolos de elución. Por ejemplo, (1) Agilent Zorbax RX-C18 5 µm, 4,6 X 250 mm de columna de ejecución de un gradiente lineal. Solvente A = H₂O a/0.05% de TFA, Solvente B = MeCN a/0.05% de TFA. Tiempo 0 min = 5% de solvente B, tiempo de 4 min = 40% solvente de B, 8 min = 100% Solvente de B, 12 min = 5% Solvente de B, 20 min = 5% solvente de B; (2) columna Phenomenex 3µ C18 ejecución de un gradiente de 3 minutos de 5 → 100% B (acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico) y Solvente A (agua/ácido fórmico 0,1%); (3) columna Phenomenex 5 µ C18

ejecución de un gradiente de 5 minutos de 5 → 100% de B donde solvente B (acetonitrilo/0,1% de ácido fórmico) y solvente A (agua/ácido fórmico al 0,1%).

Purificación por HPLC en fase reversa

- 5 La purificación por HPLC en fase reversa se realizó en un sistema Gilson utilizando una columna Phenomenex 5 μ C18 (50 X 21.2 mm) de columna. El método de separación estándar fue: 10 minutos de gradiente de 10 → 100% B (acetonitrilo/0.1% de ácido fórmico) en solvente A (agua/ácido fórmico al 0.1%). Las muestras crudas se disolvieron típicamente en MeOH. Las fracciones se concentraron por Genovac (centrifugación a baja presión).

GC–MS

- 10 La cromatografía de gases se realizó en un sistema GC Hewlett Packard serie 6890 con una columna HP1 (30 metros, 0.15 μ de espesor de película) acoplada a un Detector Selectivo de Masas Hewlett Packard serie 5973. Se utilizó el siguiente gradiente de temperatura lineal: 100°C durante 5 minutos, luego 20°C/min a 320°C. Mantener @ 320°C durante 10 minutos.

LCMS

- 15 LCMS se realizó en un sistema Agilent serie 1100 conectado a un Micromass Platform LC. Se utilizó la siguiente columna y el gradiente: Columna: Luna C18 (2), 3 μ m de tamaño de partícula 30 x 2,0 mm dimensión de columna. Tasa de flujo = 0.5 ml/min, Solvente A = 0.1 M NH_4Ac en 95% de H_2O , 5% de MeOH, pH 6.0, solvente B = Solvente B: 0.1 M NH_4Ac en MeOH. gradiente lineal con 6 entradas: Tiempo 0 min = 100% de solvente A, 10 min = 100% de Solvente B, 12 min = 100% de solvente B, tiempo de 12 min 10 seg = 100% de solvente A, tiempo de 14 min = 100% solvente A, tiempo de 14 min 20 seg = 100% de solvente A.

- 20 Recristalización por microondas (μ W)

La sal cruda (por ejemplo, sal de HCl) se cargó en un recipiente de microondas con una barra de agitación. Se añadió el solvente de recristalización y el recipiente se calentó a la temperatura objetivo durante un tiempo dado. El recipiente se enfrió hasta 50°C en el reactor, luego se retiró y se dejó enfriar lentamente a temperatura ambiente. Las N,N-dimetil aminas, se recristalizaron típicamente en EtOAc o EtOAc: CH_3CN (2:1). N-Me o aminas primarias se recristalizaron típicamente en CH_3CN .

Formilación–Reducción 1 (Procedimiento General A)

- 30 La base libre de amina se disolvió en CH_2Cl_2 a aproximadamente 0.4 M y se agregaron ácido fórmico concentrado (1.0 eq en relación a la amina), 1-cloro-3,5-dimetoxitriazine (1.1 eq), DMAP (0.03 eq) y N-metilmorfolina (1.1 eq) en este orden. La solución se calentó en el μ W (60°C, 10 min.) y se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se controló por HPLC. Cuando se consumió el material de partida, la mezcla de reacción cruda se diluyó con CH_2Cl_2 (15 ml) y se lavó con HCl acuoso (dos veces), K_2CO_3 acuoso saturado y salmuera. El producto crudo se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. La N-formil amida cruda se disolvió en THF anhidro a aproximadamente 0.2 M y se agregó gota a gota borano-THF (por ejemplo, 1.0 M en THF, 3 eq). La solución transparente se calentó a través de μ W (150°C, 30 min, FHT), se enfrió a temperatura ambiente y se detuvo con HCl 6 M (por ejemplo, 10 ml).
- 35 La solución se lavó dos veces con Et_2O (por ejemplo, 20 ml). La fase acuosa se ajustó a pH 12 con NaOH 3 M y luego se lavó tres veces con EtOAc (por ejemplo, 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron.

Formilación–Reducción 2 (Procedimiento General B)

- 40 A anhídrido acético (1 eq con respecto a la amina) bajo nitrógeno a 0°C se agregó ácido fórmico (3 eq) gota a gota durante 3 min. Después de agitar la mezcla de reacción durante 1 h, se añadió una solución 0.1 M de la amina (1 eq) en THF gota a gota durante 5 min. La mezcla se dejó calentar lentamente, agitando a temperatura ambiente durante 3 d. Los volátiles se eliminaron en vacío y el residuo se purificó sobre sílica gel. A una solución de la formamida (1 eq) en THF (10 ml) bajo nitrógeno se añadió $\text{BH}_3 \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$ (2 M en THF, 2 eq) gota a gota durante 5 min. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadieron MeOH y HCl acuoso 2 N y la
- 45 La mezcla se lavó con dietil éter (50 ml). El pH se ajustó a 14 por adición de NaOH 2 N y la mezcla se extrajo con dietil éter (50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron, y se concentraron. La N-metil amina cruda se purificó por cualquiera de RP–HPLC de Gilson o por transformación en la sal de HCl y la recristalización en el solvente indicado.

Formación de sal de HCl

- 50 La amina cruda se disolvió en Et_2O (por ejemplo, 3 ml) y HCl (por ejemplo, 3 a 5 ml, 2.0 M en Et_2O). La solución se agitó durante 1 h y se evaporó dos veces a partir de CH_2Cl_2 (por ejemplo, 20 ml). La sal de HCl en cruda se recristalizó en el solvente indicado, se filtró y se secó en vacío.

N,N-Dimetilación de Eschweiler-Clarke (Procedimiento General C)

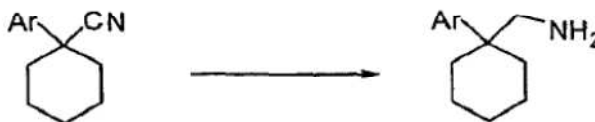
La base libre de amina (hasta 100 mg) se suspendió en formaldehído acuoso al 37% (3 ml) y se añadió ácido fórmico concentrado (3 ml). La solución amarillenta se calentó a 100°C durante 1 h y se enfrió hasta temperatura ambiente. La solución transparente se vertió en K₂CO₃ acuoso saturado (20 ml) y se lavó con EtOAc (3 X 20 ml). Los lavados orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera (1 X 10 ml), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. La amina cruda se disolvió en Et₂O (3 ml) y se añadió HCl (3–5 ml, 2.0 M en Et₂O). La solución se agitó durante 1 h y se concentró con CH₂Cl₂ (2 X 20 ml). La sal de HCl cruda se recrystalizó en el solvente indicado, se filtró y se secó en vacuo. Alternativamente, la dimetilamina se pudo purificar en el sistema de HPLC en fase reversa, si la recrystalización no tuvo éxito.

10 Metilación a través de aminación reductiva con formaldehído y NaB(CN)H₃ (Procedimiento General D)

A una solución agitada de la amina (aproximadamente 0.05 M, 1 eq), 37% de formaldehído (10 eq), y ácido acético (1 gota) en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente se añadió NaBH(OAc)₃ (4 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días. Luego se añadió solución saturada de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron, y se concentraron. La amina cruda se purificó por cualquiera de RP-HPLC de Gilson o por transformación en la sal de HCl y recrystalización.

15

Reducción de borano de la amida o nitrilo (Procedimiento General E)



A una solución del nitrilo en THF anhidro (concentración final: aproximadamente 0.1M a aproximadamente 0.2 M) se añadió gota a gota borano-THF (por ejemplo, 1.0 M en THF, 3 eq). La mezcla de reacción se calentó en el microondas (temperatura máxima: 150°C, aproximadamente 1 min a aproximadamente 40 min), se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se detuvo con HCl 6N. La solución se lavó con EtOAc. La fase acuosa se ajustó a pH 12 con NaOH 3 N y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron.

20

La amina cruda se purificó por cromatografía de columna y/o aisló como la sal de HCl después de la precipitación a partir de éter (por ejemplo, Et₂O) y HCl (por ejemplo, 2.0 M en Et₂O). La sal de HCl cruda se recrystalizó opcionalmente a partir del solvente indicado.

25

Reducción de nitrilo con LiAlH₄ (Procedimiento General E1)

A una solución 0.05 M del nitrilo (1 eq) en dietil éter se añadió LiAlH₄ (5 eq). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 min antes de que se añadiera una solución de NaOH lentamente para detener la reacción. El producto se extrajo con dietil éter. Los extractos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en MeOH y se purificó por HPLC en fase reversa.

30

Alquilación de JianguoMa (Procedimiento General F)

La base libre de amina primaria o sal de HCl se disolvió/suspendió en CH₂Cl₂ anhidro (volumen para hacer concentración de amina = 0.1 M) y se añadió diisopropilamina ordenada anhidra pura (3 eq) y yoduro de metilo (1–5 equiv. dependiendo del resultado deseado). La solución clara se agitó a ambiente durante 1–5 h y se monitorizó por HPLC. Los tiempos de reacción más largos favorecen la formación de las N,N-dimetil aminas; los tiempos de reacción más cortos favorecen la formación de las N-metil aminas. La reacción se comprobó por HPLC y se detuvo con MeOH (5 ml) cuando se alcanzó la relación deseada de N-metilo:N,N-dimetil aminas. La reacción se concentró bajo presión reducida y se cargó directamente en una *samplet* Biotage. La purificación por cromatografía de columna en sílica gel utilizó hexano/0.1% de DEA como fase no polar y acetato de etilo como la fase polar. Se empleó el siguiente gradiente: de equilibrio con hexano/0.1% de DEA, 3 volúmenes de columna (CV), 0–50% de acetato de etilo lineal durante 7 CV, mantener en acetato de etilo 50% para 5.5 CV. Las fracciones se comprobaron mediante HPLC y LCMS. Las fracciones de producto se eluyeron alrededor de fracciones 7–15. Las fracciones positivas se concentraron y se convirtieron en sales de HCl.

40

45

formaldehído

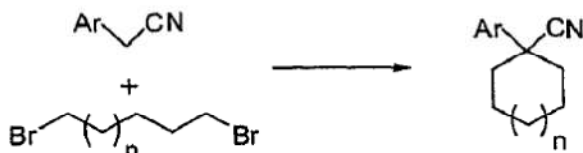
Acoplamiento de amida (Procedimiento General G)

Una solución del ácido carboxílico respectivo (aproximadamente 0.1 M, 1 eq), la amina respectiva (1–2 eq), N-metilmorfolina (1–2 eq) y PyBOP (1–2 eq) en DMF anhidra se agitó a durante la noche, a temperatura ambiente (La mezcla de reacción puede incluir opcionalmente DMAP). La mezcla de reacción se vertió en H₂O (por ejemplo, 20 ml) y se lavó tres veces con Et₂O (por ejemplo, 3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó bien sea por cromatografía de columna en sílica gel, HPLC en fase reversa o por transformación en la sal de HCl y recrystalización.

Adición de alquilo litio a nitrilo (Procedimiento General I)

A una solución de arilciclohexanocarbonitrilo (aproximadamente 0.16 M, por ejemplo, 12.8 g, 49.0 mmol) en tolueno anhidro a 0° C se añadió gota a gota una solución de metil-litio (1.6 M, 1.5 eq) durante 10 min. El baño de hielo se retiró y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min. Se agregaron en porciones metanol (65 eq) y borohidruro de sodio (6 eq). La mezcla se agitó durante 45 min y luego se detuvo cuidadosamente con HCl 6 N. La mezcla se lavó con acetato de etilo. El pH de la capa acuosa se ajustó a 14 por adición de NaOH 6 N y luego se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron para dar la amina primaria racémica cruda. La amina cruda se purificó por cualquiera de RP-HPLC de Gilson o por transformación en la sal de HCl y la recrystalización.

Síntesis de Cicloalquil nitrilo (Procedimiento General J)



A una suspensión 0.1 M de hidruro de sodio (2.5 eq) en DMSO anhidro se añadió una solución 0.4 M de acetonitrilo arilo (1 eq) en DMSO anhidro gota a gota durante 35 min. La mezcla se agitó durante 30 min y luego se añadió a una solución 0.24 M de 1,5-dibromopentano (1.5 eq) en DMSO anhidro gota a gota durante 20 min. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se vertió en agua y se extrajo con cloroformo o CH₂Cl₂. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se sometió a cromatografía sobre sílica gel para dar el arilciclohexanocarbonitrilo.

Alquilación de alcohol (Procedimiento General Y)

A una solución 0.2 M del alcohol (1 eq) en THF 0.2 M se añadió NaH (60% en aceite mineral, 1.5 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min antes de añadir haluro de alquilo (2 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h y luego se detuvo con solución saturada de NH₄Cl. El producto se extrajo con éter dietílico. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (por ejemplo, acetato de etilo / hexano) para dar el producto O-alquilado.

Adición litio-amina a lactona (Procedimiento General AA)

A una solución fría de alquilamina (5 eq) a –78 ° C se añadió n-BuLi (3 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante cinco minutos. Se añadió entonces una solución 0.3 M de la aril lactona (1 eq) en THF anhidro. La mezcla se agitó a la temperatura baja durante una hora y a temperatura ambiente durante una hora adicional. Luego, la reacción se detuvo con cloruro de amonio saturado y se extrajo con MTBE. Las capas orgánicas combinadas se evaporaron y el aceite crudo se purificó sobre sílica gel para dar la amida.

Ejemplo 1

Síntesis de cicloalquil aminas

1.1 Síntesis de cicloalquil nitrilos

Los siguientes cicloalquilcarbonitrilos de ejemplo se prepararon a partir de los respectivos aril nitrilos de acuerdo con el Procedimiento General J:

1-(bifenil-4-il)ciclohexanocarbonitrilo

HPLC R_t = 11.29 min; GC-MS, programa SCOUT 13.85 min, M⁺261.

1-(tiofen-2-il)ciclohexanocarbonitrilo

HPLC R_t = 10.24 min; GC–MS, programa SCOUT 8.42 min, M^+ 191.

1–(naftalen–1–il)ciclohexanocarbonitrilo

HPLC R_t = 10.82 min; GC–MS 12.6 min, M^+ 235.

1–(4–(trifluorometoxi)fenil)ciclohexanocarbonitrilo

5 HPLC R_t = 10.76 min; GC–MS 8.59 min, M^+ 269.

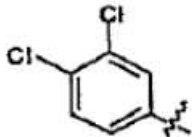
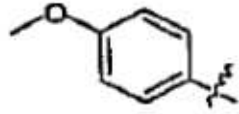
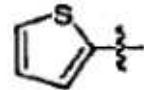
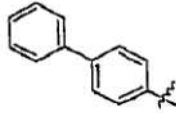
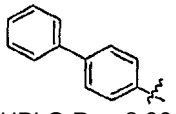
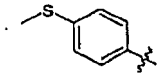
1.2. Síntesis de aminas primarias a partir de cicloalquil nitrilos

10 Las aminas primarias se resumen en la Tabla 1, a continuación, se prepararon a partir de los nitrilos correspondientes de acuerdo con los Procedimientos Generales indicados. Las mezclas enantioméricas de aminas primarias seleccionadas se separaron por cromatografía quiral utilizando los métodos cromatográficos indicados para dar el enantiómero de movimiento rápido (E1) y el enantiómero de movimiento lento (E2), respectivamente.



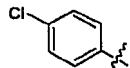
Tabla 1: Resumen de aminas primarias de ejemplo

Ar	n	R ¹	Procedimiento General
(1–(3,4–diclorofenil)ciclobutil)metanamina (1)	1	H	E
HPLC R_t = 8.16 min; ¹ H RMN (400 MHz, MeOH–d ⁴) 7.48 (d, J = 8.31 Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.14–7.10 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 2.44–2.34 (m, 2H), 2.29–2.20 (m, 2H), 2.14–2.05 (m, 1H), 1.93–1.86 (m, 1H); LC–MS 6.91min, (M^+ 1) ⁺ 230 @ 7.27 min.			
(±) 1–(1–(3,4–diclorofenil)ciclohexil)etanamina (2)	3	CH ₃	I
HPLC quiral (columna AD; 98:2:0.1 hexanos:isopropanol:dietilamina, 280 nm) para dar 2 E1 (R_t = 8 min) y 2 E2 (R_t = 10 min). HPLC R_t = 8.77 min; ¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 2.2, 8.8 Hz, 1H), 3.21 (1H, bajo pico del solvente), 2.35 (ancho d, 13.2 Hz, 1H), 2.24 (ancho d, 13.9 Hz, 1H), 1.57–1.46 (m, 5H), 1.24–1.11 (m, 3H), 1.04 (d, J = 6.6 Hz, 3H); LC–MS 8.13 min, (M^+ 1) ⁺ 272 @ 8.37 min			
(±) 1–(1–(3,4–diclorofenil)ciclohexil)–3–metilbutan–1–amina (3)	3	isobutilo	I
HPLC R_t = 9.49 min; ¹ H RMN (400 MHz, MeOH–d ⁴) 7.4–7.38 (m, 2H), 7.17–7.15 (m, 1H), 2.58–2.55 (m, 1H), 2.27–2.18 (m, 2H), 1.64–1.44 (m, 5H), 1.27–1.11 (m, 7H), 0.83 (d, J = 6.96, 3H), 0.78 (d, J = 6.96 Hz, 3H), 0.69–0.62 (m, 1H); LC–MS 9.81 min, (M^+ 1) ⁺ 314 @ 9.95 min.			
(1–(3,4–diclorofenil)cicloheptil)metanamina (4)			

		4	H	E
				
5	HPLC R_t = 8.96 min; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 7.51–7.48 (m, 2H), 7.29 (dd, J = 2.2, 8.4 Hz, 1H), 3.0 (s, 2H), 2.12–2.07 (m, 2H), 1.79–1.73 (m, 2H), 1.66–1.38 (m, 7H); LC–MS 8.61 min, $(\text{M}^+1)^+$ 272 @ 8.81min			
	(±) 1-(1-(4-metoxifenil)ciclohexil)etanamina (5)	3	CH_3	I
				
10	HPLC R_t = 8.07 min; LC–MS 5.57 min, $(\text{M}^+1)^+$ 234 @ 5.98 min.			
	(±) 1-(1-(tiofen-2-il)ciclohexil)etanamina (6)	3	CH_3	
15				
	HPLC R_t = 7.81 min; LC–MS 4.90 min, $(\text{M}^+1)^+$ 210 @ 5.78 min.			
	(±) 1-(1-(bifenil-4-il)ciclohexil)etanamina (7)	3	CH_3	I
20				
	HPLC R_t = 9.07 min; LC–MS 7.47 min, $(\text{M}^+1)^+$ 280 @ 7.94 min.			
	(1-(bifenil-4-il)ciclohexil)metanamina (8)	3	H	E
				
25	HPLC R_t = 8.96 min; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 7.64 (d, J = 8.43 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 7.70 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.06 Hz, 2H), 7.39–7.36 (m, 2H), 7.27 (t, J = 7.33 Hz, 1H), 3.01 (s, 2H), 2.26–2.24 (m, 2H), 1.64–1.52 (m, 5H), 1.39–1.38 (m, 3H); LC–MS 7.48 min, $(\text{M}^+1)^+$ 266 @ 7.86 min.			
30	(1-(tiofen-2-il)ciclohexil)metanamina (9)	3	H	E
				
35	HPLC R_t = 7.62 min; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 7.36 (dd, J = 1.1, 4.76 Hz, 1H), 7.02–6.98 (m, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.13–2.01 (m, 2H), 1.98–1.35 (m, 8H); LC–MS 4.55 min, $(\text{M}^+1)^+$ 196 @ 5.12 min.			
	(1-(4-(metiltio)fenil)ciclohexil)metanamina (10)	3	H	E
40				

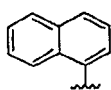
HPLC R_t = 8.30 min; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 7.33–7.26 (m, 4H), 2.96 (s, 2H), 2.42 (d, J = 1.47 Hz, 3H), 2.19–2.16 (m, 2H), 1.60–1.49 (m, 5H), 1.39–1.31 (m, 3H); LC–MS 6.07 min, $(\text{M}^+1)^+$ 236 @ 6.45 min.

5 (±) 1–(1–(4–clorofenil)ciclohexil)etanamina (11)
3 CH₃ I



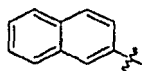
HPLC R_t = 8.38 min; LC–MS 6.13 min, $(\text{M}^+1)^+$ 238 @ 5.84 min.

10 (1–(naftalen–1–il)ciclohexil)metanamina (12)
3 H E



15 HPLC R_t = 8.49 min. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 8.39 (d, J = 8.43 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.70 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.06 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.33 Hz, 1H), 7.51–7.42 (m, 3H), 3.64 (bs, 2H), 2.56–2.51 (m, 2H), 1.98–1.94 (m, 2H), 1.62–1.50 (m, 6H); LC–MS 7.40 min, $(\text{M}^+1)^+$ 240 @ 7.62 min.

(±) 1–(1–(naftalen–2–il)ciclohexil)etanamina (13)
3 CH₃ I



20 Columna SFC w/AD y 33% MeOH/0.1% DEA, temp. de columna 25°C., flujo total 10 ml/min, 280 nm para dar el enantiómero de movimiento rápido 13 E1 (R_t = 3.8 min) y el enantiómero de movimiento lento 13 E2 (R_t = 5 min).

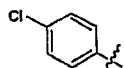
13 E1

LC–MS $(\text{M}^+1)^+$ 254 @ 8.31 min

13 E2

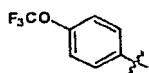
25 LC–MS $(\text{M}^+1)^+$ 254 @ 8.33 min

(±) 1–(1–(4–clorofenil)ciclohexil)–2–metilpropan–1–amina (14)
3 iso–propilo I



30 HPLC R_t = 8.89 min; LC–MS 8.67 min, $(\text{M}^+1)^+$ 266 @ 8.85 min.

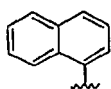
(1–(4–(trifluorometoxi)fenil)ciclohexil)metanamina (15)
3 H E



HPLC R_t = 8.63 min; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 7.50 (d, J = 9.16 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.80 Hz, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.19 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.67–1.31 (m, 8H); LC–MS 7.93 min, $(\text{M}^+1)^+$ 274 @ 8.18 min.

5 1–(1–(naftalen–1–il)ciclohexil)etanamina (16)

3 CH₃ I

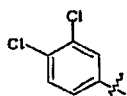


Columna SFC w/AS y 30% MeOH/0.1% DEA, 280 nm. 16 E1: HPLC R_t = 2.23 min; LC–MS 7.56 min, $(\text{M}^+1)^+$ 254 @ 7.78 min 16 E2: LC–MS 7.59 min, $(\text{M}^+1)^+$ 254 @ 7.9 min.

10

1–(1–(3,4–diclorofenil)ciclohexil)propan–1–amina (17)

3 CH₂CH₃ I



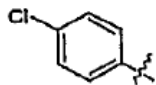
15

Columna SFC w/AS y 20% MeOH/0.1% DEA, 280 nm. 17 E1: HPLC R_t = 1.58 min; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 7.50 (d, J = 1.47 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.43 Hz, 1H), 7.29–7.27 (m, 1H), 3.01–2.97 (m, 1H), 2.44 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.98–1.92 (m, 1H), 1.79–1.25 (m, 8H), 1.09–1.03 (m, 4H); LC–MS 8.89 min, $(\text{M}^+1)^+$ 286 @ 9.01 min. 17 E2: LC–MS 8.89 min, $(\text{M}^+1)^+$ 288 @ 8.91 min.

20

(±) 1–(1–(4–clorofenil)ciclohexil)propan–1–amina (18)

3 CH₂CH₃ I

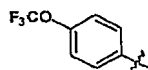


HPLC R_t = 8.68 min; LC–MS 7.91 min, $(\text{M}^+1)^+$ 252 @ 8.04 min.

25

1–(1–(4–(trifluorometoxi)fenil)ciclohexil)etanamina (19)

3 CH₃ I



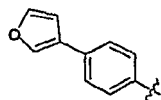
30

HPLC Quiral con columna AD y 100% MeOH/0.1% DEA, 280 nm 19 E1: HPLC R_t = 1.52 min; LC–MS (método del minuto 15) 8.18 min, $(\text{M}^+1)^+$ 288 @ 8.35 min. 19 E2: LC–MS (método del minuto 15) 8.24 min, $(\text{M}^+1)^+$ 288 @ 8.27 min.

35

1–(1–(4–(furan–3–il)fenil)ciclohexil)etanamina (20)

3 CH₃ I



Columna SFC w/AD y 35% de MeOH/10% IPA/0.1% DEA, temp. de columna 25°C, flujo total 10 ml/min, 280 nm para dar el enantiómero de movimiento rápido E1 y el enantiómero de movimiento lento E2.

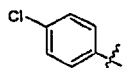
20 E1: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 7.73 (s, 1H), 7.48–7.46 (m, 3H), 7.32 (d, $J = 8.43$ Hz, 2H), 6.70 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 2.77–2.72 (m, 1H), 2.37 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.30 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.58–1.42 (m, 5H), 1.32–1.22 (m, 3H), 0.87 (d, $J = 6.60$ Hz, 3H); LC–MS 7.94 min, $(\text{M}^+1)^+270$ @ 8.06 min
20 E2: LC–MS 7.97 min, $(\text{M}^+1)^+270$ @ 8.12 min

1–(1–(4–clorofenil)ciclohexil)–3–metilbutan–1–amina (21)

3

iso–butilo

I



SFC w/columna AS y 15% IPA/0.1% DEA, temperatura de columna 25°C, flujo total 10 ml/min, 280 nm para dar el enantiómero de movimiento rápido E1 y el enantiómero de movimiento lento E2.

21 E1: HPLC $R_t = 9.26$ min; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 7.31–7.23 (m, 4H), 2.57–2.54 (m, 1H), 2.32–2.23 (m, 2H), 1.65–1.43 (m, 6H), 1.24–1.13 (m, 4H), 0.93–0.78 (m, 7H), 0.70–0.63 (m, 1H); LC–MS 9.01 min, $(\text{M}^+1)^+280$ @ 9.19 min

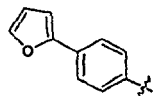
21 E2: LC–MS 9.01 min, $(\text{M}^+1)^+280$ @ 9.19 min

1–(1–(4–(furan–2–il)fenil)ciclohexil)etanamina (22)

3

 CH_3

I



SFC w/ Columna OD y 12% MeOH/0.1% DEA, temperatura de columna 40°C, flujo total 10 ml/min, 280 nm para dar el enantiómero de movimiento rápido E1 y el enantiómero de movimiento lento E2.

22 E1: HPLC $R_t = 8.76$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 1.71$ Hz, 1H), 6.45 (dd, $J = 11.7$ Hz, 6.35 Hz, 3H); LC–MS 8.09 min; Hz, 1H), , 3.42 1H), min, ^1H RMN {400 7.34 (d, Hz, 1H), 1.56–1.45 $(\text{M}^+1)^+270$ 400 MHz, CDCl_3) 7.66 (d, $J = 8.54$ Hz, 2H), 6.63 (d, $J = 3.42$ 2.83 (bs, 1H), 2.39 (d, $J = 12.7$ Hz, m, 5H), 1.26 (bs, 3H), 0.90 (d, $J = 270$ @ 8.24 min.

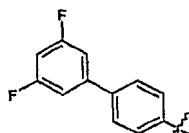
22 E2: LC–MS 8.09 min, $(\text{M}^+1)^+280$ @ 8.24 min.

(1–(3',5'–difluorobifenil–4–il)ciclohexil)metanamina (23)

3

H

E



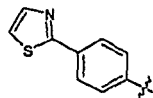
HPLC $R_t = 9.24$ min; ^1H RMN (400MHz, CD_3OD) 7.68–7.64 (m, 2H), 7.51 (dd, $J=1.95, 8.96$, 2H), 7.26–7.19 (m, 2H), 6.90–6.84 (m, 1H), 3.03 (s, 2H), 2.28–2.24 (m, 2H), 1.67–1.36 (m, 8H).

(±) 1–(1–(4–(tiazol–2–il)fenil)ciclohexil)etanamina (24)

3

 CH_3

I



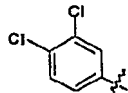
HPLC $R_t = 1.50$ min; LC–MS (método del minuto 15) 7.51 min, $(\text{M}^+1)^+287$ @ 7.72 min; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 7.95 (d, $J=8.43$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J=3.30$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=8.43$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=3.30$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J=6.23$ Hz, 1H), 2.50 (d, $J=11.36$ Hz, 1H), 2.33 (d, $J=12.10$ Hz, 1H), 1.60–1.57 (m, 2H), 1.33–1.20 (m, 6H), 0.97–0.83 (m, 3H).

(±) 1–(1–(3,4–diclorofenil)ciclohexil)pentan–1–amina (25)

3

n–butilo

I



HPLC $R_t = 1.68$ min; LC–MS (método del minuto 15) 9.92 min, $(\text{M}^+1)^+316$ @ 10.04 min; ^1H RMN (400MHz, CDCl_3) 7.47–7.42 (m, 2H), 7.26–7.23 (m, 1H), 2.95 (d, $J=9.16$ Hz, 1H), 2.38 (d, $J=12.10$ Hz, 1H), 2.23 (d, $J=12.83$ Hz, 1H),

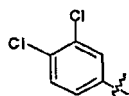
1.77–1.56 (m, 5H), 1.45 (s, 3H), 1.28–1.14 (m, 6H), 0.78 (t, J₁=13.56Hz, J₂=6.60Hz, 3H).

(±) 1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)heptan-1-amina (26)

3

n-hexilo

I

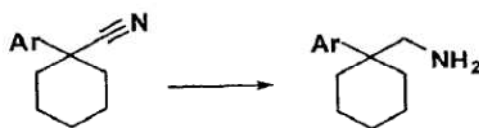


5

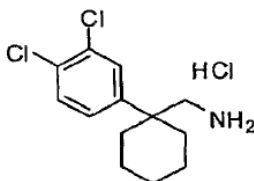
HPLC R_t=1.78 min; LC-MS (método del minuto 15) 10.73 min, (M⁺1)⁺ 344 @ 10.8 min; ¹H RMN (400MHz, CDCl₃) 7.46–7.41 (m, 2H), 7.26–7.21 (m, 1H), 2.91 (d, J=9.17Hz, 1H), 2.36 (d, J=12.46Hz, 1H), 2.23 (d, J=13.20Hz, 1H), 1.73–1.44 (m, 7H), 1.28–1.14 (m, 11H), 0.82 (t, J₁=14.30Hz, J₂=6.96Hz, 3H).

10

Los siguientes compuestos se sintetizaron a partir del respectivo ciclohexil nitrilo de acuerdo con el Procedimiento General E, y se convirtió opcionalmente en la forma de sal de HCl correspondiente:



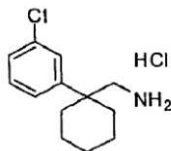
15 Clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)-metanamina (27)



20

El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(3,4-diclorofenil)-ciclohexanocarbonitrilo (920 mg, 3.62 mmol). La sal de HCl cruda se recrystalizó a partir de 1:5 CH₃CN/IPA (10 mL) para dar clorhidrato de [1-(3,4-Diclorofenil)-ciclohexil]-metilamina puro como un sólido blancuzco HPLC R_t = 8.66 min; ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) 7.55–7.51 (m, 2H), 7.35–7.31 (dd, J = 2.44, 8.55 Hz, 1H), 3.01 (s, 2H), 2.17–2.12 (m, 2H), 1.65–1.28 (m, 8H); LCMS 8.52 min, (M + 1)⁺ 258 @ 8.78 min.

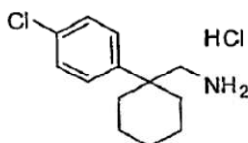
Clorhidrato de 1-(3-clorofenil)ciclohexil)metanamina (28)



25

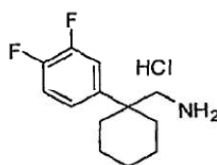
El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(3-clorofenil)-ciclohexanocarbonitrilo (320 mg, 1.46 mmol). La sal de HCl cruda se recrystalizó a partir de CH₃CN (7.5 mL) para dar clorhidrato de 1-(3-clorofenil)ciclohexil)-metanamina puro como agujas blancuzcas/hay. HPLC R_t = 8.18 min; ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d₄) 7.41–7.26 (m, 4H), 3.0 (s, 2H), 2.18–2.15 (m, 2H), 1.64–1.30 (m, 8H); LC-MS 7.72 min, (M⁺1)⁺ 224 @ 8.0 min.

30 Clorhidrato de 1-(4-clorofenil)ciclohexil)metanamina (29)



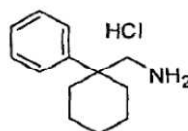
El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(4-clorofenil)-ciclohexanocarbonitrilo. La sal de HCl cruda se
 5 recristalizó a partir de CH₃CN (3 mL) para dar clorhidrato de (1-(4-clorofenil)ciclohexil)metanamina puro como
 agujas blancuzcas/hay. HPLC R_t = 8.22 min; ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d⁴) 7.38 (s, 4H), 2.97 (s, 2H), 2.19–2.14 (m,
 2H), 1.63–1.30 (m, 8H); LC-MS 7.83 min, (M⁺1)⁺224 a 8.1 min.

Clorhidrato de (1-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)metanamina (30)



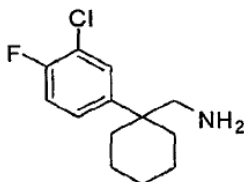
10 El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(3,4-difluorofenil)-ciclohexanocarbonitrilo. La sal de HCl cruda se
 recristalizó a partir de CH₃CN (6 mL) para dar clorhidrato de (1-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)metanamina puro (38 mg,
 17%) como agujas blancuzcas/hay HPLC R_t = 8.06 min; ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d⁴) 7.34–7.20 (m, 3H), 2.99 (m,
 2H), 2.15–2.12 (m, 2H), 1.64–1.31 (m, 8H); LC-MS 7.01 min, (M⁺1)⁺226 @ 7.16 min.

Clorhidrato de (1-fenilciclohexil)metanoamina (31)



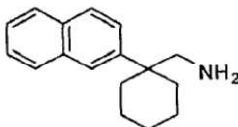
15 El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-fenilciclohexano-carbonitrilo. La sal de HCl cruda se recristalizó a
 partir de CH₃CN para dar clorhidrato de (1-fenilciclohexil)metanoamina como agujas de color blancuzco. HPLC R_t =
 7.59 min; ¹H RMN (400 MHz, MeOH-d⁴) 7.40–7.36 (m, 4H), 7.27–7.25 (m, 1H), 2.98 (s, 2H), 2.22–2.20 (m, 2H),
 1.62–1.32 (m, 8H); LC-MS 6.16 min, (M⁺1)⁺190 @ 6.36 min.

20 (1-(3-cloro-4-fluorofenil)ciclohexil)-metanamina (32)



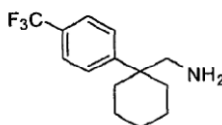
25 El compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-cloro-4-fluorofenil)ciclohexanocarbonitrilo. Una solución de del
 producto crudo en MTBE se basificó a 0°C con KOH, se extrajo con MTBE y se evaporó. El residuo se diluyó en
 DCM, se filtró a través de una columna de aminopropilo y se evaporó para dar la amina primaria (64.1mg, 25%) como
 un aceite. LCMS R_t = 7.62 min, m/z = 242 (M⁺1). ¹H RMN (CDCl₃, δ) 7.34 (dd, J = 2.4, 7.1Hz, 1H), 7.19 (ddd, J = 2.4,
 4.6, 8.7Hz, 1H), 7.11 (t, J = 8.7Hz, 1H), 2.68 (s, 2H), 2.1 (m, 2H), 1.6–1.2 (m, 8H), 0.79 (bs, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, δ,
 mult): 157.4(0), 154.9(0), 142.2(0), 129.5(0), 127.0(0), 126.9(1), 120.8(1), 120.6(1), 116.3(1), 116.1(1), 54.5(2),
 43.3(0), 33.7(2), 26.5(2), 22.0(2).

(1-(naftalen-2-il)ciclohexil)metanamina (33)



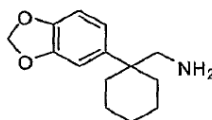
- 5 El compuesto del título se sintetizó en 37% de rendimiento a partir de 1-(naftalen-2-il)ciclohexano-carbonitrilo. HPLC R_t (5–100–8) = 8.44 min. LCMS R_t = 8.22 min, m/z = 240 (M^+ 1). 1H RMN ($CDCl_3$, δ): 7.9–7.2 (m, 7H), 2.78 (s, 2H), 2.3 (m, 2H), 1.7–1.3 (m, 8H), 0.9 (bs, 2H). ^{13}C RMN ($CDCl_3$, δ , mult): 133.4(0), 131.7(0), 128.0(1), 127.8(1), 127.3(1), 126.4(1), 125.8(1), 125.4(1), 125.2(1), 54.6(2), 43.7(0), 33.8(2), 26.7(2), 22.2(2).

(1-(4-(trifluorometil)fenil)-ciclohexil)metanamina (34)



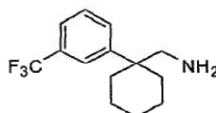
- 10 El compuesto del título se preparó a partir de 1-(4-(trifluorometil)fenil)-ciclohexanocarbonitrilo (127 mg, 0.50 mmol). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (MeOH/ CH_2Cl_2 , MeOH de 0% a 10%) para dar (1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclohexil)metanamina (62 mg, 48%) como un aceite transparente. 1H RMN ($CDCl_3$): δ 1.26–1.52 (m 4H), 1.54–1.61 (m, 2H), 1.66–1.73 (m, 2H), 2.13–2.18 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.63 (s, 2H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H). ^{13}C RMN ($CDCl_3$) δ 22.3, 26.7, 34.8, 42.9, 54.4, 125.5, 125.6, 127.9, 129.9, 149.1. ESI MS m/z 258.
- 15

(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclohexil)metanamina (35)



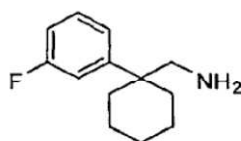
- 20 El compuesto del título se preparó a partir de 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclohexanocarbonitrilo (115 mg, 0.50 mmol). El producto crudo se purificó por cromatografía (SiO_2 , MeOH/ CH_2Cl_2 , MeOH de 0% a 10%) para dar ($\pm$) (1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclohexil)metanamina (58 mg, 50%) como un aceite transparente. 1H RMN ($CDCl_3$) 1.34–1.39 (m, 3H), 1.46–1.54 (m, 7H), 2.01–2.06 (m, 2H), 2.64 (s, 2H), 5.93 (s, 2H), 6.78 (s, 2H), 6.84 (s, 1H). ^{13}C RMN ($CDCl_3$) 22.3, 26.9, 34.3, 43.5, 54.9, 101.1, 107.9, 108.2, 120.6, 138.7, 145.6, 148.2. ESI MS m/z 234.

- 25 (1-(3-(trifluorometil)fenil)-ciclohexil)metanamina (36)



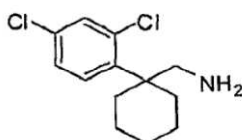
- 30 El compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-(trifluorometil)fenil)-ciclohexanocarbonitrilo (127 mg, 0.50 mmol). El producto crudo se purificó por cromatografía (SiO_2 , MeOH/ CH_2Cl_2 , MeOH de 0% a 10%) para dar ($\pm$) (1-(3-(trifluorometil)fenil)-ciclohexil)metanamina (26 mg, 20%) como un aceite transparente. 1H RMN ($CDCl_3$): 1.26–1.41 (m, 5H), 1.50–1.63 (m, 5H), 2.12–2.16 (m, 2H), 2.73 (s, 2H), 7.47–7.49 (m, 2H), 7.52–7.5 (m, 1H), 7.58 (s, 1H). ^{13}C RMN ($CDCl_3$) 22.3, 26.7, 33.8, 43.9, 54.6, 122.9, 124.1, 124.2, 129.1, 130.8, 130.9, 146.3. ESI MS m/z 257.

(1-(3-fluorofenil)ciclohexil)metanamina (37)



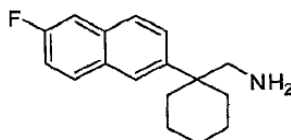
El compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluorofenil)ciclohexanocarbonitrilo (102 mg, 0.50 mmol). El producto crudo se purificó por cromatografía (SiO_2 , $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, MeOH de 0% a 10%) para dar ($\pm$) (1-(3-fluorofenil) ciclohexil)metanamina (32 mg, 31%) como un aceite transparente. ^1H RMN (CDCl_3): 1.26–1.39 (m, 5H), 1.51–1.58 (m, 5H), 2.07–2.10 (m, 2H), 2.69 (s, 2H), 6.88–6.93 (m, 1H), 7.04 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.27–7.34 (m, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3) 22.3, 26.8, 33.8, 43.9, 54.8, 112.7, 113.0, 114.5, 114.7, 123.0, 123.1, 129.9, 130.0, 162.3, 164.7. ESI MS m/z 208.

(1-(2,4-diclorofenil)ciclohexil)metanamina (38)



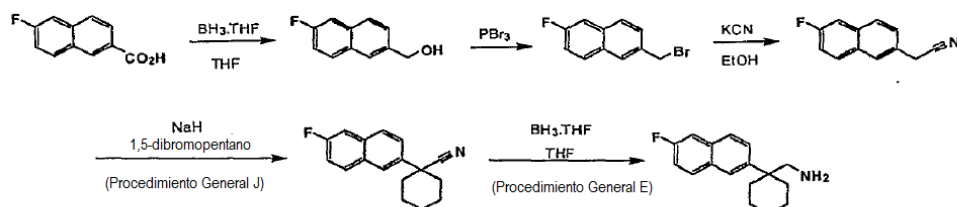
^1H RMN (400 MHz, CD_3Cl) δ 7.35 (d, $J=2.4$ Hz, 1 H), 7.32 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.19 (dd, $J=2.4, 8.4$ Hz, 1 H), 3.08 (s, 2 H), 2.25 (m, 2 H), 1.45 (m, 2 H), 1.31 (m, 2 H), 1.28–1.18 (m, 4 H); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3Cl) δ 139.91, 134.39, 133.70, 132.89, 132.23, 48.61, 45.83, 33.70, 26.77, 26.66, 22.56; ESI MS m/z 258.1.

(1-(6-fluoronaftalen-2-il)ciclohexil)metanamina (39)



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Esquema 25, más adelante.

Esquema 25



A una solución de ácido 6-fluoro-naftalen-2-carboxílico (3.0 g, 15.8 mmol) se añadió $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (31.6 mL, 31.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche antes de ser concentrada. Al residuo se añadió dietil éter (100 mL) y solución de NaOH (10 mL). La capa orgánica se separó, se secó y concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (acetato de etilo/hexano 1:7) para producir (6-fluoro-naftalen-2-il)-metanol (2.28 g, 82%).

A una solución de (6-fluoro-naftalen-2-il)-metanol (2.0 g, 11.3 mmol) en CH_2Cl_2 (30 mL) se añadió PBr_3 (1.0 M en CH_2Cl_2 , 22.6 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente antes de ser detenida mediante NH_4Cl (30 mL). La capa orgánica se separó, se secó y concentró. El residuo resultante se purificó por

cromatografía de columna en sílica gel (acetato de etilo/hexano= 1:10) para producir 2-bromometil-6-fluoro-naftaleno (2.23 g, 74%).

A una mezcla de 2-bromometil-6-fluoro-naftaleno (1.5 g, 5.9 mmol) en CH₃CN (30 mL) se añadió KCN (1.16 g, 17.8 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h antes de ser concentrada. Al residuo se añadió dietil éter (100 mL) y H₂O (15 mL). La capa orgánica se separó, se secó y concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (acetato de etilo/hexano= 1:10) para producir el (6-fluoro-naftalen-2-il)-acetoniitrilo (0.88 g, 70%).

El compuesto del título se sintetizó a partir de (6-fluoro-naftalen-2-il)-acetoniitrilo (1.0 g, 5.48 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General J para formar el intermediario nitrilo (0.98 g, 71%), que se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (acetato de etilo/hexano 1:7), seguido por el Procedimiento General E.

El producto crudo se disolvió en MeOH (4 mL) y se sometió a cromatografía de columna en fase reversa (CH₃CN/H₂O/0.1% ácido fórmico=5% a 100%) para dar el compuesto del título (0.53 g, 75%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃Cl) δ 8.29 (m, 1 H), 8.18 (m, 1 H), 7.83 (m, 1 H), 7.50 (dd, J=3.6, 6.8 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J=6.0 Hz, 8.8 Hz, 1 H), 7.06 (dd, J=8.8, 8.8 Hz, 1 H), 3.37 (s, 2 H), 2.34 (m, 2 H), 1.89 (m, 2 H), 1.58 (m, 2 H), 1.45 (m, 2 H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃Cl) δ 168.08, 159.85, 157.34, 132.96, 132.93, 128.58, 128.50, 126.04, 125.69, 125.67, 125.63, 125.47, 125.35, 125.32, 122.44, 122.37, 108.63, 108.44, 47.62, 43.53, 35.59, 26.43, 22.47, 22.31; ESI MS m/z 258.1.

(1-(4-fluoronaftalen-1-il)ciclohexil)metanamina (40)



El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 4-fluoro-naftalen-1-carboxílico (2.0 g, 10.3 mmol) de acuerdo con los procedimientos sintéticos descritos más arriba para la síntesis de 39 (Esquema 25). El producto crudo se disolvió en MeOH (4 mL) y se sometió a cromatografía de columna en fase reversa (CH₃CN/H₂O/0.1% ácido fórmico=5% a 100%) para dar 40 (0.51 g). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.48(d, J=8.4 Hz, 1 H), 8.20 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.6 (m, 3 H), 7.21 (dd, J=8.4, 8.4 Hz, 1 H), 3.67 (s, 2 H), 2.52 (m, 2 H), 2.04 (m, 2 H), 1.68 (m, 2 H), 1.50 (m, 4 H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD), δ 160.04, 157.54, 133.03, 132.99, 131.91, 160.04, 157.54, 133.03, 132.99, 131.01, 128.74, 128.64, 126.64, 125.67, 125.65, 125.51, 125.24, 125.22, 121.80, 121.73, 108.33, 108.14, 47.00, 42.50, 35.12, 26.03, 21.89; ESI MS m/z 258.2.

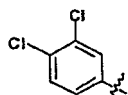
1.3. Síntesis de aminas secundarias y terciarias

Los compuestos en la Tabla 2, más adelante, se sintetizaron a partir de la amina primaria indicada de acuerdo con el Procedimiento General indicado y se convirtieron opcionalmente en la forma de sal de HCl correspondiente



Tabla 2: Resumen de aminas secundarias y terciarias de ejemplo

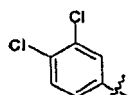
Ar	n	R ¹	R ³	R ⁴	Procedimiento General	Preparado a partir de
1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil)-N,N-dimetilmetanamina (41)	1	H	CH ₃	CH ₃	c	1



HPLC R_t = 8.42 min; ^1H RMN (400 MHz, MeOH-d^4) 7.58–7.53 (m, 2H), 7.34–7.31 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.65 (s, 6H), 2.49–2.29 (m, 4H), 2.07–1.87 (m, 2H); LC–MS 8.12 min, $(\text{M}^+1)^+$ 258 @ 8.1 min

5 1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil)-N-metilmetanamina (42)

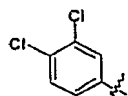
1 H H CH_3 A 1



10 HPLC R_t = 8.37 min; ^1H RMN (400 MHz, MeOH-d^4) 7.57 (d, J = 8.43 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 2.2, 8.43 Hz, 1H), 3.45 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.47–2.43 (m, 2H), 2.37–2.31 (m, 2H), 2.22–2.15 (1H), 1.98–1.92 (m, 1H); LC–MS 7.1 min, $(\text{M}^+1)^+$ 244 @ 7.28 min.

(±) 1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)-N,N-dimetiletanamina (43)

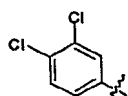
3 CH_3 CH_3 CH_3 C 2



15 HPLC R_t = 8.93 min; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 7.43 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.22–7.19 (m, 1H), 2.54 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.44–2.40 (m, 1H), 2.09–2.05 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 1.95 (s, 6H), 1.56–1.48 (m, 5H), 1.25–1.11 (m, 3H), 0.76 (d, J = 6.97 Hz, 3H); LC–MS 10.2 min, $(\text{M}^+1)^+$ 300 @ 10.26 min.

20 1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)-N-metiletanamina (44 E1)

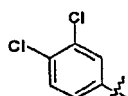
3 CH_3 CH_3 CH_3 D 2 E1



25 HPLC R_t = 9.02 min; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 7.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.64–7.62 (m, 1H), 7.45 (dd, J = 2.2, 8.43 Hz, 1H), 3.56–3.52 (m, 1H), 2.88 (s, 3H), 2.71 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.36 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.70–1.60 (m, 5H), 1.38–1.25 (m, 5H), 1.18–1.12 (m, 1H); LC–MS 9.55 min, $(\text{M}^+1)^+$ 300 @ 9.84 min.

1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)-N-metiletanamina (44 E2)

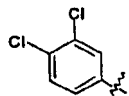
3 CH_3 CH_3 CH_3 D 2E2



30 LC–MS 9.47 min, $(\text{M}+1)^+$ @ 9.64 min.

(±) 1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)-N,3-dimetilbutan-1-amina (45)

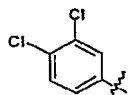
3 iso-butilo H CH₃ A 3



5 HPLC R_t = 9.57 min; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 7.59 (d, J = 2.20 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 2.20, 8.43 Hz, 1H), 3.01–2.98 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.39 (m, 1H), 2.30 (m, 1H), 1.97–1.46 (m, 7H), 1.31–1.22 (m, 3H), 1.12–1.06 (m, 2H), 0.84 (d, J = 6.60 Hz, 3H), 0.70 (d, J = 6.60 Hz, 3H); LC-MS 8.93 min, (M⁺1)⁺ 328 @ 9.18 min.

(±) 1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)-N,N,3-trimetilbutan-1-amina (46)

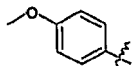
3 iso-butilo CH₃ CH₃ C 3



10 R_t = 9.72 min; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 8.05 (bs, 1H), 7.48–7.46 (m, 1H), 7.40 (d, J = 8.43 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 1.83–8.43 Hz, 1H), 2.62 (dd, J = 3.67, 9.16 Hz, 1H), 2.59–2.56 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.19–2.16 (m, 1H), 1.61–1.11 (m, 12H), 0.88–0.85 (m, 6H); LC-MS 11.32 min, (M⁺1)⁺ 342 @ 11.7 min.

(±) 1-(1-(4-metoxifenil)ciclohexil)-N-metiletanamina (47)

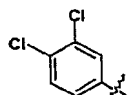
3 CH₃ H CH₃ A 5



20 HPLC R_t = 8.22 6.94 (m, 2H), 3.76 2.31–2.28 (m, 2H), 3H); LC-MS 5.57 min; ¹H RMN (s, 3H), 1.59–1.45 min, (M (400 3.09–3.04 (m, (M⁺1)⁺248 MHz, C (m, 1H), 5H), 1.29–1. @ 6.07 m D3OD) 7. 2.57 (s, 22 (m, 3 en 7.30–7.26 (m, 2H), 3H), 2.50–2.47 3H), 1.09 (d, J = 6.97–(m, 2H), 6.60 Hz,

1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)-N-metiletanamina (48 E1)

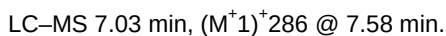
25 3 CH₃ H CH₃ A 2 E1



30 HPLC R_t = 8.94 J = 2.2, 8.43 Hz, 2.34 (d, J = 10.6 min, (M⁺1)⁺ 286 min; 1H), Hz, 1H), @ 7.46 ¹H RMN (400 3.20–3.16 (rr 1.69–1.5 min. [α]_D MHz, 1H), 2.65 (m, 5H), = –2.68 D3OD) (s, 3H), 1.35–1.12 (c=0.41, 7.61–7.58 (m, 2.51 (d, J = (m, 6H); LC-MS MeOH). 2H), 7.36 (dd, 12.5 Hz, 1H), –MS 7.08 min, (M⁺1)⁺ 286@ 7.46 min. [α]_D = –268 (c= 0.41, MeOH).

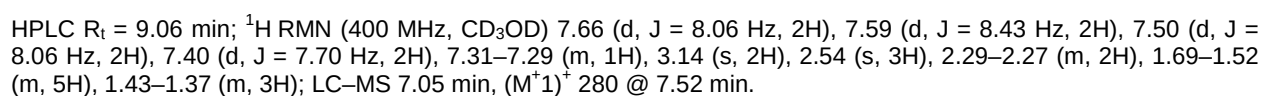
1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)-N-metiletanamina (48 E2)

3 CH₃ H CH₃ A 2E2



1-(1-(bifenil-4-il)ciclohexil)-N-metilmetanamina (49)

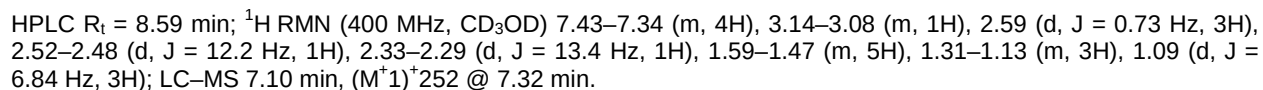
5 3 H H CH₃ A 8



10

(±) 1-(1-(4-clorofenil)ciclohexil)-N-metiletanamina (50)

3 CH₃ H CH₃ A 11



15

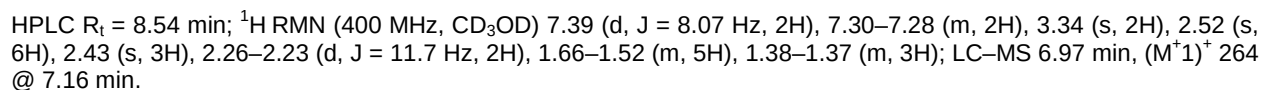
(±) N-metil-1-(1-(tiofen-2-il)ciclohexil)etanamina (51)

3 CH₃ H CH₃ A 6



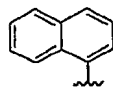
HPLC $R_t = 7.92$ min; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 7.42–7.40 (m, 1H), 7.07–7.04 (m, 1H), 7.01–6.99 (m, 1H), 3.17–3.10 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.42–2.38 (m, 1H); 2.14–2.10 (m, 1H), 1.64–1.26 (m, 8H), 1.19 (d, $J = 6.59$ Hz, 3H); LC–MS 5.80 min, $(\text{M}^+1)^+$ 224 @ 6.19 min.

N,N-dimetil-1-(1-(4-(metiltio)fenil)ciclohexil)metanamina (52)

$$3 \quad \text{H} \quad \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \quad \text{C} \quad 10$$


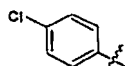
30

N,N-dimetil-1-(1-(naftalen-1-il)ciclohexil)metanamina (53)

3 H CH₃ CH₃ F 12

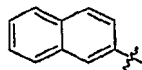
5 HPLC R_t = 8.96 min; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 8.00–7.86 (m, 4H), 7.65 (dd, J = 2.2, 8.8 Hz, 1H), 7.54–7.51 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.54 (s, 6H), 2.46–2.44 (d, J = 8.43 Hz, 2H), 1.84–1.50 (m, 9H); LC-MS 8.28 min, $(\text{M}^+1)^+$ 268 @ 8.39 min.

(±) 1-(1-(4-clorofenil)ciclohexil)-N,2-dimetilpropan-1-amina (54)

3 iso-propilo H CH₃ F 14

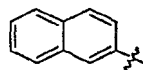
10 HPLC R_t = 9.09 min; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 7.40 (s, 4H), 2.99 (s, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.45–2.38 (m, 2H), 2.17–2.14 (m, 1H), 1.61–1.53 (m, 5H), 1.31–1.16 (m, 3H), 0.98 (d, J = 7.33 Hz, 3H), 0.65 (d, J = 6.97 Hz, 3H); LC-MS 9.26 min, $(\text{M}^+1)^+$ 280 @ 9.29 min.

15 (±) N,N-dimetil-1-(1-(naftalen-2-il)ciclohexil)etanamina (55)

3 CH₃ CH₃ CH₃ F 13

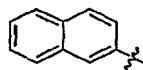
20 HPLC R_t = 9.04 min; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 7.82–7.76 (m, 4H), 7.58–7.56 (m, 1H), 7.45–7.39 (m, 2H), 2.78 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.53–2.48 (m, 1H), 2.30 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 1.94–1.18 (m, 8H), 0.76 (d, J = 6.96 Hz, 3H); LC-MS 8.04 min, $(\text{M}^+1)^+$ 282 @ 8.16 min.

N,N-dimetil-1-(1-(naftalen-2-il)ciclohexil)etanamina (56 E1)

3 CH₃ CH₃ CH₃ F 13 E1

25 HPLC R_t = 9.12 min; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 8.03 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.80 Hz, 1H), 7.96–7.93 (m, 1H), 7.90–7.88 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 1.83, 8.80 Hz, 1H), 7.56–7.51 (m, 2H), 3.59 (q, J = 6.97, 13.9 Hz, 1H), 2.95–2.92 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 2.59–2.56 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 1.76–1.19 (m, 11H); LC-MS 7.37 min, $(\text{M}^+1)^+$ 282 @ 7.60 min.

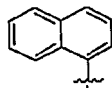
30 N,N-dimetil-1-(1-(naftalen-2-il)ciclohexil)etanamina (56 E2)

3 CH₃ CH₃ CH₃ F 13 E2

LC-MS 8.42 min, (M⁺1)⁺282 @ 8.57 min.

N-metil-1-(1-(naftalen-1-il)ciclohexil)metanamina (57)

3 H H CH₃ A 12

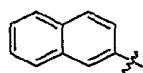


5

HPLC R_t = 8.65 min; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 8.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.47 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.43 Hz, 1H), 7.67–7.50 (m, 3H), 3.80 (bs, 2H), 2.63–2.58 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.05–2.01 (bs, 2H), 1.69 (bs, 2H), 1.55 (bs, 3H); LC-MS 7.36 min, (M⁺1)⁺254 @ 7.50 min.

10 N-metil-1-(1-(naftalen-2-il)ciclohexil)etanamina (58 E1)

3 C H₃ H CH₃ A 13 E1

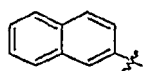


15

HPLC R_t = 8.93 min; ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 7.98–7.87 (m, 4H), 7.60–7.57 (m, 1H), 7.55–7.50 (m, 2H), 3.30 (1H, oculo), 2.76–2.72 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.59–2.55 (m, 1H), 1.69–1.60 (m, 6H), 1.41–1.30 (m, 3H), 1.21 (d, J = 6.96 Hz, 3H); LC-MS 7.92 min, (M⁺1)⁺268 @ 8.06 min.

N-metil-1-(1-(naftalen-2-il)ciclohexil)etanamina (58 E2)

3 CH₃ H CH₃ A 13 E2

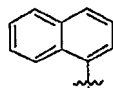


20

LC-MS 7.88 min, (M⁺1)⁺268 @ 8.00 min.

N-metil-1-(1-(naftalen-1-il)ciclohexil)etanamina (59 E1)

3 CH₃ H CH₃ A 16 E1

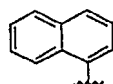


25

HPLC R_t=1.56 min; LC-MS (método del minuto 5) 2.75 min, (M⁺1)⁺ 268 @ 2.84 min.; ¹H RMN (300 MHz, CD₃OD) 8.43 (s, 1H), 8.33 (d, J=8.80Hz, 1H), 7.85 (t, 1H), 7.78 (d, J=8.07Hz, 1H), 7.56 (d, J=7.70Hz, 1H), 7.45–7.38 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 2.52 (bs, 5H), 1.82–1.78 (m, 2H), 1.75–1.48 (m, 4H), 1.32–1.06 (m, 5H).

30 N-metil-1-(1-(naftalen-1-il)ciclohexil)etanamina (59 E2)

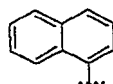
3 CH₃ H CH₃ A 16 E2



LC-MS (método del minuto 15) 7.19 min, (M⁺1)⁺ 268 @ 7.52 min.

N,N-dimetil-1-(1-(naftalen-1-il)ciclohexil)etanamina (60 E1)

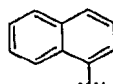
5 3 CH₃ CH₃ CH₃ F 16 E1



HPLC R_t =1.85min; LC-MS (método del minuto 5) 2.63 min, $(M^+1)^+$ 282 @ 2.74 min.

N,N-dimetil-1-(1-(naftalen-1-il)ciclohexil)etanamina (60 E2)

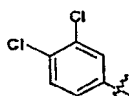
10 3 CH₃ CH₃ CH₃ F 16 E2



LC-MS (método del minuto 15) 8.08 min, $(M+1)^+$ 282 @ 8.14 min.

1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)-N,N-dimetilpropan-1-amina (61 E1)

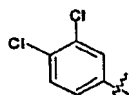
15	3	etilo	CH ₃	CH ₃	F	17
----	---	-------	-----------------	-----------------	---	----



HPLC R_t =1.61min; LC-MS (método del minuto 15) 11.91 min, $(M^+)^+$ 316 @ 12.08 min; 1H RMN (300mHz, CD_3OD) 8.40 (s, 1H), 7.43–7.37 (m, 2H), 7.26–7.22 (m, 1H), 2.62 (d, J =12.46, 1H), 2.46–2.42 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.17 (d, J =2.57, 1H), 1.63–1.46 (m, 6H), 1.31–1.18 (m, 3H), 1.13–1.04 (m, 1H), 0.89 (t, 3H).

1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)-N,N-dimetilpropan-1-amina (61 E2)

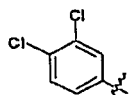
3 etilo CH_3 CH_3 F 17 E2



LC-MS (método del minuto 15) 11.90 min, (M⁺1)⁺ 316 @ 12.04 min.

1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)-N-metilpropan-1-amina (62 E1)

3 etilo H CH₃ A 17 E1

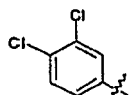


HPLC R_t =1.61min; LC-MS (método del minuto 15) 9.09 min, $(M^+1)^+$ 302 @ 9.21 min; 1H RMN (400mHz, $CDCl_3$) 7.47–7.42 (m, 2H), 7.25 (d, J =7.70Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.42–2.40 (m, 1H), 2.33 (d, J =13.20, 1H), 2.20 (d, J =12.83, 1H), 1.76 (t, J =11.73, 1H), 1.68–1.57 (m, 5H), 1.36–1.14 (m, 4H), 0.89 (t, J =7.33Hz, 4H).

5

1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)-N-metilpropan-1-amina (62 E2)

3 etilo H CH_3 A 17 E2

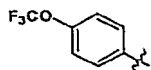


LC-MS (método del minuto 15) 9.31 min, $(M^+1)^+$ 302 @ 9.36 min.

10

N,N-dimetil-1-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclohexil)etanamina (63 E1)

3 CH_3 CH_3 CH_3 F 19 E1

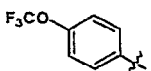


15

HPLC R_t =1.58min; LC-MS (método del minuto 15) 9.68 min, $(M^+1)^+$ 316 @ 9.90 min. 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 7.64 (d, J =8.80Hz, 2H), 7.39 (d, J =8.43Hz, 2H), 4.85 (s, 3H), 3.59–3.53 (m, 1H), 3.34–3.30 (m, 3H), 2.78 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.40 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 1.73–1.59 (m, 5H), 1.40–1.34 (m, 2H), 1.27–1.25 (m, 3H), 1.16–1.15 (m, 1H).

N,N-dimetil-1-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclohexil)etanamina (63 E2)

3 CH_3 CH_3 CH_3 F 19 E2

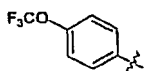


20

LC-MS (método del minuto 15) 9.69 min, $(M^+1)^+$ 316 @ 9.88 min.

N-metil-1-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclohexil)etanamina (64 E1)

3 CH_3 H CH_3 A 19 E1

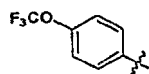


25

HPLC R_t =1.52min; LC-MS (método del minuto 15) 7.82 min, $(M^+1)^+$ 302 @ 7.94 min.; 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 7.54 (d, J =8.80Hz, 2H), 7.37 (d, J =8.43Hz, 2H), 3.19–3.14 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.57 (d, J =11.73Hz, 1H), 2.39 (d, J =12.83Hz, 1H), 1.69–1.57 (m, 5H), 1.37–1.22 (m, 3H), 1.14–1.13 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

30

N-metil-1-(1-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclohexil)etanamina (64 E2)

3 CH₃ H CH₃ A 19 E2

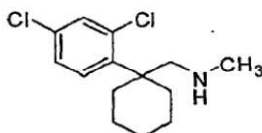
LC-MS (método del minuto 15) 7.91 min, (M⁺1)⁺ 302 @ 8.20 min.

5

Los siguientes compuestos se sintetizaron a partir de la correspondiente amina primaria de acuerdo con el Procedimiento General F. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel para dar los respectivos productos mono- y dimetilados

1-(1-(2,4-diclorofenil)ciclohexil)-N-metilmetanamina (65)

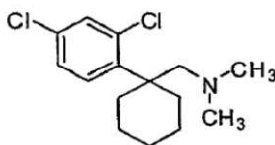
10



El compuesto del título se sintetizó a partir de 38. ¹H RMN (400 MHz, CD₃Cl) δ 7.35 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.34 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.00 (s, 2 H), 2.31 (s, 3 H), 2.31–2.28 (m, 2 H), 1.83 (m, 2 H), 1.56 (m, 2 H), 1.48–1.29 (m, 4 H); ¹³C RMN (400 MHz, CD₃Cl) δ 140.61, 134.31, 132.63, 132.53, 132.08, 126.99, 58.24, 44.40, 37.68, 34.44, 26.67, 22.58; ESI MS m/z 272.07.

15

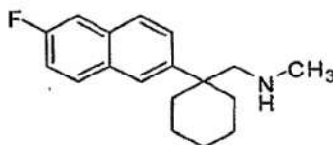
1-(1-(2,4-diclorofenil)ciclohexil)-N,N-dimetilmetanamina (66)



El compuesto del título se sintetizó a partir de 38. ¹H RMN (400 MHz, CD₃Cl) δ 7.42 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1 H), 3.04 (s, 2 H), 2.40 (m, 2 H), 2.18 (s, 6 H), 1.80 (m, 2 H), 1.54 (m, 2 H), 1.48–1.32 (m, 4H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃Cl) δ 139.8, 134.27, 133.03, 132.99, 132.07, 127.29, 65.40, 47.26, 44.12, 34.37, 26.37, 22.34; ESI MS m/z 286.1.

20

1-(1-(6-fluoronaftalen-2-il)ciclohexil)-N-metilmetanamina (67)

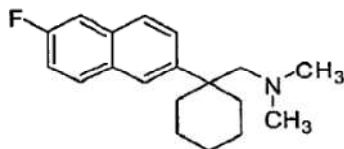


25

El compuesto del título se sintetizó a partir de 39. ¹H RMN (400 MHz, CD₃Cl) δ 8.55 (m, 1 H), 8.19 (m, 1 H), 7.56–7.40 (m, 2 H), 7.30 (m, 1 H), 3.22 (s, 2 H), 2.32 (m, 1H), 2.25 (s, 3 H), 2.26 (m, 1 H), 1.62 (m, 1 H), 1.54–1.35 (m, 5 H); ¹³C RMN (400 MHz, CD₃Cl) 167.08, 159.65, 156.34, 132.86, 132.83, 127.56, 127.49, 126.06, 125.92, 125.85, 125.83, 125.72, 125.32, 125.29, 122.11, 122.03, 108.64, 108.45, 60.17, 44.42, 37.61, 36.73, 35.90, 26.89, 26.82, 22.68, 22.73; ESI MS m/z 272.1.

30

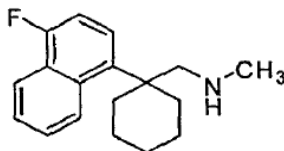
1-(1-(6-fluoronaftalen-2-il)ciclohexil)-N,N-dimetilmetanamina (68)



5 El compuesto del título se sintetizó a partir de 39. ^1H RMN (400 MHz, CD_3Cl) δ 8.47 (m, 1 H), 8.17 (m, 1 H), 7.50–7.44 (m, 2 H), 7.08 (dd, $J=10.0$, 8.4 Hz, 1 H), 2.95 (m, 2 H), 2.39 (m, 2 H), 2.14 (m, 2 H), 1.97 (s, 6 H), 1.59 (m, 2 H), 1.44 (m, 2 H); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3Cl) 167.07, 158.95, 158.31, 133.87, 132.73, 127.32, 127.23, 126.74, 126.72, 125.32, 125.00, 124.99, 121.96, 121.90, 108.61, 108.41, 68.39, 48.40, 45.03, 37.61, 36.62, 26.91, 22.74; ESI MS m/z 286.3.

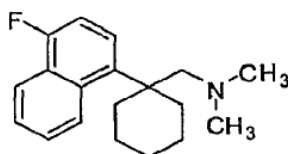
1-(1-(4-fluoronaftalen-1-il)ciclohexil)-N-metilmetanamina (69)

10



15 El compuesto del título se sintetizó a partir de 40. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.5 (m, 1 H) 8.19 (m, 1 H), 7.5 (m, 3H), 7.10 (dd, $J=8.4$, 9.0 Hz, 1 H), 3.22 (s, 2 H), 2.31 (m, 2 H), 2.25 (s, 3 H), 2.04 (m, 2 H), 1.61 (m, 2 H), 1.44 (m, 4 H); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD) δ 159.26, 156.78, 136.59, 133.32, 133.29, 159.26, 156.78, 136.59, 133.32, 133.29, 127.56, 127.48, 125.85, 125.85, 125.31, 125.29, 122.11, 122.03, 108.64, 108.46, 60.13, 44.41, 37.59, 36.72, 29.94, 26.89, 26.82, 22.72; ESI MS m/z 272.2.

1-(1-(4-fluoronaftalen-1-il)ciclohexil)-N,N-dimetilmetanamina (70)

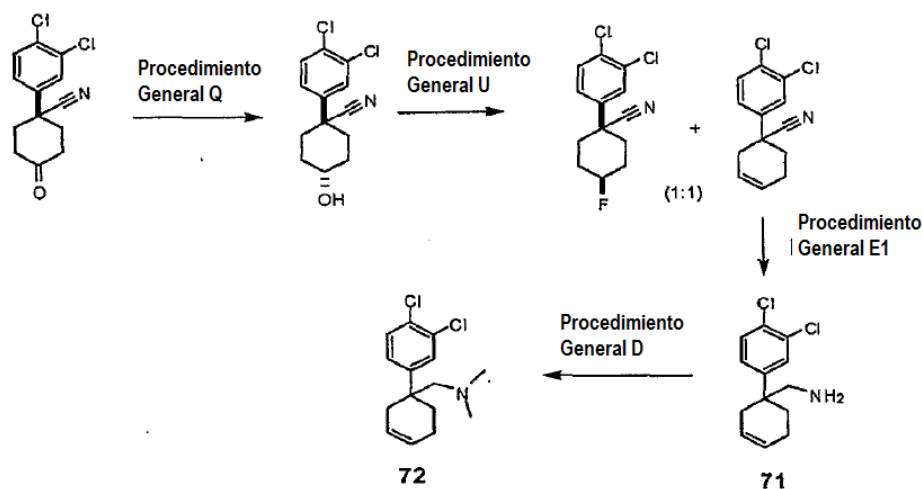


20 El compuesto del título se sintetizó a partir de 40. ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 8.44 (m, 1 H), 8.18 (m, 1 H), 7.50 (m, 3 H), 7.09 (dd, $J=8.8$, 8.8 Hz, 1 H), 2.95 (s, 2 H), 2.38 (m, 2 H), 2.20 (m, 2 H), 1.96 (s, 6 H), 1.60 (m, 4 H), 1.44 (m, 2 H); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD) δ 159.06, 156.57, 133.53, 127.22, 126.76, 126.73, 125.32, 125.00, 124.99, 121.96, 121.89, 108.00, 108.43, 68.40, 48.42, 45.03, 36.63, 29.94, 26.92, 22.74; ESI MS m/z 286.2.

1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohex-3-enil)-N,N-dimetilmetanamina (72)

25 El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Esquema 26, más adelante.

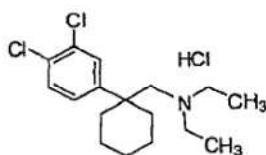
Esquema 26



(a) La amina primaria 71 se sintetizó a partir de 1-(3,4-diclorofenil)-4-oxociclohexanocarbonitrilo de acuerdo con los Procedimientos Generales Q, U, y E1. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 7.45 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.39(s, 1 H), 7.17 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 5.75 (m, 1 H), 5.64 (m, 1 H), 3.16 (d, $J=12.8$ Hz, 1 H), 3.03 (d, $J=12.8$ Hz, 1 H), 2.5 (d, $J=16.8$ Hz, 1 H), 2.23 (d, $J=16.8$ Hz, 1 H), 2.06 (m, 1 H), 1.95 (m, 1 H), 1.84 (m, 1 H), 1.74 (m, 1 H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 140.55, 133.33, 131.96, 131.33, 129.30, 127.53, 126.59, 123.44, 50.25, 39.35, 32.24, 30.58, 22.03; ESI MS m/z 256.1.

El compuesto del título se sintetizó a partir de 71 de acuerdo con el Procedimiento General D. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 8.35 (ancho, 1 H), 7.41(s, 1 H), 7.40 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.20 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 5.75 (m, 1 H), 5.62 (m, 1 H), 3.02 (s, 2 H), 2.64 (d, $J=15.6$ Hz, 1 H), 2.45 (d, $J=18.8$ Hz, 1 H), 2.36 (s, 6 H), 1.98 (m, 1 H), 1.88 (m, 2 H), 1.58 (m, 1 H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ 144.16, 138.66, 132.99, 131.14, 130.70, 129.04, 127.36, 126.53, 124.13, 69.27, 47.54, 46.45, 40.38, 33.04, 32.93, 21.99; ESI MS m/z 284.0.

N-((1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)metil)-N-etiletanamina (clorhidrato) (73)



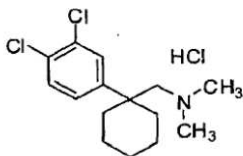
(a) Síntesis de 1-(3,4-diclorofenil)-N,N-dietilciclohexano-carboxamida

La amida se sintetizó a partir de ácido 1-(3,4-diclorofenil)-ciclohexanocarboxílico (232 mg, 0.85 mmol) y dietil amina usando el Procedimiento General G y se aisló con un rendimiento del 13% como un sólido de color blanco. HPLC R_t = 12.0 min; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 7.38–7.26 (m, 2H), 7.08 (dd, $J = 2.2, 8.4$ Hz, 1H), 3.29 (bs, 2H), 2.84 (bs, 2H), 2.26 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 1.73–1.54 (m, 7H), 1.29–1.24 (m, 2H), 1.08 (bs, 3H), 0.82 (bs, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) 172.9, 147.2, 133.0, 130.8, 130.4, 127.5, 125.2, 51.2, 42.0, 40.9, 37.3, 26.0, 23.7, 13.4, 12.4; GC-MS (SCOUT) 13.2 min, M^+ 327.

(b) Síntesis de N-((1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)metil)-N-etiletanamina (clorhidrato)

El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(3,4-diclorofenil)-N,N-dietilciclohexanocarboxamida (19 mg, 0.058 mmol) usando el Procedimiento General E seguido por formación de sal de HCl. La sal de HCl cruda se recrystalizó a partir de EtOAc (1.5 mL) para dar clorhidrato de [1-(3,4-Dicloro-fenil)-ciclohexilmetil]-dietil-amina puro como un sólido blancuzco HPLC R_t = 9.07 min; ^1H RMN ($\text{MeOH}-d^4$) 7.65 (d, $J = 2.20$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.55$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 2.2, 8.55$ Hz, 1H), 3.24 (s, 2H), 2.90–2.83 (m, 4H), 2.30–2.25 (m, 2H), 1.68–1.53 (m, 5H), 1.35–1.24 (m, 3H), 1.10 (a, 6H); LCMS 10.8 min, $(M + 1)^+$ 314 @ 11.0 min.

1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)-N,N-dimetilmetanamina (clorhidrato) (74)



(a) Síntesis de 1-(3,4-diclorofenil)-N,N-dimetilciclohexano carboxamida

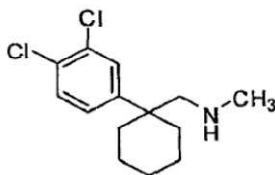
- 5 La amida se sintetizó a partir de ácido 1-(3,4-diclorofenil)-ciclohexanocarboxílico (182 mg, 0.67 mmol) y dimetil amina usando el Procedimiento General G y se aisló con un rendimiento del 36% como un sólido de color blanco. HPLC R_t = 11.27 min; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 7.36–7.34 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 2.2, 8.4 Hz, 1H), 2.71 (bs, 6H), 2.29 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.68–1.53 (m, 7H), 1.25–1.21 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) 173.9, 146.9, 133.0, 130.9, 130.4, 127.4, 125.2, 51.0, 38.1, 36.7, 25.9, 23.6; GC-MS (SCOUT) 12.8 min, M^+ 299.

10 (b) Síntesis de 1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)-N,N-dimetilmetanamina (clorhidrato)

El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(3,4-diclorofenil)-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida (71 mg, 0.24 mmol) usando el Procedimiento General E seguido por formación de sal de HCl. La sal de HCl cruda se recrystalizó a partir de CH_3CN (3 mL) para producir el producto como un sólido blancuzco HPLC R_t = 8.70 min; ^1H RMN (400 MHz, $\text{MeOH}-d^4$) 7.72 (d, J = 2.44 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.55 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 2.44, 8.55 Hz, 1H), 3.47 (bs, 2H), 3.32 (s, 6H), 2.28–2.24 (bs, 2H), 1.81–1.39 (m, 8H); LCMS 9.79 min, $(M + 1)^+$ 286 @ 10.0 min.

15

Síntesis de 1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)-N-metilmetanamina (clorhidrato) (75)



(a) Síntesis de 1-(3,4-diclorofenil)-N-metilciclohexano-carboxamida

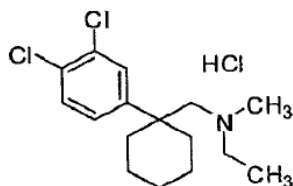
- 20 La amida se sintetizó a partir de ácido 1-(3,4-diclorofenil)-ciclohexanocarboxílico (218 mg, 0.80 mmol) y metil amina usando el Procedimiento General G y se aisló con rendimiento del 35% como un sólido de color blanco. HPLC R_t = 10.3 min; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 7.47 (d, J = 2.20 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.55 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 2.44, 8.55 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 4.88 Hz, 3H), 2.29–2.21 (m, 2H), 1.93–1.85 (m, 2H), 1.61–1.38 (m, 6H); GC-MS (SCOUT) 12.87 min, M^+ 285.

25 (b) Síntesis de 1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)-N-metilmetanamina (clorhidrato)

El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(3,4-diclorofenil)-N-metilciclohexanocarboxamida (80 mg, 0.28 mmol) usando el Procedimiento General E seguido por formación de sal de HCl. La sal de HCl cruda se recrystalizó a partir de CH_3CN (3 mL) para dar clorhidrato de 1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)-N-metilmetanamina como un sólido blancuzco HPLC R_t = 8.67 min; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 7.57–7.54 (m, 2H), 7.34 (dd, J = 2.2, 8.43 Hz, 1H), 3.12 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.16–2.13 (m, 2H), 1.68–1.50 (m, 5H), 1.41–1.30 (m, 3H); LCMS 8.26 min, $(M + 1)^+$ 272 @ 8.50 min.

30

N-((1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)metil)-N-metiletanamina (clorhidrato) (76)



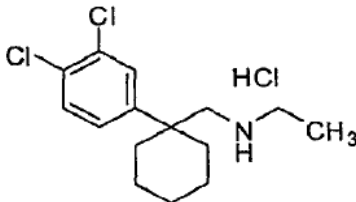
(a) 1-(3,4-diclorofenil)-N-etil-N-metil-ciclohexano-carboxamida

La amida se sintetizó a partir de ácido 1-(3,4-diclorofenil)-ciclohexanocarboxílico (390 mg, 1.43 mmol) y etilmetilamina usando el Procedimiento General G y se aisló con un rendimiento del 30% como un sólido de color blanco. HPLC R_t = 11.66 min; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 7.40–7.30 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 2.2, 8.4 Hz, 1H), 3.31 (bs, 2H), 2.59 (bs, 3H), 2.30 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.76–1.55 (m, 7H), 1.32–1.25 (m, 2H), 1.00 (bs, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) 147.0, 132.9, 130.8, 130.3, 127.5, 125.2, 51.0, 44.5, 36.8, 25.9, 23.5; GC-MS (SCOUT) 13.01 min, M^+ 313.

(b) N-((1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)metil)-N-metiletanamina

El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(3,4-diclorofenil)-N-etil-N-metilciclohexanocarboxamida (130 mg, 0.414 mmol) usando el Procedimiento General E seguido por formación de sal de HCl. La sal de HCl cruda se recrystalizó a partir de CH_3CN (3 mL) para dar N-((1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)metil)-N-metiletanamina pura como cristales blancos. HPLC R_t = 9.00 min; ^1H RMN (400 MHz, $\text{MeOH}-d^4$) 7.65 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.43 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 2.2, 8.43 Hz, 1H), 3.43–3.40 (m, 1H), 2.96–2.94 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.24 (m, 2H), 1.66–1.53 (m, 5H), 1.41–1.31 (m, 3H), 1.14 (t, 3H); LC-MS 10.07 min, $(M^+1)^+$ 300 @ 10.3 min.

Clorhidrato de N-((1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)-metil)etanamina (77)



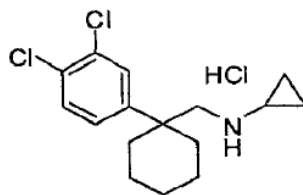
(a) 1-(3,4-diclorofenil)-N-etilciclohexano-carboxamida

La amida se sintetizó a partir de ácido 1-(3,4-diclorofenil)-ciclohexanocarboxílico (280 mg, 1.03 mmol) y etilamina usando el Procedimiento General G y se aisló con un rendimiento del 28% como un sólido de color blanco. HPLC R_t = 10.61 min; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 7.44 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.43 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 2.2, 8.4 Hz, 1H), 5.4 (bs, 1H), 3.21–3.14 (m, 2H), 2.25–2.20 (m, 2H), 1.86–1.79 (m, 2H), 1.58–1.52 (m, 5H), 1.35–1.32 (m, 1H), 1.00 (a, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) 174.3, 144.8, 132.8, 130.9, 130.7, 128.7, 126.2, 50.5, 34.8, 34.7, 25.7, 23.0, 14.8; GC-MS (SCOUT) 12.9 min, M^+ 299.

(b) N-((1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)-metil)etanamina (clorhidrato)

El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(3,4-diclorofenil)-N-etilciclohexanocarboxamida (86 mg, 0.286 mmol) usando el Procedimiento General E seguido por formación de sal de HCl. La sal de HCl cruda se recrystalizó a partir de CH_3CN (4.5 mL) para dar el clorhidrato de $(\pm)$ N-((1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)-metil)etanamina puro como cristales incoloros. HPLC R_t = 8.90 min; ^1H RMN (400 MHz, $\text{MeOH}-d^4$) 7.57 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.43 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 2.2, 8.43 Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.94–2.88 (q, 2H), 2.18–2.15 (m, 2H), 1.68–1.58 (m, 5H), 1.51–1.30 (m, 3H), 1.17 (t, 3H); LC-MS 8.45 min, $(M^+1)^+$ 286 @ 8.7 min.

Clorhidrato de N-((1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)metil)-ciclopropanamina (78)



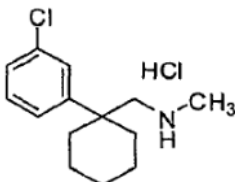
(a) Síntesis de 1-(3,4-diclorofenil)-N-ciclopropilciclohexanocarboxamida

El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 1-(3,4-diclorofenil)-ciclohexanocarboxílico (372 mg, 1.37 mmol) y ciclopropilamina usando el Procedimiento General G y se aisló con un rendimiento del 25% como un sólido de color blanco. HPLC R_t = 10.6 min; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 7.45 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.43 Hz, 1H), 7.23–7.21 (m, 1H), 5.49 (bs, 1H), 2.62–2.59 (m, 1H), 2.25–2.20 (m, 2H), 1.84–1.78 (m, 2H), 1.59–1.55 (m, 5H), 1.38–1.33 (m, 1H), 0.73–0.68 (m, 2H), 0.37–0.33 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) 176.0, 144.8, 133.0, 131.0, 130.8, 128.6, 126.2, 50.4, 34.9, 25.7, 23.1, 6.91; GC-MS (SCOUT) 13.5 min, M^+ 311.

(b) Síntesis de clorhidrato de N-((1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)metil)-ciclopropanamina

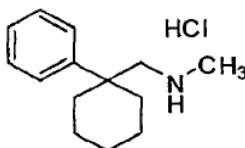
El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(3,4-diclorofenil)-N-ciclopropilciclohexano carboxamida (108 mg, 0.35 mmol) usando el Procedimiento General E seguido por formación de HCl. La sal de HCl cruda se recrystalizó a partir de 3:1 EtOAc: CH_3CN (4 mL) y 1:1 EtOAc: CH_3CN (3 mL) para dar clorhidrato de N-((1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)-metil)ciclopropanamina puro como cristales blancos. HPLC R_t = 9.02 min; ^1H RMN (400 MHz, $\text{MeOH}-d^4$) 7.57–7.52 (m, 2H), 7.35 (dd, J = 1.83, 8.43 Hz, 1H), 3.29 (s, 2H), 2.56–2.54 (m, 1H), 2.16–2.13 (m, 2H), 1.67–1.30 (m, 8H), 0.78–0.74 (m, 4H); LC-MS 10.6 min, $(M^+1)^+$ 298 @ 10.8 min.

Síntesis de clorhidrato de (1-(3-clorofenil)ciclohexil)-N-metilmetanamina (79)



Procedimiento General H: Una solución de 1-(3-clorofenil)ciclohexano-carbaldehído (119 mg, 0.53 mmol), metil amina (291 μL , 0.58 mmol, 2.0 M en THF) y cianoborohidruro de sodio (100 mg, 1.59 mmol) en 1:1 MeOH:Trietilortoformiato (4 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se vertió en K_2CO_3 saturado acuoso y se lavó con EtOAc (2 X 20 mL). Las fases orgánicas combinadas lavadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron. El material crudo se disolvió en Et_2O y se agregó HCl (1.5 mL, 2.0 M en Et_2O). La reacción se concentró y la sal de HCl se recrystalizó a partir de CH_3CN (4.5 mL) para dar clorhidrato de (1-(3-clorofenil)ciclohexil)-N-metilmetanamina puro como cristales incoloros HPLC R_t = 8.25 min; ^1H RMN (400 MHz, $\text{MeOH}-d^4$) 7.43–7.28 (m, 4H), 3.12 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.19–2.16 (m, 2H), 1.67–1.30 (m, 8H); LC-MS 7.29 min, $(M^+1)^+$ 238 @ 7.50 min.

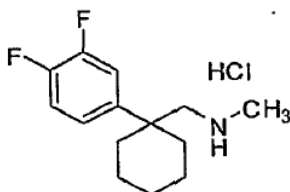
N-metil(1-fenilciclohexil)metanamina (clorhidrato) (80)



El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-fenilciclohexano-carbaldehído (126 mg, 0.67 mmol) y metil amina (370 μL , 0.73 mmol, 2.0 M en THF) de acuerdo con el Procedimiento General H, seguido por formación de sal de HCl. La sal de HCl se recrystalizó a partir de CH_3CN para dar el clorhidrato de N-metil(1-fenilciclohexil)metanamina puro (8 mg, 6%) como cristales incoloros. HPLC R_t = 7.76 min; ^1H RMN (400 MHz, $\text{MeOH}-d^4$) 7.43–7.38 (m, 4H),

7.28–7.25 (m, 1H), 3.11 (s, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.25–2.22 (m, 2H), 1.67–1.23 (m, 8H); LC–MS 6.37 min, $(M^+1)^+$ 204 @ 6.62 min.

Clorhidrato de (1–(3,4–difluorofenil)ciclohexil)–N–metilmetanamina (81)

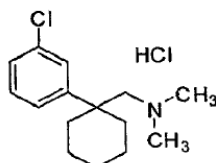


5

El compuesto del título se sintetizó a partir de 1–(3,4–difluorofenil)–ciclohexanocarbaldehído (131 mg, 0.58 mmol) y metil amina (320 μ L, 0.64 mmol, 2.0 M en THF) de acuerdo con el Procedimiento General H, seguido por formación de sal de HCl. La sal de HCl se recrystalizó a partir de CH_3CN para dar el clorhidrato de (1–(3,4–difluorofenil)ciclohexil)–N–metilmetanamina puro como cristales incoloros. HPLC R_t = 8.15 min; 1H RMN (400 MHz, $MeOH-d^4$) 7.36–7.21 (m, 3H), 3.11 (s, 2H), 2.55 (d, J = 3.67 Hz, 3H), 2.15–2.12 (m, 2H), 1.67–1.31 (m, 8H); LC–MS 7.04 min, $(M^+1)^+$ 240 @ 7.19 min.

10

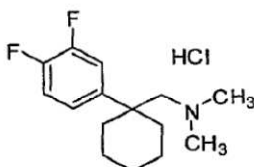
Clorhidrato de (1–(3–clorofenil)ciclohexil)–N,N–dimetilmetanamina (82)



El compuesto del título se sintetizó a partir de 1–(3–clorofenil)–N,N–dimetilciclohexanocarboxamida (191 mg, 0.72 mmol) usando el Procedimiento General E, seguido por formación de sal de HCl. La sal de HCl cruda se recrystalizó a partir de 2:1 $CH_3CN:EtOAc$ (4.5 mL) para dar el clorhidrato de (1–(3–clorofenil)ciclohexil)–N,N–dimetilmetanamina puro como un sólido blancuzco (21 mg, 12%). HPLC R_t = 8.41 min; 1H RMN (400 MHz, $MeOH-d^4$) 7.51–7.30 (m, 4H), 3.26–3.24 (m, 2H), 2.54 (s, 6H), 2.24–2.20 (m, 2H), 1.72–1.33 (m, 8H); LC–MS 8.16 min, $(M^+1)^+$ 252 @ 8.27 min.

20

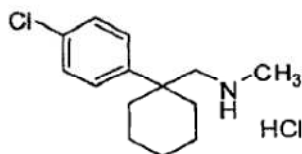
Clorhidrato de (1–(3,4–difluorofenil)ciclohexil)–N,N–dimetilmetanamina (83)



El compuesto del título se sintetizó a partir de 1–(3,4–difluorofenil)–N,N–dimetilciclohexanocarboxamida (195 mg, 0.73 mmol) usando el Procedimiento General E (la amida se preparó a partir del correspondiente ácido carboxílico de acuerdo con el Procedimiento General G), seguido por formación de sal de HCl. La sal de HCl cruda se recrystalizó a partir de 1:1 $CH_3CN:EtOAc$ (3.0 mL) para dar el clorhidrato de (1–(3,4–difluorofenil)ciclohexil)–N,N–dimetilmetanamina puro como un sólido blancuzco (16 mg, 8%). HPLC R_t = 8.24 min; 1H RMN (400 MHz, $MeOH-d^4$) 7.51–7.46 (m, 1H), 7.37–7.34 (m, 2H), 3.31–3.30 (m, 2H), 2.62 (s, 6H), 2.26–2.23 (m, 2H), 1.78–1.38 (m, 8H); LC–MS 7.69 min, $(M^+1)^+$ 254 @ 7.91 min.

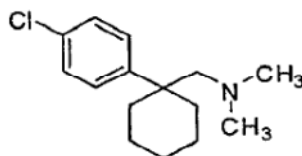
30

Clorhidrato de (1–(4–clorofenil)ciclohexil)–N–metilmetanamina (84)

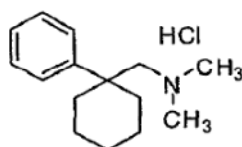


- 5 El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(4-clorofenil)-N-metilciclohexanocarboxamida (278 mg, 1.11 mmol) usando el Procedimiento General E, seguido por formación de sal de HCl para dar el clorhidrato de (1-(4-clorofenil)ciclohexil)-N-metilmetanamina puro como un sólido blancuzco (185 mg, 70%). HPLC R_t = 8.38 min; ^1H RMN (400 MHz, $\text{MeOH}-d^4$) 7.39 (s, 4H), 3.10 (s, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.19–2.16 (m, 2H), 1.65–1.49 (m, 6H), 1.37–1.30 (m, 4H); LC-MS 7.49 min, $(M^+)^+238$ @ 7.63 min.

(1-(4-clorofenil)ciclohexil)-N,N-dimetilmetanamina (85)

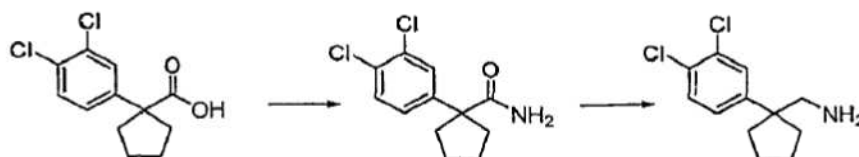


- 10 El compuesto del título se preparó a partir de 1-(4-clorofenil)-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida (241 mg, 0.91 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General E. El producto en bruto se purificó por TLC preparativa con 10% de Me-OH/ CH_2Cl_2 (R_f = 0.74) para dar base libre de (1-(4-clorofenil)ciclohexil)-N,N-dimetilmetanamina (11 mg, 5%) como un aceite transparente. HPLC R_t = 8.55 min; ^1H RMN (400 MHz, $\text{MeOH}-d^4$) 7.30 (q, 4H), 2.30 (s, 2H), 2.09–2.06 (m, 2H), 1.97 (s, 6H), 1.60–1.25 (m, 10H); LC-MS 8.09 min, $(M^+)^+252$ @ 8.15 min.
- 15 Clorhidrato de N,N-dimetil(1-fenilciclohexil)metanamina (86)



- 20 El compuesto del título se sintetizó a partir de N,N-dimetil-1-fenilciclohexanocarboxamida (200 mg, 0.87 mmol) usando el Procedimiento General E, seguido por formación de sal de HCl. La sal de HCl crudas se recrystalizó a partir de 2:1 EtOAc: CH_3CN para dar el clorhidrato de N,N-dimetil(1-fenilciclohexil)metanamina como un sólido blancuzco analíticamente puro (8 mg, 4%). HPLC R_t = 8.55 min; ^1H RMN (400 MHz, $\text{MeOH}-d^4$) 7.30 (q, 4H), 2.30 (s, 2H), 2.09–2.06 (m, 2H), 1.97 (s, 6H), 1.60–1.25 (m, 10H); LC-MS 8.09 min, $(M^+)^+252$ @ 8.15 min. HPLC R_t = 8.03 min; ^1H RMN (400 MHz, $\text{MeOH}-d^4$) 7.48–7.39 (m, 4H), 7.29–7.28 (m, 1H), 3.34 (d, J = 2.57 Hz, 2H), 2.46 (d, J = 3.30 Hz, 6H), 2.29–2.26 (m, 2H), 1.67–1.39 (m, 8H); LCMS 6.62 min, $(M^+)^+218$ @ 6.80 min.

- 25 (1-(3,4-diclorofenil)ciclopentil)metanamina (87)



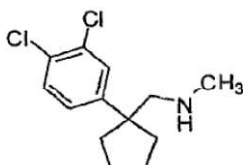
- 30 Procedimiento General G1 – Amidación con cloruro de oxalilo: A una solución de ácido 1-(3,4-diclorofenil)ciclopentanocarboxílico (200mg, 0.7718 mmol) en DCM (1mL) y DMF (1mL) se agregó cloruro de oxalilo (1.54mL, 1M en DCM) gota a gota. Después de cinco minutos, los volátiles se eliminaron en vacuo y el aceite

residual se disolvió en amoníaco 2M (en etanol). Después de cinco minutos, el solvente se eliminó de nuevo, y el aceite residual se sometió a partición entre MTBE y bicarbonato de potasio acuoso. Después de secar (sulfato de sodio), se eliminó el solvente para dar la amida cruda.

- 5 El compuesto del título se sintetizó a partir de la amida anterior usando el Procedimiento General E. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa en fase reversa para dar la amina primaria (20mg, 11% de rendimiento) como un aceite de color amarillo pálido. LCMS R_t = 7.92 min, m/z = 244 (M^+). 1H RMN ($CDCl_3$, δ): 7.35 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 2.2, 8.4Hz, 1H), 2.72 (s, 2H), 2.0–1.6 (m, 8H), 1.1 (s, 2H). ^{13}C RMN ($CDCl_3$, δ , mult): 147.9(0), 132.1(0), 129.9(0), 129.7(1), 129.3(1), 126.7(1), 51.7(2), 35.2(2), 23.4(2).

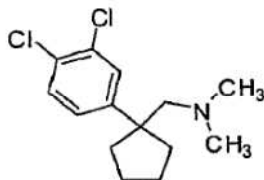
(1-(3,4-diclorofenil)ciclopentil)-N-metilmetanamina (88)

10



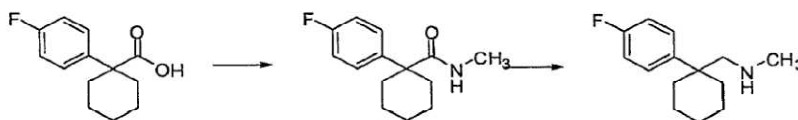
- 15 El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 1-(3,4-diclorofenil)-ciclopentanocarboxílico y metil amina usando el Procedimiento General G1, seguido por el Procedimiento General E con rendimiento del 49%. LCMS R_t = 11.16 min, m/z = 258 (M^+). 1H NMR ($CDCl_3$, δ): 7.4 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 2.2, 8.4Hz, 1H), 2.65 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.1–1.6 (m, 8H). ^{13}C RMN ($CDCl_3$, δ , mult): 148.3(0), 132.1(0), 129.9(1), 129.7(0), 129.1(1), 126.5(1), 62.1(2), 51.6(0), 37.3(3), 36.2(2), 23.5(2).

(1-(3,4-diclorofenil)ciclopentil)-N,N-dimetilmetanamina (89)



- 20 El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 1-(3,4-diclorofenil)-ciclopentanocarboxílico y dimetil amina usando el Procedimiento General G1, seguido por el Procedimiento General E con rendimiento del 87%. LCMS R_t = 8.69 min, m/z = 272 (M^+). 1H RMN ($CDCl_3$, δ): 7.40 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 2.1, 8.4Hz, 1H), 2.43 (s, 2H), 20.1 (s, 6H), 2.0–1.6 (m, 8H). ^{13}C RMN ($CDCl_3$, δ , mult): 149.2(0), 129.5(0), 129.2(1), 126.7(1), 131.6(1), 69.3(2), 52.1(0), 48.0(3), 36.0(2), 23.2(2).

- 25 1-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)-N-metilmetanamina (90)



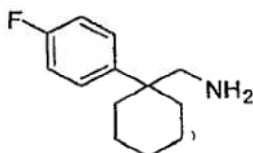
(a) Síntesis de 1-(4-fluorofenil)-N-metilciclohexanocarboxamida

- 30 El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 1-(4-fluorofenil)ciclohexano-carboxílico (222mg, 1mmol) y metilamina (1mL, 1M en THF, 1eq) de acuerdo con el Procedimiento General G. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel para dar la amida (202.6mg, 86%) como un sólido de color blanco.

(b) Síntesis de 1-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)-N-metilmetanamina

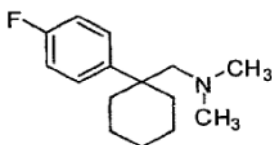
El compuesto del título se sintetizó a partir de la amida anterior (100mg, 0.43 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General E para dar 1-(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)-N-metilmetanamina (61.6mg, 66%) como un aceite transparente. LCMS R_t = 6.62 min, m/z = 222 (M^+ 1). 1H RMN ($CDCl_3$, δ): 7.30 (dd, J = 5.4, 8.9Hz, 2H), 6.97 (t, J = 8.8Hz, 2H), 2.58 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.1 (m, 2H), 1.7–1.3 (m, 8H). ^{13}C RMN ($CDCl_3$, δ , mult): 162.1(0), 159.7(0), 141.0(0), 128.5(1), 128.4(1), 115.1(1), 114.9(1), 64.6(2), 41.8(0), 37.3(3), 34.7(2), 26.6(2), 22.1(2).

(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)metanoamina (91)



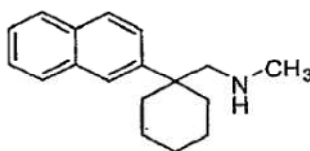
El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 1-(4-fluorofenil)-ciclohexano-carboxílico y amoníaco usando el Procedimiento General G, seguido por el Procedimiento General E con rendimiento del 99% como un aceite transparente. LCMS R_t = 6.76 min, m/z = 208 (M^+ 1). 1H RMN ($CDCl_3$, δ): 7.24 (ddd, J = 3.2, 5.4, 12.2Hz, 2H), 7.00 (t, J = 8.8Hz, 2H), 2.67 (s, 2H), 2.1 (m, 2H), 1.6–1.2 (m, 8H), 0.79(bs, 2H). ^{13}C RMN ($CDCl_3$, δ , mult): 162.1(0), 159.7(0), 140.3(0), 128.7(1), 128.6(1), 115.1(1), 114.9(1), 54.8(2), 43.2(0), 33.8(2), 26.6(2), 22.1(2).

(1-(4-fluorofenil)ciclohexil)-N,N-dimetilmetanamina (92)



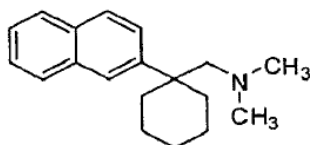
El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 1-(4-fluorofenil)ciclohexano-carboxílico y dimetil amina usando el Procedimiento General G, seguido por el Procedimiento General E con rendimiento del 9% como un sólido. LCMS R_t = 7.22 min, m/z = 236 (M^+ 1). 1H RMN ($CDCl_3$, δ): 7.32 (dd, J = 5.5, 8.9Hz, 2H), 6.99 (t, J = 8.8Hz, 2H), 2.30 (s, 2H), 2.1 (m, 2H), 1.97, (s, 6H), 1.7–1.3 (m, 8H). ^{13}C RMN ($CDCl_3$, δ , mult): 162.0(0), 159.6(0), 141.7(0), 128.8(1), 128.7(1), 114.7(1), 114.5(1), 72.9(2), 56.5(0), 48.4(3), 34.3(2), 26.6(2), 22.1(2).

N-metil(1-(naftalen-2-il)ciclohexil)-metanamina (93)



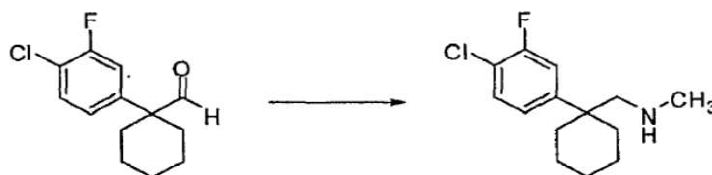
El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 1-(naftalen-2-il)ciclohexano-carboxílico y metil amina usando el Procedimiento General G, seguido por el Procedimiento General E con rendimiento del 74% como un aceite transparente. LCMS R_t = 7.66 min, m/z = 254 (M^+ 1). 1H RMN ($CDCl_3$, δ): 7.82 (m, 4H), 7.54 (dd, J = 1.8, 8.7Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 2.69 (s, 2H), 2.3 (m, 2H), 2.25 (m, 3H), 1.8–1.3 (m, 8H). ^{13}C RMN ($CDCl_3$, δ , mult): 142.7(0), 133.4(0), 131.7(0), 128.0(1), 127.9(1), 127.2(1), 126.1(1), 125.7(1), 125.4(1), 125.0(1), 64.4(2), 42.4(0), 37.3(3), 34.7(2), 26.7(2), 22.3(2).

N,N-dimetil(1-(naftalen-2-il)-ciclohexil)metanamina (94)



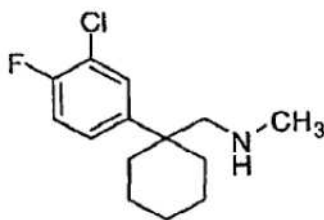
El compuesto del título se sintetizó a partir de ácido 1-(naftalen-2-il)ciclohexano-carboxílico y dimetil amina usando el Procedimiento General G, seguido por el Procedimiento General E y se obtuvo en 11% de rendimiento como un aceite transparente. LCMS R_t = 6.47 min, m/z = 268 (M^+ 1). 1H RMN ($CDCl_3$, δ): 7.80 (m, 4H), 7.55 (dd, J = 1.7, 8.6Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 2.2 (m, 2H), 1.97 (s, 6H), 1.8–1.3 (m, 8H). ^{13}C RMN ($CDCl_3$, δ , mult): 133.4, 131.6, 127.9, 127.4, 127.2, 126.2, 126.1, 125.8, 125.5, 125.1, 72.6, 56.6, 48.4, 34.3, 26.6, 22.3.

(1-(4-cloro-3-fluorofenil)ciclohexil)-N-metilmetanamina (95)



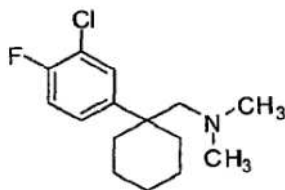
Procedimiento General H1 – Aminación reductiva: A una solución de 1-(4-cloro-3-fluorofenil)ciclohexanocarbaldehído (100mg, 0.4154 mmol) en metilamina (2.1mL, 2M en THF, 10eq) se agregó ácido acético (104ul, 5% de volumen), y se añadió metanol hasta que la solución se volvió transparente. La solución se agitó durante dos horas. Se añadió a la solución borohidruro de sodio (40 mg, 3 eq) y la agitación se continuó durante 30 minutos. La reacción se detuvo con carbonato de potasio acuoso y se extrajo con MTBE. La fase orgánica se separó y el solvente se eliminó en vacuo. El residuo se redisolvió en MTBE y se extrajo con HCl 3M. La fase acuosa se separó, se enfrió en hielo, y se basificó con KOH. Luego, la fase acuosa se extrajo con MTBE y el solvente se eliminó en vacuo. El residuo se diluyó en DCM, se filtró a través de cartucho de aminopropilo. se eliminó de nuevo para dar la amina secundaria (75.1mg, 71%) como un aceite transparente. LCMS R_t = 7.39 min, m/z = 256 (M^+ 1). 1H RMN ($CDCl_3$, δ): 7.34 (t, J = 8.2Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 2.2, 11.4Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 1.9, 8.4Hz, 1H), 2.58 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.0 (m, 2H), 1.7–1.3 (m, 8H). ^{13}C RMN ($CDCl_3$, δ , mult): 159.4(0), 156.9(0), 147.2(0), 147.1(0), 130.2(1), 123.5(1), 123.5(1), 118.0(0), 117.8(0), 115.6(1), 115.4(1), 64.2(2), 42.3(0), 37.3(3), 34.5(2), 26.4(2), 22.1(2).

(1-(3-cloro-4-fluorofenil)ciclohexil)-N-metilmetanamina (96)



El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(3-cloro-4-fluorofenil)-ciclohexanocarbaldehído y metil amina usando el Procedimiento General H1 y se obtuvo 55% de rendimiento. LCMS R_t = 7.73 min, m/z = 256 (M^+ 1). 1H RMN ($CDCl_3$, δ): 7.37 (dd, J = 2.4, 7.1Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 2.4, 4.6, 8.7Hz, 1H), 7.09 (t, J = 8.7Hz, 1H), 2.58 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.0 (m, 2H), 1.7–1.2 (m, 8H). ^{13}C RMN ($CDCl_3$, δ , mult): 157.4(0), 154.9(0), 142.9(0), 129.2(1), 126.8(1), 126.7(1), 120.8(0), 120.6(0), 116.3(1), 116.1(1), 64.2(2), 42.1(0), 37.3(3), 34.6(2), 26.4(2), 22.1(2).

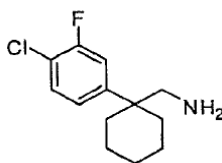
(1-(3-cloro-4-fluorofenil)ciclohexil)-N,N-dimetilmetanamina (97)



El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(3-cloro-4-fluorofenil)ciclohexanocarbaldehído y dimetil amina usando el Procedimiento General H1 y se obtuvo con 88% de rendimiento como un sólido oleoso. El compuesto del título también se sintetizó a partir de 1-(1-(3-cloro-4-fluorofenil)-ciclohexil)-N-metilmetanamina de acuerdo con el Procedimiento General C.

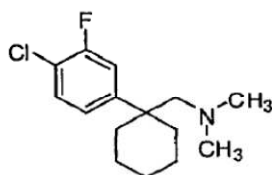
LCMS R_t = 8.81 min, m/z = 270 (M^+ 1). 1H RMN ($CDCl_3$, δ): 7.38 (dd, J = 2.4, 7.2Hz, 1H), 7.22 (ddd, J = 2.4, 4.6, 8.7Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.8Hz, 1H), 2.29 (s, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.7–1.2 (m, 8H). ^{13}C RMN ($CDCl_3$, δ , mult): 157.2(0), 154.7(0), 143.4(0), 129.6(1), 127.1(1), 127.1(1), 120.3(0), 120.1(0), 115.9(1), 115.7(1), 72.5(2), 48.4(3), 43.0(0), 34.1(2), 26.4(2), 22.0(2).

(1-(4-cloro-3-fluorofenil)ciclohexil)-metanamina (98)



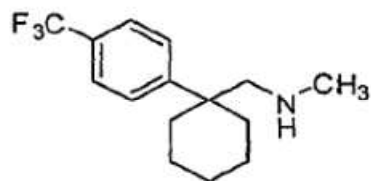
El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(4-cloro-3-fluorofenil)-ciclohexanocarbonitrilo usando el Procedimiento General E y se obtuvo en 19% de rendimiento como un aceite transparente. HPLC R_t = 8.28 min. LCMS R_t = 8.13 min, m/z = 242 (M^+ 1). Sal de HCl – 1H RMN ($DMSO-d_6$, δ): 7.35 (t, J = 8.1Hz, 1H), 7.17 (d, J = 11.3Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.4Hz, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.1 (m, 2H), 1.7–1.1 (m, 8H). ^{13}C RMN ($DMSO-d_6$, δ , mult): 159.2(0), 156.7(0), 143.1(0), 143.0(0), 130.6(1), 124.1(1), 124.1(1), 118.5(0), 118.3(0), 116.2(1), 116.0(1), 50.2(2), 40.6(0), 33.3(2), 25.5(2), 21.4(2).

(1-(4-cloro-3-fluorofenil)ciclohexil)-N,N-dimetilmetanamina (99)



El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(4-cloro-3-fluorofenil)ciclohexanocarbaldehído y dimetil amina usando el Procedimiento General H1 y se obtuvo en 97% de rendimiento. LCMS R_t = 9.07 min, m/z = 270 (M^+ 1). 1H RMN ($CDCl_3$, δ): 7.31 (t, J = 8.2Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 2.1, 11.7Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 1.8, 8.5Hz, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.0 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.7–1.3 (m, 8H). ^{13}C RMN ($CDCl_3$, δ , mult): 159.2(0), 156.7(0), 147.8(0), 129.7(1), 123.9(1), 123.8(1), 117.5(0), 117.3(0), 115.9(1), 115.7(1), 72.5(2), 48.4(3), 43.3(0), 34.1(2), 26.4(2), 22.1(2).

N-metil-1-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-ciclohexil)metanamina (100)



(a) Preparación de 1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclohexanocarbonitrilo

El compuesto del título se sintetizó a partir de 2-(4-(trifluorometil)fenil)-acetonitrilo (4.11 g, 22.2 mmol) y 1,5-dibromopentano (3.324 ml, 24.4 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General J y se obtuvo como un aceite transparente (4.98 g, 89%). ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.23–1.39 (m, 1H), 1.76–1.92 (m, 7H), 2.17 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 7.63 (s, 4H). ¹³C RMN (CDCl₃) δ 23.7, 25.0, 37.4, 44.7, 122.2, 126.0, 126.7, 130.2, 145.6, GC-MS m/z 253.

(b) Preparación de 1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclohexanocarbaldehído

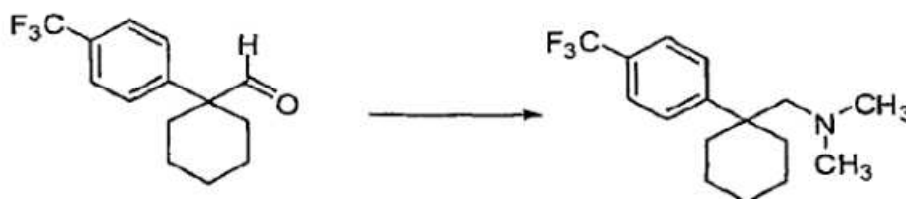


Procedimiento General M: A una solución de 1-(4-(trifluorometil)fenil)-ciclohexanocarbonitrilo (4.80 g, 18.95 mmol) en tolueno (60 ml) a -70°C se agregó gota a gota DIBAL 1 M en hexano (38 ml, 38 mmol) durante 30 min. La mezcla se agitó a -70°C durante 30 min y durante otras 4h a temperatura ambiente, después de lo cual se añadió formiato de etilo (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se vertió en solución saturada de NH₄Cl (70 ml). Después de 30 min, se añadió H₂SO₄ acuoso 2M (100 ml) y el producto se extrajo con hexanos (3 X 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron en vacuo. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (EtOAc/hexanos, EtOAc de 0% a 25%) para dar 1-(4-(trifluorometil)fenil)-ciclohexanocarbaldehído (3.0 g, 65%) como aceite transparente. ¹H RMN (CDCl₃): δ 1.29–1.37 (m, 1H), 1.46–1.55 (m, 2H), 1.59–1.69 (m, 3H), 1.83–1.90 (m, 2H), 2.29–2.34 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 9.40 (s, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃) δ 22.9, 25.6, 31.5, 54.7, 125.9, 126.0, 127.8, 129.5, 144.2, 202.0.

(c) Preparación de N-metil-1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclohexil)-metanamina

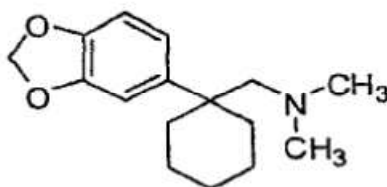
Procedimiento General H₂ – Aminación reductiva: Una mezcla de 1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclohexanocarbaldehído (256 mg, 1.0 mmol) y metilamina (2.0 M en THF, 3 ml, 6.0 mmol) en 1,2-dicloroetano se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y entonces se trató con triacetoxiborohidruro de sodio (297 mg, 1.4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se detuvo con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (10 ml). El producto se extrajo con EtOAc (3 X 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se evaporaron en vacuo. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (MeOH/CH₂Cl₂, MeOH de 0% a 20%) para dar N-metil-1-(1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclohexil)-metanamina (178 mg, 66%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 1.26–1.52 (m 4H), 1.54–1.61 (m, 2H), 1.66–1.73 (m, 2H), 2.13–2.18 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.63 (s, 2H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃) δ 22.3, 26.7, 34.7, 37.5, 42.9, 64.5, 125.4, 125.9, 127.6, 128.3, 150.2. ESI MS m/z 271.

N,N-dimetil-1-(1-(4-(trifluorometil)fenil)-ciclohexil)-metanamina (101)



El compuesto del título se preparó a partir de 1-(4-(trifluorometil)fenil)ciclohexano-carbaldehído (128 mg, 0.50 mmol) y dimetilamina (2.0 M en THF, 0.5 ml, 1.0 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General H₂. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (MeOH/CH₂Cl₂, MeOH de 0% a 15%) para dar N,N-dimetil-1-(1-(4-(trifluorometil) fenil)-ciclohexil)metanamina (47 mg, 33%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 1.29–1.38 (m 3H), 1.48–1.57 (m, 3H), 1.62–1.68 (m, 2H), 1.97 (s, 6H), 2.13–2.18 (m, 2H), 2.35 (s, 2H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃) δ 22.4, 26.7, 34.4, 37.5, 43.9, 48.6, 72.8, 123.3, 125.0, 125.1, 126.0, 127.6, 127.9, 128.3, 150.8. ESI MS m/z 286.

1-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclohexil)-N,N-dimetilmetanamina (102)



(a) Síntesis de 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclohexanocarbonitrilo

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el Procedimiento General J para dar 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclohexanocarbonitrilo (2.90 g, 57%) como un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃): δ 1.24–1.35 (m, 1H), 1.74–1.88 (m, 7H), 2.16 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 5.97 (s, 2H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95–6.99 (m, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃) δ 23.7, 25.0, 37.5, 44.6, 122.5, 122.6, 124.9, 125.0, 129.5, 129.7, 142.8.

(b) Preparación de 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclohexanocarbaldehído

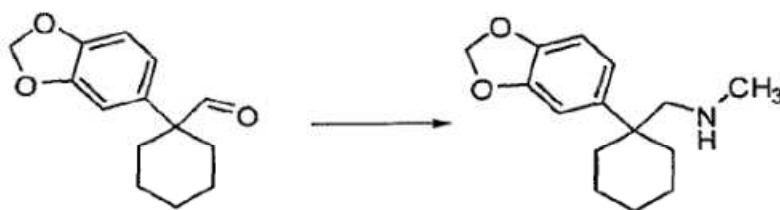


El compuesto del título se preparó a partir del nitrilo anterior de acuerdo con el Procedimiento General M. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (EtOAc/hexanos, EtOAc de 0% a 25%) para dar 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclohexanocarbaldehído (1.65 g, 56%) como un sólido de color blanco. ¹H RMN (CDCl₃): δ 1.25–1.34 (m, 1H), 1.41–1.50 (m, 2H), 1.57–1.70 (m, 3H), 1.73–1.80 (m, 2H), 2.23–2.30 (m, 2H), 5.94 (s, 2H), 6.75–6.82 (m, 3H), 9.30 (s, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃) δ 23.0, 25.8, 31.7, 54.1, 101.4, 107.8, 108.7, 120.8, 133.7, 146.9, 148.5, 202.1.

(c) 1-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclohexil)-N,N-dimetilmetanamina

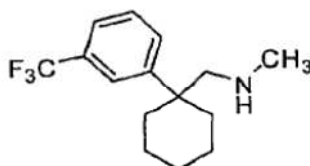
El compuesto del título se preparó a partir del 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclohexanocarbaldehído anterior (232 mg, 1.0 mmol) y dimetilamina (2.0 M en THF, 1.0 ml, 2.0 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General H₂. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (MeOH/CH₂Cl₂, MeOH de 0% a 15%) para dar 1-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclohexil)-N,N-dimetilmetanamina (47 mg, 33%) como aceite transparente. ¹H RMN (CDCl₃): δ 1.31–1.41 (m 3H), 1.42–1.53 (m, 3H), 1.56–1.63 (m, 2H), 2.01 (s, 6H), 2.03–2.08 (m, 2H), 2.30 (s, 2H), 5.91 (s, 2H), 6.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 1.6 Hz, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃) δ 22.4, 26.8, 34.7, 37.5, 43.2, 48.2, 73.0, 100.9, 108.0, 108.2, 120.5, 140.3, 145.3, 147.8. ESI MS m/z 262.

1-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclohexil)-N-metilmetanamina (103)



El compuesto del título se preparó a partir de 1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ciclohexanocarbaldehído (232 mg, 1.0 mmol) y metilamina (2.0 M en THF, 3 ml, 6.0 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General H₂. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (SiO₂, MeOH/CH₂Cl₂, MeOH de 0% a 20%) para dar 1-(1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)ciclohexil)-N-metilmetanamina (218 mg, 88%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 1.26–1.52 (m, 4H), 1.54–1.61 (m, 2H), 1.66–1.73 (m, 2H), 2.03–2.12 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.60 (s, 2H), 5.90 (s, 2H), 6.75–6.86 (m, 2H), 6.90 (s, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃) δ 22.3, 26.7, 35.2, 37.4, 42.3, 64.8, 101.0, 107.6, 108.2, 120.3, 139.4, 145.6, 148.1. ESI MS m/z 248.

N-metil-1-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-ciclohexil)metanamina (104)



(a) Preparación de 1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclohexanocarbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(3-(trifluorometil)fenil)acetonitrilo (3.463 ml, 22.2 mmol) y 1,5-dibromopentano (3.324 ml, 24.4 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General J para producir 1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclohexano-carbonitrilo (5.40 g, 90%) como un aceite transparente. ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.26–1.39 (m, 1H), 1.76–1.88 (m, 7H), 2.17 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 7.51–7.60 (m, 3H), 7.73 (s, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃) δ 23.7, 25.0, 37.5, 44.6, 122.5, 125.0, 125.1, 126.0, 129.5, 130.0, 142.8, GC-MS m/z 253.

(b) Preparación de 1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclohexanocarbaldehído



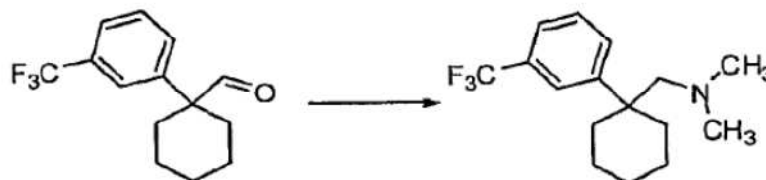
El compuesto del título se preparó a partir del 1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclohexano-carbonitrilo anterior (5.60 g, 22.1 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General M. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (EtOAc/hexanos, EtOAc de 0% a 25%) para dar 1-(3-(trifluorometil)fenil)-ciclohexanocarbaldehído (3.85 g, 68%) como un aceite transparente. ¹H RMN (CDCl₃): δ 1.25–1.34 (m, 1H), 1.45–1.53 (m, 2H), 1.59–1.67 (m, 3H), 1.80–1.87 (m, 2H), 2.31–2.35 (m, 2H), 7.45–7.53 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 9.38 (s, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃) δ 22.8, 25.6, 31.5, 54.6, 123.9, 124.0, 124.3, 129.5, 130.9, 141.3, 148.5, 202.0.

(c) Síntesis de N-metil-1-(1-(3-(trifluorometil)fenil)-ciclohexil)metanamina

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclohexano-carbaldehído (116 mg, 0.5 mmol) y metilamina (2.0 M en THF, 2.5 ml, 5.0 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General H₂. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (MeOH/CH₂Cl₂, MeOH de 0% a 15%) para dar N-metil-1-(1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclohexil)metanamina (50 mg, 45%). ¹H RMN (CDCl₃): δ 1.28–1.52 (m, 4H), 1.54–1.60 (m, 2H), 1.69–1.76 (m, 2H), 2.12–2.18 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.66 (s, 2H), 7.45–7.48 (m, 2H), 7.56–7.59 (m, 1H), 7.61 (s, 1H).

^{13}C RMN (CDCl_3) δ 22.3, 26.7, 34.6, 37.4, 42.6, 64.2, 123.0, 123.9, 127.9, 129.1, 130.8, 131.1, 146.7. ESI MS m/z 271.

N,N-dimetil-1-(1-(3-(trifluorometil)-fenil)ciclohexil)-metanamina (105)

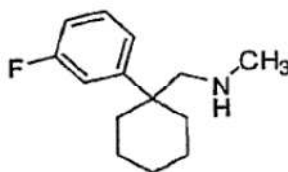


5

El compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-(trifluorometil)fenil)ciclohexano-carbaldehído (128 mg, 0.50 mmol) y dimetilamina (2.0 M en THF, 2.5 ml, 5.0 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General H₂. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, MeOH de 0% a 15%) para dar N,N-dimetil-1-(1-(3-(trifluorometil) fenil)ciclohexil)metanamina (74 mg, 52%) como un aceite transparente. ^1H RMN (CDCl_3): δ 1.29–1.38 (m, 3H), 1.48–1.57 (m, 3H), 1.63–1.70 (m, 2H), 1.97 (s, 6H), 2.11–2.15 (m, 2H), 2.34 (s, 2H), 7.41–7.43 (m, 2H), 7.56–7.59 (m, 1H), 7.63 (s, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 22.4, 26.7, 34.3, 43.9, 48.6, 72.7, 122.4, 124.3, 128.6, 126.0, 131.1, 147.6, 150.8. ESI MS m/z 286.

10

1-(1-(3-fluorofenil)ciclohexil)-N-metilmetanamina (106)



15

(a) Preparación de 1-(3-fluorofenil)ciclohexanocarbonitrilo

El compuesto del título se preparó a partir de 2-(3-fluorofenil)acetonitrilo (2.58 ml, 22.2 mmol) y 1,5-dibromopentano (3.324 ml, 24.4 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General J para producir 1-(3-fluorofenil)ciclohexanocarbonitrilo (4.43 g, 97%) como un aceite transparente. ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.26–1.39 (m, 1H), 1.76–1.88 (m, 7H), 2.17 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 6.93–6.98 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30–7.35 (m, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 23.7, 25.0, 37.5, 44.6, 122.5, 125.0, 125.1, 126.0, 129.5, 130.0, 142.8.

20

(b) Preparación de 1-(3-fluorofenil)ciclohexanocarbaldehído



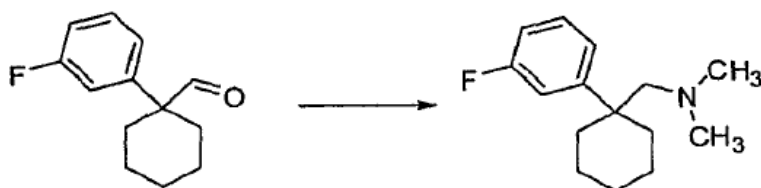
El compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluorofenil)ciclohexanocarbonitrilo (3.52 g, 17.32 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General M. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel ($\text{EtOAc}/\text{hexanos}$, EtOAc de 0% a 25%) para dar 1-(3-fluorofenil)ciclohexanocarbaldehído (2.01 g, 56%) como un aceite transparente. ^1H RMN (CDCl_3): δ 1.29–1.37 (m, 1H), 1.44–1.53 (m, 2H), 1.58–1.67 (m, 3H), 1.79–1.85 (m, 2H), 2.26–2.31 (m, 2H), 6.93–6.98 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30–7.35 (m, 1H), 9.36 (s, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 22.9, 25.7, 31.5, 54.5, 114.4, 123.0, 130.5, 142.8, 162.2, 164.7, 202.0.

30

(c) Síntesis de 1-(1-(3-fluorofenil)ciclohexil)-N-metilmetanamina

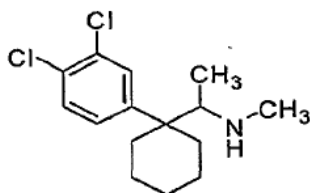
El compuesto del título se preparó a partir del 1-(3-fluorofenil)ciclohexano-carbaldehído anterior (103 mg, 0.5 mmol) y metilamina (2.0 M en THF, 2.5 ml, 5.0 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General H₂. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (MeOH/CH₂Cl₂, MeOH de 0% a 15%) para dar 1-(1-(3-fluorofenil)ciclohexil)-N-metilmetanamina (50 mg, 45%). ¹H RMN (CDCl₃): 1.28–1.52 (m, 4H), 1.54–1.60 (m, 2H), 1.69–1.76 (m, 2H), 2.12–2.18 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.61 (s, 2H), 7.45–7.48 (m, 2H), 6.87–6.92 (m, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27–7.32 (m, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃) δ 22.4, 26.8, 34.9, 37.5, 42.6, 64.6, 112.7, 112.9, 114.2, 114.4, 122.8, 129.9, 130.0, 162.2, 164.7. ESI MS m/z 222.

1-(1-(3-fluorofenil)ciclohexil)-N,N-dimetilmetanamina (107)

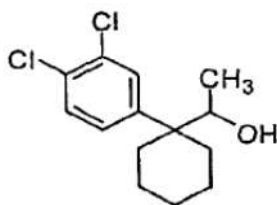


El compuesto del título se preparó a partir de 1-(3-fluorofenil)ciclohexano-carbaldehído (103 mg, 0.50 mmol) y dimetilamina (2.0 M en THF, 2.5 ml, 5.0 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General H₂. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (SiO₂, MeOH/CH₂Cl₂, MeOH de 0% a 15%) para dar 1-(1-(3-fluorofenil)ciclohexil)-N,N-dimetilmetanamina (46 mg, 39%) como un aceite transparente. ¹H RMN (CDCl₃): δ 1.32–1.38 (m, 3H), 1.49–1.56 (m, 3H), 1.59–1.66 (m, 2H), 1.99 (s, 6H), 2.05–2.09 (m, 2H), 2.33 (s, 2H), 6.83–6.88 (m, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23–7.29 (m, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃) δ 22.4, 26.8, 34.4, 43.6, 48.6, 72.9, 112.2, 112.4, 114.6, 114.8, 123.2, 129.4, 129.5, 162.0, 164.5. ESI MS m/z 236.

(±) 1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)-N-metiletanamina (108)

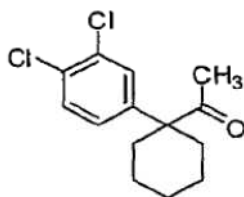


(a) Síntesis de 1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)etanol



A una solución de 1-(3,4-diclorofenil)ciclohexanocarbaldehído (440 mg, 1.71 mmol) en THF anhidro (17 mL) a 0°C se agregó lentamente metil-litio (1.6 M en Et₂O, 3.21 mL, 5.14 mmol). La solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16h. It luego se detuvo con MeOH (5 mL). La mezcla de reacción cruda se vertió en HCl 2M (15 mL) y se lavó con EtOAc (3 X 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron para dar 1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)etanol. HPLC R_t = 11.28 min; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.44–7.41 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 2.2, 8.4 Hz, 1H), 3.63–3.58 (m, 1H), 2.39–2.35 (m, 1H), 2.14–2.10 (m, 1H), 1.67–1.48 (m, 5H), 1.31–1.16 (m, 3H), 0.92 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

(b) Síntesis de 1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)etanona



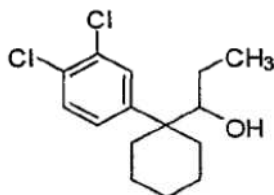
A una solución de 1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)etanol crudo (494 mg, 1.81 mmol) en CH_2Cl_2 (18 mL) se añadió peryodinano de Dess–Martin (997 mg, 2.35 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2h y luego se concentró. La cetona cruda se purificó por cromatografía de columna en sílica gel con un gradiente de EtOAc/hexano (producto $R_f = 0.6$ en 10% EtOAc/hexanos) para dar 1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)etanona (312 mg, 67%) como un aceite de color naranja. HPLC $R_t = 11.61$ min; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 7.42–7.40 (m, 2H), 7.15 (dd, $J = 2.2, 8.4$ Hz, 1H), 2.32–2.29 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.80–1.74 (m, 2H), 1.65–1.43 (m, 5H), 1.35–1.30 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) 209.5, 143.3, 133.2, 131.3, 130.9, 128.9, 126.3, 56.2, 33.7, 25.8 (2 picos superpuestos), 23.2.

(c) Síntesis de (±) clorhidrato de 1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)-N-metiletanamina

Una mezcla de 1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)etanona (247 mg, 0.91 mmol) y metil amina (455 μL , 2.0 M en THF, 0.91 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 2 min. Se agregó entonces isopróxido de titanio (IV) (336 μL , 1.14 mmol). La solución de color verde amarilla se agitó a temperatura ambiente durante 3h. La solución de NaBH_3CN (640 mL, 1.0 M en MeOH, 0.64 mmol) y la solución turbia se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La solución se detuvo con solución saturada de NaCl (3 mL), se filtró, y se lavó con MeOH (50 mL). Se agregó HCl 6M (20 mL) y la fase acuosa se lavó con Et_2O (2 X 20 mL). El pH de la fase acuosa se ajustó hasta pH = 12 con NaOH 3M y se lavó con EtOAc (3 X 30 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron. A una solución de la amina cruda en Et_2O (3 mL) se añadió HCl (3 mL, 2.0 M en Et_2O). La sal de HCl cruda se recristalizó a partir de CH_3CN (6 mL) a 110°C para dar 1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)-N-metiletanamina (8 mg) como cristales blancos. HPLC $R_t = 8.90$ min; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 7.57–7.53 (m, 2H), 7.33–7.31 (m, 1H), 3.15–3.13 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.45 (ancho d, $J = 11.73$ Hz, 1H), 2.30 (ancho d, $J = 12.46$, 1H), 1.59–1.51 (m, 5H), 1.31–1.08 (m, 6H); LC–MS 7.87 min, $(\text{M}^+1)^+$ 286 @ 8.10min.

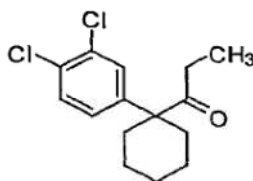
Síntesis de 1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)propan-1-ona

(a) 1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)propan-1-ol

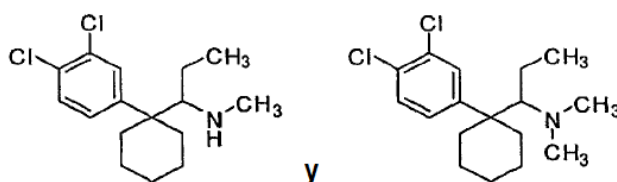


Se disolvió 1-(3,4-diclorofenil)ciclohexanocarbaldehído (519 mg, 2.01 mmol) en THF anhidro (17 mL) y se enfrió hasta 0°C . Se agregó lentamente cloruro de etil magnesio (2.0 M en THF, 3.03 mL, 6.06 mmol). La solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16h, luego se detuvo con MeOH (5 mL). La mezcla de reacción cruda se vertió en HCl 2M (15 mL) y se lavó con EtOAc (3 X 20 mL). Las fases orgánicas combinadas lavadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron para dar el alcohol secundario (443 mg, 77% durante 2 etapas) como un sólido de color blanco. HPLC $R_t = 11.65$ min; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 7.43–7.41 (m, 2H), 7.19 (dd, $J = 2.2, 8.4$ Hz, 1H), 3.27–3.23 (m, 1H), 2.37–2.33 (m, 1H), 2.17–2.14 (m, 1H), 1.57–1.46 (m, 6H), 1.29–1.17 (m, 4H), 0.90–0.77 (m, 4H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) 143.0, 132.4, 130.9, 130.1, 130.0, 128.3, 81.7, 47.1, 32.6 (doblete), 26.7, 24.4, 22.2, 11.4.

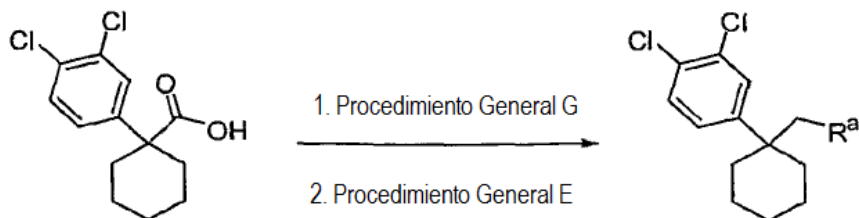
(b) 1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)propan-1-ona



El producto crudo alcohol etílico (577 mg, 2.01 mmol) se disolvió en CH_2Cl_2 (20 mL) y se agregó Peryodinano de Dess–Martin (1.1 g, 2.61 mmol). La suspensión de color blanco opaco se agitó a temperatura ambiente durante 2h, luego se concentró. La cetona cruda se purificó por cromatografía de columna en sílica gel con un gradiente de EtOAc/hexano ($R_f = 0.6$ en 10% EtOAc/hexanos) para dar la etil cetona deseada (443 mg, 77%) como un sólido de color blanco. HPLC $R_t = 12.0$ min; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 7.44–7.38 (m, 2H), 7.11 (dd, $J = 2.6, 8.4$ Hz, 1H), 2.32–2.20 (m, 4H), 1.80–1.74 (m, 2H), 1.68–1.42 (m, 5H), 1.34–1.26 (m, 2H), 0.90 (t, 3H); ^{13}C RMN (125 MHz, CDCl_3) 212.1, 143.6, 133.1, 130.9, 130.8, 128.8, 126.3, 56.0, 33.7, 30.7, 25.8, 23.3, 8.49. Este compuesto se puede utilizar para sintetizar compuestos de la invención con $R^1 = \text{etilo}$, por ejemplo, a través de aminación reductiva. Compuestos de ejemplo incluyen:



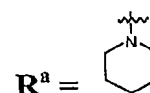
1.4. Síntesis de 3,4–diclorofenilo ciclohexilaminas con sustituyentes de amina cíclica a partir de ácidos carboxílicos correspondientes



Los compuestos en la Tabla 3, más adelante, se sintetizaron a partir de los ácidos carboxílicos correspondientes a través del intermediario amida de acuerdo con el Procedimiento General G y Procedimiento General E.

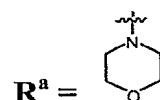
Tabla 3: Resumen de aminas cíclicas de ejemplo

1–((1–(3,4–diclorofenil)ciclohexil)metil)piperidina (109)



HPLC $R_t = 9.20$ min; ^1H RMN (400 MHz, $\text{MeOH}-d^4$) 7.65 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.43–7.41 (m, 1H), 3.22 (t, $J = 1.47$ Hz, 1H), 3.05–2.99 (m, 2H), 2.73–2.67 (m, 2H), 2.22–2.18 (m, 2H), 1.71–1.26 (m, 14H); LC–MS 11.79 min, $(M^+1)^+$ 326 @ 11.91min.

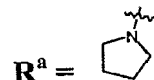
4–((1–(3,4–diclorofenil)ciclohexil)metil)morfolina (110)



HPLC R_t = 8.82 min; ^1H RMN (400 MHz, MeOH-d^4) 7.66 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.43 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 2.2, 8.43 Hz, 1H), 3.81–3.70 (m, 4H), 3.46 (s, 2H), 3.25–3.24 (m, 2H), 3.07–3.04 (m, 2H), 2.93–2.88 (m, 2H), 2.24–2.20 (m, 2H), 1.78–1.70 (m, 2H), 1.61–1.31 (m, 6H); LC–MS 11.09 min, $(M^+1)^+$ 328 @ 11.28min.

5

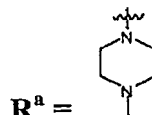
1-((1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)metil)pirrolidina (111)



HPLC R_t = 9.12 min; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 7.43 (d, J = 2.20 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.43 Hz, 1H), 7.22–7.20 (m, 1H), 2.52 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.05–2.02 (m, 2H), 1.65–1.48 (m, 10H), 1.38–1.25 (m, 3H); LC–MS 9.31 min, $(M^+1)^+$ 312 @ 9.39 min.

10

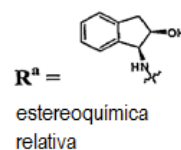
1-((1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)metil)-4-metilpiperazina (112)



Preparado a partir del intermediario amida 298

15 HPLC R_t = 9.47 min; ^1H RMN (400 MHz, MeOH-d^4) 7.64 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.43 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.79 Hz, 1H), 3.46 (bs, 4H), 3.10 (bs, 3H), 2.83 (s, 3H), 2.26–2.22 (m, 2H), 1.73–1.67 (m, 2H), 1.57–1.28 (m, 7H); LC–MS 10.36 min, $(M^+1)^+$ 341 @ 10.51 min.

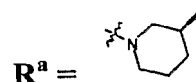
(±) 1-((1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)metilamino)-2,3-dihidro-1H-inden-2-ol (113)



20

HPLC R_t = 9.44 min; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) 7.49 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.43 Hz, 1H), 7.26–7.13 (m, 4H), 6.91 (d, J = 6.97 Hz, 1H), 4.35–4.32 (m, 1H), 3.90 (d, J = 5.13 Hz, 1H), 3.02–2.88 (m, 3H), 2.79 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.19–2.16 (m, 1H), 2.07–2.04 (m, 1H), 1.74–1.26 (m, 9H); LC–MS 10.84 min, $(M^+1)^+$ 390 @ 10.99 min.

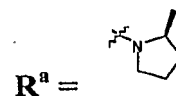
25 (±) 1-((1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)metil)-3-metilpiperidina (114)



HPLC R_t = 9.46 min; ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 7.69 (dd, J = 1.83, 14.66 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.43 Hz, 1H), 7.49–7.44 (m, 1H), 3.51–3.41 (m, 1H), 3.26–3.25 (d, J = 1.47 Hz, 1H), 3.06–2.90 (m, 3H), 2.73–2.58 (m, 1H), 2.43–2.37 (m, 1H), 2.25 (bs, 2H), 1.96–1.29 (m, 11H), 1.08–0.96 (m, 1H), 0.78 (m, 3H); LC–MS 11.95 min, $(M^+1)^+$ 340 @ 12.18 min.

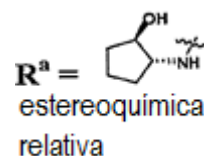
30

(±) 1-((1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)metil)-2-metilpirrolidina (115)



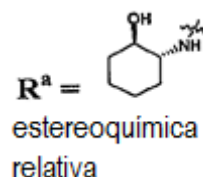
HPLC $R_t = 9.25$ min; 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 7.64 (s, 1H), 7.55 (dd, $J = 3.67, 8.43$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 7.33$ Hz, 1H), 3.52 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.25 (s, 2H), 3.00–2.98 (m, 1H), 2.69–2.65 (m, 1H), 2.37–2.34 (m, 1H), 2.11 (bs, 2H), 1.91–1.23 (m, 14H); LC-MS 10.1 min, $(M^+1)^+$ 326 @ 10.1 min.

(±) 2-((1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)metilamino)ciclopentanol (116)



HPLC $R_t = 8.86$ min; 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 7.58 (d, $J = 2.57$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.43$ Hz, 1H), 7.39–7.36 (m, 1H), 4.03–3.98 (m, 1H), 3.40 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.17–3.10 (m, 2H), 2.17–2.04 (m, 3H), 1.95–1.89 (m, 1H), 1.71–1.32 (m, 12H); LC-MS 9.31 min, $(M^+1)^+$ 342 @ 9.42 min.

(±) 2-((1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)metilamino)ciclohexanol (117)



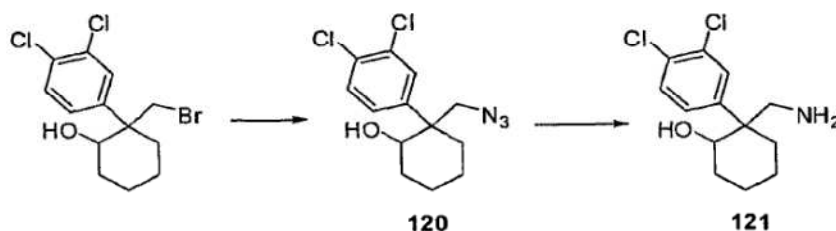
HPLC $R_t = 9.1$ min; 1H RMN (400 MHz, CD_3OD) 7.60 (d, $J = 2.20$ Hz, 1H), 7.60–7.52 (m, 1H), 7.41–7.37 (m, 1H), 3.48–3.43 (m, 1H), 3.15–3.11 (m, 1H), 2.75–2.69 (m, 1H), 2.21–2.11 (m, 2H), 1.98–1.15 (m, 16H); LC-MS 9.50 min, $(M^+1)^+$ 356 @ 9.6 min.

Ejemplo 2

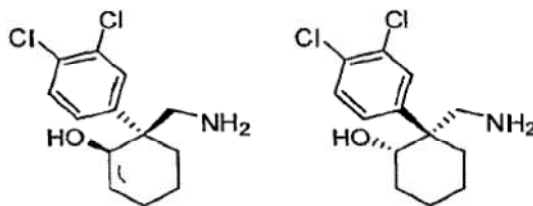
Síntesis de cicloalquilaminas 2-sustituidas

2.1. Síntesis de cicloalquilaminas 2-Hidroxi-sustituidas

El compuesto descrito a continuación de la invención se sintetizó a partir de los análogos bromometilo correspondientes de acuerdo con los Procedimientos Generales O y P (descritos a continuación).



cis-2-(aminometil)-2-(3,4-diclorofenil)ciclohexanol (cis 121)



cis 121 E1

cis 121 E2

(a) Preparación de (cis)-2-(azidometil)-2-(3,4-diclorofenil)-ciclohexanol racémico

- 5 Procedimiento General O: Una mezcla de (cis)-2-(bromometil)-2-(3,4-diclorofenil)ciclohexanol (148 mg, 0.438 mmol) y azida de sodio (85 mg, 1.314 mmol), en DMF (2 ml) se agitó a 70°C durante 48 horas. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó en vacuo. El residuo se sometió a partición entre agua (5 ml) y EtOAc (10 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua (2 X 5 ml) se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó para dar (cis)-2-(azidometil)-2-(3,4-diclorofenil)ciclohexanol (110 mg, 84%) como un aceite transparente.
- 10 Los enantiómeros de (cis)-2-(azidometil)-2-(3,4-diclorofenil)ciclohexanol se separaron usando HPLC preparativa (columna QuiralPak OJ; hexanos:IPA = 90:10; 8 ml/min; λ = 280 nm) para dar cis 120 E1 (tiempo de retención = 10.5 min) y cis 120 E2 (tiempo de retención = 13.7 min). No se determinaron las configuraciones absolutas de los centros quirales. ¹H RMN (CDCl₃) δ 0.96–1.03 (m, 1H), 1.43–1.54 (m, 3H), 1.67–1.75 (m, 4H), 2.00 (brs, 1H), 2.08–2.14 (m, 1H), 3.43 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃) δ 21.4, 22.8, 30.2, 30.4, 47.4, 59.8, 74.0, 127.9, 130.6, 130.8, 131.2, 132.9, 142.7.
- 15

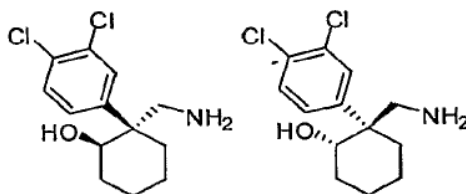
(b) Síntesis de cis-2-(aminometil)-2-(3,4-diclorofenil)ciclohexanoles

- Procedimiento General P: A una solución de cis 120 E1 (37 mg, 0.124 mmol) en EtOAc (2 ml) se añadió Pd/C (10%, 20 mg). Se unió un globo de hidrógeno y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (MeOH/CH₂Cl₂, MeOH de 0% a 15%) para dar la amina primaria cis 121 E1 (24 mg, 69%) como aceite transparente.
- 20

Cis 121 E2 se sintetizó a partir de cis 120 E2 (31 mg, 0.124 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General P para dar la amina primaria (21 mg, 72%) como un aceite transparente.

- ¹H RMN (CDCl₃) δ 0.96–1.03 (m, 1H), 1.23–1.44 (m, 3H), 1.65–1.69 (m, 1H), 1.78–1.83 (m, 2H), 1.98–2.02 (m, 1H), 2.91 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.07 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 10.0 Hz, 3.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H). ¹³C RMN (CD₃Cl): δ 21.4, 24.6, 30.2, 35.2, 46.9, 56.3, 81.1, 129.3, 130.3, 130.4, 131.7, 132.6, 142.7. ESI MS m/z 274.
- 25

trans-2-(aminometil)-2-(3,4-diclorofenil)ciclohexanol (trans 121)



30

trans 121 E1

trans 121 E2

(a) Preparación de (trans)-2-(Azidometil)-2-(3,4-diclorofenil)ciclohexanol racémico

- El compuesto del título se preparó a partir de trans-2-(bromometil)-2-(3,4-diclorofenil)ciclohexanol (103 mg, 0.305 mmol) y azida de sodio (59 mg, 1.314 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General O para dar la azida (70 mg, 76%) como un aceite transparente. Los enantiómeros se separaron como se describe para dar trans 120 E1 (tiempo
- 35

de retención = 11.7 min) y trans 120 E2 (tiempo de retención = 14.2 min). ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.38–1.46 (m, 2H), 1.51–1.56 (m, 1H), 1.62–1.66 (m, 2H), 1.71–1.76 (m, 1H), 1.80–1.93 (m, 3H), 3.43 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 7.25–7.28 (m, 1H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.6 Hz, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 21.3, 21.6, 29.7, 29.8, 46.8, 57.6, 71.3, 126.7, 129.4, 130.4, 130.6, 132.9, 146.5.

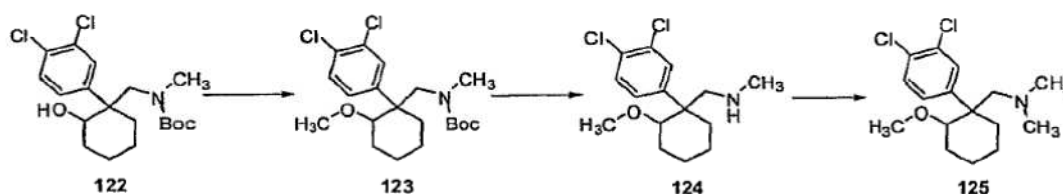
5 (b) Síntesis de trans-2-(aminometil)-2-(3,4-diclorofenil)ciclohexanol

Trans 121 E1 y trans 121 E2 se prepararon a partir de trans 120 E1 y trans 120 E2, respectivamente, de acuerdo con el Procedimiento General P. Los productos crudos se purificaron por cromatografía (SiO_2 , $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, MeOH de 0% a 15%) para dar la amina primarias (aproximadamente 15 mg cada uno, 65%) como aceite transparentes.

10 ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.28–1.50 (m, 4H), 1.64–1.86 (m, 3H), 1.98–2.02 (m, 1H), 3.02 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 10.0 Hz, 3.2 Hz, 1H), 7.40–7.47 (m, 2H), 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 21.5, 22.3, 29.9, 30.4, 44.8, 57.1, 71.5, 126.9, 129.6, 131.1, 131.4, 133.3, 142.9. ESI MS m/z 274.

2.2. Síntesis de 2-metoxi-cicloalquilaminas

Los siguientes compuestos se sintetizaron de acuerdo con el Esquema, a continuación.



15 1-(1-(3,4-diclorofenil)-2-metoxiciclohexil)-N-metilmetanamina (124)

A. Síntesis de cis-1-(1-(3,4-diclorofenil)-2-metoxiciclohexil)-N-metilmetanamina (cis 124)

Una solución de ($\pm$) cis 122 [($\pm$) cis-2-(3,4-diclorofenil)-2-((metilamino)metil)ciclohexanol protegida con Boc] (0.88g, 2.27 mmol) y NaH (100 mg, 2.50 mmol) en THF (30 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A la mezcla se añadió CH_3I (1.41 ml, 22.7 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. Se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 X 30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (2 X 30 ml) y salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y y se evaporó en vacuo. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, MeOH de 0% a 5%) para dar ($\pm$) cis 123.

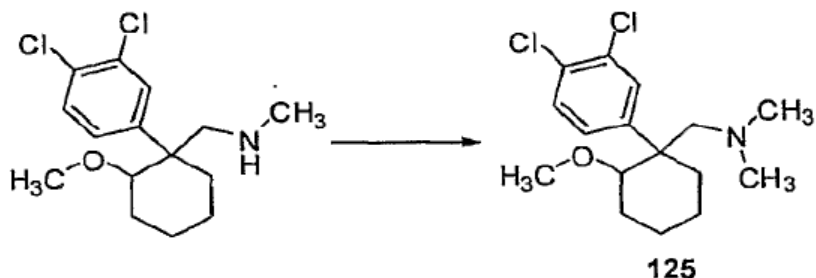
A una solución de ($\pm$) cis 123 en CH_2Cl_2 (5 ml) se añadió gota a gota TFA (5 ml) a 0°C . La mezcla se agitó a 0°C durante 2 horas y el solvente se eliminó en vacuo. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (10 ml), se lavó con solución saturada de K_2CO_3 (5 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y se evaporó en vacuo. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, MeOH de 0% a 15%) para dar ($\pm$) cis 124 (0.225 g, 33%) como aceite transparente. ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.38–1.43 (m, 1H), 1.47–1.54 (m, 2H), 1.62–1.66 (m, 1H), 1.74–1.87 (m, 3H), 2.01–2.04 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.71 (d, J = 14 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 14 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 3.52 (dd, J = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 7.29–7.38 (m, 2H), 7.59 (s, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 21.9, 23.7, 25.0, 31.6, 48.7, 49.1, 56.7, 68.1, 83.3, 128.4, 129.5, 129.7, 131.1, 131.8, 145.8. ESI MS m/z 302.

B. Síntesis de trans-1-(1-(3,4-diclorofenil)-2-metoxiciclohexil)-N-metilmetanamina (trans 124)

El compuesto del título se preparó a partir de ($\pm$) trans 122 (0.91g, 2.34 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito anteriormente para el cis-isómero correspondiente para dar ($\pm$) trans 124 (0.219 g, 30%) como aceite transparente.

35 Los enantiómeros de ($\pm$) trans 124 se separaron usando HPLC preparativa (columna QuiralPak OD; hexanos: IPA:DEA = 95:5:0.1; 8 ml/min; λ = 280 nm) para dar trans 124 E1 (tiempo de retención = 10 min) y trans 124 E2 (tiempo de retención = 18 min). No se determinaron las configuraciones absolutas de los centros quirales. ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.24–1.42 (m, 2H), 1.60–1.77 (m, 2H), 1.85–1.92 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.70 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.64 (dd, J = 7.6, 2.4 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 21.6, 21.8, 24.9, 30.6, 37.4, 46.8, 57.2, 58.5, 81.5, 127.2, 129.7, 130.2, 130.4, 132.7, 145.1. ESI MS m/z 302.

1-(1-(3,4-diclorofenil)-2-metoxiciclohexil)-N,N-dimetilmetanamina (125)

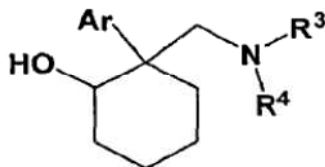


Los siguientes compuestos se prepararon a partir de la respectiva monometil amina de acuerdo con el Procedimiento General F. Los productos crudos se purificaron por cromatografía de columna en sílica gel (diclorometano/metanol, 0–5% MeOH) para dar la dimetil amina deseada.

- 5 (±) cis 125 se preparó a partir de (±) cis 124 (54 mg, 83%, aceite transparente). ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.35–1.42 (m, 2H), 1.47–1.54 (m, 2H), 1.62–1.66 (m, 1H), 1.74–1.87 (m, 2H), 2.01–2.04 (m, 1H), 2.12 (s, 6H), 2.31 (d, J = 14 Hz, 1H), 2.65 (d, J = 14 Hz, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.52 (dd, J = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃) δ 21.9, 23.7, 25.0, 31.6, 48.7, 49.1, 56.7, 68.1, 83.3, 128.4, 129.5, 129.7, 131.1, 131.8, 145.8. ESI MS m/z 316.
- 10 Trans 125 E1 y trans 125 E2 se prepararon a partir de trans 124 E1 y trans 124 E2, respectivamente. ¹H RMN (CDCl₃) δ 1.24–1.39 (m, 3H), 1.42–1.60 (m, 2H), 1.77–1.88 (m, 2H), 1.91 (s, 6H), 2.25 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.76 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃) δ 20.9, 21.5, 23.7, 28.8, 48.3, 56.5, 67.6, 79.4, 127.6, 129.8, 130.2, 130.4, 132.2, 145.6. ESI MS m/z 316.

2.3. Síntesis de análogos de 2-aminometil-2-aril-ciclohexanol a través de ácidos carboxílicos

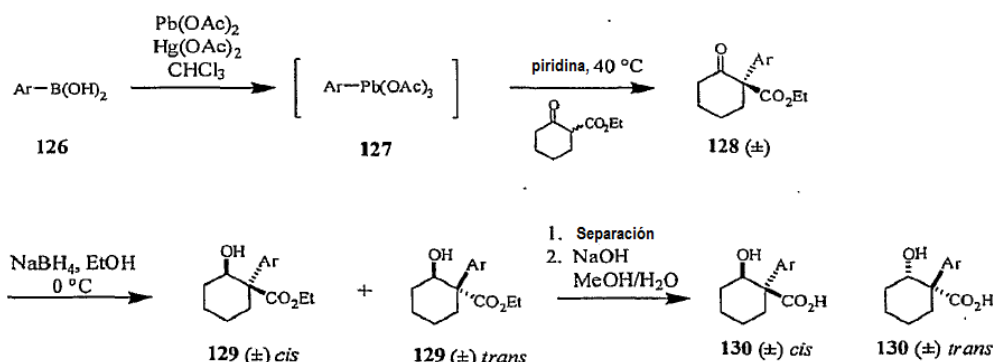
15



2.3.1. Preparación de arilhidroxiácidos (130a–130i)

La preparación de arilhidroxiácidos se describe en el Esquema 27, más adelante. Los ácidos arilborónicos comerciales 126 se convirtieron en los intermediarios aril plomo 127 usando acetato de plomo y acetato de mercurio.

- 20 Los compuestos 127 se utilizaron in situ a α-2-arilato etilciclohexanocarboxilato para proveer cetoésteres 128 como mezclas racémicas en 32–71% de rendimiento global. La reducción de cetonas racémicas 128 con borohidruro de sodio produjo cuatro productos hidroxiéster isoméricos, 129 (±) cis y 129 (±) trans en 29% a rendimientos cuantitativos. El par de isómeros cis se separaron del par de isómeros trans para dar las mezclas enantioméricas 129 (±) cis y 129 (±) trans usando un sistema de cromatografía Biotage (Sorbent Technologies, 800 g, 40–75 mm SiO₂, heptano/éter). Cada uno de 129 (±) cis y 129 (±) trans se saponificaron con hidróxido de sodio en metanol/agua para proveer los hidroxiácidos 130 (±) cis y 130 (±) trans, respectivamente, en el 55% de rendimiento cuantitativo después de la extracción.
- 25

Esquema 27: Preparación de Arilhidroxiácidos (130)**2.3.2. Procedimiento General N: Síntesis de triacetato de aril-plumbanotriilo**

Una mezcla de cloroformo (por ejemplo, 200 mL), acetato de plomo (IV) (por ejemplo, 58.1 g, 131 mmol, 1 eq), y acetato de mercurio (2.09 g, 6.55 mmol, 0.05 eq) se calentó hasta 40°C. El ácido arilborónico respectivo (por ejemplo, 131 mmol) se añadió en porciones durante 15 minutos. La mezcla se agitó a 40°C durante una hora, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Esta mezcla cruda se usó inmediatamente en la siguiente etapa de reacción.

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de los correspondientes ácidos borónicos 126 siguiendo el procedimiento descrito en el Procedimiento General N, anterior:

(127a) triacetato de (3,4-Diclorofenil)plumbanotriilo

(127b) triacetato de (3,4-Metilenodioxi)plumbanotriilo (127c) (4-Clorofenil)plumbanotriilo

(127d) triacetato de (3-Clorofenil)plumbanotriilo

(127e) triacetato de (4-metoxifenil)plumbanotriilo

(127f) triacetato de (4-Cloro-3-fluorofenil)plumbanotriilo

(127g) triacetato de (4-Trifluorometilfenil)plumbanotriilo

(127h) triacetato de (4-Trifluorometoxifenil)plumbanotriilo

(127i) triacetato de Naphthalen-2-ilplumbanotriilo

2.3.3 Procedimiento General Q: Síntesis de ésteres (128a-128i)

A la mezcla de reacción cruda del respectivo intermedio de plomo triacetato de arilplumbanotriilo 2 se agregó lentamente piridina (por ejemplo, 31.8 mL, 393 mmol) y etil-2-oxociclohexanocarboxilato (por ejemplo, 22.3 g, 131 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 40°C y se agitó durante 72 horas y luego se diluyó con cloroformo (por ejemplo, 200 mL) y se vertió en agua (por ejemplo, 300 mL). Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con 2 N H₂SO₄ (2 3 200 mL), se secó sobre MgSO₄, se filtró, y concentró. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel utilizando los sistemas de solventes indicados para dar los alfa-ceto ésteres 3.

Los siguientes compuestos se prepararon a partir del correspondiente intermediario 127 siguiendo el procedimiento descrito en el Procedimiento General Q, anterior:

(128a) (±) Etil-1-(3,4-Diclorofenil)-2-oxociclohexano-carboxilato (hexano/acetato de etilo, 100:0 a 90:10, 46%, sólido de color blanco)

(128b) (±) Etil-1-(3,4-metilenodioxi)-2-oxociclohexano-carboxilato (hexano/acetato de etilo, 9:1, 45%, sólido de color blanco)

(128c) (±) Etil-1-(4-Clorofenil)-2-oxociclohexanocarboxilato (hexano/dietil éter, 96.6 g, 68%, aceite de color amarillo claro)

(128d) (±) Etil-1-(3-clorofenil)-2-oxociclohexano-carboxilato (hexano/dietil éter, 130 g, 71%, sólido de color blanco)

5 (128e) (±) Etil-1-(4-metoxifenil)-2-oxociclohexano-carboxilato (hexano/acetato de etilo, 100:0 a 90:10, 87.0 g, 63%, semisólido de color amarillo)

(128f) (±) Etil-1-(4-Cloro-3-fluorofenil)-2-oxociclohexano-carboxilato (hexano/acetato de etilo, 100:0 a 95:5, 67.4 g, 52%, sólido de color blanco).

(128g) (±) Etil-1-(4-Trifluorometilfenil)-2-oxociclohexanocarboxilato (hexano/acetato de etilo, 100:0 a 90:10, 43.0 g, 34%, sólido de color blanco).

10 (128h) Etil-1-(4-trifluorometoxi)-2-oxociclohexanocarboxilato (hexano/dietil éter, 49.5 g, 61%, aceite incoloro)

128i) (±) Etil-1-(naftalen-2-il)-2-oxociclohexanocarboxilato (hexano/acetato de etilo, 100:0 a 90:10, 79.8 g, 60%, semisólido de color amarillo)

2.3.4. Reducción de NaBH₄ y separación de diastereómeros (Síntesis de 129a-129i)

15 Procedimiento General R: A una solución del respectivo cetoéster 3 (por ejemplo, 17.8 g, 56.5 mmol) en etanol (por ejemplo, 280 mL) a 0°C se añadió en porciones borohidruro de sodio (por ejemplo, 2.56 g, 67.8 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas y luego se concentró. El residuo se disolvió en dietil éter (por ejemplo, 200 mL) y entonces se agregó lentamente HCl 2 N (por ejemplo, 125 mL). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con dietil éter (por ejemplo, 3 x 100 mL). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera (por ejemplo, 125 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel usando gradientes de hexano/acetato de etilo o hexanoetil éter para dar una mezcla de diastereómeros cis/trans (13-100g, 59-96% de rendimiento).

25 La separación de los diastereoisómeros se llevó a cabo utilizando un sistema de cromatografía Biotage (Sorbent Technologies, 800 g, 40-75 µm SiO₂, heptano/éter, 80:20 isocrático), a menos que se indique otra cosa. Hasta 20 g de producto crudo fueron separados por inyección para obtener los productos finales con 63-85% de recuperación total. Generalmente, la mezcla de enantiómeros trans, (±) trans 129, eluida de la columna primero, seguido por la mezcla de enantiómeros cis, (±) cis 129.

Los siguientes compuestos (cada uno de los diastereómeros cis- y trans) se prepararon a partir de los correspondientes intermediarios 128 siguiendo el procedimiento descrito en el Procedimiento General R, anterior.

(cis 129a) (±) cis etil-1-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxiciclohexano-carboxilato

30 (trans 129a) (±) trans etil-1-(3,4-diclorofenil)-2-hidroxiciclohexano-carboxilato

(cis 129b) (±) cis etil-1-(3,4-metilenodioxo)-2-hidroxiciclohexanocarboxilato

(trans 129b) (±) trans etil-1-(3,4-metilenodioxo)-2-hidroxiciclohexanocarboxilato

(cis 129c) (±) cis etil-1-(4-clorofenil)-2-hidroxiciclohexano-carboxilato

(trans 129c) (±) trans etil-1-(4-clorofenil)-2-hidroxiciclohexanocarboxilato

35 (cis 129d) (±) cis etil-1-(3-clorofenil)-2-hidroxiciclohexano-carboxilato

(trans 4d) (±) trans etil-1-(3-clorofenil)-2-hidroxiciclohexano-carboxilato

La separación de los diastereómeros se logró en una columna Symmetry C18 (50 x 250, 7m; MeCN/agua 55:45)

(cis 129e) (±) cis etil-2-hidroxi-1-(4-metoxifenil)ciclohexanocarboxilato

(trans 129e) (±) trans etil-2-hidroxi-1-(4-metoxifenil)ciclohexanocarboxilato

40 La mezcla de isómeros cis/trans se separó por cromatografía en fase reversa.

(cis 129f) (±) cis etil-1-(4-Cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxiciclohexano-carboxilato

(trans 129f) (±) trans etil-1-(4-Cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxiciclohexano-carboxilato

(cis 129g) (±) cis etil-1-(4-trifluorometilfenil)-2-hidroxiciclohexanocarboxilato

(trans 129g) (±) trans etil-1-(4-trifluorometilfenil)-2-hidroxiciclohexanocarboxilato

(cis 129h) (±) cis etil-1-(4-trifluorometoxifenil)-2-hidroxiciclohexanocarboxilato

(trans 129h) (±) trans etil-1-(4-trifluorometoxifenil)-2-hidroxiciclohexanocarboxilato

5 (cis 129i) (±) cis etil-2-hidroxi-1-(naftalen-2-il)ciclohexano-carboxilato

(trans 129i) (±) trans etil-2-hidroxi-1-(naftalen-2-il)ciclohexano-carboxilato

2.3.5. Saponificación (Síntesis de 130a-130i)

10 Procedimiento General S: A una solución del respectivo (±) hidroxi éster cis- o trans 129 (por ejemplo, 3.90 g, 12.3 mmol) en agua (por ejemplo, 12.0 mL) y metanol (por ejemplo, 22.0 mL) a 0°C se agregó lentamente hidróxido de sodio (por ejemplo, 1.18 g, 29.5 mmol). La mezcla se agitó durante la noche y luego se acidificó lentamente con 2 N HCl y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (por ejemplo, 40 mL), se secaron sobre MgSO₄, y se filtraron. El solvente se eliminó en vacuo para dar respectivo ácido carboxílico, bien sea (±) trans 130 o (±) cis 130. Se encontró que los rendimientos de esta conversión estaban entre 55% y cuantitativos.

15 Los siguientes compuestos se prepararon a partir del correspondiente intermediario 129 siguiendo el procedimiento descrito en el Procedimiento General S, anterior.

(cis 130a) (±) ácido cis-1-(3,4-Diclorofenil)-2-hidroxiciclohexano-carboxílico

(trans 130a) (±) ácido trans-1-(3,4-Diclorofenil)-2-hidroxiciclohexanocarboxílico

(cis 130b) (±) ácido cis-1-(3,4-Metilenodioxil)-2-hidroxiciclohexano-carboxílico

20 (trans 130b) (±) ácido trans-1-(3,4-Metilenodioxil)-2-hidroxiciclohexano-carboxílico

(cis 130c) (±) ácido cis-1-(4-Clorofenil)-2-hidroxiciclohexano-carboxílico

(trans 130c) (±) ácido trans-1-(4-Clorofenil)-2-hidroxiciclohexanocarboxílico

(cis 130d) (±) ácido cis-1-(3-Clorofenil)-2-hidroxiciclohexano-carboxílico

(trans 130d) (±) ácido trans-1-(3-Clorofenil)-2-hidroxiciclohexano-carboxílico

25 (cis 130e) (±) ácido cis-2-hidroxi-1-(4-metoxifenil)ciclohexano-carboxílico

(trans 130e) (±) ácido trans-2-Hidroxi-1-(4-metoxifenil)ciclohexanocarboxílico

(cis 130f) (±) ácido cis-1-(4-Cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxiciclohexanocarboxílico

(trans 130f) (±) ácido trans-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxiciclohexanocarboxílico

(cis 130g) (±) ácido cis-1-(4-Trifluorometilfenil)-2-hidroxiciclohexanocarboxílico

30 (trans 130g) (±) ácido trans-1-(4-Trifluorometilfenil)-2-hidroxiciclohexanocarboxílico

(cis 130h) (±) ácido cis-1-(4-Trifluorometoxifenil)-2-hidroxiciclohexanocarboxílico

(trans 130h) (±) ácido trans-1-(4-Trifluorometoxifenil)-2-hidroxiciclohexano-carboxílico

(cis 130i) (±) ácido cis-2-Hidroxi-1-(naftalen-2-il)ciclohexanocarboxílico

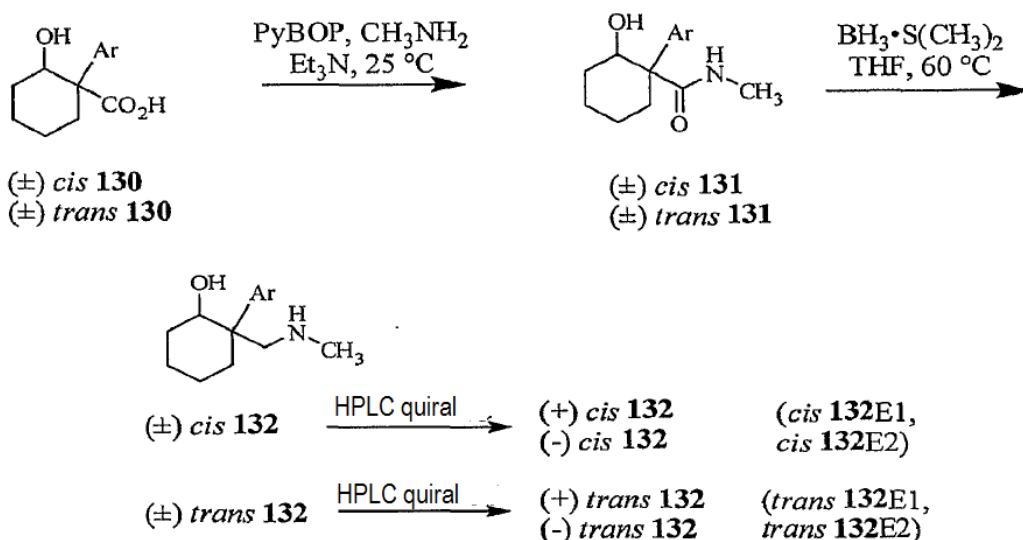
(trans 130i) (±) ácido trans-2-Hidroxi-1-(naftalen-2-il)ciclohexanocarboxílico

35 Preparación de 2-fenilaminoalcoholes (132a-132i)

El acoplamiento mediado con PyBOP de hidroxiácidos (±) cis 130 y (±) trans 130 con metilamina (por ejemplo, Procedimiento General G) dio hidroxiamidas (±) cis 131 y (±) trans 131, respectivamente, en el 39% de rendimiento cuantitativo. La reducción de (±) cis 131 y (±) trans 131 con complejo de dimetilsulfuro de borano dio aminoalcoholes (±) cis 132 y (±) trans 132, respectivamente, en 39-95 % de rendimiento. Los enantiómeros de (±) cis 132 y (±) trans

132 se separaron usando HPLC quiral preparativa para dar el enantiómero de movimiento rápido E1 y el enantiómero de movimiento lento E2 (Esquema 28). No se determinó la configuración absoluta de los centros quirales.

Esquema 28: Preparación de 2-hidroxi-cilcoalquilaminas quirales



5 2.3.6. Procedimiento General G2 (Formación de enlace amida)

Una mezcla de el respectivo ácido carboxílico 130 (por ejemplo, 3.56 g, 12.3 mmol), PyBOP (por ejemplo, 7.04 g, 13.5 mmol), metilamina (por ejemplo, 2 M en THF, 37.0 mL, 74.0 mmol), y trietilamina (por ejemplo, 1.24 g, 12.3 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se acidificó con HCl 2 N y luego se extrajo con acetato de etilo (por ejemplo, 3 X 60 mL). Las capas orgánicas se combinaron, opcionalmente se lavaron con solución de NaHCO₃, se lavaron con salmuera (por ejemplo, 50 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel usando gradientes de hexano/acetato de etilo o CH₂Cl₂/MeOH y/u opcionalmente triturado con por ejemplo, dietil éter para dar la respectiva N-metil amina 131.

2.3.7. Procedimiento General G3 (Formación de enlace amida)

Una mezcla del respectivo ácido carboxílico 130 (por ejemplo, 9.50 g, 37.3 mmol), PyBOP (por ejemplo, 19.4 g, 37.3 mmol), metilamina (por ejemplo, 2 M en THF, 20.5 mL, 41.0 mmol), N-metilmorfolina (por ejemplo, 4.50 mL, 41.0 mmol) y DMAP (por ejemplo, 5.00 g, 41.0 mmol) se agitó en DMF (por ejemplo, 373 mL) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (por ejemplo, 3 L). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con 0.5 M HCl (por ejemplo, 3 x 1 L), NaHCO₃ acuoso saturado (3 x 600 mL), LiCl acuoso saturado (600 mL), salmuera (600 mL), se secó, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel usando gradientes de hexano/acetato de etilo o CH₂Cl₂/MeOH para dar la respectiva N-metil amina 131.

Los siguientes compuestos se prepararon a partir del correspondiente intermediario 130 usando los procedimientos delineados en el Procedimiento General G2 o el Procedimiento General G3, anteriores, o versiones ligeramente modificada de los mismos.

- (cis 131a) $(\pm)$ cis-1-(3,4-Diclorofenil)-2-hidroxi-N-metilciclohexano-carboxamida
 (trans 131a) $(\pm)$ trans-1-(3,4-Diclorofenil)-2-hidroxi-N-metilciclohexanocarboxamida
 (cis 131b) $(\pm)$ cis-1-(3,4-Metilenodioxil)-2-hidroxi-N-metilciclohexanocarboxamida
 (trans 131b) $(\pm)$ trans-1-(3,4-Metilenodioxil)-2-hidroxi-N-metilciclohexanocarboxamida
 (cis 131c) $(\pm)$ cis-1-(4-Clorofenil)-2-hidroxi-N-metilciclohexanocarboxamida
 (trans 131c) $(\pm)$ trans-1-(4-Clorofenil)-2-hidroxi-N-metilciclohexanocarboxamida
 (cis 131d) $(\pm)$ cis-1-(3-Clorofenil)-2-hidroxi-N-metilciclohexanocarboxamida

(trans 131d) ($\pm$) trans-1-(3-Clorofenil)-2-hidroxi-N-metilciclohexanocarboxamida

(cis 131e) ($\pm$) cis 2-Hidroxi-1-(4-metoxifenil)-N-metilciclohexanocarboxamida

(trans 131e) ($\pm$) trans 2-Hidroxi-1-(4-metoxifenil)-N-metilciclohexanocarboxamida

(cis 131f) ($\pm$) cis-1-(4-Cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-N-metilciclohexano carboxamida

5 (trans 131f) ($\pm$) trans-1-(4-Cloro-3-fluorofenil)-2-hidroxi-N-metilciclohexano carboxamida

(cis 131g) ($\pm$) cis-1-(4-Trifluorometilfenil)-2-hidroxi-N-metilciclohexano carboxamida

(trans 131g) ($\pm$) trans-1-(4-Trifluorometilfenil)-2-hidroxi-N-metilciclohexano carboxamida

(cis 131h) ($\pm$) cis-1-(4-Trifluorometoxifenil)-2-hidroxi-N-metilciclohexano carboxamida

(trans 131h) ($\pm$) trans-1-(4-Trifluorometoxifenil)-2-hidroxi-N-metilciclohexano carboxamida

10 2.3.8. Procedimiento General T (Reducción de amida 131 a amina 132)

15 A una solución de la respectiva N-metilcarboxamida 131 (por ejemplo, 2.70 g, 8.93 mmol) en tetrahidrofurano (90.0 mL) se agregó lentamente borano•dimetilsulfuro (2 M en THF, 13.4 mL, 26.8 mmol). La mezcla se agitó 48 horas a reflujo. Después de enfriar, la mezcla se acidificó mediante la adición cuidadosa de HCl 2 N. La mezcla se concentró en vacuo y el residuo se lavo con dietil éter (por ejemplo, 60 mL). Las fases se separaron y la capa acuosa se hizo

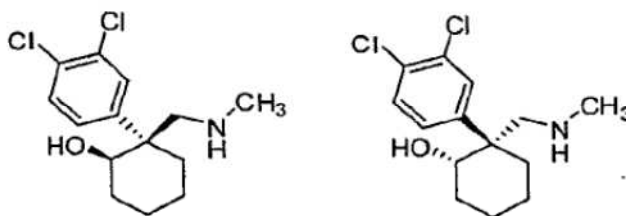
20 básica mediante la adición de NaOH 2 N y luego se extrajo con acetato de etilo (por ejemplo, 3 3 150 mL). Las capas de acetato de etilo se combinaron, se lavaron con salmuera (100 mL), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel usando por ejemplo, gradientes de diclorometano/metanol para dar las respectivas aminas ($\pm$) cis 132 y ($\pm$) trans 132.

1. QuiralPak AD; heptano:EtOH:DEA = 95:5:0.1; m, = 25 ml/min; λ , = 275 nm.

2. Regis O1; hexanos:IPA:DEA = 90:10:0.1; μ = 25 ml/min; y λ = 280 nm. No fueron determinadas configuraciones absolutas de los centros quirales. Los compuestos se identifican por E1 para el enantiómero de movimiento rápido y E2 para el enantiómero de movimiento lento.

25 Los siguientes compuestos se prepararon a partir del correspondiente intermediario 131 usando los procedimientos delineados en el Procedimiento General T o una versión ligeramente modificada de los mismos.

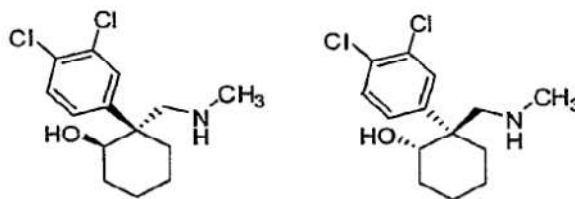
cis-2-(3,4-Diclorofenil)-2-((metilamino)metil)ciclohexanol (133)



30 La mezcla enantiomérica de ($\pm$) cis 132a se separó (columna QuiralPak AD; heptano:EtOH:DEA = 95:5:0.1; m, = 25 ml/min; λ = 275 nm) para dar 133 E1 (tiempo de retención = 15.5 min) y 133 E2 (tiempo de retención = 20.7 min). ¹H RMN (CDCl₃) δ 0.96–1.03 (m, 1H), 1.23–1.44 (m, 3H), 1.65–1.69 (m, 1H), 1.78–1.84 (m, 2H), 2.01–2.06 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.66 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 10.0 Hz, 3.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃) δ 21.3, 24.9, 29.9, 35.9, 36.7, 46.2, 66.9, 81.4, 118.0, 129.2, 130.4, 131.6, 132.6, 142.7. ESI MS m/z 289.

35

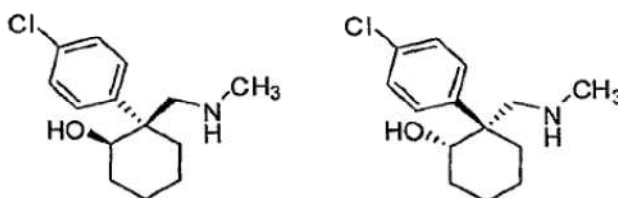
trans-2-(3,4-Diclorofenil)-2-((dimetilamino)metil)ciclohexanol (134)



La mezcla enantiomérica de ($\pm$) trans 132a se separó (columna QuiralPak AD; heptano:EtOH:DEA = 95:5:0.1; μ = 25 ml/min; y λ = 275 nm) para dar 134 E1 (tiempo de retención = 13.4 min) y 134 E2 (tiempo de retención = 18.9 min). ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.28–1.50 (m, 4H), 1.64–1.86 (m, 3H), 1.98–2.02 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.97 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 10.0 Hz, 3.2 Hz, 1H), 7.40–7.47 (m, 2H), 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 21.9, 24.3, 32.4, 36.7, 37.5, 45.7, 57.1, 74.1, 126.7, 129.4, 130.4, 130.6, 132.9, 146.5. ESI MS m/z 289.

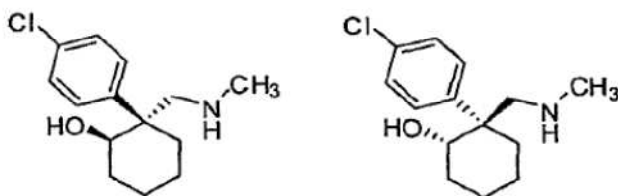
5

cis-2-(4-clorofenil)-2-((metilamino)metil)ciclohexanol (135)



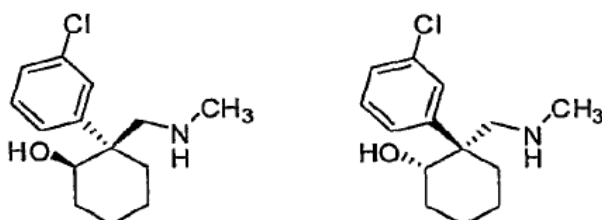
10 La mezcla enantiomérica ($\pm$) cis 132c puede ser separada (por ejemplo, columna Regis O1; hexanos:IPA:DEA = 90:10:0.1; μ = 25 ml/min; y λ = 280 nm) para dar 135 E1 y 135 E2.

trans-2-(4-clorofenil)-2-((metilamino)metil)-ciclohexanol (136)



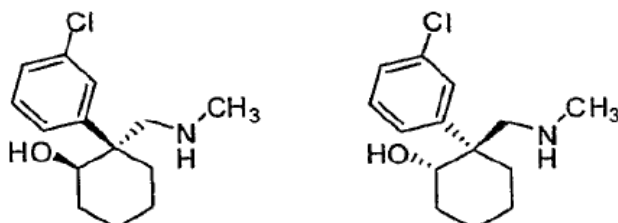
15 La mezcla enantiomérica ($\pm$) trans 132c se separó (columna Regis O1; hexanos:IPA:DEA = 90:10:0.1; μ = 25 ml/min; y λ = 280 nm) para dar 136 E1 (tiempo de retención = 6.8 min) y 136 E2 (tiempo de retención = 8.9 min). ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.28–1.47 (m, 4H), 1.64–1.87 (m, 3H), 1.96–2.02 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.98 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 10.0 Hz, 3.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 10.8 Hz, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 21.9, 24.4, 32.4, 36.7, 37.5, 45.7, 57.1, 74.3, 128.6, 128.9, 132.1, 144.6. ESI MS m/z 254.

20 cis-2-(3-clorofenil)-2-((metilamino)metil)ciclohexanol (137)



La mezcla enantiomérica de (±) cis 132d puede ser separada (por ejemplo, columna Regis O1; hexanos:IPA:DEA = 90:10:0.1; μ = 25 ml/min; y λ = 280 nm) para dar 137 E1 y 137 E2.

trans-2-(3-clorofenil)-2-((metilamino)metil)ciclohexanol (138)

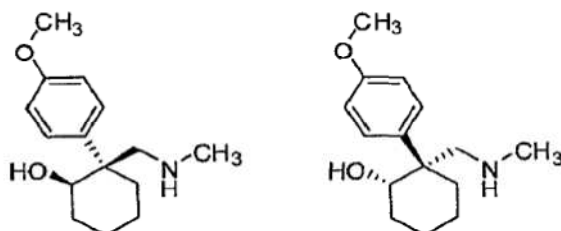


5

La mezcla enantiomérica (±) trans 132d se separó (columna Regis O1; hexanos:IPA:DEA = 90:10:0.1; μ = 25 ml/min; y λ = 280 nm) para dar 138 E1 (tiempo de retención = 5.9 min) y 138 E2 (tiempo de retención = 7.6 min). ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.28–1.47 (m, 4H), 1.64–1.87 (m, 3H), 1.96–2.02 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.98 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 10.0 Hz, 3.2 Hz, 1H), 7.18–7.22 (m, 1H), 7.29–7.32 (m, 1H), 7.48–7.52 (m, 1H), 7.60 (s, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 22.1, 24.4, 32.5, 36.7, 37.5, 45.9, 57.2, 74.1, 125.3, 126.7, 127.4, 134.8, 148.3. ESI MS m/z 254.

10

cis-2-((metilamino)metil)-2-(4-metoxifenil)ciclohexanol (139)

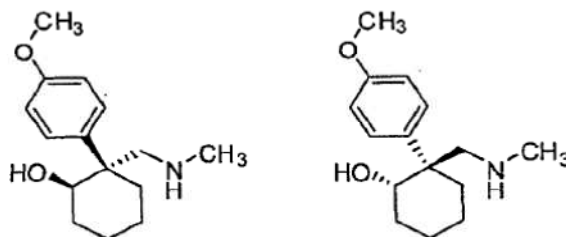


15

La mezcla enantiomérica (±) cis 132e se separó (columna Regis O1; hexanos:IPA:DEA = 90:10:0.1; μ = 25 ml/min; y λ = 275 nm) para dar 139 E1 (tiempo de retención = 5.7 min) y 139 E2 (tiempo de retención = 7.1 min). ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.02–1.10 (m, 1H), 1.21–1.39 (m, 3H), 1.62–1.66 (m, 1H), 1.76–1.94 (m, 2H), 2.04–2.08 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.62 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.88 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.96 (dd, J = 11.2 Hz, 4.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.8 Hz, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 21.4, 25.0, 30.0, 35.8, 36.7, 46.2, 55.3, 67.1, 81.9, 113.8, 130.4, 133.7, 157.8. ESI MS m/z 250.

20

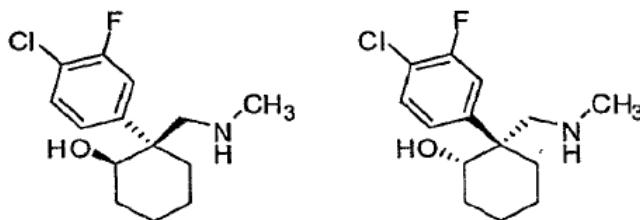
(±) trans-2-(4-metoxifenil)-2-((metilamino)metil)ciclohexanol (140)



25

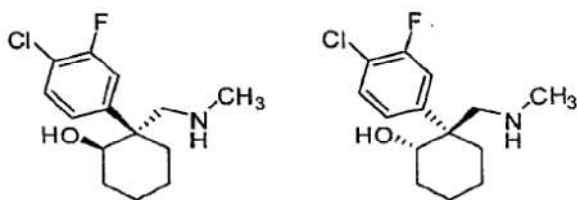
La mezcla enantiomérica (±) trans 132e se separó (columna QuiralPak AD; hexanos:IPA:DEA = 90:10:0.1; μ = 25 ml/min; y λ = 275 nm) para dar 140 E1 (tiempo de retención = 5.3 min) y 140 E2 (tiempo de retención = 7.1 min). ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.23–1.46 (m, 4H), 1.62–1.87 (m, 3H), 1.92–2.00 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.95 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.24 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.25 (dd, J = 10.4 Hz, 3.2 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 22.1, 24.4, 32.5, 36.7, 37.7, 45.1, 55.4, 57.6, 74.4, 114.1, 128.0, 137.9, 157.9. ESI MS m/z 250.

cis-2-(4-Cloro-3-fluorofenil)-2-((metilamino)metil)ciclohexanol (141)



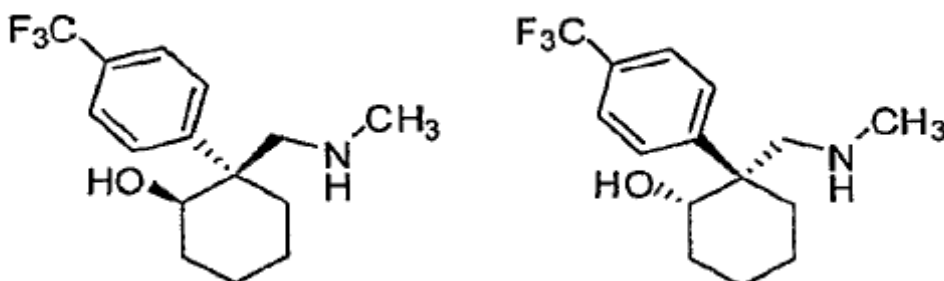
La mezcla enantiomérica ($\pm$) cis 132f se separó (columna Regis O1; hexanos:IPA:DEA = 95:5:0.1; μ = 25 ml/min; λ = 275 nm) para dar 141 E1 (tiempo de retención = 7.2 min) y 141 E2 (tiempo de retención = 10.8 min). ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.28–1.50 (m, 4H), 1.64–1.86 (m, 3H), 1.98–2.02 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.97 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.19 (dd, J = 10.0 Hz, 3.2 Hz, 1H), 7.32–7.38 (m, 2H), 7.42–7.52 (m, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 22.0, 24.4, 32.5, 36.8, 37.7, 45.7, 57.1, 74.3, 115.7, 115.9, 118.6, 118.7, 123.6, 130.7, 147.5, 157.2, 159.7. ESI MS m/z 272.

trans-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-((metilamino)metil)ciclohexanol (142)



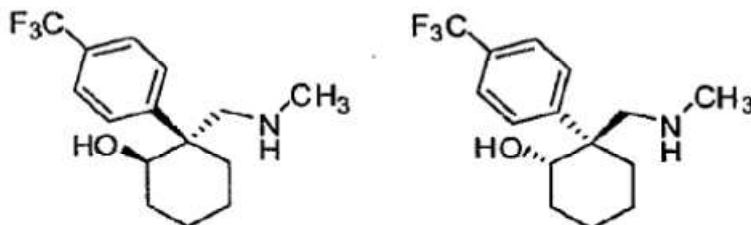
La mezcla enantiomérica ($\pm$) trans 132f se separó (columna Regis O1; hexanos:IPA:DEA = 95:5:0.1; μ = 25 ml/min; λ = 275 nm) para dar 142 E1 (tiempo de retención = 6.7 min) y 142 E2 (tiempo de retención = 8.6 min). ^1H RMN (CDCl_3) δ 0.96–1.03 (m, 1H), 1.23–1.44 (m, 3H), 1.65–1.69 (m, 1H), 1.78–1.84 (m, 2H), 2.01–2.06 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.66 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 10.0 Hz, 3.2 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 12.0, 2.4 Hz, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 21.3, 24.9, 29.9, 35.9, 36.7, 46.8, 67.0, 81.5, 118.0, 118.3, 125.9, 126.0, 130.4, 143.4, 156.9, 159.3. ESI MS m/z 272.

cis-2-((metilamino)metil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)ciclohexanol (143)



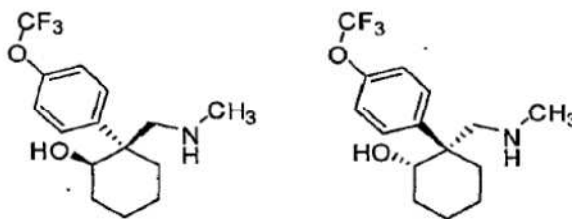
La mezcla enantiomérica ($\pm$) cis 132g se separó (columna Regis O1; hexanos:IPA:DEA = 95:5:0.1; μ = 25 ml/min; λ = 275 nm) para dar 143 E1 (tiempo de retención = 8.2 min) y 143 E2 (tiempo de retención = 11.8 min). ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.05–1.13 (m, 1H), 1.26–1.36 (m, 2H), 1.45–1.52 (m, 2H), 1.61–1.70 (m, 1H), 1.79–1.85 (m, 1H), 1.93–1.99 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.67 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 10.0 Hz, 3.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1.2 Hz, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 22.0, 24.4, 32.5, 36.8, 37.7, 46.0, 57.1, 74.2, 123.1, 125.6, 125.7, 125.9, 127.5, 128.5, 128.8, 150.3. ESI MS m/z 288.

trans-2-((Metilamino)metil)-2-(4-(trifluorometil)fenil) ciclohexanol (144)



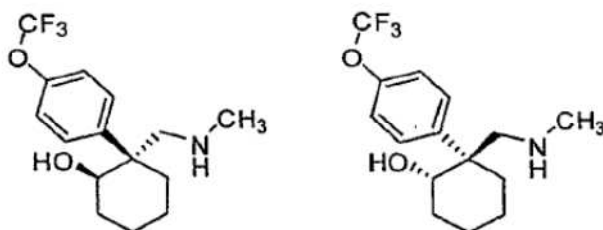
La mezcla enantiomérica ($\pm$) trans 132g se separó (columna Regis O1; hexanos:IPA:DEA = 95:5:0.1; μ = 25 ml/min; λ = 275 nm) para dar 144 E1 (tiempo de retención = 7.9 min) y 144 E2 (tiempo de retención = 11.2 min). ^1H RMN (CDCl_3) δ 0.91–1.02 (m, 1H), 1.27–1.43 (m, 3H), 1.65–1.69 (m, 1H), 1.83–1.88 (m, 2H), 2.11–2.16 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.68 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.02 (dd, J = 10.0 Hz, 3.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 21.4, 24.9, 30.0, 36.0, 36.7, 47.1, 67.1, 81.6, 125.3, 125.4, 125.8, 128.3, 128.6, 129.9, 146.6. ESI MS m/z 288.

cis-2-((Metilamino)metil)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil) ciclohexanol (145)



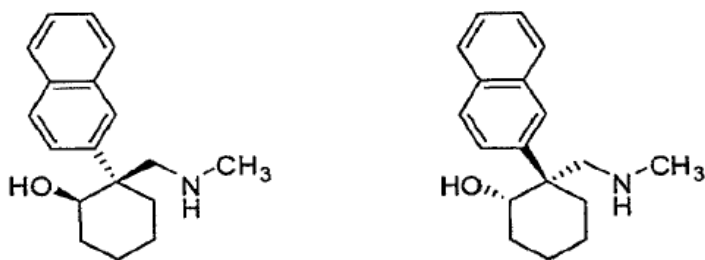
La mezcla enantiomérica ($\pm$) cis 132h se separó (columna Regis O1; hexanos:IPA:DEA = 95:5:0.1; μ = 25 ml/min; λ = 275 nm) para dar 145 E1 (tiempo de retención = 5.1 min) y 145 E2 (tiempo de retención = 8.2 min). ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.05–1.13 (m, 1H), 1.26–1.36 (m, 2H), 1.45–1.52 (m, 2H), 1.30–1.48 (m, 4H), 1.68–1.88 (m, 3H), 1.99–2.03 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 3.02 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.31 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 10.4 Hz, 4.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 21.3, 22.0, 24.5, 32.5, 36.7, 37.9, 45.5, 57.1, 74.3, 119.4, 120.8, 121.1, 122.0, 128.5, 131.0, 144.7, 147.6. ESI MS m/z 304.

trans-2-((Metilamino)metil)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil) ciclohexanol (146)



La mezcla enantiomérica ($\pm$) trans 132h se separó (columna Regis O1; hexanos:IPA:DEA = 95:5:0.1; μ = 25 ml/min; λ = 275 nm) para dar 146 E1 (tiempo de retención = 4.4 min) y 146 E2 (tiempo de retención = 5.8 min). ^1H RMN (CDCl_3) δ 0.96–1.04 (m, 1H), 1.25–1.42 (m, 3H), 1.65–1.69 (m, 1H), 1.81–1.88 (m, 2H), 2.07–2.16 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.68 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 10.0 Hz, 3.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 21.3, 25.0, 30.0, 36.0, 36.7, 46.6, 67.1, 81.6, 119.4, 120.8, 122.0, 131.0, 140.7, 147.5. ESI MS m/z 304.

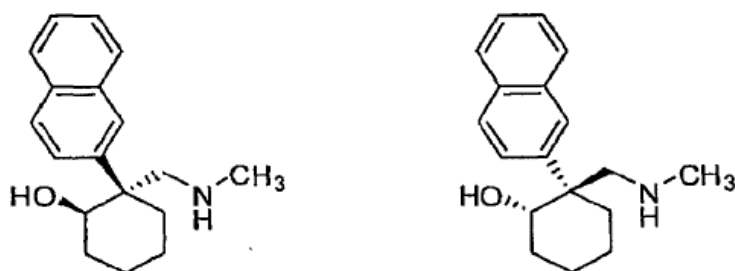
cis-2-((dimetilamino)metil)-2-(naftalen-2-il)ciclohexanol (147)



5 La mezcla enantiomérica de (±) cis 132i se separó (columna QuiralPak AD; hexanos:IPA:DEA = 90:10:0.1; μ = 60 ml/min; λ = 280 nm) para dar 147 E1 (tiempo de retención = 20.7 min) y 147 E2 (tiempo de retención = 28.2 min). ^1H RMN (CDCl_3) δ 0.96–1.03 (m, 1H), 1.22–1.41 (m, 3H), 1.60–1.65 (m, 1H), 1.84–1.92 (m, 1H), 2.01–2.12 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.66 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.01 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 10.0 Hz, 3.2 Hz, 1H), 7.19–7.24 (m, 2H), 7.71–7.87 (m, 4H), 8.49 (s, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 21.6, 25.1, 30.1, 35.9, 36.7, 47.1, 66.7, 81.9, 126.0, 126.1, 126.6, 127.5, 128.3, 128.5, 129.5, 132.1, 133.6, 139.3. ESI MS m/z 270.

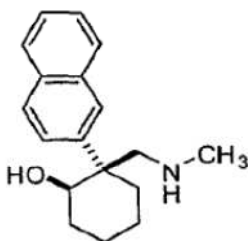
trans-2-((dimetilamino)metil)-2-(naftalen-2-il)ciclohexanol (148)

10



15 La mezcla enantiomérica (±) trans 132i se separó (columna AD ChiralPak; hexanos:IPA:DEA = 90:10:0.1; μ = 60 ml/min; λ = 280 nm) para dar 148 E1 (tiempo de retención = 25.7 min) y 148 E2 (tiempo de retención = 40.8 min). ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.28–1.50 (m, 4H), 1.71–1.86 (m, 2H), 1.95–2.06 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 3.06 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 10.0 Hz, 3.2 Hz, 1H), 7.39–7.44 (m, 2H), 7.60–7.63 (m, 1H), 7.76–7.85 (m, 3H), 8.14 (s, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 22.1, 24.6, 32.7, 36.8, 37.7, 45.9, 57.1, 74.4, 124.8, 125.9, 126.2, 126.3, 127.5, 128.4, 128.5, 132.2, 133.8, 143.2. ESI MS m/z 270.

cis-2-((metilamino)metil)-2-(naftalen-2-il)ciclohexanol (149)



20

(a) cis-2-hidroxi-N-metil-1-(naftalen-2-il)ciclohexanocarboxamida (300)

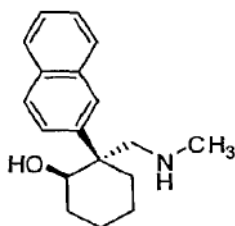
25 Una mezcla de (±) ácido cis-2-hidroxi-1-(naftalen-2-il)ciclohexanocarboxílico (9.74 g, 36.1 mmol), PyBOP (18.8 g, 36.1 mmol), metilamina (2 M en THF, 19.8 mL, 39.7 mmol), N-metilmorfolina (4.36 mL, 39.7 mmol) y DMAP (4.84 g, 39.7 mmol) se agitó en DMF (361 mL) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (1.5 L). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con 0.5 M HCl (3 x 600 mL), NaHCO_3 acuoso saturado (3 x 500 mL), salmuera (300 mL), se secó y concentró. El residuo se trituroó con dietil éter para dar (±) cis-2-hidroxi-N-metil-1-(naftalen-2-il)ciclohexanocarboxamida (7.36 g, 72%) como un sólido de color amarillo claro.

(b) cis-2-((metilamino)metil)-2-(naftalen-2-il)ciclohexanol

El compuesto del título pueden prepararse a partir de la amida anterior, por ejemplo, de acuerdo con el Procedimiento General E.

(±) trans-2-((metilamino)metil)-2-(naftalen-2-il)ciclohexanol (150)

5



(a) (±) trans-2-hidroxi-N-metil-1-(naftalen-2-il)ciclohexanocarboxamida (301)

10 Una mezcla de (±) ácido trans-2-hidroxi-1-(naftalen-2-il)ciclohexanocarboxílico (9.72 g, 36.0 mmol), PyBOP (18.7 g, 36.0 mmol), metilamina (2 M en THF, 19.8 mL, 39.6 mmol), N-metilmorfolina (4.35 mL, 39.6 mmol) y DMAP (4.83 g, 39.6 mmol) se agitó en DMF (360 mL) a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (1.5 L). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con HCl 1 M (3 x 600 mL), NaHCO₃ acuoso saturado (3 x 500 mL), salmuera (500 mL), se secó y se concentró para dar (±)-2-hidroxi-N-metil-1-(naftalen-2-il)ciclohexanocarboxamida (8.66 g, 85%) como un sólido de color amarillo claro.

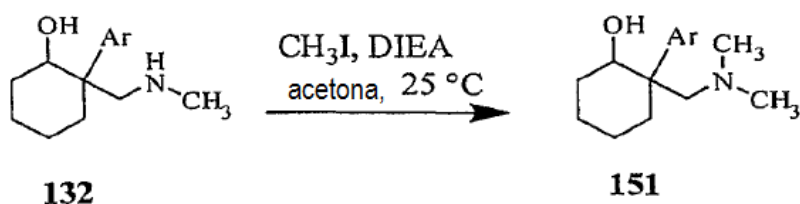
(b) trans-2-((metilamino)metil)-2-(naftalen-2-il)ciclohexanol

15 El compuesto del título pueden prepararse a partir de la amida anterior, por ejemplo, de acuerdo con el Procedimiento General E.

2.4. Preparación de aminas terciarias (151a a 151i)

20 El tratamiento de las respectivas metilaminas 132 (Esquema 29) con un reactivo de metilación, por ejemplo, yodometano y N, N'-diisopropiletilamina (DIEA) en acetona o CH₂Cl₂ (Procedimiento General F modificado) dio la dimetilamina cis 151 E1, cis 151 E2, trans 151 E1, y trans 151 E2.

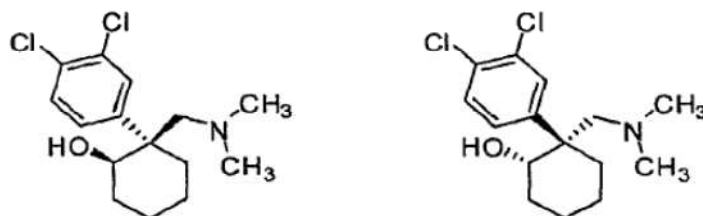
Esquema 29



25 (Procedimiento General F modificado) A la solución de la respectiva N-metilamina 132 (por ejemplo, 86 mg, 0.285 mmol) y DIEA (por ejemplo, 0.164 ml, 0.942 mmol) en acetona (0.5 ml) se añadió CH₃I (por ejemplo, 0.020 ml, 0.314 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y el solvente se eliminó entonces en vacuo. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (por ejemplo, 10 ml), se lavó con solución saturada de K₂CO₃ (por ejemplo, 5 ml), se secó sobre Na₂SO₄, y se evaporó en vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea en sílica gel usando por ejemplo, gradientes de diclorometano/metanol para dar la respectiva dimetilamina 151 en 40 a 70 % de rendimiento.

Los siguientes compuestos se prepararon a partir de la correspondiente metilamina 133–148 usando el Procedimiento General F modificado delineado más arriba, o versiones ligeramente modificadas de los mismos .

cis-2-(3,4-diclorofenil)-2-((dimetilamino)metil)ciclohexanol (152)



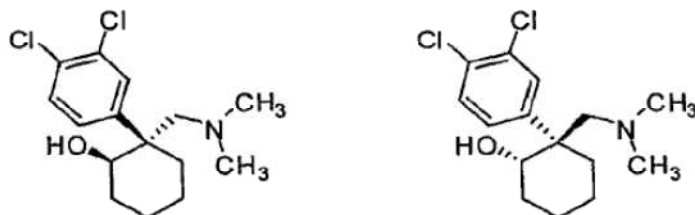
5

152 E1, 152 E2

Los compuestos del título se prepararon a partir de 133 E1 y 133 E2, respectivamente. ^1H RMN (CDCl_3) δ 0.82–0.96 (m, 1H), 1.10–1.18 (m, 1H), 1.28–1.39 (m, 2H), 1.64–1.70 (m, 1H), 1.83–1.98 (m, 9H), 2.60 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.70 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 11.2, 4.8$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 2$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 21.0, 25.1, 29.9, 37.2, 46.0, 47.8, 75.9, 80.8, 129.5, 130.0, 130.2, 131.9, 132.4, 143.7. ESI MS m/z 303.

10

trans-2-(3,4-diclorofenil)-2-((dimetilamino)metil)ciclohexanol (153)

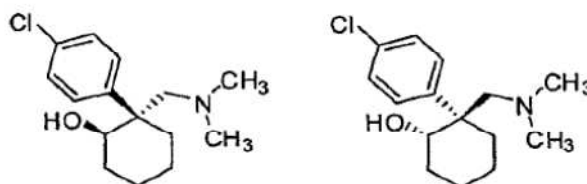


15 153 E1, 153 E2

Los compuestos del título se prepararon a partir de 134 E1 y 134 E, respectivamente. ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.21–1.35 (m, 2H), 1.42–1.48 (m, 2H), 1.56–1.66 (m, 1H), 1.77–1.98 (m, 3H), 2.03 (s, 6H), 2.58 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.18 (dd, $J = 9.6$ Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.8$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 22.1, 24.1, 32.5, 36.9, 44.6, 44.7, 66.3, 74.8, 127.0, 129.6, 130.0, 130.3, 132.5, 148.2. ESI MS m/z 303.

20

trans-2-(4-clorofenil)-2-((dimetilamino)metil)ciclohexanol (154)

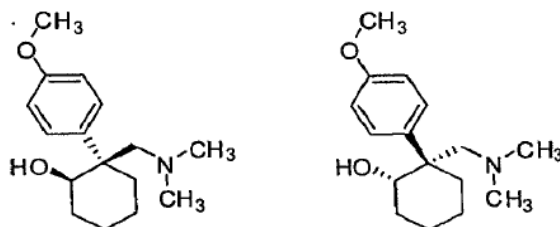


154 E1, 154 E2

Los compuestos del título se prepararon a partir de 136 E1 y 136 E2, respectivamente. ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.21–1.35 (m, 2H), 1.42–1.48 (m, 2H), 1.56–1.66 (m, 1H), 1.77–1.84 (m, 1H), 1.89–1.98 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.58 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.20 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J = 9.6$ Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 22.1, 24.1, 32.5, 36.7, 44.6, 47.7, 66.3, 74.8, 128.6, 128.8, 131.8, 146.0. ESI MS m/z 268.

25

Cis-2-((dimetilamino)metil)-2-(4-metoxifenil)ciclohexanol (155)

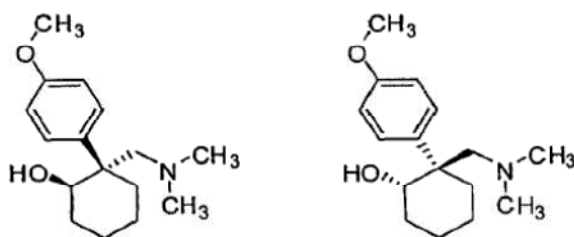


155 E1, 155 E2

- 5 Los compuestos del título se prepararon a partir de 139 E1 y 139 E2, respectivamente. ^1H RMN (CDCl_3) δ 0.92–1.00 (m, 1H), 1.07–1.12 (m, 1H), 1.25–1.36 (m, 2H), 1.61–1.66 (m, 1H), 1.80–2.03 (m, 9H), 2.59 (q, $J = 13.2\text{ Hz}$, 2H), 3.95 (dd, $J = 11.6\text{ Hz}$, 4.0 Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.71 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 21.1, 25.3, 30.0, 37.1, 45.5, 47.7, 55.3, 76.0, 81.5, 113.6, 130.7, 134.6, 157.6. ESI MS m/z 264.

trans-2-((dimetilamino)metil)-2-(4-metoxifenil)ciclohexanol (156)

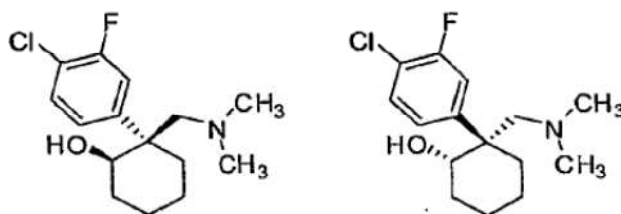
10



156 E1, 156 E2

- 15 Los compuestos del título se prepararon a partir de 140 E1 y 140 E2, respectivamente. ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.26–1.37 (m, 2H), 1.43–1.48 (m, 2H), 1.58–1.66 (m, 1H), 1.76–1.82 (m, 1H), 1.88–2.00 (m, 2H), 2.05 (s, 6H), 2.61 (d, $J = 14.0\text{ Hz}$, 1H), 3.14 (d, $J = 14.0\text{ Hz}$, 1H), 4.31 (dd, $J = 10.0\text{ Hz}$, 3.2 Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 2H), 7.49 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 22.2, 13.7, 32.4, 36.1, 44.0, 47.7, 55.4, 67.4, 74.9, 113.7, 128.2, 139.1, 157.7. ESI MS m/z 263.

Cis-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-((dimetilamino)metil)ciclohexanol (157)

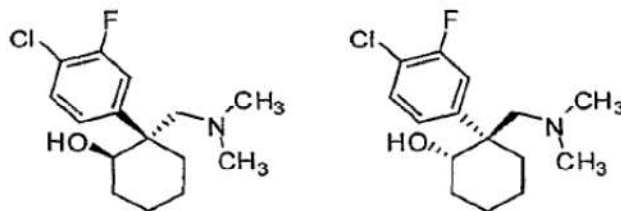


20

157 E1, 157 E2

- 25 Los compuestos del título se prepararon a partir de 141 E1 y 141 E2, respectivamente. ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.21–1.35 (m, 2H), 1.42–1.48 (m, 2H), 1.56–1.66 (m, 1H), 1.77–1.98 (m, 3H), 2.03 (s, 6H), 2.56 (d, $J = 14.0\text{ Hz}$, 1H), 3.25 (d, $J = 14.0\text{ Hz}$, 1H), 4.18 (dd, $J = 9.6\text{ Hz}$, 2.8 Hz, 1H), 7.32–7.35 (m, 2H), 7.43 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 22.1, 24.1, 32.5, 36.9, 44.6, 44.7, 66.4, 74.9, 115.8, 116.1, 118.2, 118.4, 123.8, 130.3, 148.9, 157.0, 159.5. ESI MS m/z 286.

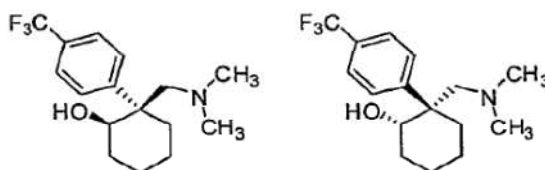
Trans-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-((dimetilamino)metil)ciclohexanol (158)



158 E, 158 E2

- 5 Los compuestos del título se sintetizaron a partir de 142 E1 y 142 E2, respectivamente. ^1H RMN (CDCl_3) δ 0.82–0.96 (m, 1H), 1.10–1.18 (m, 1H), 1.28–1.39 (m, 2H), 1.64–1.70 (m, 1H), 1.83–1.98 (m, 9H), 2.60 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.70 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.97 (dd, $J = 11.2, 4.8$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.55–7.58 (m, 1H), 7.75–7.79 (m, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 21.0, 25.1, 29.9, 37.2, 46.1, 47.7, 75.9, 80.8, 118.3, 118.5, 126.3, 130.2, 144.4, 156.8, 159.3. ESI MS m/z 286.

- 10 cis-2-((dimetilamino)metil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)ciclohexanol (159)

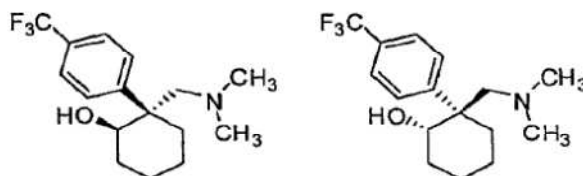


159 E1, 159 E2

- 15 Los compuestos del título se prepararon a partir de 143 E1 y 143 E2, respectivamente. ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.05–1.13 (m, 1H), 1.26–1.36 (m, 2H), 1.45–1.52 (m, 2H), 1.61–1.70 (m, 1H), 1.79–1.85 (m, 1H), 1.93–1.99 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.67 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.28 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 10.0$ Hz, 3.2 Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 22.1, 24.0, 32.4, 36.8, 44.9, 66.4, 74.8, 123.2, 125.3, 125.4, 125.9, 127.7, 128.2, 128.5, 151.7. ESI MS m/z 302.

trans-2-((dimetilamino)metil)-2-(4-(trifluorometil)fenil)ciclohexanol (160)

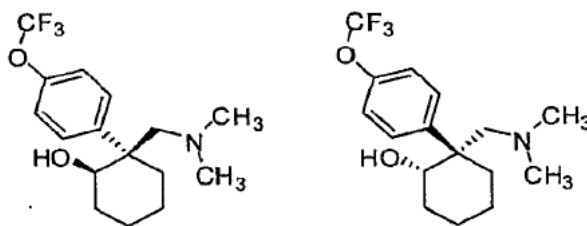
20



160 E1, 160 E2

- 25 Los compuestos del título se prepararon a partir de 144 E1 y 144 E2, respectivamente. ^1H NMR (CDCl_3) δ 0.82–0.93 (m, 1H), 1.14–1.21 (m, 1H), 1.30–1.40 (m, 2H), 1.67–1.70 (m, 1H), 1.87–2.09 (m, 9H), 2.65–2.75 (m, 2H), 4.00–4.05 (m, 1H), 7.55 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 21.1, 25.2, 30.0, 37.4, 46.4, 47.6, 76.0, 81.0, 125.1, 125.2, 125.9, 128.0, 128.4, 130.2, 131.8, 147.6. ESI MS m/z 302.

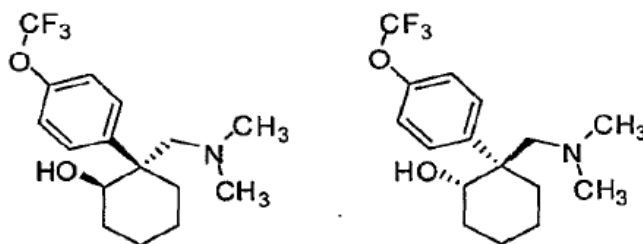
cis-2-((dimetilamino)metil)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclohexanol (161)



161 E1, 161 E2

Los compuestos del título se prepararon a partir de 145 E1 y 145 E2, respectivamente. ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.26–1.37 (m, 2H), 1.43–1.50 (m, 2H), 1.59–1.68 (m, 1H), 1.78–1.84 (m, 1H), 1.92–1.97 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 2.61 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.24 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.28 (dd, $J = 10.0$ Hz, 3.2 Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 22.2, 24.0, 32.4, 36.7, 44.4, 47.7, 66.7, 74.9, 119.5, 120.8, 122.0, 128.7, 131.2, 146.1, 147.4. ESI MS m/z 302.

trans-2-((dimetilamino)metil)-2-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclohexanol (162)



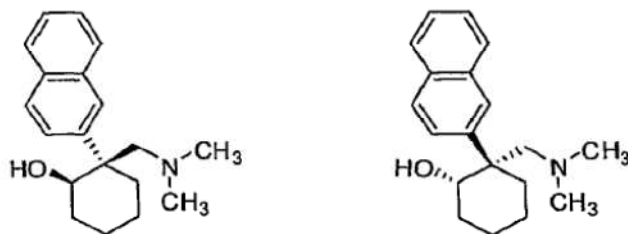
10

162 E1, 162 E2

Los compuestos del título se prepararon a partir de 146 E1 y 146 E2, respectivamente. ^1H RMN (CDCl_3) δ 0.90–0.97 (m, 1H), 1.12–1.19 (m, 1H), 1.29–1.39 (m, 2H), 1.65–1.69 (m, 1H), 1.84–2.04 (m, 9H), 2.60 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 2.70 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.00 (dd, $J = 11.6$ Hz, 4.0 Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 21.0, 25.2, 29.9, 37.3, 46.0, 47.7, 76.1, 81.1, 120.6, 122.0, 131.2, 141.7, 147.4. ESI MS m/z 318.

15

Cis-2-((dimetilamino)metil)-2-(naftalen-2-il)ciclohexanol (163)



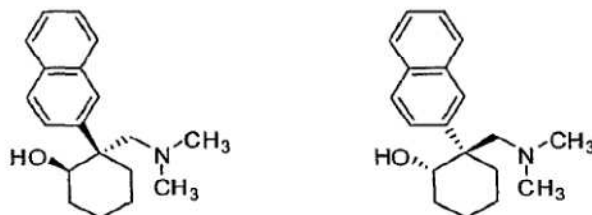
163 E1, 163 E2

Los compuestos del título se sintetizaron a partir de 147 E1 y 147 E2, respectivamente. ^1H RMN (CDCl_3) δ 0.82–0.96 (m, 1H), 1.10–1.18 (m, 1H), 1.28–1.39 (m, 2H), 1.64–1.70 (m, 1H), 1.83–1.98 (m, 9H), 2.60 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.70 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 11.2$, 4.8 Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 2$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 21.0, 25.1, 29.9, 37.2, 46.0, 47.8, 75.9, 80.8, 126.0, 126.1, 126.6, 127.5, 128.3, 128.5, 129.5, 132.1, 133.6, 139.3. ESI MS m/z 284.

20

trans-2-((dimetilamino)metil)-2-(naftalen-2-il)ciclohexanol (164)

25

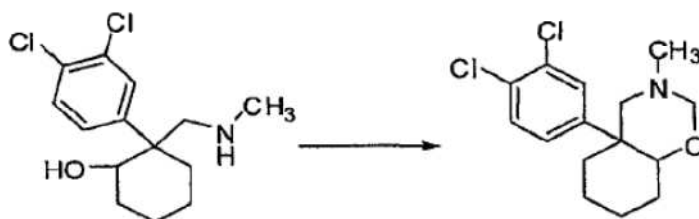


164 E1, 164 E2

5 Los compuestos del título se prepararon a partir de 148 E1 y 148 E2, respectivamente. ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.29–1.42 (m, 2H), 1.47–1.54 (m, 2H), 1.65–1.74 (m, 1H), 1.80–1.86 (m, 1H), 1.97–2.10 (m, 3H), 2.03 (s, 6H), 2.72 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 4.49 (dd, $J = 9.6$ Hz, 2.8 Hz, 1H), 7.41–7.48 (m, 2H), 7.61 d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.79–7.86 (m, 3H), 8.18 (s, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 22.3, 24.0, 32.5, 36.4, 44.8, 47.8, 66.6, 75.1, 125.5, 125.8, 126.0, 126.2, 127.5, 127.8, 128.5, 132.1, 133.8, 144.6. ESI MS m/z 284.

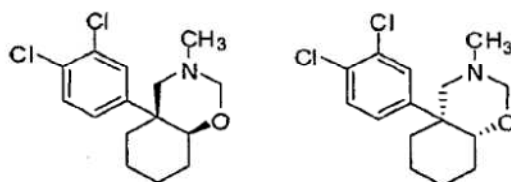
2.5. Preparación de 4a-(3,4-diclorofenil)-3-metiloctahidro-2H-benzo[e][1,3]oxazina

10



15 Una solución de la respectiva metilamina 132 (por ejemplo, 26.5 mg, 0.0919 mmol) en formaldehído (por ejemplo, 37%, 2 ml) y ácido fórmico (por ejemplo, 96%, 2 ml) se calentó a 100°C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se lavó con hexanos (por ejemplo, 3 X 4 ml). La solución acuosa se hizo entonces básica con solución de KOH 5 N a pH 12. La mezcla se extrajo con *t*-butil metil éter (por ejemplo, 3 X 5 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , y el solvente se evaporó. El residuo se purificó por HPLC en fase reversa (columna C-18, CH_3CN /agua, CH_3CN de 5% a 100%) para dar la respectiva oxazina.

Cis-4a-(3,4-diclorofenil)-3-metiloctahidro-2H-benzo[e][1,3]oxazina (165)



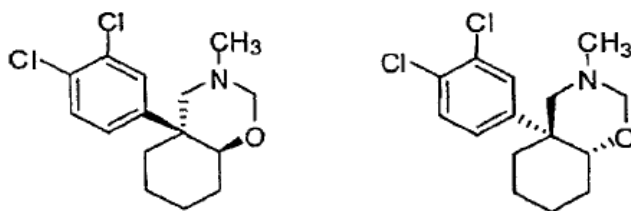
20

165 E1 preparado a partir de 133 E1

165 E2 preparado a partir de 133 E2

25 ^1H RMN (CDCl_3) δ 0.97–1.17 (m, 1H), 1.23–1.45 (m, 3H), 1.72–1.90 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 2.15 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.81 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 3.32–3.43 (m, 1H), 3.72 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.89–4.97 (m, 1H), 7.35 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.60–7.68 (m, 1H), 7.81 (s, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 21.2, 26.0, 27.8, 35.6, 41.0, 42.8, 69.1, 85.1, 88.7, 129.5, 129.9, 130.4, 131.8, 132.0, 144.6. ESI MS m/z 300.

Trans-4a-(3,4-diclorofenil)-3-metiloctahidro-2H-benzo[e][1,3]oxazina (166)



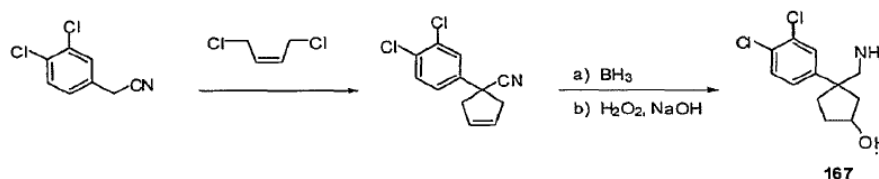
166 E1 preparado a partir de 134 E1

166 E2 preparado a partir de 134 E2

¹H RMN (CDCl₃) δ 1.25–1.41 (m, 2H), 1.48–1.79 (m, 4H), 1.88 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 1.98 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.58–2.68 (m, 2H), 3.62 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.00 (s, 1H), 4.55 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20–7.27 (m, 1H), 7.39–7.46 (m, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃) δ 20.3, 22.1, 27.0, 28.4, 40.4, 41.5, 68.5, 77.4, 87.8, 126.5, 129.3, 130.4, 130.7, 133.0, 144.7. ESI MS m/z 300.

2.6. Síntesis de cis- y trans-3-(aminometil)-3-(3,4-diclorofenil)ciclopentanol (167)

(a) Síntesis de 1-(3,4-diclorofenil)ciclopent-3-enocarbonitrilo



A DMSO enfriado con hielo (100mL) se añadió 60% NaH (1.0g, 2.3eq) en porciones. El baño de enfriamiento se eliminó y la solución se agitó a temperatura ambiente durante diez minutos. Se agregó una solución de 2-(3,4-diclorofenil)acetronitrilo (2.0g, 10.75 mmol) en DMSO (50mL). La solución de color marrón se agitó durante 15 minutos antes de añadir cis-1,4-diclorobuteno (1.0mL, 0.9eq). La mezcla de reacción se agitó durante la noche y luego se vertió en agua. El producto se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con salmuera, se evaporó, se diluyó con acetato de etilo al 50% en hexanos, se lavó con agua, y se evaporó. El aceite residual se separó sobre sílica para dar el nitrilo (966mg, 43%) como un aceite de color marrón pálido. GCMS R_t = 10.8 min m/z = 237 (M⁺). ¹H RMN (CDCl₃, δ): 7.51 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 2.3, 8.5Hz, 1H), 5.79 (s, 2H), 3.27 (d, J = 14.7Hz, 2H), 2.87 (d, J = 14.7Hz, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, δ): 141.9, 133.2, 132.1, 131.0, 128.5, 127.6, 125.0, 124.0, 48.4.

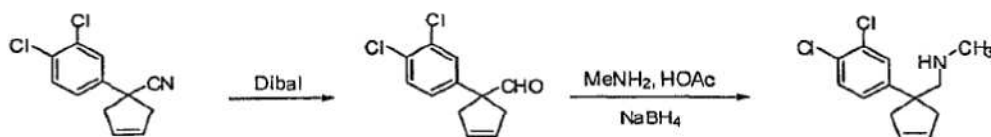
(b) Síntesis de 3-(aminometil)-3-(3,4-diclorofenil)ciclopentanol

Una mezcla de 1-(3,4-diclorofenil)ciclopent-3-enocarbonitrilo (119mg, 0.500mmol) y borano-THF (2mL, 1M en THF, 2eq) se calentó a 65°C durante 2 horas. La reacción se detuvo cuidadosamente con etanol (0.5mL), hidróxido de sodio (1mL, 5M acuoso) y se agitó durante dos horas. Luego se extrajo con MTBE y se evaporó. El residuo se purificó por HPLC para dar cis 167 y trans 167.

cis 167: LCMS R_t = 4.7 min, m/z = 260 (M⁺1). ¹H RMN (CDCl₃, δ): 7.39 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 2.2, 8.4Hz, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.21 (s, 1H), 2.68 (dd, J = 13.0, 15.7Hz, 2H), 2.32 (dd, J = 6.4, 13.7Hz, 1H), 2.2–1.8 (m, 4H), 1.7 (m, 1H), 1.2 (bs, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, δ): 147.9, 132.2, 130.1, 129.2, 126.6, 72.9, 52.6, 51.9, 45.4, 34.3, 33.0.

trans 167: LCMS R_t = 5.7 min, m/z = 260 (M⁺1). ¹H RMN (CDCl₃, δ): 7.37 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 2.3, 8.4Hz, 1H), 4.33 (m, 1H), 2.86 (d, J = 13.0Hz, 1H), 2.74 (d, J = 13.0Hz, 1H), 2.5 (bs, 3H), 2.25 (dd, J = 6.0, 14.0Hz, 1H), 2.2–1.7 (m, 5H). ¹³C RMN (CDCl₃, δ): 149.2, 132.2, 130.1, 129.9, 128.8, 126.1, 72.6, 52.7, 52.1, 46.7, 36.2, 32.8.

1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclopent-3-enil)-N-metilmetanamina (168)



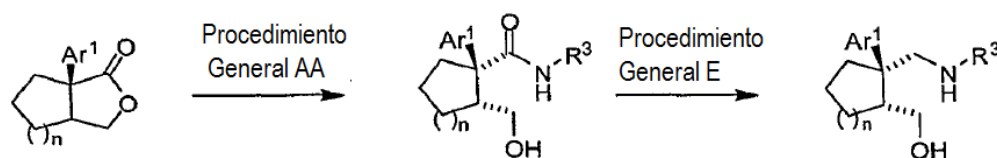
(a) Síntesis de 1-(3,4-diclorofenil)ciclopent-3-enocarbaldehído

A una solución a -78°C del nitrilo (238mg, 1mmol) en 5 mL tolueno se añadió dibal (2mL, 2eq) gota a gota. Después de 45 minutos, la solución fría se detuvo con acetato de etilo (2mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se diluyó con acetato de etilo y se lavó con HCl 3M, agua, y salmuera. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y evaporó. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel para dar el aldehído (161mg, 67%) como un aceite transparente. TLC R_f (25% EA/Hex) = 0.13. GCMS R_t = 7.7 min m/z = 165 (M⁺). ¹H RMN (CDCl₃, δ): 5.89 (t, J = 3.1Hz, 2H), 3.09 (t, J = 2.8Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.6 (m, 2H), 2.2 (m, 2H). ¹³C RMN (CDCl₃, δ): 180.2, 127.7, 39.1, 24.9, 23.4.

(b) Síntesis de 1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclopent-3-enil)-N-metilmetanamina (168)

A una solución del aldehído (100mg, 0.4154mmol) en metilamina (2.1mL, 2M en THF, 10eq) se añadió ácido acético (104ul, 5% de volumen), y suficiente metanol para hacer una solución clara. La solución se agitó durante dos horas. A esta se añadió borohidruro de sodio (40mg, 3eq) y la agitación se continuó durante 30 minutos. La reacción se detuvo con carbonato de potasio acuoso y se extrajo con MTBE. La fase orgánica se separó y el solvente se eliminó en vacuo. El residuo se redisolvió en MTBE y se extrajo con HCl 3M. La fase acuosa se separó, se enfrió en hielo, y se basificó con KOH. La fase acuosa luego se extrajo con MTBE y el solvente se eliminó en vacuo. El residuo se diluyó en DCM, se filtró a través de cartucho de aminopropilo. El solvente se eliminó de nuevo para dar el compuesto del título (75.1mg, 71%) como un aceite transparente. LCMS R_t (SCM) = 6.28 min; m/z = 256 (M⁺1). ¹H RMN (CDCl₃, δ): 7.36 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.2Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 2.2, 8.4Hz, 1H), 5.73 (s, 2H), 5.67 (m, 6H), 2.31 (s, 3H). ¹³C RMN (CDCl₃, δ, mult): 148.6(0), 132.2(0), 130.1(1), 129.8(0), 129.2(1), 129.1(1), 126.5(1), 63.1(2), 50.6(0), 43.2(2), 37.1(3).

2.7. Síntesis de análogos de 2-hidroximetilo



Estereoquímica relativa

Síntesis de aril lactonas

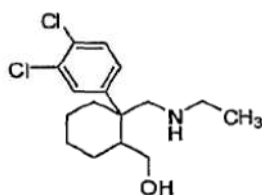


Estereoquímica relativa

Procedimiento General K: A una solución de lactona (5mmol) y Pd(dba)₂ (5 mol%) y tolueno (6mL) que fue agitada bajo nitrógeno en un vial sellado, se añadió tri-*t*-butilfosfina (1 M en tolueno, 5 mol%), LiHMDS (1M en hexanos, 1.2eq), y el bromuro de arilo (1.5eq). La solución se calentó en el microondas durante quince minutos (temperatura máxima = 140°C). Después de enfriar, la mezcla se diluyó con hexano, se lavó con HCl 3M, y se evaporó.

Alternativamente, a un matraz de fondo redondo de 250 ml secado con llama se añadió $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (1mol%) y tolueno. El recipiente se purgó con nitrógeno y se selló antes de agregar tri-*t*-butilfosfina (1M en tolueno, 1.1mol%) a través de una jeringa seguido por el bromuro de arilo (51.27mmol) como una solución en tolueno (15mL). Se agregó LiHMDS (1 M en hexanos, 1.3 eq) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 15min. Se agregó la lactona (1.3eq) gota a gota como una solución en tolueno (20mL). La mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante la noche (16h) y luego se sometió a partición entre hexano y, en sucesión, HCl acuoso al 10%, K_2CO_3 acuoso al 10%, y salmuera. los componentes volátiles se eliminaron en vacuo para dar la lactona arilada cruda.

(2-(3,4-diclorofenil)-2-((etilamino)metil)-ciclohexil)metanol (169)



169 E1, 169 E2

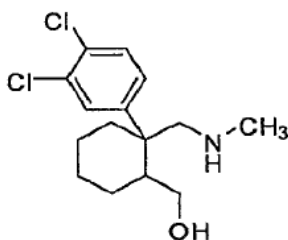
(a) Síntesis de 7a-(3,4-diclorofenil)hexahidroisobenzofuran-1(3H)-ona racémica

El compuesto del título se preparó en 30% de rendimiento de acuerdo con el Procedimiento General K como un aceite de color amarillo pálido. GCMS R_t (SCM) = 13.0 min; m/z = 284 (M^+). ^1H RMN (CDCl_3 , δ): 7.50 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 2.3, 8.5Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 4.9, 8.9Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 2.4, 8.9Hz, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.8–1.3 (m, 6H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , δ , mult): 177.7(0), 140.7(0), 133.0(0), 131.7(0), 130.7(1), 128.6(1), 125.9(1), 70.1(2), 51.7(1), 40.5(2), 34.0(2), 26.9(2), 23.0(2), 22.9(2).

(b) (2-(3,4-diclorofenil)-2-((etilamino)metil)-ciclohexil)metanol

El compuesto del título se preparó a partir de 7a-(3,4-diclorofenil)hexahidroisobenzofuran-1(3H)-ona racémica y etilamina de acuerdo con los Procedimientos Generales AA, seguido por el Procedimiento General E. El aminol racémico se separó usando una columna quiral (columna Chiracel OD; 95:5:0.1 hexanos:IPA:DEA, λ =254nm, 1mL/min) para dar el enantiómero de movimiento rápido 169 E1 (R_t = 7.5min) y el enantiómero de movimiento lento 169 E2 (R_t = 9.7min). LCMS R_t = 7.88min, m/z = 316 (M^+). ^1H RMN (CDCl_3 , δ): 7.4 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 2.4, 8.5Hz, 1H), 3.7 (m, 2H), 3.10 (d, J = 12.3Hz, 1H), 2.71 (d, J = 12.3Hz, 1H), 2.6 (m, 2H), 2.3 (m, 1H), 1.9–1.3 (m, 8H), 1.04 (t, J = 7.2Hz, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , δ , mult): 146.5(0), 133.1(0), 130.8(1), 130.0(0), 128.5(1), 125.7(1), 63.2(2), 53.6(br, 2), 45.4(0), 43.9(2), 41.9(1), 39.8(br, 2), 26.1(2), 24.8(2), 22.0(2), 14.5(3).

cis-(2-(3,4-diclorofenil)-2-((metilamino)metil)-ciclohexil)metanol (170)

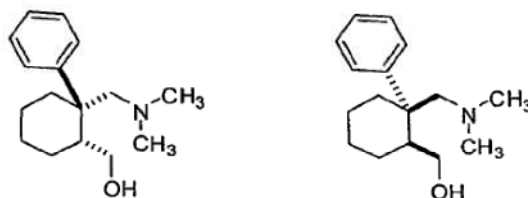


170 E1, 170 E2

El compuesto del título se preparó a partir de 7a-(3,4-diclorofenil)-hexahidroisobenzofuran-1(3H)-ona racémica y metilamina de acuerdo con los Procedimientos Generales AA y E. El aminol racémico se separó usando una columna quiral (columna Chiracel OD; 95:5:0.1 hexanos:IPA:DEA, λ =254nm, 1mL/min) para dar el enantiómero de movimiento rápido 170 E1 (R_t = 9.0min) y el enantiómero de movimiento lento 170 E2 (R_t = 11.5min). LCMS R_t = 6.46min, m/z = 302 (M^+). ^1H RMN (CDCl_3 , δ): 7.42–7.40 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 2.4, 8.5Hz, 1H), 3.7 (m, 2H), 3.05 (d, J = 12.3Hz, 1H), 2.67 (d, J = 12.3Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.0–1.2 (m, 9H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , δ , mult): 146.4(0),

133.0(0), 130.8(1), 130.0(0), 128.5(1), 125.7(1), 63.2(2), 62.5(2), 45.4(2), 42.4 (0), 41.8(1), 36.0(3), 26.1(2), 24.8(2), 22.0(2).

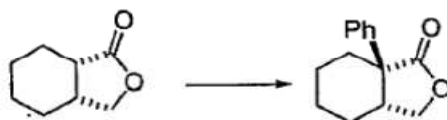
cis-(2-((dimetilamino)metil)-2-fenilciclohexil)metanol (171)



5

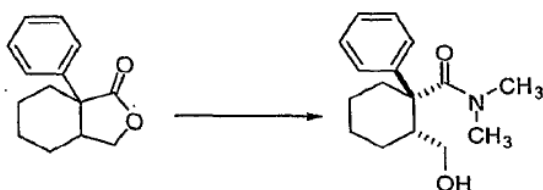
171 E1, 171 E2

(a) Síntesis de 7a-fenil-hexahidro-isobenzofuran-1-ona



- 10 El compuesto del título se preparó a partir de hexahidro-isobenzofuran-1-ona (10g, 1.3eq) y fenil bromuro (5.4mL, 51.27mmol) de acuerdo con el Procedimiento General K. Se obtuvo como un aceite transparente (7.40g, 67%). HPLC R_t (5-100-8) = 9.8min. ^1H RMN (CDCl_3 , δ): 7.4-7.2 (m, 5H), 4.05 (dd, 1H), 3.90 (dd, 1H), 2.8 (m, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.8-1.3 (m, 6H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , δ , mult): 178.6 (0), 140.5 (0), 128.8 (1), 127.3 (1), 126.3 (1), 70.3 (2), 52.5 (0), 41.0 (1), 34.2 (2), 27.5 (2), 23.4 (2), 23.2 (2).

- 15 (b) Síntesis de dimetilamida del ácido 2-hidroximetil-1-fenil-ciclohexanocarboxílico

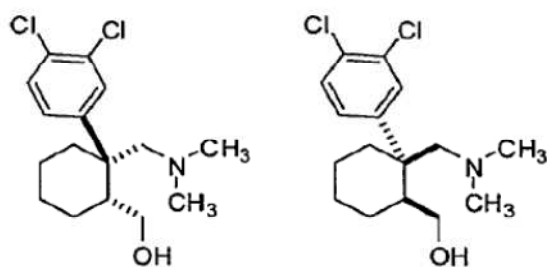


- 20 La amida se sintetizó a partir de la lactona anterior de acuerdo con el Procedimiento General AA. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel para dar un aceite transparente (239mg, 100%). ^1H RMN (CDCl_3 , δ): 7.4-7.0 (m, 5H), 5.4 (bs, 1H), 3.5-3.2 (m, 4H), 3.0 (m, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.4 (m, 1H), 2.2 (m, 1H), 2.1 (m, 1H), 1.9-1.7 (m, 3H), 1.6-1.3 (m, 3H), 1.17 (t, 3H), 0.90 (t, 3H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , δ , mult): 175.5 (0), 142.9 (0), 128.7 (br), 126.8 (1), 63.1 (2), 57.3 (0), 53.3 (1), 43.1 (2), 41.1 (2), 35.2 (2), 26.7 (2), 26.6 (2), 23.4 (2), 13.0 (3), 12.1 (3).

(c) Síntesis de cis-(2-((dimetilamino)metil)-2-fenilciclohexil)metanol

- 25 El compuesto del título se sintetizó a partir de la amida anterior de acuerdo con el Procedimiento General E. Las aminas enantioméricas se separaron en una columna semiprep Chiracel OD (95:5:0.05 Hex/IPA/DEA) para dar el enantiómero de movimiento rápido 171 E1 (6.6mg, 5.4%) y el enantiómero de movimiento lento 171 E2 (6.0mg, 4.9%). LCMS R_t = 5.84 min, m/z = 248 (M^+). ^1H RMN (CDCl_3 , δ): 7.42 (d, J = 7.7Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.8Hz, 2H), 7.18 (t, J = 7.3Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 6.6, 11.5Hz, 1H), 3.83 (d, J = 11.5Hz, 1H), 2.96 (d, J = 13.5Hz, 1H), 2.6 (m, 1H), 2.53 (d, J = 13.5Hz, 1H), 1.99 (s, 6H), 1.9-1.1 (m, 8H). ^{13}C RMN (CDCl_3 , δ): 128.0, 127.0, 125.6, 64.2, 46.6, 45.3, 41.6, 26.8, 24.2, 22.1.

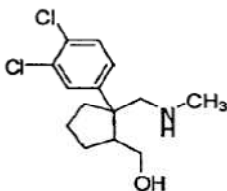
cis-(2-(3,4-diclorofenil)-2-((dimetilamino)metil)ciclohexil)metanol (172)



172 E, 172 E2

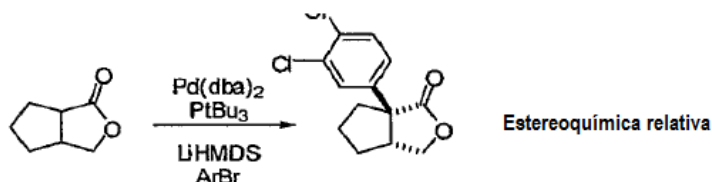
Se añadió LAH en polvo (76mg, 4eq) a una solución de 1-(3,4-diclorofenil)-2-(hidroximetil)-N,N-dimetilciclohexanocarboxamida (0.5mmol) en THF (5mL). Después de una hora a temperatura ambiente, la reacción se detuvo con cloruro de amonio acuoso, se lavó con MTBE, se basificó con KOH, se extrajo con MTBE y se evaporó para dar la amina cruda (108mg) como un aceite amarillo-negro. el aceite crudo se filtró (aminopropil) y los enantiómeros se separaron en una columna Chiracel OD (98:2:0.1 Hex/IPA/DEA) para dar el enantiómero de movimiento rápido 172 E1 (30.1mg, 19%) y el enantiómero de movimiento lento 172 E2 (26.6 mg, 17%). LCMS R_t = 8.33 min, m/z = 316 (M^+). 1H RMN ($CDCl_3$, δ): 7.50 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.6Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 2.4, 8.6Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 6.5, 11.6Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 1.2, 11.7Hz, 1H), 2.95 (d, J = 13.7Hz, 1H), 2.5 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 1.8–1.1 (m, 8H). ^{13}C RMN ($CDCl_3$, δ , mult): 147.6, 132.2, 129.9, 129.6, 129.3, 126.6, 63.9, 46.8, 45.4, 41.8, 38.7, 29.7, 26.5, 23.9, 22.0.

cis-(2-(3,4-diclorofenil)-2-((metilamino)metil)-ciclopentil)metanol (173)



rac 173, 173 E1, 173 E2

(a) Síntesis de cis-6a-(3,4-diclorofenil)hexahidro-1H-ciclopenta[c]furan-1-ona



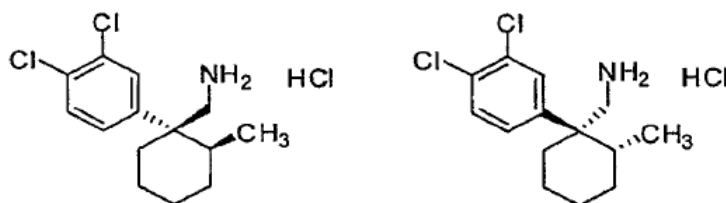
El compuesto del título se preparó a partir de lactona (630mg, 5mmol) y diclorofenilbromuro (1.69g, 1.5eq) de acuerdo con el Procedimiento General K. El producto crudo se separó por cromatografía de columna en sílica gel para dar la lactona (578mg, 44%) como un aceite de color marrón pálido. TLC R_f (25% EA/hex) = 0.34. GC-MS R_t = 12.48 min, m/z = 270 (M^+). 1H RMN ($CDCl_3$, δ): 7.49 (d, J = 2.3Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 2.3, 8.4Hz, 1H), 4.50 (dd, J = 7.3, 9.6Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 2.2, 9.6Hz, 1H), 3.1 (m, 1H), 2.60 (ddd, J = 3.0, 6.4, 12.5Hz, 1H), 2.2–1.6 (m, 5H). ^{13}C RMN ($CDCl_3$, δ , mult): 179.7(0), 140.6(0), 132.8(0), 131.5(0), 130.6(1), 128.3(1), 125.8(1), 72.7(2), 59.4(0), 46.2(1), 40.3(2), 34.4(2), 25.8(2).

(b) Síntesis de cis-(2-(3,4-diclorofenil)-2-((metilamino)metil)-ciclopentil)metanol

El compuesto del título se preparó a partir de la lactona anterior y metilamina de acuerdo con los Procedimientos Generales AA y E para dar el racémico 173, que se separó por HPLC quiral (columna AD; 2:3:95:0.1 MeOH:EtOH:Hex:DEA) para dar el enantiómero de movimiento rápido 173 E1 (6.5min) y el enantiómero de movimiento lento 173 E2 (8.5 min). LCMS (14min) $R_t = 5.98$ min, $m/z = 288$ (M^+1). 1H RMN ($CDCl_3$, δ): 7.6 (m, 1H), 7.4 (m, 2H), 6.8 (bs, 1H), 3.7 (m, 2H), 2.8 (m, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.1–1.2 (m, 6H). ^{13}C RMN ($CDCl_3$, δ , mult): 147.3(0), 132.5(0), 130.2(1), 130.1(1), 129.3(0), 126.9(1), 63.7(2), 58.3(2), 52.9(0), 47.1(1), 41.6(2), 36.0(3), 28.6(2), 22.1(2).

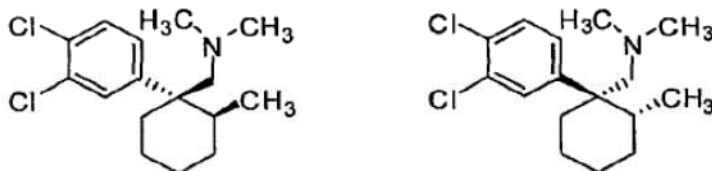
2.8. Síntesis de 2-Metil-cicloalquilaminas

($\pm$) Clorhidrato de -cis-(1-(3,4-diclorofenil)-2-metilciclohexil)metanamina (174)



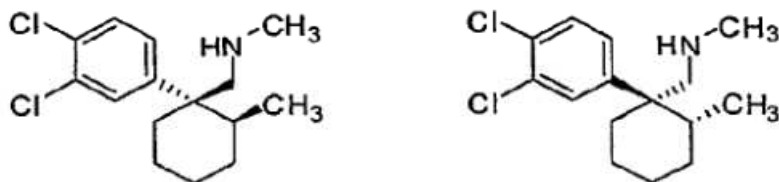
El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(3,4-diclorofenil)-2-metilciclohexanocarbonitrilo (159 mg, 0.60 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General E, seguido por formación de sal de HCl. La sal de HCl cruda se recrystalizó a partir de CH_3CN (1.5 mL) para dar el compuesto del título como cristales blancos. HPLC $R_t = 8.86$ min; 1H RMN (400 MHz, $MeOH-d^4$) 7.60–7.59 (m, 1H), 7.58–7.50 (m, 1H), 7.39–7.35 (m, 1H), 3.32–3.13 (m, 2H), 2.13–2.04 (m, 1H), 1.73–1.33 (m, 8H), 0.86 (d, $J = 6.96$ Hz, 3H); LC-MS 8.8 min, (M^+1) $^+$ 272 @ 9.0 min.

($\pm$) clorhidrato de cis-1-(1-(3,4-diclorofenil)-2-metilciclohexil)-N,N-dimetilmetanamina (175)



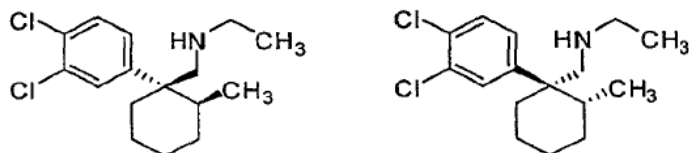
Base libre de ((+/-)-(cis)-1-(3,4-diclorofenil)-2-metilciclohexil)-metanamina (110 mg, 0.41 mmol), paraformaldehído (ca. 100 mg), cianoborohidruro de enlace polimérico (762 mg, 2.13 mmol/g, 1.62 mmol) y AcOH concentrado (1 mL) se suspendieron en 10 mL THF. La solución se agitó durante la noche, luego se filtró y se diluyó con EtOAc. La fase orgánica se lavó con NaOH 3M (2 X 20 mL) y salmuera (20 mL), se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró. El material crudo se disolvió en Et_2O (3 mL) y se agregó HCl (ca. 1.5 mL, 2.0 M en Et_2O). Se formó inmediatamente un precipitado blanco. La sal de HCl cruda se recrystalizó a partir de EtOAc (1.5 mL) para dar clorhidrato de ((+/-)-(cis)-1-(3,4-diclorofenil)-2-metilciclohexil)-N,N-dimetilmetanamina puro como cristales blancos. HPLC $R_t = 9.1$ min; 1H RMN (400 MHz, $MeOH-d^4$) 7.73 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.51–7.48 (m, 1H), 3.58–3.54 (m, 1H), 3.42–3.39 (m, 1H), 2.64–2.52 (m, 6H), 2.20–2.18 (m, 2H), 1.83–1.76 (m, 1H), 1.63–1.42 (m, 6H), 1.01 (d, $J = 7.33$ Hz, 3H); LC-MS 10.1 min, (M^+1) $^+$ 300 @ 10.3 min.

($\pm$) cis-1-(1-(3,4-diclorofenil)-2-metilciclohexil)-N-metilmetanamina (176)



Base libre de ((+/-)-(cis)-1-(3,4-diclorofenil)-2-metilciclohexil)-metanamina (421 mg, 1.55 mmol) se disolvió en 3:1 THF:H₂O (8 mL) y se agregó K₂CO₃ (322 mg, 2.33 mmol). La solución se agitó durante 2 minutos, luego se agregó BOC₂O (338 mg, 1.55 mmol). Después de 2h, la solución se vertió en H₂O y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con H₂O (1 X 20 mL) y salmuera (1 X 20 mL), se secó (Na₂SO₄), se filtró y concentró. Una porción de la amina N-BOC (113 mg) se usó directamente en la siguiente reacción. LAH (34 mg, 0.9 mmol) se suspendió en THF anhidro (2 mL) y se agregó gota a gota la amina (113 mg, 0.30 mmol) en THF anhidro (3 mL). La solución se calentó en el MW (160°C, 5 min, FHT). La reacción cruda se detuvo con 6M HCl (10 mL). La solución se lavó con EtOAc (2 X 20 mL) y los lavados de EtOAc se descartaron. Después el pH de la fase acuosa se ajustó a 12 con NaOH 3M, se lavó de nuevo con EtOAc (3 X 20 mL). Los "segundos" lavados orgánicos combinados se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron. La amina cruda se purificó por PTLC con 10% MeOH/CH₂Cl₂ para dar ((+/-)-(cis)-1-(3,4-diclorofenil)-2-metilciclohexil)-N-metilmetanamina como un aceite transparente. HPLC R_t = 8.91 min; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.48 (d, J = 2.57 Hz, 1H), 7.39–7.36 (m, 1H), 7.25–7.23 (m, 1H), 2.71 (s, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.11–2.03 (m, 1H), 1.85–1.73 (m, 2H), 1.70–1.60 (m, 1H), 1.53–1.33 (m, 5H), 0.83 (d, J = 6.98 Hz, 3H); LC-MS 8.70 min, (M⁺1)⁺ 286 @ 8.97 min.

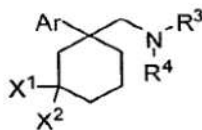
(±) cis-N-((1-(3,4-diclorofenil)-2-metilciclohexil)metil)etanamina (177)



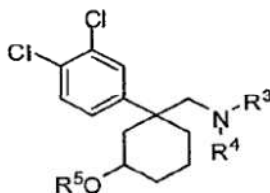
Se disolvió t-Butil (1-(3,4-diclorofenil)-2-metilciclohexil)-metilcarbamato (97 mg, 0.261 mmol) en DMF anhidro (3 mL) y se agregó NaH (60% de dispersión en aceite mineral, 21 mg, 0.52 mmol). La solución se calentó a través de MW (75°C, 5 min), y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se agregó yoduro de etilo (62 mL, 0.78 mmol) y la solución se calentó a través de MW (100°C, 20 min). La mezcla amarilla se vertió en H₂O (20 mL) y se lavó con Et₂O (3 X 20 mL). Las fases orgánicas combinadas lavadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron. La purificación por cromatografía de columna en sílica gel con 0→10% EtOAc/hexanos dio (1-(3,4-diclorofenil)-2-metilciclohexil)metiletilcarbamato de tert-butilo (32 mg, 0.08 mmol) como un aceite transparente. Se disolvió (1-(3,4-diclorofenil)-2-metilciclohexil)metiletilcarbamato de tert-butilo (32 mg, 0.08 mmol) en 1:1 CH₂Cl₂:TFA (3 mL) y se agitó durante 2h luego se concentró. La amina cruda se disolvió en EtOAc (20 mL) y se lavó con NaOH 3M (2 X 20 mL) y salmuera (20 mL), luego se secó (Na₂SO₄), se filtró y concentró. La amina cruda se purificó por PTLC con 10% MeOH/CH₂Cl₂ para dar el compuesto del título como un aceite transparente. HPLC R_t = 9.17 min; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.43 Hz, 1H), 7.27–7.25 (m, 1H), 2.76 (d, J = 1.47 Hz, 2H), 2.59 (q, 2H), 2.08–2.05 (m, 1H), 1.78–1.77 (m, 1H), 1.67–1.64 (m, 1H), 1.52–1.36 (m, 5H), 1.05 (a, 3H), 0.81 (d, J = 6.97 Hz, 3H); LC-MS 8.94 min, (M⁺1)⁺ 300 @ 9.17 min.

Ejemplo 3

Síntesis de análogos de ciclohexilamina 3-sustituidos

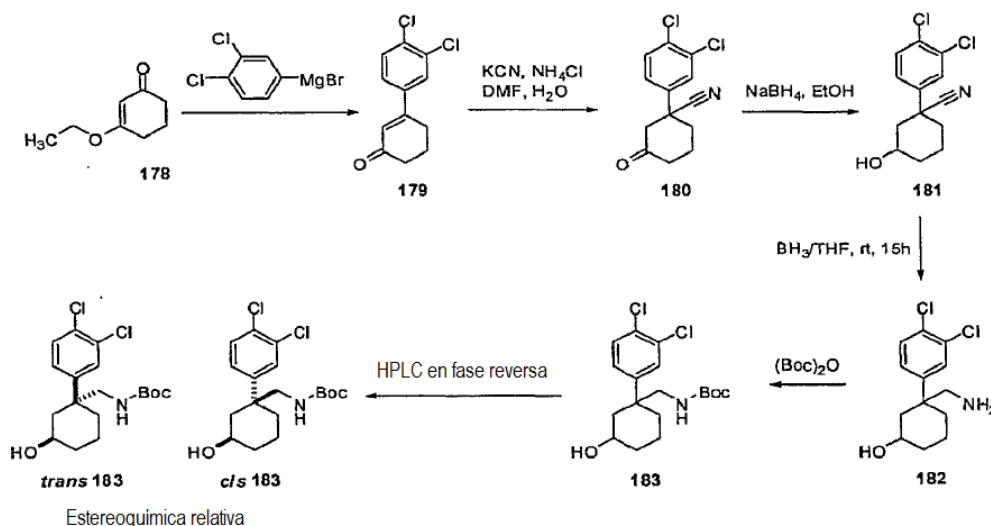


3.1. Síntesis de análogos de 3-(aminometil)-3-(3,4-diclorofenil)-ciclohexanol



- 5 La síntesis de 3-(aminometil)-3-(3,4-diclorofenil)ciclohexanol es delineada en el Esquema 30, más adelante. La reacción de 3-etoxi-2-ciclohexen-1-ona 178 con bromuro de 3,4-diclorofenilmagnesio en THF seguido por la detención de la mezcla de Grignard con H_2SO_4 diluido, dio 3-(3,4-diclorofenil)-2-ciclohexen-1-ona 179. La adición de CN^- a la cetona α,β -insaturada por calentamiento de 179 con KCN en presencia de NH_4Cl en DMF acuoso produjo la ciano cetona 180 en 30% de rendimiento. La cetona se reduce al alcohol 181 usando NaBH_4 en etanol a 0°C . El producto mayor fue el diastereómero *cis* y el producto menor fue el diastereómero *trans*. La amina 182 se formó mediante la reducción del nitrilo con BH_3 -THF a temperatura ambiente durante la noche en 83% de rendimiento. La protección del grupo amino con Boc-anhídrido produjo 183. Los diastereómeros se separan entonces usando HPLC en fase reversa.

Esquema 30: Síntesis de 3-(aminometil)-3-(3,4-diclorofenil)ciclohexanol

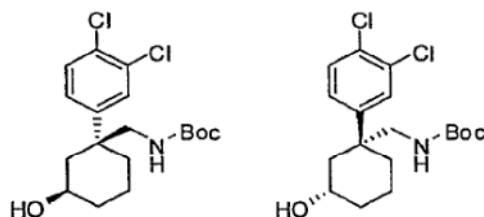


3.1.1. Preparación de aminas primarias protegidas con Boc 14

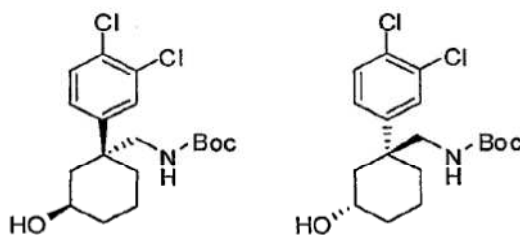
- La amina primaria 182 (mezcla de diastereómeros *cis* y *trans*, 1.8 g, 6.57 mmol) se añadió a una solución de trietilamina al 10% en MeOH (40 ml). A esta mezcla se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (1.72 g, 7.88 mmol) con agitación vigorosa. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se eliminó entonces en vacuo. El residuo se disolvió en EtOAc (70 ml), se lavó con solución saturada de K_2CO_3 (3 X 40 ml), 5% HCl (2 X 40 ml), salmuera (40 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (MeOH/ CH_2Cl_2 , MeOH de 0 a 5%) para producir 183 (2.45 g, 97%) como un aceite transparente. Los diastereómeros de 183 se separaron (columna C-18, 50% de acetonitrilo, 50% de agua) para dar el *cis* isómero *cis* 183 (1.83g) y el *trans* isómero *trans* 183 (0.45g). *cis* 183: ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.19–1.31 (m, 4H), 1.37 (s, 9H), 1.68–

1.72 (m, 1H), 1.87–1.90 (m, 1H), 2.13 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.41 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.58 (brs, 1H), 3.09–3.22 (m, 2H), 3.54–3.66 (m, 1H), 4.72 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.18–7.21 (m, 1H), 7.40–7.49 (m, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 20.2, 28.5, 32.7, 35.8, 42.0, 44.8, 53.5, 66.8, 79.7, 126.7, 129.4, 130.6, 130.8, 133.0, 143.9, 156.3. ESI MS m/z 374. trans 183: ^1H RMN (CDCl_3) δ 1.21–1.38 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 1.60–1.66 (m, 1H), 1.87–1.90 (m, 1H), 1.98 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.26 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.76 (brs, 1H), 3.30–3.45 (m, 2H), 3.98–4.08 (m, 1H), 7.06–7.18 (m, 1H), 7.39–7.43 (m, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 20.4, 28.5, 33.0, 35.1, 42.1, 43.1, 46.6, 67.1, 79.7, 125.6, 128.4, 130.5, 130.6, 132.8, 147.6, 156.2. ESI MS m/z 374.

3.1.2. Separación de HPLC quiral de enantiómeros



Los enantiómeros de cis 183 se separaron usando un procedimiento de HPLC preparativa (columna QuiralPak OD; hexanos:IPA = 90:10; 8 ml/min; λ = 280 nm) para dar cis 183 E1 (tiempo de retención = 10 min) y cis 183 E2 (tiempo de retención = 18 min). No se determinó la configuración absoluta de los centros quirales.



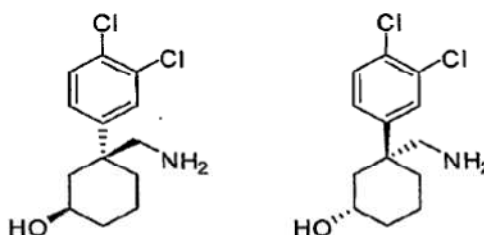
Los enantiómeros de trans 183 se separaron usando un procedimiento de HPLC preparativa (columna QuiralPak OD; hexanos:IPA = 90:10; 8 ml/min; λ = 280 nm) para dar trans 183 E1 (tiempo de retención = 15 min) y trans 183 E2 (tiempo de retención = 21 min). No se determinó la configuración absoluta de los centros quirales.

3.1.3. Preparación de aminas primarias 182 (Eliminación del grupo Boc)

Procedimiento General U: A la solución de la respectiva amina primaria protegida con Boc 183 (por ejemplo, 38 mg, 0.102 mmol) en CH_2Cl_2 (por ejemplo, 2 ml) se añadió TFA (por ejemplo, 2 ml) a 0°C. La mezcla se agitó a 0°C durante una hora y el solvente se eliminó en vacío. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 (10 ml), se lavó con solución saturada de K_2CO_3 (2 X 3 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , y luego se filtró a través de un cartucho de aminopropilo. El solvente se eliminó para dar la respectiva amina primaria 182.

Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo el procedimiento descrito en el Procedimiento General U, anterior.

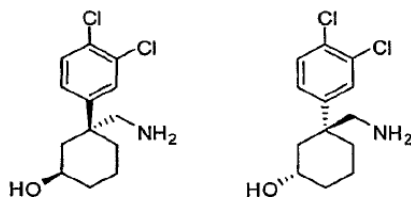
Cis-3-(aminometil)-3-(3,4-diclorofenil)ciclohexanol (184)



184 E1, 184 E2

^1H RMN(CDCl_3): δ 1.21–1.39 (m, 4H), 1.42–1.52 (m, 2H), 1.63–1.70 (m, 1H), 1.80–1.90 (m, 1H), 2.20 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.43 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.62 (s, 2H), 3.51–3.60 (m, 1H), 7.16–7.20 (m, 1H), 7.40–7.49 (m, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 20.5, 32.8, 36.2, 42.5, 45.5, 57.0, 67.0, 126.9, 129.5, 130.7, 130.8, 133.0, 144.3. ESI MS m/z 274.

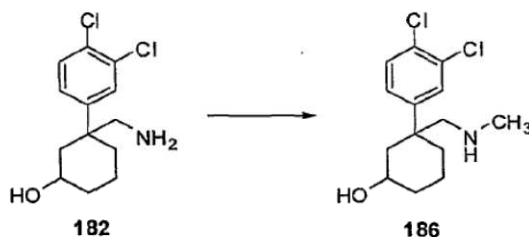
5 Trans-3-(aminometil)-3-(3,4-diclorofenil)ciclohexanol (185)



185 E1, 185 E2

10 ^1H RMN (CDCl_3): δ 1.21–1.30 (m, 4H), 1.42–1.58 (m, 3H), 1.77–1.82 (m, 1H), 2.00–2.05 (m, 2H), 2.34–2.40 (m, 1H), 2.85 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.90 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.85–3.93 (m, 1H), 7.18–7.20 (m, 1H), 7.40–7.43 (m, 2H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 20.3, 32.6, 35.3, 42.2, 48.6, 67.4, 125.8, 128.6, 130.4, 132.7, 133.9, 147.9. ESI MS m/z 274.

3.1.4. Preparación de aminas secundarias 15



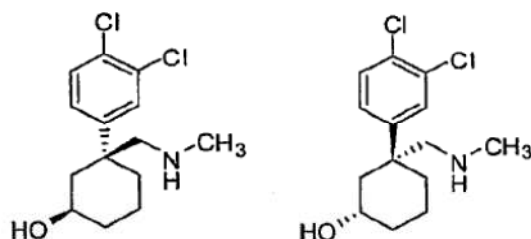
15 Procedimiento General F1: Una solución de anhídrido acético (por ejemplo, 0.118 ml, 1.254 mmol) y ácido fórmico (por ejemplo, 0.058 ml, 1.546 mmol) en THF (por ejemplo, 1.5 ml) se calentó en un microondas a 100°C durante 5 min. Después de enfriar a temperatura ambiente, se agregó una solución de la respectiva amina primaria 182 (por ejemplo, 107 mg, 0.392 mmol) en THF (por ejemplo, 1.5 ml). La mezcla se calentó en el microondas a 100°C durante 5 min. El solvente se eliminó entonces en vacuo. El residuo se disolvió en THF (por ejemplo, 1.5 ml), y se agregó

20 BH_3 -THF (por ejemplo, 1 ml, 1.0 mmol). La mezcla se calentó en el microondas a 60°C durante 6 min. Luego, la reacción se detuvo mediante la adición de MeOH (por ejemplo, 2 ml) y 6N HCl (por ejemplo, 1ml). El solvente se eliminó en vacuo. Al residuo se añadió solución de NaOH 1 N a pH 12. La solución acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (por ejemplo, 3 X 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporó en vacuo. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel ($\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 0–10%) para dar la respectiva amina

25 secundaria 186.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con los procedimientos descritos en Procedimiento General F1, anterior.

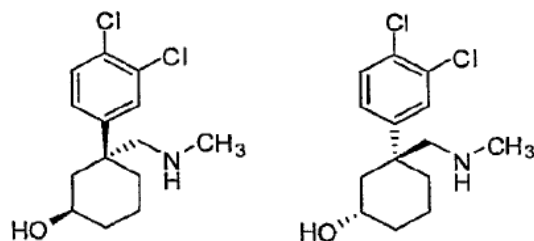
Cis-3-(3,4-diclorofenil)-3-((metilamino)metil)ciclohexanol (187)



187 E1, 187 E2

5 ^1H RMN (CDCl_3): δ 1.37–1.42 (m, 1H), 1.49–1.58 (m, 1H), 1.63–1.70 (m, 2H), 1.90–2.05 (m, 1H), 2.28 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.85 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.63–3.78 (m, 2H), 3.88–3.92 (m, 1H), 7.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.40–7.49 (m, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 20.3, 30.1, 33.7, 35.1, 45.5, 61.4, 62.9, 65.9, 126.3, 129.0, 131.2, 131.4, 133.3, 144.1. ESI MS m/z 288.

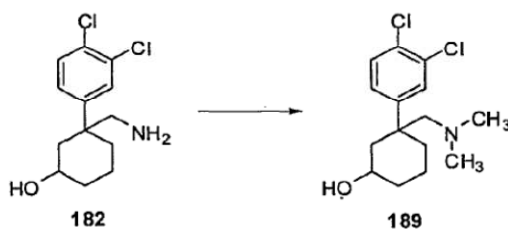
Trans-3-(3,4-diclorofenil)-3-((metilamino)metil)ciclohexanol (188)



10 ^1H RMN(CDCl_3): δ 1.15–1.26 (m, 1H), 1.36–1.44 (m, 2H), 1.52–1.63 (m, 1H), 1.76–1.82 (m, 1H), 2.03 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.41–2.45 (m, 1H), 2.68 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.84–3.91 (m, 1H), 7.20 (dd, J = 8.4 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.38–7.44 (m, 2H). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 20.7, 33.9, 35.1, 37.4, 42.8, 42.9, 58.4, 67.0, 125.5, 128.3, 130.4, 130.5, 132.7, 148.5. ESI MS m/z 288.

188 E1, 188 E2

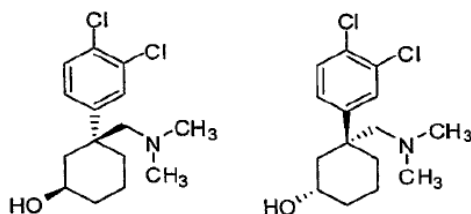
15 3.1.5. Preparación de aminas terciarias 189



20 Procedimiento General D1: Una mezcla de 37% formaldehído (por ejemplo, 0.096 ml, 1.183 mmol) y 96% ácido fórmico (por ejemplo, 0.056 ml, 1.183 mmol) en agua (por ejemplo, 2 ml) se añadió a la respectiva amina primaria 182 (por ejemplo, 130 mg, 0.473 mmol) a 0°C. La mezcla se calentó hasta 100°C durante la noche. La mezcla de reacción se lavó entonces con hexanos (por ejemplo, 3 X 10 ml), y se evaporó en vacuo. El residuo se purificó por HPLC en fase reversa (columna C-18, CH_3CN /agua, CH_3CN de 5% a 100%) para dar la respectiva amina terciaria 189.

Los siguientes compuestos se prepararon de acuerdo con el Procedimiento General D1, anterior.

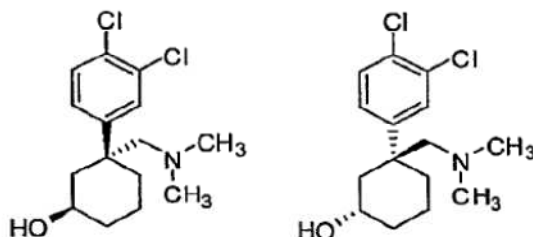
25 Cis-3-(3,4-diclorofenil)-3-((dimetilamino)metil)ciclohexanol (190)



190 E1, 190 E2

^1H RMN (CDCl_3): δ 1.23–1.36 (m, 2H), 1.46–1.53 (m, 1H), 1.59 (dd, $J = 12.8$ Hz, 8 Hz, 1H), 1.68–1.73 (m, 1H), 1.81–1.85 (m, 1H), 2.05 (s, 6H), 2.07–2.10 (m, 1H), 2.27 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.37 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.63 (brs, 1H), 3.59–3.65 (m, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 20.2, 33.7, 35.7, 42.2, 45.0, 48.4, 66.9, 73.5, 126.9, 129.4, 129.8, 130.3, 132.5, 146.2. ESI MS m/z 302.

Trans-3-(3,4-diclorofenil)-3-((dimetilamino)metil)ciclohexanol (191)



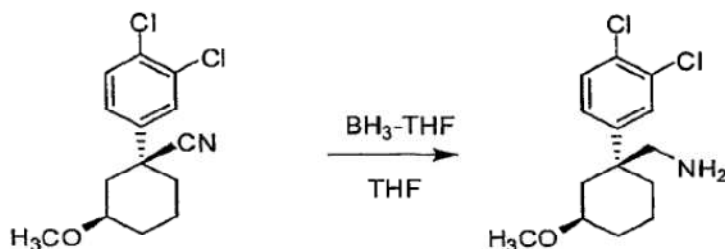
10

191 E1, 191 E2

^1H RMN (CDCl_3) δ 1.16–1.26 (m, 1H), 1.34–1.45 (m, 2H), 1.50–1.61 (m, 1H), 1.75–1.81 (m, 1H), 1.95 (s, 6H), 1.99–2.03 (m, 1H), 2.14 (brs, 1H), 2.40–2.47 (m, 2H), 2.55 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.84–3.91 (m, 1H), 7.21 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H). ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 20.6, 33.8, 35.1, 42.6, 43.0, 48.2, 66.3, 67.7, 125.8, 128.5, 129.8, 130.0, 132.2, 150.0. ESI MS m/z 302.

15

3.1.6. Síntesis de cis-1-(3,4-diclorofenil)-3-metoxiciclohexil)-metanamina (192)



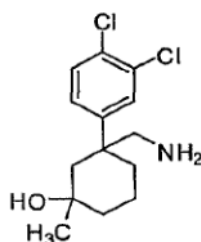
20

A una solución de 1-(3,4-dicloro-fenil)-3-metoxi-ciclohexanocarbonitrilo (150 mg, 0.53 mmol) en THF (5 mL) se añadió $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1.0 M, 1.59 mL, 1.59 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche antes de ser concentrada. El residuo se disolvió en MeOH (3 mL) y se sometió a cromatografía de columna en fase reversa ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}/0.1\%$ ácido fórmico=5% a 100%) para dar el producto deseado (109 mg, 72%).

3.2. Síntesis de aril-Ciclohexilaminas 3-disustituidas

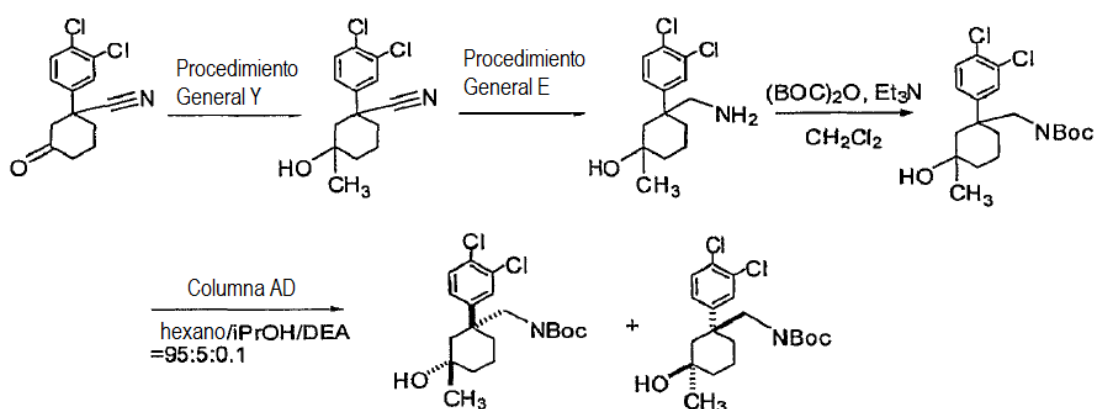
Síntesis de 3-aminometil-3-(3,4-dicloro-fenil)-1-metil-ciclohexanol (193)

25



5 El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(3,4-diclorofenil)-3-oxo-ciclohexanocarbonitrilo (1.0 g, 3.7 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General Y, seguido por el Procedimiento General E (Esquema 31). El producto crudo se disolvió en MeOH (4 ML) y sometido a cromatografía de columna en fase reversa (CH₃CN/H₂O/0.1% ácido fórmico=5% a 100%) para dar (±) 3-aminometil-3-(3,4-dicloro-fenil)-1-metil-ciclohexanol (0.57 g, 81%).

Esquema 31: Síntesis de Ciclohexilaminas 3-Disustituídas



193 E1, 193 E2

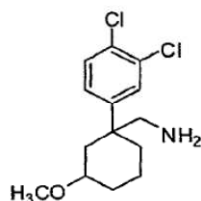
10 A una solución de 3-aminometil-3-(3,4-dicloro-fenil)-1-metil-ciclohexanol (0.5 g, 1.74 mmol) en CH₂Cl₂ (15 mL) se añadió Et₃N (528 mg, 727 mL, 5.22 mmol) y (BOC)₂O (567 mg, 2.60 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente antes de ser detenida por una solución saturada de NH₄Cl (10.0 mL). El producto se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 15 mL). Los extractos combinados se lavaron con salmuera saturada, se secaron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (acetato de etilo/hexano= 1:5) para producir (±) (1-(3,4- diclorofenil)-3-hidroxi-3-metilciclohexil)-metilcarbamato de tert-butilo (0.61 g, 90%).

15 Los enantiómeros se separaron (columna AD quiral con hexano/iso-propanol/DEA=95:5:0.1) para producir el enantiómero de movimiento rápido E1 (0.22 g, tiempo de retención 4.085 min) y el enantiómero de movimiento lento E2 (0.32 g, tiempo de retención 6.051 min). A una solución del respectivo enantiómero E1 (200 mg, 0.52 mmol) o E2 (200 mg, 0.52 mmol) en CH₂Cl₂ (4 mL) se añadió TFA (2.0 mL). Las mezclas de reacción se agitaron durante 0.5 h antes de ser concentradas. Las mezclas fueron purificadas cada una por cromatografía de columna en fase reversa

20 (CH₃CN/H₂O) para dar las aminas 193 E1 y 193 E2 en cada 80% de rendimiento. ¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (ancho, 1 H), 7.58 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.53 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J=2.0, 8.4 Hz, 1 H), 3.55 (s, 2 H), 2.15 (m, 2 H) 1.88 (m, 1 H), 1.74– 1.58 (m, 4 H), 1.40 (m, 1 H), 1.21 (m, 3 H); ¹³CNMR(100 MHz, CD₃OD) δ 146.42, 132.75, 131.01, 130.83, 128.41, 125.97, 69.31, 46.48, 44.85, 40.15, 37.81, 32.81, 32.54, 30.91, 18.17; ESI MS m/z =288.4.

3.3. Síntesis de 3-metoxi-ciclohexilaminas

25

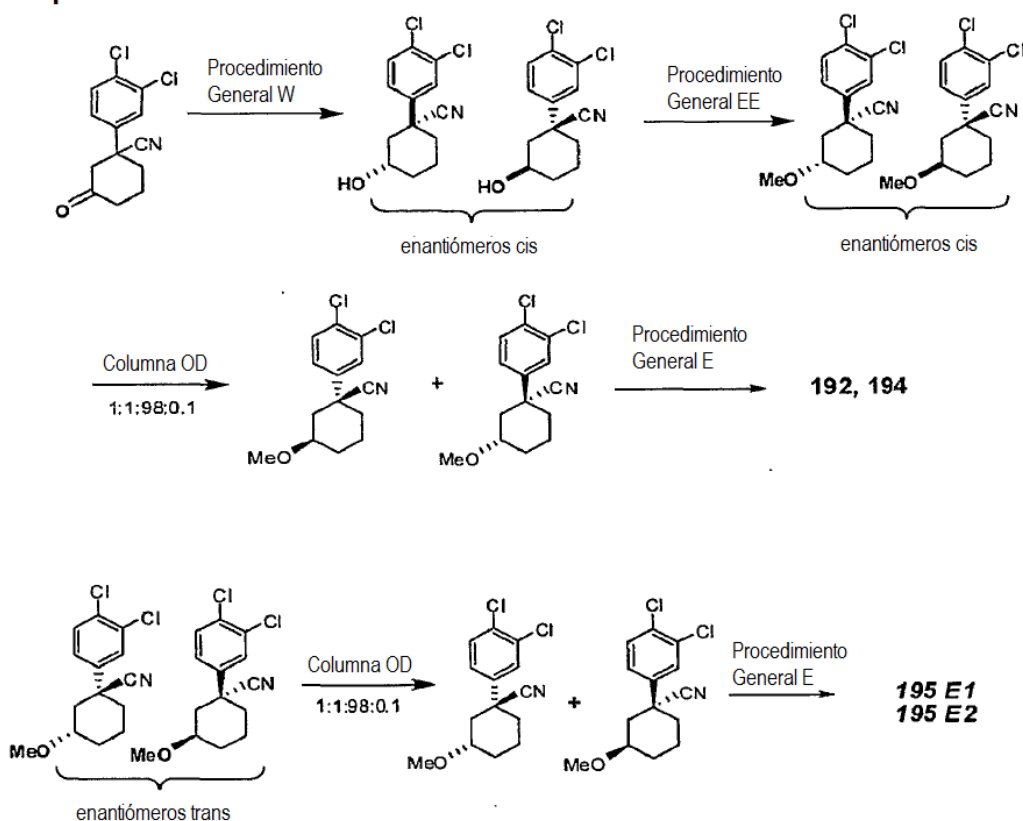


1-(3,4-diclorofenil)-3-metoxiciclohexanocarbonitrilo se sintetizó a partir de 1-(3,4-dicloro-fenil)-3-oxociclohexanocarbonitrilo (1.5 g, 5.61 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General W, seguido por el Procedimiento General EE (Esquema 32). El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (acetato de etilo/hexano=1:7).

Los enantiómeros cis (170 mg) se separaron (columna OD quiral; etanol/metanol/hexano/DEA=1:1:98:0.1) para dar el enantiómero de movimiento rápido E1 (67 mg) y el enantiómero de movimiento lento E2 (81 mg).

E1 se convirtió en 192 y E2 (120 mg, 0.42 mmol) se convirtió en 194 de acuerdo con el Procedimiento General E. El producto crudo se disolvió en MeOH (3 mL) y se sometió a cromatografía de columna en fase reversa (CH₃CN/H₂O/0.1% ácido fórmico=5% a 100%) para dar el producto deseado (90.4 mg, 75%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃Cl) δ 7.46 (m, 2 H), 7.20 (m, 1 H), 3.02 (s, 3 H), 3.08 (m, 1 H), 2.83 (s, 2 H), 2.46 (m, 1 H), 2.22 (m, 1 H), 1.92 (m, 1 H), 1.76 (m, 1 H), 1.46 (m, 2 H), 1.24 (m, 2 H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃Cl) δ 141.71, 133.41, 131.46, 131.27, 129.67, 126.84, 75.30, 55.99, 51.80, 42.43, 39.20, 32.66, 31.31, 19.84; ESI MS m/z 288.1.

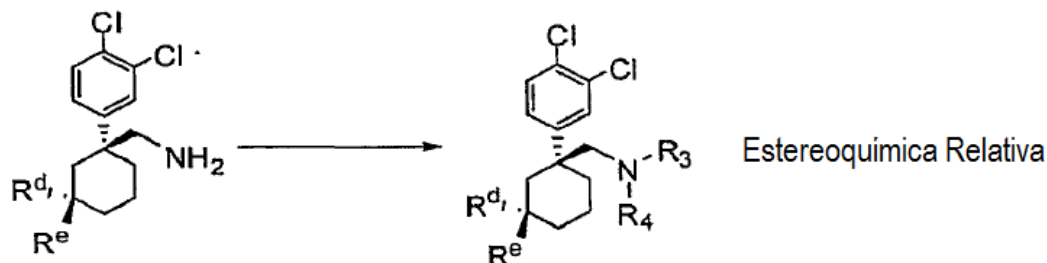
Esquema 32



Igualmente, los enantiómeros trans metilados (100 mg) se separaron usando una columna quiral OD (etanol/metanol/hexano/DEA=1:1:98:0.1) para dar trans E1 (43 mg) y trans E2 (38 mg). Trans E2 (38 mg, 0.13 mmol) se convirtió en la respectiva amina de acuerdo con el Procedimiento General E. El producto crudo se disolvió en MeOH (1 mL) y se sometió a cromatografía de columna en fase reversa (CH₃CN/H₂O/0.1% ácido fórmico=5% a 100%) para dar el producto deseado 195 E2 (31.2 mg, 82%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃Cl) δ 7.47 (m, 2 H), 7.22 (m, 1 H), 3.04 (s, 3 H), 3.10 (m, 1 H), 2.85 (s, 2 H), 2.49 (m, 1 H), 2.20 (m, 1 H), 1.94 (m, 1 H), 1.74 (m, 1 H), 1.49 (m, 2 H), 1.26 (m, 2 H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃Cl) δ 141.69, 133.52, 131.64, 131.09, 129.78, 127.01, 76.01, 56.109, 51.68, 42.56, 39.40, 32.77, 31.42, 20.01; ESI MS m/z 288.1.

3.4. Síntesis de aminas secundarias y terciarias

Los compuestos en la Tabla 4, más adelante se prepararon a partir de la amina indicada de acuerdo con el Procedimiento General F.



5

Tabla 4:

	R ^d	R ^e	R ³	R ⁴
	cis-1-(1-(3,4-diclorofenil)-3-metoxiciclohexil)-N-metilmetanamina (196)			
10	H	OCH ₃	CH ₃	H

El compuesto se preparó a partir de 194.

El producto crudo se sometió a cromatografía de columna en sílica gel (acetato de etilo/hexano/DEA=1/4/0.1%) para dar 196 (26.7 mg, 32%) y 197 (37.6 mg, 37%).

- 15 ¹H RMN (400 MHz, CD₃Cl) δ 7.43 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.41 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J=2.0, 8.8 Hz, 1 H), 3.12 (s, 3 H), 3.07 (m, 1 H), 2.54 (m, 1 H), 2.55 (s, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.26 (m, 1 H), 2.19 (m, 1 H), 1.70 (m, 1 H), 1.40 (m, 2 H), 1.22 (m, 2 H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃Cl) δ 144.77, 132.98, 130.68, 130.30, 129.44, 126.80, 75.83, 66.66, 55.89, 44.22, 40.19, 37.53, 33.81, 33.37, 20.43; ESI MS m/z 308 .1.

cis-1-(1-(3,4-diclorofenil)-3-metoxiciclohexil)-N,N-dimetilmetanamina (197)

- | | | | | |
|----|---|------------------|-----------------|-----------------|
| 20 | H | OCH ₃ | CH ₃ | CH ₃ |
|----|---|------------------|-----------------|-----------------|

El compuesto se preparó a partir de 194.

El producto crudo se sometió a cromatografía de columna en sílica gel (acetato de etilo/hexano/DEA=1/4/0.1%) para dar 196 (26.7 mg, 32%) y 197 (37.6 mg, 37%).

- 25 ¹H RMN (400 MHz, CD₃Cl) δ 7.45 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.38 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.22 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 3.06 (m, 1 H), 2.56 (m, 1 H), 2.28 (s, 2 H), 2.19 (m, 1 H), 2.02 (s, 6 H), 2.04–1.96 (m, 1 H), 1.68 (m, 1 H), 1.40 (m, 1 H), 1.20 (m, 2 H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃Cl) δ 145.41, 132.53, 130.30, 129.84, 129.70, 127.10, 75.99, 74.35, 55.88, 48.76, 45.54, 39.82, 33.19, 32.32, 20.46; ESI MS m/z 316.1.

cis-3-(3,4-diclorofenil)-1-metil-3-((metilamino)metil)ciclohexanol (198)

- | | | | | |
|----|-----------------|----|-----------------|---|
| 30 | CH ₃ | OH | CH ₃ | H |
|----|-----------------|----|-----------------|---|

El compuesto se preparó a partir de 193 E2.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.51 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1 H), 3.31 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.20 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.00 (m, 2 H), 1.88 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 1.68 (m, 1 H),

1.60 (m, 2 H), 1.39 (m, 1 H), 1.05 (s, 3 H); ¹³NMR (100m Hz, CD₃OD), δ 146.32, 132.08, 130.19, 127.68, 128.37, 126.07, 69.45, 61.35, 46.74, 41.79, 38.58, 35.86, 32.74, 30.36, 18.97; ESI MS m/z 302.1.

cis-3-(3,4-diclorofenil)-3-((dimetilamino)metil)-1-metilciclohexanol (199)

5 CH₃ OH CH₃ CH₃

El compuesto se preparó a partir de 193 E2.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.44 (ancho, 1 H), 7.64 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J=2.0, 8.8 Hz, 1 H), 4.05 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.53 (d, J=13.2 Hz, 1 H) 2.558 (s, 6 H), 2.30 (m, 1 H), 2.15 (m, 1 H), 1.95 (m, 1 H), 1.80 (d, J=14 Hz, 1 H), 1.68 (m, 2 H), 1.41 (td, J=4.0, 13.2 Hz, 2 H), 1.33 (s, 3 H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 148.30, 132.86, 130.99, 130.88, 128.21, 125.84, 69.03, 65.32, 44.56, 41.65, 39.83, 37.63, 36.48, 30.89, 18.36; ESI MS m/z 316.2.

cis-1-(1-(3,4-diclorofenil)-3-metoxiciclohexil)-N-metilmetanamina (200)

15 H OCH₃ CH₃ H

El compuesto se preparó a partir de 192.

¹H RMN (400 MHz, CD₃Cl) δ 7.43 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.41 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J=2.0, 8.8 Hz, 1 H), 3.12 (s, 3 H), 3.07 (m, 1 H), 2.54 (m, 1 H), 2.55 (s, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.26 (m, 1 H), 2.19 (m, 1 H), 1.70 (m, 1 H), 1.40 (m, 2 H), 1.22 (m, 2 H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃Cl) δ 144.77, 132.98, 130.68, 130.30, 129.44, 126.80, 75.83, 66.66, 55.89, 44.22, 40.19, 37.53, 33.81, 33.37, 20-43; ESI MS m/z 308.1.

cis-1-(1-(3,4-diclorofenil)-3-metoxiciclohexil)-N,N-dimetilmetanamina (201)

20 H OCH₃ CH₃ CH₃

El compuesto se preparó a partir de 192.

¹H RMN (400 MHz, CD₃Cl) δ 7.45 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.38 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.22 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1 H), 3.22 (s, 3 H), 3.06 (m, 1 H), 2.56 (m, 1 H), 2.28 (s, 2 H), 2.19 (m, 1 H), 2.02 (s, 6 H), 2.04-1.96 (m, 1 H), 1.68 (m, 1 H), 1.40 (m, 1 H), 1.20 (m, 2 H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃Cl) δ 145.41, 132.53, 130.30, 129.84, 129.70, 127.10, 75.99, 74.35, 55.88, 48.76, 45.54, 39.82, 33.19, 32.32, 20.46; ESI MS m/z 316.1.

cis-3-(3,4-diclorofenil)-3-((metilamino)metil)ciclohexanol (202)

30 CH₃ OH CH₃ H

El compuesto se preparó a partir de 193 E1.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.51 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1 H), 3.31 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.20 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 2.23 (s, 3 H), 2.00 (m, 2 H), 1.88 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 1.68 (m, 1 H), 1.60 (m, 2 H), 1.39 (m, 1 H), 1.05 (s, 3 H); ¹³C NMR (100m Hz, CD₃OD) δ 146.32, 132.08, 130.19, 127.68, 128.37, 126.07, 69.45, 61.35, 46.74, 41.79, 38.58, 35.86, 32.74, 30.36, 18.97; ESI MS m/z 302.1.

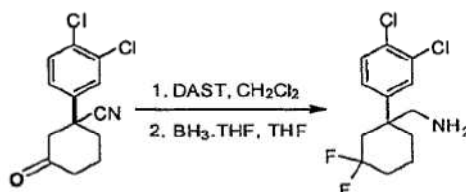
cis-3-(3,4-diclorofenil)-3-((dimetilamino)metil)ciclohexanol (203)

40 CH₃ OH CH₃ CH₃

El compuesto se preparó a partir de 193 E1.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.44 (ancho, 1 H), 7.64 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J=2.0, 8.8 Hz, 1 H), 4.05 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 3.53 (d, J=13.2 Hz, 1 H), 2.558 (s, 6 H), 2.30 (m, 1 H), 2.15 (m, 1 H), 1.95 (m, 1 H), 1.80 (d, J=14 Hz, 1 H), 1.68 (m, 2 H), 1.41 (td, J=4.0, 13.2 Hz, 2 H), 1.33 (s, 3 H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 148.30, 132.86, 130.99, 130.88, 128.21, 125.84, 69.03, 65.32, 44.56, 41.65, 39.83, 37.63, 36.48, 30.89, 18.36; ESI MS m/z 316.2.

(1-(3,4-diclorofenil)-3,3-difluorociclohexil)-metanamina (204)



El compuesto del título se sintetizó a partir de 1-(3,4-dicloro-fenil)-3-oxo-ciclohexanocarbonitrilo (0.60 g, 2.2 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General CC, seguido por el Procedimiento General E. El producto crudo se disolvió en MeOH (3 mL) y se sometió a cromatografía de columna en fase reversa (CH₃CN/H₂O/0.1% de ácido fórmico=5% a 100%) para dar (86 mg, 72%). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.64 (d, J=7.4 Hz, 1 H), 7.57 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.39 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1 H), 3.23 (s, 2 H), 2.4 (m, 2 H), 2.52 (m, 2 H), 1.95 (m, 2 H), 1.80 (m, 2 H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 142.17, 132.94, 131.58, 130.96, 129.06, 126.54, 123.11, 47.74, 41.65, 40.23, 32.98, 30.69, 18.21, 41.26; ESI MS m/z 294.0.

1-(1-(3,4-diclorofenil)-3,3-difluorociclohexil)-N-metilmetanamina (205)

205 E1, 205 E2

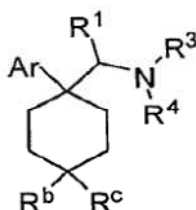
El compuesto del título se sintetizó a partir de 204 de acuerdo con el Procedimiento General F. El producto crudo se sometió a cromatografía de columna en sílica gel (acetato de etilo/hexano/DEA=1:4:0.1) para dar el análogo mono-metilado (25 mg, 30%) y el análogo N,N-dimetilado (36 mg, 41%). La mezcla racémica del análogo monometilado se purificó por cromatografía de columna quiral (columna OJ; Hexano/propanol/DEA=98/2/0.1) para dar el enantiómero de movimiento rápido 205 E1 (5.2 mg) y el enantiómero de movimiento lento 205 E2 (6.3 mg). ¹H RMN (400 MHz, CD₃Cl) δ 7.42 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.41 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J 2.4, 8.8 Hz, 1 H), 2.68 (s, 2 H), 2.38–2.19 (m, 2 H), 2.29 (s, 3 H), 2.00–1.90 (m, 2 H), 1.90–1.66 (m, 4 H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃Cl) δ 132.78, 130.69, 130.45, 128.68, 126.09, 126.03, 123.69, 61.73, 45.5, 41.26, 37.41, 34.14, 32.05, 18.84; ESI MS m/z 308.1.

1-(1-(3,4-diclorofenil)-3,3-difluorociclohexil)-N,N-dimetilmetanamina (206)

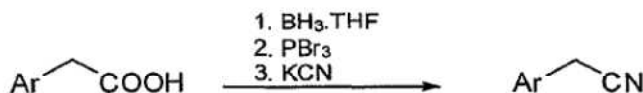
la mezcla racémica del análogo dimetilado (Ejemplo anterior) se purificó por cromatografía de columna quiral (columna OJ; hexano:propanol:DEA=98:2:0.1) para dar el enantiómero de movimiento rápido 206 E1 (5.2 mg) y el enantiómero de movimiento lento 206 E2 (6.3 mg). ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.41 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.36 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.18 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1 H), 2.36 (s, 2 H), 2.36–2.24 (m, 1 H), 2.07 (s, 6 H), 1.94–1.80 (m, 4 H), 1.74–1.64 (m, 2 H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 136.17, 132.27, 130.18, 129.99, 129.03, 126.47, 70.42, 48.52, 44.5, 40.26, 34.12, 31.58, 18.881; ESI MS m/z 332.1.

Ejemplo 4

Síntesis de análogos de ciclohexilamina 4-sustituidos



4.1. Síntesis de aril acetonitrilos

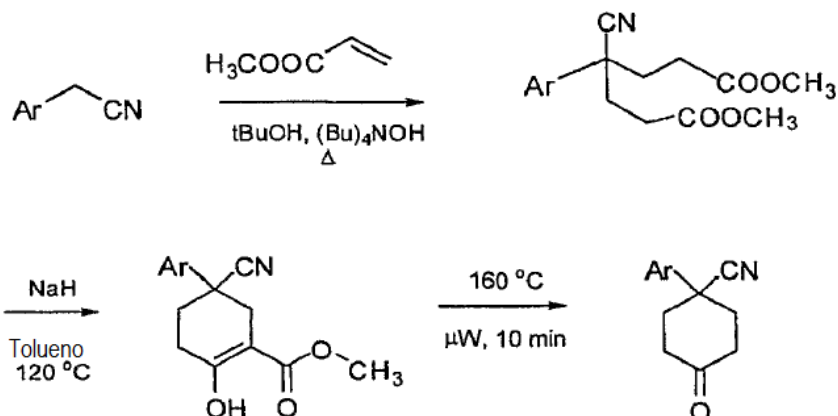


Procedimiento General V: A una solución 1.0 del ácido carboxílico (1 eq) en THF se añadió BH_3/THF (3 eq). La mezcla de reacción se agitó durante la noche antes de ser concentrada. Al residuo se añadió dietil éter y solución de NaOH . La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (acetato de etilo/hexano) para producir el aril alcohol.

A una solución 0.4 M del aril alcohol (1 eq) en CH_2Cl_2 se añadió PBr_3 (2 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente antes de ser detenida con NH_4Cl saturado acuoso. La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (acetato de etilo/hexano) para producir bromuro de aril alquilo.

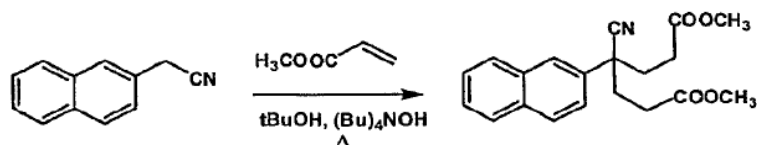
A una solución 0.2M del bromuro de aril alquilo (1 eq) en CH_3CN se añadió KCN (3 eq). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 6 h antes de ser concentrada. Al residuo se añadió dietil éter y H_2O . La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (acetato de etilo/hexano) para producir el aril acetonitrilo deseado.

4.2. Síntesis de 1-(aril)-4-oxociclohexanocarbonitrilos



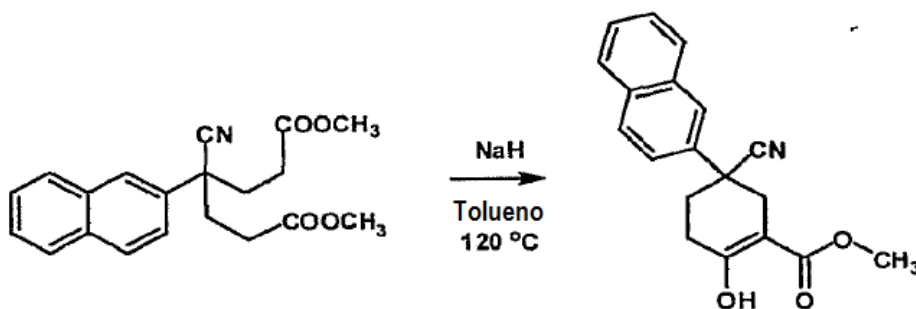
Se prepararon aril-4-oxociclohexanocarbonitrilos de acuerdo con el Esquema, anterior, o procedimientos descritos en la WO 00/25770 y WO 03/063797, cuyas divulgaciones se incorporan aquí por referencia para todos los propósitos. Se utilizaron pequeñas modificaciones de los procedimientos descritos cuando fue apropiado. Por ejemplo, 2.2 equivalentes de acrilato se puede utilizar en la etapa 1, la reducción de NaH (60% dispersión en aceite mineral) se realizó en tolueno a reflujo, y se utilizó irradiación de microondas para las reacciones hasta una escala multigramo en la etapa de descarboxilación final. Una síntesis de ejemplo de 1-(naftalen-2-il)-4-oxociclohexanocarbonitrilo se delinea más adelante.

4.2.1. Síntesis de 3-ciano-3-(naftalen-2-il)hexanodioato de dimetilo



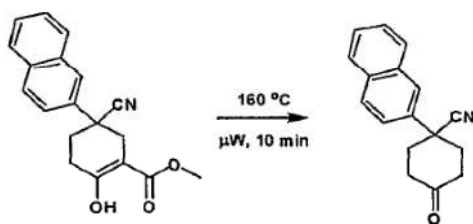
Se suspendieron 2-naftilacetronitrilo (3.45 g, 20.6 mmol) y acrilato de metilo (9.7 ml, 107 mmol) en 2-metil- 2-propanol (10 ml). Se aplicó calor al recipiente de reacción hasta que la solución se volvió clara. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, momento en el que se agregó $(\text{Bu})_4\text{NOH}$ (6.9 mmol, 0.33 equiv.) como una solución en 2-metil-2-propanol:metanol (1:2). La mezcla de reacción combinada se calentó hasta reflujo durante 4 h bajo agitación vigorosa momento en el que la reacción apareció completa por GC-MS. Después de dejar que la reacción se enfriara la mezcla se sometió a partición entre H_2O (75 ml) y EtOAc (50 ml). La capa acuosa se eliminó y se lavó con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaHCO_3 (sat. ac.) y salmuera y se secaron sobre MgSO_4 . Después de la filtración, el solvente se eliminó en vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea (25% EtOAc en hexanos) para aislar el compuesto del título como un aceite de color amarillo claro (5.75 g, 82%).

4.2.2. Síntesis de 5-ciano-2-hidroxi-5-(naftalen-2-il)ciclohex-1-enocarboxilato metilo



A una solución del nitrilo diéster (2.3 g, 6.77 mmol) en tolueno seco (46 ml) se añadió NaH (60% suspensión en aceite mineral, 820 mg, 20.33 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta reflujo durante 3 h momento en el que no quedaba material de partida (GC-MS). La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se detuvo cuidadosamente con NH_4Cl (aq., 100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y el solvente se eliminó en vacuo. El producto oleoso resultante, suspendido en aceite mineral, se lavó con hexanos para producir el producto deseado como un sólido de color amarillo claro (1.4 g, 67% de rendimiento). El material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

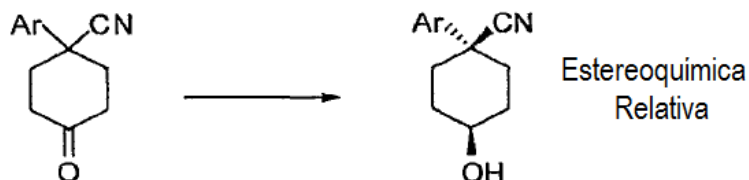
4.2.3. Síntesis de 1-(naftalen-2-il)-4-oxociclohexanocarbonitrilo



El cetoéster anterior (0.75 g, 2.44 mmol) se disolvió en DMSO (11 ml) y H_2O (0.5 ml) y se selló en un vial de reacción de microondas de 20 ml equipado con una barra de agitación magnética. La mezcla de reacción se calentó hasta 160°C durante 10 min en un reactor de microondas momento en el que se observó la conversión completa por HPLC. La reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con 10% de LiCl (ac., 2 x 30 ml) seguido de un lavado con salmuera. La capa orgánica se eliminó, se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y el solvente se eliminó en vacuo. El

producto se purificó adicionalmente por cromatografía de columna instantánea (25% EtOAc en hexanos) para dar la cetona deseada (0.55 g, 90% de rendimiento) como un aceite incoloro, que solidificó al reposar.

4.3. Síntesis de 4-hidroxi-1-aril-ciclohexanocarbonitrilo (Reducción de NaBH_4)

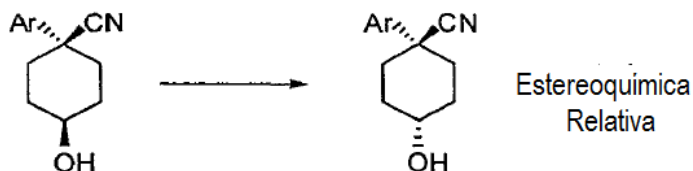


5

Procedimiento General W: A una solución del cetonitrilo (1 eq) en metanol seco (aproximadamente 0.1 M) a 0°C se añadió NaBH_4 (4 eq) en porciones. La mezcla se dejó calentar hasta 22°C y se agitó a esta temperatura durante aproximadamente 2 h, o hasta que se completa (por ejemplo, HPLC). Se diluyó con H_2O y la capa acuosa se extrajo con Et2O. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre MgSO_4 y filtraron. El solvente se eliminó en vacuo para dar el alcohol resultante, típicamente como un diastereómero.

10

4.4. Síntesis de 4-hidroxi-1-aril-ciclohexanocarbonitrilo con estereoquímica inversa a C-4 (Reacción de Mitsunobu)



15

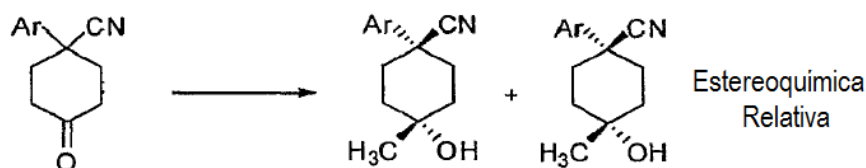
Procedimiento General X: A una solución de PPH_3 (1.2 eq) en tolueno seco (aproximadamente 0.1 M) se añadió ácido p-N02-benzoico (1.2 eq) y la suspensión resultante se enfrió hasta -30°C. A la mezcla se añadió una solución 2 M del respectivo nitrilo alcohol (1 eq) en tolueno (aproximadamente) en una porción y una solución 1.0 M de DEAD (1.2 eq) en tolueno gota a gota durante 15 min. La mezcla se dejó calentar hasta 22°C y se agitó durante 15 h, momento en el que la reacción se detuvo con NaHCO_3 saturado acuoso. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el solvente se eliminó en vacuo para dar el intermediario benzoato, que se utilizó sin purificación adicional (0.61 g, 74% de rendimiento).

20

A una solución del benzoato crudo (1 eq) en MeOH (aproximadamente 0.1 M) se añadió una solución 1.0 M de NaOMe (95%, 1.11 eq) en THF y la mezcla se dejó en agitación a 22°C durante 4 h. El solvente se eliminó en vacuo y el residuo resultante se recogió en H_2O y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el solvente se eliminó en vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (EtOAc en hexanos) para dar el nitrilo alcohol deseado.

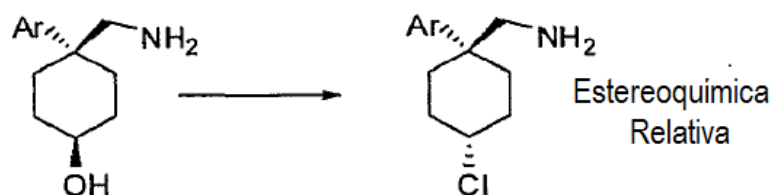
25

4.5. Síntesis de alcoholes terciarios



Procedimiento General Y: A una solución del cetonitrilo (1 eq) en THF seco (aproximadamente 0.4 M) a -78°C se añadió gota a gota MeLi (1.4 M en Et_2O , 2 eq) a fin de mantener una temperatura interna de $<-60^{\circ}\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 3 h y la reacción se detuvo luego con H_2O (por ejemplo, 1 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 22°C y luego se diluyó con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con NaHCO_3 acuoso y salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se filtró y el solvente se eliminó en vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna instantánea (por ejemplo, 0–60% EtOAc en hexanos) para devolver el material de partida, los diastereómeros de movimiento rápido, así como los diastereómeros de movimiento lento (producto principal). La eliminación del solvente produjo los productos deseados como sólidos de color blanco.

4.6. Cloración

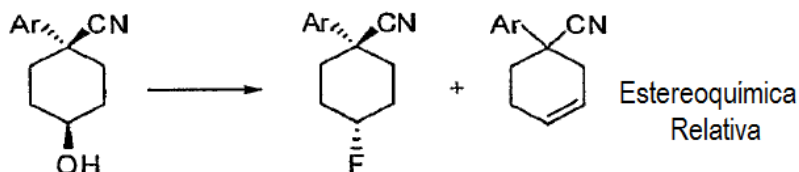


Procedimiento General Z: A una solución del amino alcohol (1 eq) en MeOH que contiene 10% (v/v) de NEt_3 se añadió BOC_2O (2 eq) y la mezcla resultante se agitó a 22°C durante 3 h, momento en el que el solvente se eliminó en vacuo. La cromatografía de columna en sílica gel (por ejemplo, EtOAc en hexanos) produjo el carbamato como un aceite transparente.

A una solución del carbamato purificado (1 eq) en DMF (aproximadamente 0.1 M) y CCl_4 (1.5 eq) se añadió KF (3 eq) y PPH_3 (2 eq) y la mezcla resultante se agitó a 22°C durante 3 h. Se agregó entonces NaHCO_3 saturado acuoso para detener la reacción y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el solvente se eliminó en vacuo para producir la mezcla halogenada por ejemplo, como una relación 3:1 de producto clorado a α -eliminado (66% de conversión). La cromatografía de columna en sílica gel (por ejemplo, EtOAc en hexanos) produjo el carbamato clorado.

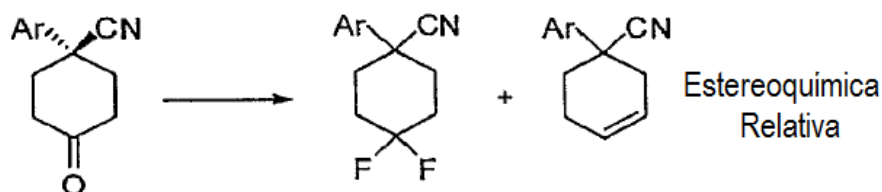
Se eliminó el grupo BOC y la sal de HCl se preparó mediante la adición de HCl 4M (Et_2O) al carbamato. Después de agitar durante 1 h, se filtró la sal de HCl.

4.7. Fluoración



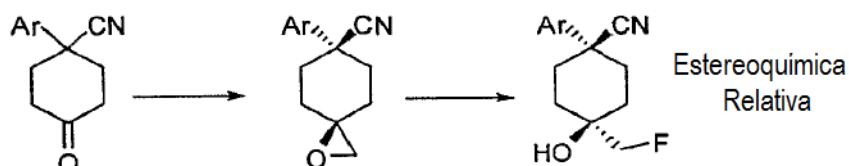
Procedimiento General BB: Una solución 0.2 del nitrilo alcohol (1 eq) en CHCl_3 se añadió gota a gota a una solución 0.1 M de morfolino trifluoruro de azufre (4 eq) en CHCl_3 (aproximadamente 0.1 M) a -15°C durante 5 min. La mezcla resultante se agitó entre -30 y -15°C durante 30 min, momento en el que se agregaron MeOH (5 eq) y NaHCO_3 saturado acuoso. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el solvente se eliminó en vacuo. La cromatografía de columna en sílica gel (por ejemplo, EtOAc en hexanos) produjo productos fluorados y α -eliminados por ejemplo, en una relación 1:1.

4.8. Difluoración



Procedimiento General CC: Una solución 0.5 M del cetonitrilo (1 eq) en CHCl_3 se añadió gota a gota a una solución 2 M de morfolino trifluoruro de azufre (4 eq) en CHCl_3 a -30°C durante 5 min. La mezcla resultante se agitó entre -30 y 0°C durante 2 h, momento en el que se agregaron MeOH y NaHCO_3 acuoso saturado. La capa acuosa se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y el solvente se eliminó en vacuo. La cromatografía de columna en sílica gel (por ejemplo, EtOAc en hexanos) produjo productos difluorados y α -eliminados.

4.9. Síntesis de análogos de fluorometilo



Procedimiento General DD: A una solución del cetonitrilo (concentración de aproximadamente 0.3 M, 1 eq) y yoduro de trimetilsulfonio (1.5 eq) en DMSO seco se añadió una solución de KO^tBu (1.5 eq) en DMSO seco (aproximadamente 0.7 M). La mezcla se agitó a 22°C durante 5 h, momento en el que la reacción apareció completa por GC-MS. La mezcla de reacción se diluyó con salmuera, y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas

combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron, y el solvente se eliminó en vacuo. El producto crudo se purificó por cromatografía en sílica gel (por ejemplo, EtOAc en hexanos) para producir dos epóxidos diastereómeros, denominados el diastereómero de movimiento rápido (FMD) y el diastereómero de movimiento lento (SMD).

A una solución 1M de TBAF en THF (4 eq) en un matraz de reacción de vidrio limpio se añadió HF (48% en H_2O , 4 eq). El solvente se eliminó en vacuo y la mezcla resultante se añadió a una mezcla del epóxido anterior (1 eq) y KHF2 (3 eq) en un vial de reacción de microondas. Los reactivos se lavaron por el lado del vial con heptano (volumen mínimo) y la mezcla de reacción se calentó en el microondas a 120°C , durante 15 min (FHT). Después de que la mezcla de reacción se enfrió hasta 22°C , la mezcla se diluyó con H_2O y NaHCO_3 acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y el solvente se eliminó en vacuo para producir nitrilo clorometilado crudo, que se purificó por cromatografía en sílica gel (EtOAc en hexanos) para producir el producto puro como un sólido de color blanco (regioselectividad $>20:1$).

4.10. Síntesis de Metilamina

Procedimiento General F2: A una solución 0.1 M de la amina (1 eq) en MeOH que contiene 10% (v/v) de NEt_3 se añadió BOC_2O (1.2 eq) y la mezcla resultante se agitó a 22°C durante 3 h, momento en el que el solvente se eliminó en vacuo. La cromatografía de columna en sílica gel (EtOAc en hexanos) produjo el carbamato.

A una solución 0.1 M del carbamato purificado (1 eq) en THF se añadió LAH (1M THF, 2 eq) y la mezcla resultante se calentó hasta 65°C durante 6 h. Después de que se completó la reacción (HPLC), se añadió HCl 6M seguido por K_2CO_3 saturado acuoso. El producto se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y el solvente se eliminó en vacuo. La mono-metilamina cruda se purificó por bien sea RP-HPLC de Gilson o por transformación en la sal de HCl y recristalización.

4.11. Alquilación de alcohol

Procedimiento General EE: A una solución 0.2 M del alcohol (1 eq) en THF se añadió NaH (60% en aceite mineral, 1.5 eq). La mezcla de reacción se agitó durante 20 min antes de que se añadiera haluro de alquilo (2 eq) se. Se agitó durante 4 h antes de ser detenida con solución saturada de NH_4Cl . El producto se extrajo luego con dietil éter. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (acetato de etilo/hexano) para dar el producto O-alkilado.

4.12. Preparación de cetales

Procedimiento General FF: A una solución 0.1 M de la cetona (1 eq) en benceno se añadió etilen glico (3 eq) y $\text{TsOH-H}_2\text{O}$ (0.4 eq). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 h antes de ser concentrada. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO_3 acuoso saturado, se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna en sílica gel (acetato de etilo/hexano/DEA) para dar el cetal.

4.13. Síntesis de cicloalquilaminas 4-sustituidas

Los compuestos en la Tabla 5, más adelante, se sintetizaron a partir del respectivo 1-(aril)-4-oxociclohexanocarbonitrilos de acuerdo con los Procedimientos Generales indicados.

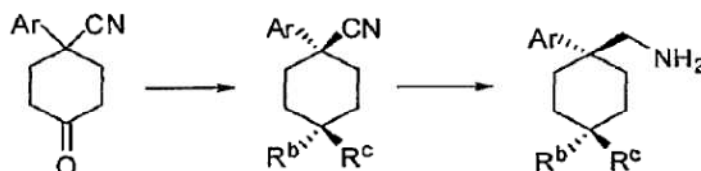
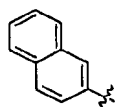


Tabla 5: Resumen de cicloalquilaminas 4-sustituidas

Ar	Rb	Rc	Procedimiento General
4-(aminometil)-4-(naftalen-2-il)ciclohexanol (207)	H	OH	W, E



HPLC R_t =7.54 min; LC-MS (método del minuto 5) 2.24 min, $(M^+1)^+$ 256.0 @ 2.31 min; 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 7.84–7.75 (m, 4H), 7.51–7.43 (m, 3H), 3.79 (m, 1H), 2.88 (brs, 2H), 2.10–1.97 (m, 4H), 1.75–1.56 (m, 4H).

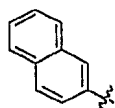
5

4-(aminometil)-4-(naftalen-2-il)ciclohexanol (208)

OH

H

W,X,E



10

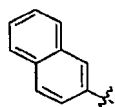
HPLC R_t =6.83 min; LC-MS (método del minuto 15) 4.71 min, $(M^+1)^+$ 256.0 @ 4.73 min; 1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) 8.04–7.93 (m, 4H), 7.69–7.49 (m, 3H), 3.72 (m, 1H), 3.13 (s, 2H), 2.63 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.99–1.85 (m, 2H), 1.80–1.68 (m, 2H), 1.47–1.31 (m, 2H).

4-(aminometil)-1-metil-4-(naftalen-2-il)ciclohexanol (209)

OH

Me

Y, E



15

HPLC R_t =7.06 min; LC-MS $(M^+1)^+$ 270.1; 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 7.86–7.79 (m, 4H), 7.58 (brs, 2H), 7.43–7.35 (m, 3H), 2.84 (brs, 2H), 2.25 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.28 (s, 3H).

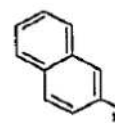
4-(aminometil)-1-metil-4-(naftalen-2-il)ciclohexanol (210)

20

Me

OH

Y, E



HPLC R_t =1.39; LC-MS (método del minuto 15) 6.92 min, $(M^+1)^+$ 270.0 @ 6.88 min.

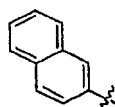
(4-cloro-1-(naftalen-2-il)ciclohexil)metanamina (211)

25

Cl

H

W, E, Z



30

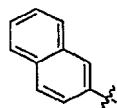
HPLC R_t =2.38 min; 1H -RMN(400 MHz, CD_3OD) 8.07–7.95 (m, 4H), 7.65 (dd, J = 9.0, 1.5 Hz, 1H), 7.61–7.51 (m, 2H), 4.14 (m, 1H), 3.18 (s, 2H), 2.68 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 2.20 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.89–1.62 (m, 4H). ^{13}C -RMN (100 MHz, CD_3OD) 134.0, 132.9, 129.5, 128.1, 127.4, 127.2, 126.4, 124.1, 58.6, 50.6, 40.4, 32.4, 32.1. LC-MS (método del minuto 15) 8.10 min, (mlz) 274.0 @ 8.18 min.

(4-fluoro-1-(naftalen-2-il)ciclohexil)metanamina (212)

F

H

W, BB, E



- 5 HPLC R_t = 2.14 min; ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) 8.00–7.87 (m, 4H), 7.63–7.51 (m, 3H), 4.76 (m, 0.5H), 4.61 (m, 0.5H), 3.19 (s, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.01–1.97 (m, 2H), 1.82–1.76 (m, 2H), 1.64–1.59 (m, 2H). LC-MS (método del minuto 15) 7.30 min, $(\text{M}^+1)^+$ 258.1 @ 7.36 min

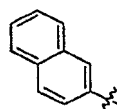
(4-fluoro-1-(naftalen-2-il)ciclohexil)metanamina (213)

10

H

F

W, X, BB, E



HPLC R_t = 1.48 min; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) 7.87–7.62 (m, 4H), 7.52–7.44 (m, 3H), 4.75 (m, 0.5H), 4.63 (m, 0.5H), 2.79 (s, 2H), 2.23 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.97–1.90 (m, 4H), 1.70–1.52 (m, 2H). ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) 128.6, 128.1, 127.6, 126.6, 126.3, 126.0, 125.2, 90.6, 55.4, 28.1, 27.8, 27.6. LC-MS $(\text{M}^+1)^+$ 258.1.

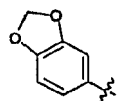
15

4-(aminometil)-4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclohexanol (214)

H

OH

W, E



- 20 HPLC R_t = 1.18 min; LC-MS (método del minuto 15) 4.51 min, $(\text{M}^+1)^+$ 250.0 @ 4.451 min; ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) 8.38 (brs, 1H), 6.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.95 (s, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.03 (s, 2H), 2.04–1.91 (m, 4H), 1.71–1.58 (m, 4H). ^{13}C -RMN (100 MHz, CD_3OD) 120.3, 108.3, 107.1, 101.4, 66.2, 63.5, 40.0, 29.0.

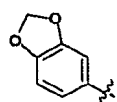
4-(aminometil)-4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-metilciclohexanol (215)

25

Me

OH

Y, E



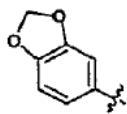
- 30 HPLC R_t = 1.64 min; ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) 8.37 (brs, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.13 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.89 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 1.56 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.38 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 1.05 (s, 3H). ^{13}C -RMN (100 MHz, CD_3OD) 120.8, 108.4, 107.4, 101.5, 34.1, 29.7, 29.0, 28.8. LC-MS $(\text{M}^+1)^+$ 264.1.

4-(aminometil)-4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-metilciclohexanol (216)

OH

Me

Y, E



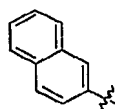
HPLC R_t =2.03 min; LC-MS (método del minuto 15) 0.60min, (M^+1)⁺ 264.1 @ 0.70 min; ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) 8.44 (brs, 1H), 6.98 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 3.11 (s, 2H), 2.20–2.01 (m, 2H), 1.77–1.71 (m, 2H), 1.60–1.56 (m, 4H), 1.27 (s, 3H). ^{13}C -RMN (100 MHz, CD_3OD) 168.1, 149.0, 147.0, 120.1, 108.3, 106.9, 101.4, 68.7, 39.7, 34.6, 30.0, 27.2.

4-(aminometil)-1-(fluorometil)-4-(naftalen-2-il)ciclohexanol (217)

CH_2F

OH

DD, E



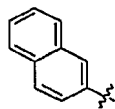
10 HPLC R_t =1.84min; LC-MS (método del minuto 15) 6.65 min, (M^+1)⁺ 288.2 @ 6.75 min; ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) 7.99–7.87 (m, 4H), 7.63 (dd, J = 9.0, 2H), 7.54–7.50 (m, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.09 (s, 2H), 2.46 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 2.03 (t, J = 13.5 Hz, 2H), 1.63 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.45 (t, J = 13.5 Hz, 2H). ^{13}C -RMN (100 MHz, CD_3OD) 136.1, 133.9, 132.8, 129.3, 128.0, 127.4, 127.3, 126.3, 124.3, 90.6, 88.9, 52.1, 41.0, 28.3, 28.2, 27.6.

15 4-(aminometil)-1-(fluorometil)-4-(naftalen-2-il)ciclohexanol (218)

OH

CH_2F

DD, E



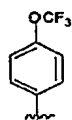
20 HPLC R_t =1.19min; LC-MS (método del minuto 15) 4.91 min, (M^+1)⁺ 288.1 @ 4.89 min; ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) 7.97–7.86 (m, 4H), 7.63 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.53–7.48 (m, 2H), 4.38 (s, 1H), 4.26 (s, 1H), 3.35 (s, 2H), 2.33 (dt, J = 13.5, 3.5 Hz, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.81 (dt, J = 13.5, 3.5 Hz, 2H), 1.65 (m, 2H). ^{13}C -RMN (100 MHz, CD_3OD) 133.9, 132.9, 129.1, 128.1, 127.3, 126.3, 126.2, 125.9, 123.7, 89.4, 87.7, 69.6, 45.9, 39.8, 28.5, 28.4.

4-(aminometil)-1-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)-ciclohexanol (219)

Me

OH

Y,E



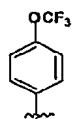
25 HPLC R_t =1.45min; LC-MS (método del minuto 15) 7.48 min, (M^+1)⁺ 304.1 @ 7.60 min; ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) 8.40 (brs, 2H), 7.58 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.20 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.96 (t, J = 13.5 Hz, 2H), 1.59 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 13.5 Hz, 2H), 1.07 (s, 3H). ^{13}C -RMN (100 MHz, CD_3OD) 129.4, 121.5, 68.0, 51.9, 40.4, 34.0, 29.6, 28.5.

30 4-(aminometil)-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclohexanol (220)

H

OH

W, E



HPLC R_t =1.34min; ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) 8.44 (brs, 1H), 7.60–7.56 (m, 2H), 7.33 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.76 (m, 1H), 3.15 (s, 2H), 2.11–1.99 (m, 4H), 1.64 (m, 4H). ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) 168.0, 148.4, 128.9, 121.4, 66.3, 49.0, 40.0, 29.0, 28.8. LC-MS ($M+1$) $^+$ 290.2.

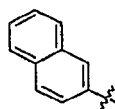
5

(4,4-difluoro-1-(naftalen-2-il)ciclohexil)metanamina (221)

F

F

CC, E



10

HPLC R_t =1.18min; LC-MS (método del minuto 15) 7.70 min, (M^+1) $^+$ 276.2 @ 7.76 min; ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) 8.39 (brs, 2H), 8.01–7.88 (m, 4H), 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.54–7.51 (m, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.60 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 2.09–1.90 (m, 4H), 1.89–1.71 (m, 2H). ^{13}C -RMN (100 MHz, CD_3OD) 133.8, 132.9, 129.6, 128.1, 127.4, 127.0, 126.5, 126.4, 123.8, 50.0, 30.2, 30.0, 29.7, 29.6.

15 Síntesis de aminas secundarias y terciarias

Los compuestos en la Tabla 6, más adelante, se sintetizaron a partir de los respectivos 1-(aril)-4-oxociclohexanocarbonitrilos de acuerdo con los Procedimientos Generales indicados.

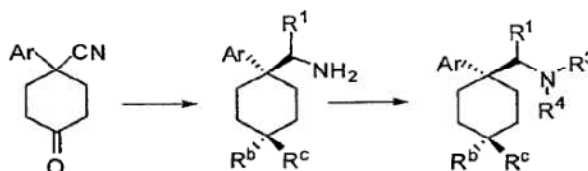


Tabla 6: Resumen de aminas secundarias y terciarias

20

Ar	R^1	R^3	R^4	Rb	Rc	Procedimiento General
----	-------	-------	-------	----	----	-----------------------

1-metil-4-((metilamino)metil)-4-(naftalen-2-il)-ciclohexanol (222)

H

H

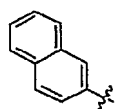
CH_3

OH

CH_3

F2

25

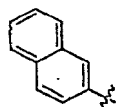


Preparado a partir de: 209 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) 8.88 (brs, 2H), 7.97–7.79 (m, 4H), 7.54–7.46 (m, 3H), 3.12 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.23 (t, $J = 5.0$ Hz, 3H), 2.04 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.35 (s, 3H). ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) 133.7, 132.6, 129.6, 128.6, 127.6, 127.0, 126.8, 126.7, 123.9, 70.1, 35.7, 35.1, 30.6. LC-MS (M^+1) $^+$ 284.1.

5

1-metil-4-((metilamino)metil)-4-(naftalen-2-il)ciclohexanol (223)

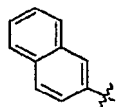
H H CH_3 CH_3 OH E, F2



10 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) 9.24 (brs, 2H), 7.94–7.83 (m, 4H), 7.57 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.53–7.48 (m, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.59–2.43 (m, 4H), 1.68 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 1.46–1.39 (m, 2H), 1.04 (s, 3H). ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) 137.8, 133.7, 132.5, 129.4, 128.4, 127.7, 127.0, 126.7, 126.6, 124.5, 69.1, 62.4, 41.6, 35.1, 34.9, 30.6, 28.2. LC-MS (M^+1) $^+$ 284.1.

15 4-((dimetilamino)metil)-1-metil-4-(naftalen-2-il)ciclohexanol (224)

H CH_3 CH_3 OH CH_3 C

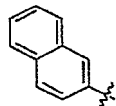


20 Preparado a partir de: 209 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) 7.89–7.80 (m, 4H), 7.60 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.52–7.45 (m, 2H), 2.54 (s, 2H), 2.35–2.21 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.99–1.85 (m, 2H), 1.73–1.53 (m, 4H), 1.35 (s, 3H). LC-MS (M^+1) $^+$ 298.0.

4-((dimetilamino)metil)-1-metil-4-(naftalen-2-il)ciclohexanol (225)

25

H CH_3 CH_3 CH_3 OH c

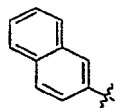


30 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) 7.93 (m, 4H), 7.68 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.52 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.50 (s, 6H), 2.44 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 2.05 (dt, $J = 13.6, 3.2$ Hz, 2H), 1.63 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 1.41 (dt, $J = 13.6, 3.2$ Hz, 2H), 1.05 (s, 3H). ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) 138.1, 135.3, 134.3, 130.9, 129.7, 129.3, 129.0, 128.2, 126.3, 73.4, 69.5, 47.6, 42.8, 35.6, 31.4, 30.9. LC-MS (M^+1) $^+$ 298.0.

4-((metilamino)metil)-4-(naftalen-2-il)ciclohexanol (226)

35

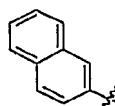
H H CH_3 H OH F2



- 5 Preparado a partir de: 207 ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) 7.99–7.87 (m, 4H), 7.63 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.54–7.52 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.18 (m, 4H), 1.72 (m, 4H). ^{13}C -RMN (100 MHz, CD_3OD) 135.1, 134.1, 130.5, 129.3, 128.6, 127.8, 127.7, 127.6, 125.2, 67.5, 61.9, 35.4, 30.2, 30.1. LC-MS (M^+1) $^+$ 270.0.

4-((metilamino)metil)-4-(naftalen-2-il)ciclohexanol (227)

- 10 H H CH_3 OH H F2

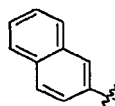


Preparado a partir de: 208

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) 7.92–7.82 (m, 4H), 7.59–7.47 (m, 3H), 3.77 (m, 1H), 2.66 (s, 2H), 2.61 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.97–1.88 (m, 2H), 1.65 (t, $J = 13.5$ Hz, 2H), 1.42–1.20 (m, 4H). LC-MS (M^+1) $^+$ 270.1.

- 15 4-((dimetilamino)metil)-4-(naftalen-2-il)ciclohexanol (228)

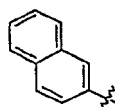
- H CH_3 CH_3 OH H F



- 20 Preparado a partir de: 208
- ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) 8.11–7.89 (m, 4H), 7.70 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.60–7.51 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.52 (brs, 2H), 2.69 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 2.57 (s, 6H), 2.00–1.72 (m, 4H), 1.50–1.32 (m, 2H). LC-MS (M^+1) $^+$ 284.1.

- 25 4-((dimetilamino)metil)-4-(naftalen-2-il)ciclohexanol (229)

- H CH_3 CH_3 H OH C



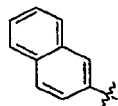
Preparado a partir de: 207

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) 7.90–7.77 (m, 4H), 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.52–7.41 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 2.72 (s, 2H), 2.25–2.12 (m, 2H), 2.09–1.91 (m, 2H), 1.95 (s, 6H), 1.82–1.60 (m, 4H). LC-MS (M⁺1)⁺ 284.1.

1-(4-cloro-1-(naftalen-2-il)ciclohexil)-N,N-dimetilmetanamina (230)

5

H CH₃ CH₃ Cl H C



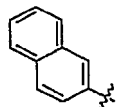
Preparado a partir de: 211

10 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.91–7.82 (m, 4H), 7.55 (dd, J = 9.0 , 1.5 Hz, 1H), 7.52–7.47 (m, 2H), 4.06 (m, 1H), 2.42 (s, 2H), 2.18–2.01 (m, 4H), 2.04 (s, 6H), 1.83–1.71 (m, 4H). LC-MS (m/z) 302.3.

1-metil-4-(1-(metilamino)etil)-4-(naftalen-2-il)ciclohexanol (231)

15

CH₃ H CH₃ CH₃ OH I, F2



Preparado a partir del nitrilo correspondiente.

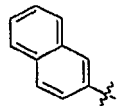
Enantiómeros (E1, E2) separados por la columna SFC w/AD y 30% de MeOH/0.1 % de DEA, 280 nm.

20 ¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) 7.93–7.84 (m, 4H), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.55–7.45 (m, 2H), 2.59 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 2.44–2.22 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.18–2.03 (m, 2H), 1.66–1.23 (m, 5H), 1.04 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.01 (s, 3H). LC-MS (M⁺1)⁺ 298.1.

1-(4-fluoro-1-(naftalen-2-il)ciclohexil)-N-metilmetanamina (232)

25

H H CH₃ F H F2



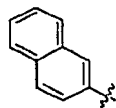
Preparado a partir de: 212

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.87–7.81 (m, 4H), 7.54–7.45 (m, 3H), 4.74 (m, 0.5H), 4.61 (m, 0.5H), 2.70 (s, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.01–1.94 (m, 2H), 1.76–1.56 (m, 4H). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) 133.7, 132.1, 128.8, 128.3, 127.6, 126.4, 126.3, 126.1, 124.7, 92.8, 91.1, 63.7, 42.0, 37.3, 31.2, 31.1, 28.7, 28.5. LC-MS (M⁺1)⁺ 272.2.

30

1-(4-fluoro-1-(naftalen-2-il)ciclohexil)-N,N-dimetilmetanamina (233)

H CH₃ CH₃ F H C

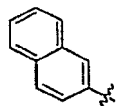


Preparado a partir de: 212

- 5 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.82 (m, 4H), 7.54 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 4.71 (m, 0.5H), 4.58 (m, 0.5H), 2.45 (m, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.97 (m, 2H), 1.77–1.57 (m, 4H). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) 133.7, 132.0, 128.2, 128.1, 127.6, 126.3, 126.0, 125.7, 125.5, 93.4, 91.7, 72.2, 48.7, 30.9, 30.8, 28.8, 28.6. LC-MS (M⁺1)⁺ 286.4.

4-(1-(dimetilamino)etil)-1-metil-4-(naftalen-2-il)ciclohexanol (234)

10 CH₃ CH₃ CH₃ CH₃ OH I, C

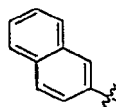


Preparado a partir del nitrilo correspondiente.

- 15 Enantiómeros (E1, E2) separados por columna AD, HPLC quiral, , 280 nm, 90/10/0.1 hexanos/isopropanol/dietilamina. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.83–7.79 (m, 4H), 7.61 (m, 1H), 7.49–7.43 (m, 2H), 3.01 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 2.82 (brd, J = 13.0 Hz, 1H), 2.62 (brs, 1H), 2.23 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.00 (s, 6H), 2.00–1.85 (m, 1H), 1.59–1.40 (m, 4H), 1.30–1.21 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.84 (d, J = 7.0 Hz, 3H). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) 133.5, 132.0, 128.3, 127.5, 127.3, 125.9, 125.7, 69.6, 44.0, 42.5, 3S.S, 35.2, 31.2, 29.7, 28.6, 11.7, 7.6. LC-MS (M⁺1)⁺ 312.3.

20 1-(4-fluoro-1-(naftalen-2-il)ciclohexil)-N,N-dimetilmetanamina (235)

H CH₃ CH₃ H F C

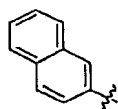


Preparado a partir de: 213

- 25 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.81 (m, 4H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 4.72 (m, 0.5H), 4.60 (m, 0.5H), 2.46 (s, 2H), 2.22 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 2.05–1.91 (m, 4H), 1.96 (s, 6H), 1.69–1.56 (m, 2H). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) 133.6, 132.0, 128.2, 127.9, 127.6, 126.3, 126.0, 125.8, 125.7, 90.8, 89.1, 73.2, 48.7, 28.7, 27.8, 27.6. LC-MS (M⁺1)⁺ 286.2.

30 1-(4-fluoro-1-(naftalen-2-il)ciclohexil)-N-metilmetanamina (236)

H H CH₃ H F A



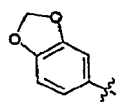
Preparado a partir de: 213

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 8.27 (brs, 1H), 7.89–7.83 (m, 4H), 7.53–7.49 (m, 3H), 4.73 (m, 0.5H), 4.61 (m, 0.5 H), 2.84 (s, 2H), 2.34 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.08–1.96 (m, 4H), 1.54 (t, J = 13.0 Hz, 2H). LC-MS (M⁺1)⁺ 272.2.

5

4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-4-((metilamino)metil)ciclohexanol (237)

H H CH₃ H OH F2



10

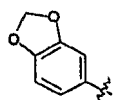
Preparado a partir de: 214

¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 6.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 3.76 (m, 1H), 2.65 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.08–2.02 (m, 2H), 1.82–1.70 (m, 4H), 1.62–1.56 (m, 2H). 13C-RMN (100 MHz, CDCl₃) 145.8, 119.8, 108.2, 107.3, 101.1, 68.7, 62.2, 41.4, 37.5, 30.8, 30.5. LC-MS (M⁺1)⁺ 264.1.

15

4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-4-((dimetilamino)metil)ciclohexanol (238)

H CH₃ CH₃ H OH F



20

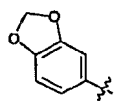
Preparado a partir de: 214

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) 6.88 (s, 1H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 3.78 (m, 1H), 2.39 (s, 2H), 2.04–1.99 (m, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.78–1.67 (m, 4H), 1.58 (m, 2H). 13C-RMN (100 MHz, CD₃OD) 120.1, 108.0, 107.8, 101.0, 70.7, 68.4, 48.5, 31.7, 30.3, 30.0. LC-MS (M⁺1)⁺ 278.2.

25

4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-metil-4-((metilamino)metil)ciclohexanol (239)

H H CH₃ CH₃ OH F2



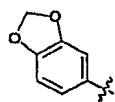
Preparado a partir de: 215

30

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) 8.45 (brs, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.97 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.14 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.91 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 1.55 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.34 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 1.07 (s, 3H). 13C-RMN (100 MHz, CD₃OD) 168.2, 149.2, 147.2, 132.9, 120.9, 108.5, 108.4, 107.5, 101.5, 68.0, 62.4, 40.5, 34.1, 34.0, 29.8, 29.0, 28.8. LC-MS (M⁺1)⁺ 278.3.

4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-4-((dimetilamino)metil)-1-metilciclohexanol (240)

H CH₃ CH₃ CH₃ OH C



5

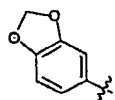
Preparado a partir de: 215

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) 8.54 (brs, 1H), 6.99 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.12 (d, 13.0 Hz, 2H), 1.89 (t, J = 13.5 Hz, 2H), 1.53 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.37 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 1.03 (s, 3H). ¹³C-RMN (100 MHz, CD₃OD) 120.9, 108.2, 107.8, 101.4, 72.9, 68.2, 46.5, 34.1, 29.8, 29.5. LC-MS (M⁺1)⁺ 292.2.

10

4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-metil-4-((metilamino)metil)ciclohexanol (241)

H H CH₃ OH CH₃ F



15

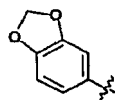
Preparado a partir de: 216

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) 8.39 (brs, 1H), 7.00-6.86 (m, 3H), 5.96 (s, 2H), 3.22 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 2H), 1.65-1.59 (m, 4H), 1.27 (s, 3H). ¹³C-RMN (100 MHz, CD₃OD) 149.0, 147.2, 120.0, 108.4, 106.9, 101.5, 39.7, 34.5, 34.0, 30.3, 27.4. LC-MS (M⁺1)⁺ 278.1.

20

4-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-4-((dimetilamino)metil)-1-metilciclohexanol (242)

H CH₃ CH₃ OH CH₃ C



25

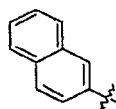
Preparado a partir de: 216

¹H-RMN (400 MHz, CD₃OD) 8.54 (brs, 1H), 7.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.16 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.57 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 1.26 (s, 3H). ¹³C-RMN (100 MHz, CD₃OD) 120.1, 108.1, 107.3, 101.3, 46.4, 34.8, 30.9. LC-MS (M⁺1)⁺ 292.1.

30

1-(fluorometil)-4-((metilamino)metil)-4-(naftalen-2-il)ciclohexanol (243)

H H CH₃ CH₂F OH A

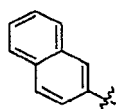


Preparado a partir de: 217

5 ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) 8.50 (brs, 1H), 7.99–7.87 (m, 4H), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.54–7.50 (m, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.19 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.46 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 2.06 (t, $J = 13.5$ Hz, 2H), 1.62 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J = 13.5$ Hz, 2H). ^{13}C -RMN (100 MHz, CD_3OD) 136.0, 133.9, 132.9, 129.4, 128.0, 127.3, 127.3, 126.4, 124.2, 90.6, 88.9, 69.3, 62.4, 41.1, 34.1, 28.2, 28.1, 27.8. LC-MS (M^+1) $^+$ 302.3.

4-((dimetilamino)metil)-1-(fluorometil)-4-(naftalen-2-il)ciclohexanol (244)

10 H CH₃ CH₃ CH₂F OH F

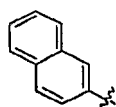


Preparado a partir de: 217

15 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) 7.81 (m, 4H), 7.55 (dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.47–7.44 (m, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.96 (s, 1H), 2.43 (s, 2H), 2.34 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 2.01 (dt, $J = 13.5, 3.0$ Hz, 2H), 1.98 (s, 6H), 1.61 (d, $J = 14.0$ Hz, 2H), 1.38 (dt, $J = 13.5, 3.0$ Hz, 2H). ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) 144.1, 133.7, 132.0, 128.2, 128.0, 127.6, 126.6, 126.0, 126.9, 125.7, 91.7, 90.0, 74.3, 48.8, 44.0, 29.2, 29.1, 28.4. LC-MS (M^+1) $^+$ 316.2.

1-(fluorometil)-4-((metilamino)metil)-4-(naftalen-2-il)ciclohexanol (245)

20 H H CH₃ OH CH₂F A

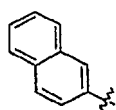


Preparado a partir de: 218

25 ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) 7.99–7.87 (m, 4H), 7.64 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.53–7.51 (m, 2H), 4.39 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.37–2.29 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.86–1.79 (m, 2H), 1.65 (m, 2H). ^{13}C -RMN (100 MHz, CD_3OD) 129.2, 128.1, 127.3, 126.4, 126.3, 125.8, 123.5, 34.1, 28.9, 28.4, 28.3. LC-MS (M^+1) $^+$ 302.3.

4-((dimetilamino)metil)-1-(fluorometil)-4-(naftalen-2-il)ciclohexanol (246)

H CH₃ CH₃ OH CH₂F F

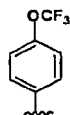


30 Preparado a partir de: 218

^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) 7.81 (m, 4H), 7.54 (dd, $J = 9.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.47–7.42 (m, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 2.54 (s, 2H), 2.25–2.20 (m, 2H), 1.96 (s, 6H), 1.96–1.91 (m, 2H), 1.78–1.63 (m, 4H). ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) 133.7, 132.0, 128.3, 127.9, 127.5, 126.0, 125.7, 125.6, 125.3, 89.7, 88.0, 48.5, 29.8, 29.7. LC-MS (M^+1) $^+$ 316.4.

5 1-metil-4-((metilamino)metil)-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclohexanol (247)

H H CH₃ CH₃ OH F2

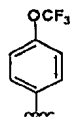


Preparado a partir de: 219

10 ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) 8.34 (brs, 2H), 7.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.20 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 1.98 (dt, $J = 13.5, 3.0$ Hz, 2H), 1.58 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 1.29 (dt, $J = 13.5, 3.0$ Hz, 2H), 1.05 (s, 3H). ^{13}C -RMN (100 MHz, CD_3OD) 129.4, 127.3, 121.6, 67.8, 62.2, 40.5, 34.1, 33.9, 29.7, 28.7. LC-MS (M^+1) $^+$ 318.2.

15 4-((dimetilamino)metil)-1-metil-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclohexanol (248)

H CH₃ CH₃ CH₃ OH C



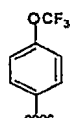
Preparado a partir de: 219

20 ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) 7.39 (d, 8.5 Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.30 (s, 2H), 2.09 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 1.97 (s, 6H), 1.88 (dt, $J = 13.5, 3.0$ Hz, 2H), 1.52 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 1.34 (dt, $J = 13.5, 3.5$ Hz, 2H), 1.11 (s, 3H). ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) 129.0, 120.6, 48.7, 35.2, 29.4. LC-MS (M^+1) $^+$ 332.3.

4-((metilamino)metil)-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclohexanol (249)

25

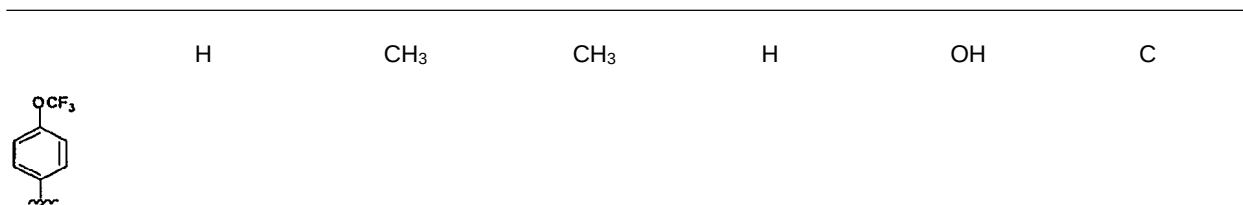
H H CH₃ H OH F2



Preparado a partir de: 220

30 LC-MS (método del minuto 15) 6.57 min, (M^+1) $^+$ 304.2 @ 6.75 min; ^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) 8.42 (brs, 1H), 7.58 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.78–3.75 (m, 1H), 3.24 (s, 2H), 2.59 (s, 6H), 2.09–2.01 (m, 4H), 1.65–1.62 (m, 4H). ^{13}C -RMN (100 MHz, CD_3OD) 167.9, 128.9, 121.5, 66.1, 59.5, 40.2, 34.1, 28.9.

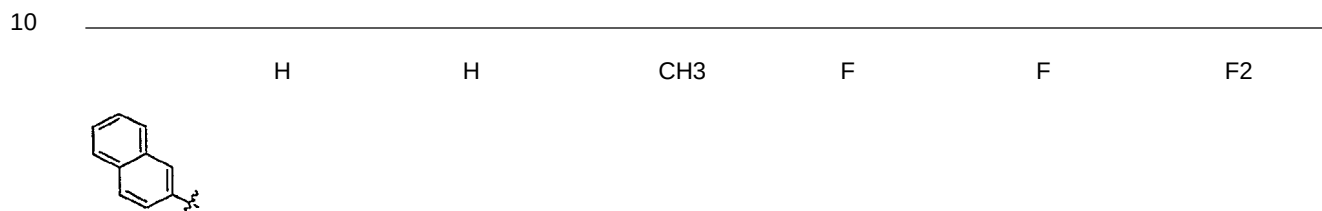
4-((dimetilamino)metil)-4-(4-(trifluorometoxi)fenil)ciclohexanol (250)



Preparado a partir de: 220

- 5 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.38 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.81–3.78 (m, 1H), 2.42 (s, 2H), 2.10–2.03 (m, 2H), 1.96 (s, 6H), 1.86–1.78 (m, 2H), 1.70–1.57 (m, 4H). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) 147.4, 128.5, 122.0, 120.6, 94.6, 70.6, 68.2, 48.5, 42.2, 30.3, 30.1, 29.6. LC-MS (M⁺1)⁺ 318.3.

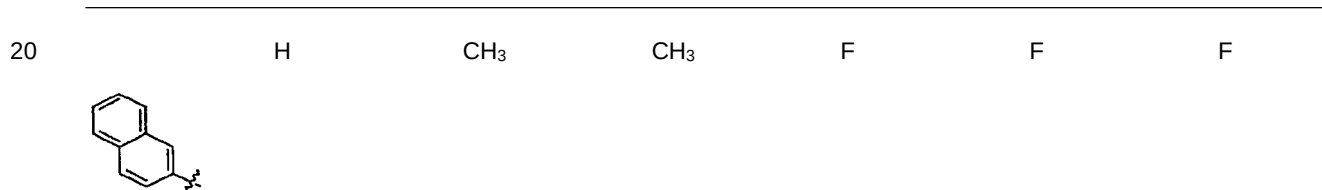
1-(4,4-difluoro-1-(naftalen-2-il)ciclohexil)-N-metilmetanamina (251)



Preparado a partir de: 221

- 15 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.89–7.79 (m, 4H), 7.53–7.48 (m, 3H), 2.70 (s, 2H), 2.51 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.05–1.91 (m, 4H), 1.87–1.77 (m, 2H). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) 139.9, 133.6, 132.2, 128.9, 128.2, 127.6, 126.5, 126.3, 126.2, 124.6, 64.1, 42.0, 37.4, 31.0, 30.9, 30.8, 30.7, 30.5. LC-MS (M⁺1)⁺ 290.3.

1-(4,4-difluoro-1-(naftalen-2-il)ciclohexil)-N,N-dimetilmetanamina (252)



Preparado a partir de: 221

- 25 ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 7.82 (m, 4H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 2.45 (apd, J = 10.0 Hz, 2H), 1.97 (s, 2H), 2.05–1.89 (m, 4H), 1.97 (s, 6H), 1.85–1.74 (m, 2H). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) 128.3, 128.2, 127.6, 126.3, 126.2, 125.9, 125.3, 72.4, 48.6, 31.0, 30.7, 30.5, 30.4. LC-MS (M⁺1)⁺ 304.2.

Análogos de 3,4-Diclorofenil-ciclohexilamina

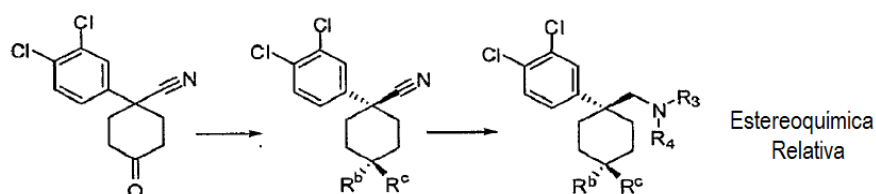


Tabla 7: Resumen de análogos de 3,4-Diclorofenil-ciclohexilamina

	R ^b	R ^c	R ³	R ⁴	Procedimiento General
5	(1-(3,4-diclorofenil)-4-fluorociclohexil)metanamina (253)				
	F	H	H	H	W, BB, E
10	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.02 (ancho, 1 H), 7.46 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.19 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.62 (m, 1 H), 2.83 (s, 2 H), 2.26 (m, 2 H), 1.90 (m, 2 H), 1.58 (m, 4 H); ¹³ C RMN (100 MHz, CDCl ₃) δ 141.52, 133.57, 131.80, 131.39, 129.57, 126.66, 91.08, 89.37, 49.49, 40.58, 30.02, 29.94, 27.92, 27.72; ESI MS m/z 276.				
	1-(1-(3,4-diclorofenil)-4-fluorociclohexil)-N,N-dimetilmetanamina (254)				
	F	H	CH ₃	CH ₃	W, BB, E, D
	Preparado a partir de 253				
15	¹ H RMN (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.31 (ancho, 1 H), 7.47 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.26 (dd, J=8.14, 2.4 Hz, 1 H), 4.62 (m, 1 H), 2.68 (s, 2 H), 2.26 (m, 2 H), 2.22 (s, 6 H), 1.95 (m, 2 H), 1.70 (t, J=13.6 Hz, 1 H), 1.57 (m, 2 H); ¹³ C RMN (100 MHz, CDCl ₃) δ 166.24, 144.8, 133.23, 130.88, 129.44, 126.88, 91.90, 90.19, 70.43, 47.54, 41.98, 30.83, 30.74, 28.22, 28.02; ESI MS m/z 304.				
20	(1-(3,4-diclorofenil)-4-metoxiciclohexil)metanamina (255)				
	H	OCH ₃	H	H	W, EE, E
25	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.46 (m, 2 H), 7.22 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.69 (ancho, 2 H), 3.31 (s, 3 H), 2.80 (s, 2 H), 1.91 (m, 4 H), 1.72 (m, 1 H), 1.40 (m, 2 H); ¹³ C RMN (100 MHz, CDCl ₃) δ 142.92, 133.53, 131.78, 131.26, 129.46, 126.87, 75.16, 55.65, 50.76, 40.98, 28.54, 25.77; ESI MS m/z 288.				
	1-(1-(3,4-diclorofenil)-4-metoxiciclohexil)-N,N-dimetilmetanamina (256)				
	H	OCH ₃	CH ₃	CH ₃	W, EE, E, D
	Preparado a partir de 255				
30	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) 7.46 (d, J=2.8 Hz, 1 H), 7.37 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J=2.0, 8.4 Hz, 1 H), 3.32 (s, 3 H), 3.23 (m, 1 H), 2.34 (s, 2 H), 1.87 (s, 6 H), 1.84 (m, 2 H), 1.78 (m, 2 H), 1.56 (m, 2 H), 1.48 (m, 2 H); ¹³ C RMN (100 MHz, CD ₃ OD) 141.57, 133.26, 131.56, 131.34, 130.02, 128.66, 69.25, 50.70, 47.73, 40.57, 30.79, 30.31; ESI MS m/z 316.0.				
35	(1-(3,4-diclorofenil)-4-metoxiciclohexil)metanamina (257)				
	OCH ₃	H	H	H	W, X, EE, E
40	¹ H RMN (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.44 (m, 2 H), 7.20 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.68 (ancho, 2 H), 3.29 (s, 3 H), 2.82 (s, 1 H), 1.90 (m, 4 H), 1.73 (m, 1 H), 1.43 (m, 2 H); ¹³ C RMN (100 MHz, CDCl ₃) δ 141.92, 133.33, 131.38, 131.14, 129.75, 126.99, 75.06, 55.90, 50.95, 41.23, 28.43, 25.93; ESI MS m/z 288.				

1-(1-(3,4-diclorofenil)-4-metoxiciclohexil)-N,N-dimetilmetanamina (258)

OCH₃ H CH₃ CH₃ W, X, EE, E, D

Preparado a partir de 257

5 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 7.45 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.36 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1 H), 3.33 (s, 3 H), 3.25 (m, 1 H), 2.37 (s, 2 H), 1.96 (s, 6 H), 1.91 (m, 2 H), 1.80 (m, 2 H), 1.66 (m, 2 H), 1.54 (m, 2 H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) 141.28, 133.16, 131.23, 131.24, 129.94, 127.56, 69.15, 50.80, 47.64, 40.48, 30.89, 30.26; ESI MS m/z 316.0.

1-(1-(3,4-diclorofenil)-4-metoxiciclohexil)-N-metilmetanamina (259)

10 OCH₃ H CH₃ H W, X, EE, E, A

Preparado a partir de 257

15 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.40 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1 H), 3.28 (s, 3 H), 3.25 (m, 1 H), 2.56 (s, 2 H), 2.32 (m, 1 H), 2.29 (s, 3 H), 1.88 (m, 2 H), 1.56 (m, 1 H), 1.24 (m, 2 H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 144.76, 132.95, 132.95, 130.64, 130.29, 129.59, 126.92, 78.96, 64.90, 55.79, 42.43, 37.48, 31.88, 29.93, 27.58; ESI MS m/z 302.1.

(1-(3,4-diclorofenil)-4-fluorociclohexil)metanamina (260)

20 H F H H W, X, BB, E

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.4 (ancho, 1 H), 7.65 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J=2.0, 8.4 Hz, 1 H), 4.67 (d, J=48.4 Hz, 1 H), 3.05 (s, 2 H), 2.18 (m, 2 H), 1.90 (m, 4 H), 1.51 (m, 2 H), 1.49 (m, 2 H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 140.69, 133.19, 131.44, 131.24, 129.78, 127.43, 140.00, 88.69, 87.02, 50.75, 40.48, 27.37, 26.82, 26.61; ESI MS m/z 276.0.

1-(1-(3,4-diclorofenil)-4-fluorociclohexil)-N,N-dimetilmetanamina (261)

25 H F CH₃ CH₃ W, X, BB, E, D

Preparado a partir de 260

30 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 7.47 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.26 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1 H), 4.60 (m, 1 H), 2.69 (s, 2 H), 2.26 (m, 2 H), 2.22 (s, 6 H), 1.95 (m, 2 H), 1.70 (m, 2 H), 1.56 (m, 2 H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) 141.28, 133.22, 131.24, 130.87, 129.44, 126.88, 91.90, 90.20, 70.43, 47.54, 41.98, 30.83, 30.74, 28.22, 28.03; ESI MS m/z 274.0.

4-(aminometil)-4-(3,4-diclorofenil)ciclohexanol (262)

35 OH H H H W, X, E

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 7.63 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1 H), 3.66 (m, 1 H), 3.02 (s, 2 H), 2.40 (m, 2 H), 1.86 (m, 2 H), 1.62 (m, 2 H), 1.24 (m, 2 H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) 141.28, 133.16, 131.23, 131.24, 129.94, 127.56, 69.15, 50.80, 47.64, 40.48, 30.89, 30.26; ESI MS m/z 274.0.

4-(3,4-diclorofenil)-4-((dimetilamino)metil)ciclohexanol (263)

40 OH H CH₃ CH₃ W, X, E, D

Preparado a partir de 262

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 7.64 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.55 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.36 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1 H), 3.55 (m, 1 H), 3.01 (s, 2 H), 2.24 (m, 2 H), 2.23 (s, 6 H), 1.79 (m, 2 H), 1.67 (m, 2 H), 1.33 (m, 2 H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) 141.11, 133.06, 131.33, 131.31, 129.88, 127.76, 69.35, 51.82, 47.64, 45.78, 40.32, 30.77, 29.16; ESI MS m/z 302.0.

5

1-(1-(3,4-diclorofenil)-4-fluorociclohexil)-N-metilmetanamina (264)

F H CH₃ H W, BB, E, A

Preparado a partir de 253

10 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.46 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.44 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.23 (dd, J=2.0, 8.4 Hz, 1 H), 4.47 (d, J=48.8 Hz, 1 H), 2.71 (s, 2 H), 2.34 (s, 3 H), 2.28 (m, 2 H), 1.94 (m, 2 H), 1.59 (m, 4 H); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 144.46, 133.02, 130.69, 130.26, 129.47, 126.83, 90.63, 88.41, 64.91, 48.67, 42.24, 37.56, 29.97, 28.75, 28.92, 28.39, 27.71, 27.41; ESI MS m/z 290.0.

(1-(3,4-diclorofenil)-4-fenoxiciclohexil)metanamina (265)

15 OPh H H H W, X, E

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 8.40 (ancho, 1 H), 7.66 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.60 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.42 (dd, J=2.0, 8.8 Hz, 1 H), 7.22 (m, 2 H), 6.84 (m, 3 H), 4.43 (m, 1 H), 3.31 (s, 2 H), 2.40 (m, 2 H), 2.01 (m, 2 H), 1.75 (m, 2 H), 1.49 (m, 2 H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) 157.57, 141.57, 133.23, 131.37, 131.27, 129.69, 129.32, 127.32, 120.79, 115.94, 74.26, 49.93, 48.52, 48.44, 40.45, 30.31, 27.01; ESI MS m/z 336.1.

20

1-(1-(3,4-diclorofenil)-4-fenoxiciclohexil)-N,N-dimetilmetanamina (266)

Oph H CH₃ CH₃ W, X, E, F

Preparado a partir de 265

25 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) 7.46 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.40 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.24 (m, 3 H), 6.90 (m, 1 H), 6.84 (m, 2 H), 4.25 (m, 1 H), 2.36 (s, 2 H), 2.30 (m, 2 H), 2.08 (s, 6 H), 2.0 (m, 2 H), 1.70 (m, 2 H), 1.48 (m, 2 H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) 157.57, 141.527, 133.10, 132.68, 130.45, 129.98, 129.67, 127.16, 120.92, 116.19, 75.87, 72.52, 49.93, 48.56, 48.44, 40.45, 31.40, 27.82; ESI MS m/z 378.0.

(1-(3,4-diclorofenil)-4,4-difluorociclohexil)metanamina (267)

30 F F H H CC, E

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.4 (ancho, 1 H), 7.67 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.43 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1 H), 3.10 (s, 2 H), 2.40 (m, 2 H), 2.20 (m, 2 H), 1.90 (m, 2 H), 1.70 (m, 2 H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 133.43, 131.82, 137.41, 129.57, 127.20, 122.35, 49.58, 47.60, 40.18, 30.05, 29.76, 29.51, 29.45; ESI MS m/z 294.0.

35 1-(1-(3,4-diclorofenil)-4,4-difluorociclohexil)-N-metilmetanamina (268)

F F CH₃ H CC, E, F

Preparado a partir de 267 para dar 268 y 269, que se separaron por cromatografía de columna en sílica gel (acetato de etilo/hexano/DEA= 1:4:0.1).

40 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.5 (ancho, 1 H), 7.68 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.44 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1 H), 3.20 (s, 2 H), 2.58 (s, 3 H), 2.40 (m, 2 H), 2.05 (m, 2 H), 1.92 (m, 2 H), 1.70 (m, 2 H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 139.86, 133.53, 131.96, 131.30, 129.54, 127.16, 122.46, 59.57, 48.03, 40.24, 34.09, 29.94, 29.80, 29.70, 29.45; ESI MS m/z 307.9.

1-(1-(3,4-diclorofenil)-4,4-difluorociclohexil)-N,N-dimetilmetanamina (269)

F F CH₃ CH₃ CC, E, F

Preparado a partir de 267 para dar 268 y 269, que se separaron por cromatografía de columna en sílica gel (acetato de etilo/hexano/DEA= 1:4:0.1)

- 5 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.58 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.50 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.37 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1 H), 2.43 (s, 2 H), 2.30 (m, 2 H), 2.01 (s, 6 H), 1.98 (m, 2 H), 1.82 (m, 2 H), 1.65 (m, 2 H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 139.86, 133.5, 131.96, 131.30, 129.54, 127.16, 122.46, 59.57, 48.03, 40.24, 34.09, 30.41, 30.17, 29.90, 29.81; ESI MS m/z 322.0.

- 10 1-(8-(3,4-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-N-metilmetanamina (270)

CH₃ H FF, E, F



270 y 271 se separaron por cromatografía de columna en sílica gel (acetato de etilo/hexano/DEA= 1:4:0.1).

- 15 ¹H RMN (400 MHz, CD₃Cl) δ 7.42 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.38 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.19 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1 H), 3.90 (m, 4 H), 2.59 (s, 2 H), 2.27 (s, 6 H), 2.18 (m, 2 H), 1.82 (m, 2 H), 1.62 (m, 2 H), 1.46 (m, 2 H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃Cl) δ 132.84, 130.54, 130.31, 129.39, 126.72, 109.02, 64.48, 64.47, 41.91, 37.57, 31.74, 31.35; ESI MS m/z 330.1.

1-(8-(3,4-diclorofenil)-1,4-dioxaspiro[4.5]decan-8-il)-N,N-dimetilmetanamina (271)

CH₃ CH₃ FF, E, F



- 20 ¹H RMN (400 MHz, CD₃Cl) δ 7.44 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.36 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1 H), 3.91 (m, 4 H), 2.32 (s, 2 H), 2.13 (m, 2 H), 1.98 (s, 3 H), 1.80 (m, 2 H), 1.62 (m, 2 H), 1.42 (m, 2 H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃Cl) δ 145.35, 132.38, 130.14, 130.15, 129.62, 129.71, 127.11, 72.01, 64.48, 64.47, 48.58, 42.87, 31.35; ESI MS m/z 344.1.

- 25 4-(aminometil)-4-(3,4-diclorofenil)-1-metilciclohexanol (272)

OH CH₃ H H Y, E

- 30 Los Estereoisómeros (cis- y trans-) se separaron después de la metilación (Procedimiento General S) por cromatografía de columna en sílica gel (acetato de etilo/hexano=1:15 a 1:7) y las transformaciones subsecuentes se realizaron usando un estereoisómero, respectivamente.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.22 (ancho, 1 H), 7.33 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1 H), 2.85 (s, 2 H), 1.92 (m, 2 H), 1.51 (m, 2 H), 1.40 (m, 4 H), 1.10 (s, 3 H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD), δ 133.18, 131.29, 130.92, 129.00, 126.27, 68.63, 40.14, 34.52, 29.62, 28.171; ESI MS m/z 288.2.

- 35 4-(3,4-diclorofenil)-1-metil-4-((metilamino)metil)ciclohexanol (273)

OH CH₃ CH₃ H Y, E, F

Preparado a partir de 272 para dar 273 y 274, que se separaron por cromatografía de columna en sílica gel (acetato de etilo/hexano/DEA= 1:4:0.1).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.44 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J=2.0, 8.8 Hz, 1 H), 2.65 (s, 2H), 2.30 (s, 3 H), 2.04 (m, 2 H), 1.74 (m, 2 H), 1.62 (m, 2 H), 1.50 (m, 2 H), 1.28 (s, 3 H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 132.79, 130.48, 130.25, 129.01, 126.29, 69.90, 60.98, 41.42, 37.57, 35.66, 30.60, 29.92, 29.17; ESI MS m/z 302.2.

4-(3,4-diclorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-1-metilciclohexanol (274)

OH CH₃ CH₃ CH₃ Y, E, F

10 Preparado a partir de 272 para dar 273 y 274 que se separaron por cromatografía de columna en sílica gel (acetato de etilo/hexano/DEA= 1:4:0.1).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.45 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.36 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.22 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1 H), 2.37 (m, 2 H), 2.20 (m, 2 H), 1.98 (m, 6 H), 1.76 (m, 2 H), 1.58 (m, 2 H), 1.48 (m, 2 H), 1.28 (s, 3 H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 132.32, 130.07, 129.75, 129.38, 126.74, 70.25, 48.53, 35.94, 30.546, 28.49; ESI MS m/z 316.2.

15 4-(aminometil)-4-(3,4-diclorofenil)-1-metilciclohexanol (275)

CH₃ OH H H Y, E

20 Los estereoisómeros (cis- y trans-) se separaron después de la metilación (Procedimiento General S) por cromatografía de columna en sílica gel (acetato de etilo/hexano=1:15 a 1:7) y las transformaciones subsecuentes se realizaron usando un estereoisómero, respectivamente.

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.5 (ancho, 1 H), 7.02 (s, 1 H), 7.57 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.40 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 2.98 (s, 2 H), 2.18 (m, 2 H), 1.94 (m, 2 H), 1.58 (m, 2 H), 1.28 (m, 2 H), 1.07 (s, 3 H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 140.93, 133.07, 131.19, 131.12, 129.92, 127.61, 67.90, 51.74, 40.64, 34.05, 29.66, 28.60, 28.37; ESI MS m/z 288.2.

25 4-(3,4-diclorofenil)-1-metil-4-((metilamino)metil)ciclohexanol (276)

CH₃ OH CH₃ H Y, E, F

Preparado a partir de 275 (Procedimiento General F) para dar 276 y 277, que se separaron por cromatografía de columna en sílica gel (acetato de etilo/hexano/DEA= 1:4:0.1).

30 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.43 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.40 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.20 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1 H), 2.54 (s, 2 H), 2.27 (s, 3 H), 2.08 (m, 2 H), 1.90 (m, 2 H), 1.52 (m, 2 H), 1.30 (m, 2 H), 1.11 (s, 3 H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 132.86, 130.56, 130.23, 129.63, 127.06, 69.68, 69.94, 42.40, 37.56, 35.16, 31.05, 29.82; ESI MS m/z =302.2.

4-(3,4-diclorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-1-metilciclohexanol (277)

35 CH₃ OH CH₃ CH₃ Y, E, F

Preparado a partir de 275 (Procedimiento General F) para dar 276 y 277, que se separaron por cromatografía de columna en sílica gel (acetato de etilo/hexano/DEA= 1:4:0.1).

40 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.44 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.36 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1 H), 7.21(dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1 H), 2.28 (s, 2 H), 2.04 (m, 2 H), 1.99 (s, 6 H), 1.85 (m, 2 H), 1.51 (m, 2 H), 1.30 (m, 2 H), 1.09 (s, 3 H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 132.37, 130.14, 129.92, 129.73, 127.39, 73.73, 69.65, 48.72, 43.45, 35.15, 31.16, 29.32; ESI MS m/z =316.2.

4-(aminometil)-4-(3,4-diclorofenil)-1-etilciclohexanol (278)

OH etilo H H Y, E

Los estereoisómeros (cis- y trans-) se separaron después de la alquilación (Procedimiento General S) por cromatografía de columna en sílica gel (acetato de etilo/hexano=1:15 a 1:7) y las transformaciones subsecuentes se realizaron usando un estereoisómero, respectivamente.

- 5 ^1H RMN (400 MHz, CD_3Cl) δ 7.40 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.39 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.17 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1 H), 2.77 (s, 2 H), 2.12–1.94 (m, 2 H), 1.90–1.74 (m, 2 H), 1.72–1.64 (m, 1 H), 1.61–1.50 (m, 3 H), 1.48–1.38 (m, 1 H), 0.89 (t, J=8.0 Hz, 3 H); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3Cl) δ 146.40, 132.79, 130.54, 130.35, 129.14, 126.38, 71.21, 49.55, 33.84, 32.94, 29.34, 7.51; ESI MS m/z 302.2.

4-(3,4-diclorofenil)-1-etil-4-((metilamino)metil)ciclohexanol (279)

- 10 OH etilo CH_3 H Y, E, F

Preparado a partir de 278 (Procedimiento General F) para dar 279 y 280, que se separaron por cromatografía de columna en sílica gel (acetato de etilo/hexano/DEA= 1:4:0.1).

- 15 ^1H RMN (400 MHz, CD_3Cl) δ 7.64 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1 H), 3.30 (s, 3 H), 2.58 (s, 2 H), 2.16–2.09 (m, 2 H), 1.84–1.76 (m, 2 H), 1.68–1.50 (m, 6 H), 0.94 (t, J=7.6 Hz, 3 H); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3Cl) δ 133.02, 131.27, 131.08, 130.96, 128.96, 126.49, 69.96, 39.96, 34.20, 31.90, 29.45, 6.33; ESI MS m/z 316.1.

4-(3,4-diclorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-1-etilciclohexanol (280)

- 20 OH etilo CH_3 CH_3 Y, E, F

Preparado a partir de 278 (Procedimiento General F) para dar 279 y 280, que se separaron por cromatografía de columna en sílica gel (acetato de etilo/hexano/DEA= 1:4:0.1).

- 25 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.60 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.49 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.40 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1 H), 2.83 (s, 2 H), 2.16 (s, 6 H), 2.12–2.00 (m, 2 H), 1.86–1.74 (m, 2 H), 1.64–1.46 (m, 6 H), 0.92 (t, J=7.2 Hz, 3 H); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD) 132.20, 130.26, 130.25, 129.94, 129.17, 126.84, 70.45, 46.79, 41.18, 32.33, 29.86, 6.40; ESI MS m/z 330.0.

4-(aminometil)-4-(3,4-diclorofenil)-1-etilciclohexanol (281)

- 30 etilo OH H H Y,E

Los estereoisómeros (cis- y trans-) se separaron después de la alquilación (Procedimiento General S) por cromatografía de columna en sílica gel (acetato de etilo/hexano=1 :15 a 1:7) y las transformaciones subsecuentes se realizaron usando un estereoisómero, respectivamente.

- 35 ^1H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 7.63 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.40 (dt, J=2.0, 8.4 Hz, 1 H), 2.98 (s, 2 H), 2.18 (d, J=13.2 Hz, 2 H), 1.90 (dt, J=2.8, 13.6 Hz, 2 H), 1.36 (d, J=13.2 Hz, 2 H), 1.32 (q, J=7.6 Hz, 2 H), 1.21 (td, J=2.8, 13.6 Hz, 2 H), 0.81 (t, J=7.6 Hz, 3 H); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3OD) δ 140.68, 133.11, 131.27, 131.15, 129.95, 127.63, 69.95, 51.88, 40.89, 35.68, 31.72, 28.18; ESI MS m/z 284.1.

4-(3,4-diclorofenil)-1-etil-4-((metilamino)metil)ciclohexanol (282)

- 40 etilo OH CH_3 H Y, E, F

Preparado a partir de 281 (Procedimiento General F) para dar 282 y 283, que se separaron por cromatografía de columna en sílica gel (acetato de etilo/hexano/DEA= 1:4:0.1).

^1H RMN (400 MHz, CD_3Cl) δ 7.63 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.56 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.43 (dd, J=2.0, 8.4 Hz, 1 H), 3.31 (s, 3 H), 2.56 (s, 2 H), 2.14–2.10 (m, 2 H), 1.82–1.78 (m, 2 H), 1.66–1.51 (m, 6 H), 0.93 (t, J=7.6 Hz, 3 H); ^{13}C RMN (100 MHz, CD_3Cl) δ 133.22, 131.37, 131.28, 131.02, 129.10, 126.51, 69.87, 39.93, 34.22, 32.40, 29.25; ESI MS m/z 316.1.

4-(3,4-diclorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-1-etilciclohexanol (283)

etilo	OH	CH ₃	CH ₃	Y, E, F
-------	----	-----------------	-----------------	---------

Preparado a partir de 281 (Procedimiento General F) para dar 282 y 283, que se separaron por cromatografía de columna en sílica gel (acetato de etilo/hexano/DEA= 1:4:0.1).

- 5 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.54 (s, 1 H), 7.45 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.35 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 2.37 (s, 2 H), 2.09 (d, J=13.6 Hz, 1 H), 1.98 (s, 6 H), 1.86 (t, J=14.0 Hz, 1 H), 1.50 (d, J=14.0 Hz, 1 H), 1.28 (q, J=6.8 Hz, 2 H), 1.20 (t, J=14.0 Hz, 1 H), 0.79 (t, J=6.8 Hz, 3 H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 145.17, 131.92, 130.03, 129.99, 129.38, 127.79, 73.89, 70.62, 47.57, 43.26, 35.75, 32.09, 28.96; ESI MS m/z 332.1.

10 4-(aminometil)-4-(3,4-diclorofenil)-1-propilciclohexanol (284)

n-propilo	OH	H	H	Y,E
-----------	----	---	---	-----

- 15 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.63 (s, 1 H), 7.56 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.41 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 3.30 (s, 2 H), 2.15 (m, 2 H), 1.84 (m, 2 H), 1.64 (m, 2 H), 1.54 (m, 2 H), 1.42 (m, 2 H), 0.95 (t, J= 6.8 Hz, 3 H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 132.89, 131.13, 130.99, 129.09, 126.67, 70.03, 43.61, 39.76, 32.37, 29.48, 29.18, 16.04, 13.94; ESI MS m/z 316.4.

4-(3,4-diclorofenil)-4-((metilamino)metil)-1-propilciclohexanol (285)

n-propilo	OH	CH ₃	H	Y, E, F
-----------	----	-----------------	---	---------

- 20 Preparado a partir de 284 (Procedimiento General F) para dar 285 y 286, que se separaron por cromatografía de columna en sílica gel (acetato de etilo/hexano/DEA= 1:4:0.1).

¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.38 (ancho, 1 H), 7.64 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J=2.0, 8.8 Hz, 1 H), 3.34 (s, 2 H), 2.60 (s, 3 H), 2.16 (m, 2 H), 1.82 (m, 2 H), 1.64 (m, 2 H), 1.52 (m, 2 H), 1.42 (m, 2 H), 0.95 (t, J=6.8 Hz, 1 H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 133.03, 131.33, 131.11, 130.99, 129.06, 126.57, 69.94, 39.87, 34.01, 32.33, 29.45, 29.14, 16.01, 15.96, 13.88; ESI MS m/z 330.2.

25

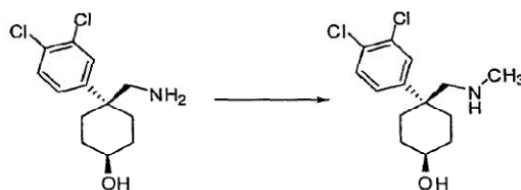
4-(3,4-diclorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-1-propilciclohexanol (286)

n-propilo	OH	CH ₃	CH ₃	Y, E, F
-----------	----	-----------------	-----------------	---------

Preparado a partir de 284 (Procedimiento General F) para dar 285 y 286, que se separaron por cromatografía de columna en sílica gel (acetato de etilo/hexano/DEA= 1:4:0.1).

- 30 ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 7.45 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.36 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 7.21 (dd, J=2.0, 8.8 Hz, 1 H), 2.40 (s, 2 H), 2.02-1.94 (m, 2 H), 1.96 (s, 6 H), 1.76 (m, 2 H), 1.60 (m, 2 H), 1.48 (m, 2 H), 1.40 (m, 2 H), 0.95 (t, J=6.8 Hz, 1 H); ¹³C RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 132.25, 130.03, 129.69, 129.21, 126.58, 71.52, 48.46, 43.59, 33.27, 30.08, 16.44, 14.92; ESI MS m/z 344.2.

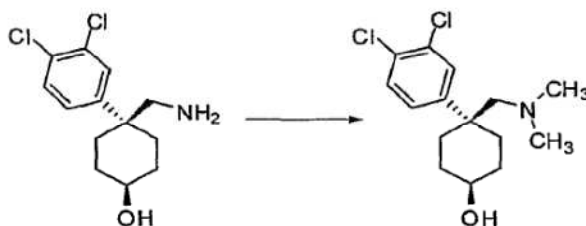
35 cis-4-(3,4-diclorofenil)-4-((metilamino)metil)ciclohexanol (287)



299 a 287

El compuesto del título se preparó a partir de (1s,4s)-4-(aminometil)-4-(3,4-diclorofenil)ciclohexanol 299 (63 mg, 0.230 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General F2. El producto crudo se purificó por cromatografía (SiO_2 , Me-OH/ CH_2Cl_2 , 0:100 a 10:90) para dar (1s,4s)-4-(3,4-diclorofenil)-4-((metilamino)metil)ciclohexanol (40 mg, 61%) como aceite transparente. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.57–1.72 (m, 4H), 1.78–1.83 (m, 2H), 2.04–2.11 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.68 (s, 2H), 3.78–3.82 (m, 1H), 7.20 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H). ESI MS m/z 288.

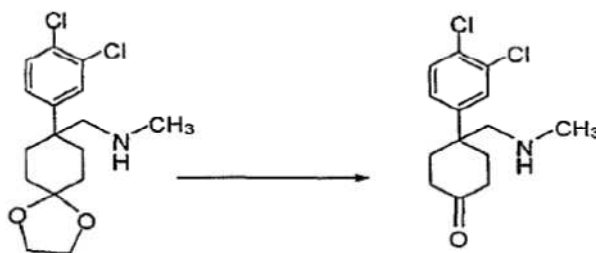
(1s,4s)-4-(3,4-diclorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-ciclohexanol (288)



299 a 288

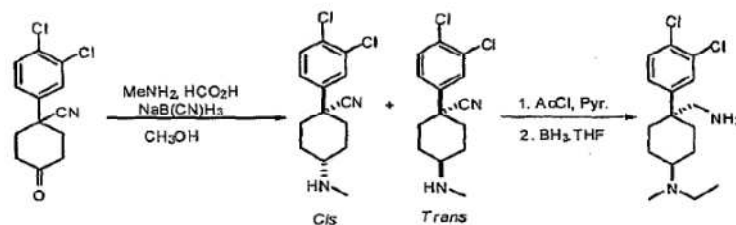
El compuesto del título se preparó a partir de (1s,4s)-4-(aminometil)-4-(3,4-diclorofenil)ciclohexanol (Pharma-Core, 63 mg, 0.230 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General F2. El producto crudo se purificó por HPLC en fase reversa (columna C-18, CH_3CN /agua, CH_3CN de 5% a 100%) para dar (1s,4s)-4-(3,4-diclorofenil)-4-((dimetilamino)metil) ciclohexanol (50 mg, 75%). ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 1.57–1.68 (m, 4H), 1.77–1.86 (m, 3H), 1.99 (s, 6H), 2.00–2.08 (m, 1H), 2.41 (s, 2H), 3.79–3.82 (m, 1H), 7.22 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3): δ 29.5, 30.2, 42.4, 48.6, 68.0, 70.4, 126.8, 129.4, 129.7, 130.1, 132.3, 147.1. ESI MS m/z 302.

4-(3,4-Dicloro-fenil)-4-metilaminometil-ciclohexanona (289)



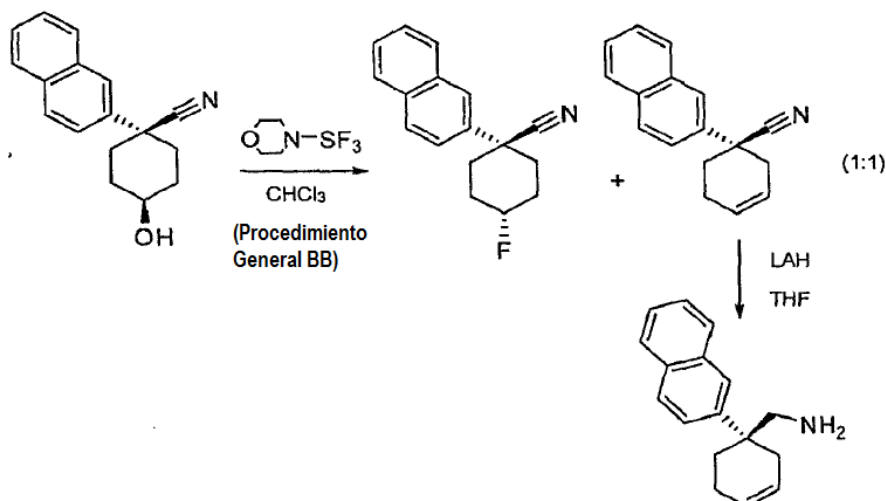
A una solución de 270 (20 mg, 0.060 mmol) en acetona- H_2O (1:1, 1.5 mL) se añadió $\text{TsOH-H}_2\text{O}$ (12 mg, 0.060 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche antes de ser concentrada. El residuo se disolvió en MeOH (1 mL) y se sometió a cromatografía de columna en fase reversa ($\text{CH}_3\text{CN:H}_2\text{O}$:0.1% ácido fórmico=5% a 100%) para dar 4-(3,4-dicloro-fenil)-4-metilaminometil-ciclohexanona (8.5 mg, 50%). ESI MS m/z 286.1.

trans-4-(aminometil)-4-(3,4-diclorofenil)-N-etil-N-metilciclohexanamina (290)



- 5 A una solución de 1-(3,4-diclorofenil)-4-oxociclohexanocarbonitrilo (600 mg, 2.22 mmol) en MeOH (10 mL) se añadió MeNH₂·HCl (1.0 M en THF, 4.44 mL, 4.44 mmol), HCO₂H (0.2 mL) y NaB(CN)H₃ (420 mg, 6.66 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche antes de ser concentrada. El residuo se disolvió en MeOH (2 mL) y se sometió a cromatografía de columna en fase reversa (CH₃CN/H₂O/0.1% ácido fórmico=5% a 100%) para dar la mezcla de los isómeros cis y trans (446 mg, 71%), que se separaron (columna OD, etanol:metanol:hexano:DEA=3:2:95:0.1) para dar el análogo de cis (88 mg) y el análogo de trans (332 mg).
- 10 A una solución del análogo de trans anterior (200 mg, 0.71 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se añadió piridina (0.5 mL) y cloruro de acetilo (80.3 mg, 72.2 mL, 1.06 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 h antes de ser detenida con NH₄Cl saturado. El producto se extrajo con CH₂Cl₂ (20 mL x 2), se secó y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía de columna en sílica gel (acetato de etilo/hexano=1:10 a 1:1) para dar trans-1-(3,4-diclorofenil)-4-(etil(metil) amino)ciclohexanocarbonitrilo (202 mg, 88%).
- 15 El compuesto del título se sintetizó a partir del nitrilo anterior (150 mg, 0.46 mmol) de acuerdo con el Procedimiento General E. El producto crudo se disolvió en MeOH (2 mL) y se sometió a cromatografía de columna en fase reversa (CH₃CN:H₂O:0.1 ácido fórmico=5% a 100%). (77 mg, 76%). ESI MS m/z 315.2.

(±) (1-(naftalen-2-il)ciclohex-3-enil)metanamina (291)



20

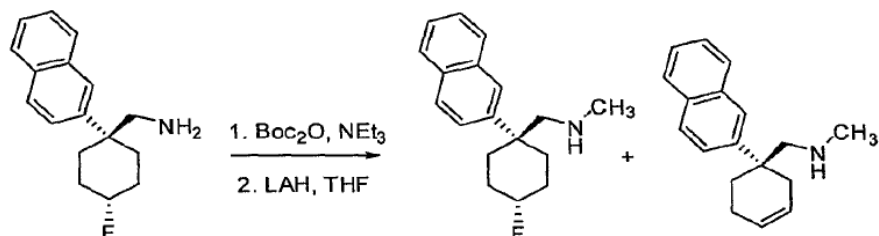
La amina insaturada (1-(naftalen-2-il)ciclohex-3-enocarbonitrilo) se preparó de acuerdo con el Procedimiento General BB y se formó junto con el intermediario monofluorado en una relación 1:1.

- 25 A una solución 1M de LAH en THF (0.2 mL, 0.184 mmol), que se diluyó hasta 1 mL con Et₂O, se añadió una solución de 1-(naftalen-2-il)ciclohex-3-enocarbonitrilo (0.043 g, 0.184 mmol) en Et₂O (2 mL) y la mezcla resultante se agitó a 35°C durante 16 h. La reacción se detuvo luego con K₂CO₃ (sat. ac., 5 mL). Se extrajo con EtOAc (2 x 25 mL) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se decantaron y el solvente se eliminó en vacuo para dar el producto (0.042 g, 96%), que se purificó por HPLC.

La correspondiente sal de HCl se preparó mediante la adición de HCl 2M (Et₂O) a la amina libre. Después de agitar durante 1 h, el precipitado de color blanco se filtró para producir la (1-(naftalen-2-il)ciclohex-3-enil)metanamina pura. LC-MS (m/z +) 238.1.

(±) N-metil-1-(1-(naftalen-2-il)ciclohex-3-enil)metanamina (292)

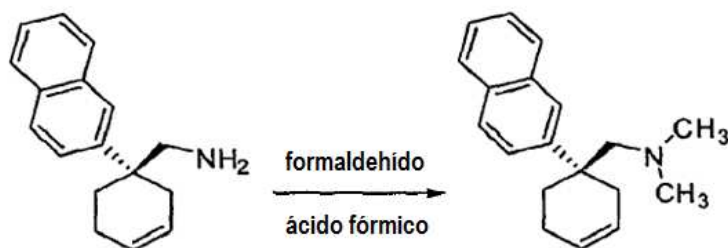
5



El compuesto del título se formó como un subproducto en la reducción del carbamato fluorado. La separación de HPLC Preparativa (columna quiralpak-AD, 95:2.5:2.5:0.1 Hexanos:EtOH:MeOH:HNEt₂) produjo el producto crudo, que se convirtió en la sal d HCl correspondiente mediante la adición de HCl 2M (Et₂O) a la amina libre. Después de agitar durante 1 h, el precipitado de color blanco se filtró para producir la sal de clorhidrato de N-metil-1-(1-(naftalen-2-il)ciclohex-3-enil)metanamina pura (0.021 g). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 9.04 (brs, 1H), 8.67 (brs, 1H), 7.79–7.67 (m, 4H), 7.45 (m, 3H), 5.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.21 (brs, 1H), 3.12 (brs, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.22–1.99 (m, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.75 (m, 2H). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 138.6, 133.5, 132.6, 129.1, 128.6, 127.7, 127.2, 126.9, 126.6, 126.5, 124.3, 59.7, 40.0, 35.6, 33.7, 31.4, 22.5. LC-MS (m/z+) 252.1.

15

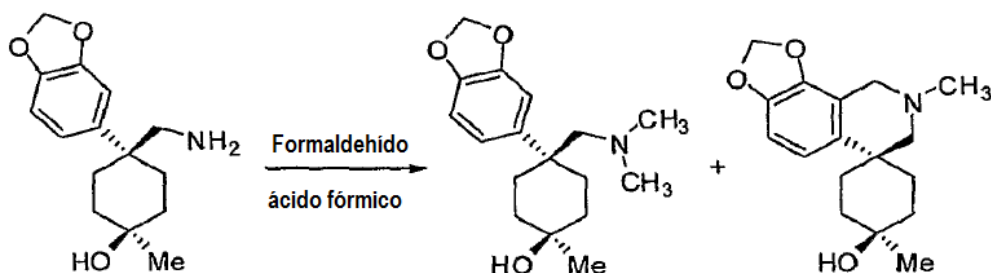
N,N-dimetil(1-(naftalen-2-il)ciclohex-3-enil)metanamina (293)



El compuesto del título se preparó a partir de 292 de acuerdo con el Procedimiento General C (0.023 g, 49% de rendimiento). ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81–7.74 (m, 4H), 7.54 (dd, J = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.46–7.41 (m, 2H), 5.82 (m, 1H), 5.60 (apd, J = 10.0 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.63 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.53 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.98 (s, 6H), 1.72–1.70 (m, 2H). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) δ 132.0, 128.3, 127.5, 127.2, 125.8, 125.8, 125.6, 125.5, 125.4, 70.8, 48.5, 34.4, 31.9, 22.9. LC-MS (m/z +) 266.1.

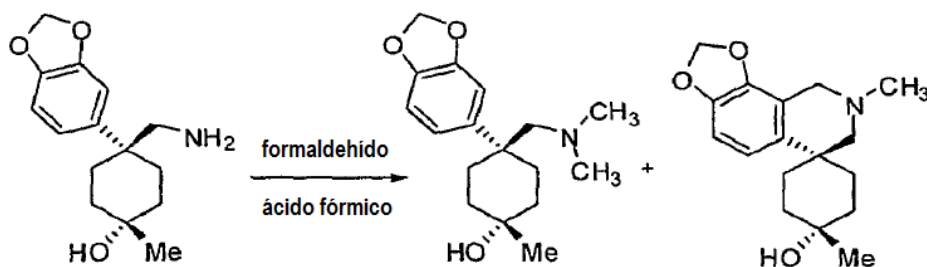
4',8-dimetil-8,9-dihidro-7H-spiro([1,3]dioxolo[4,5-h]isoquinoline-6,1'-ciclohexan)-4'-ol (fiastereómero 1) (294)

25

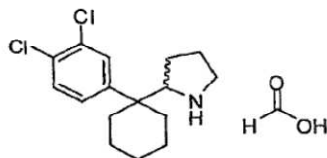


- 5 El compuesto del título se aisló como un subproducto en la alquilación de Eschweiler–Clark (Procedimiento General C) de la amina 215. Los dos productos se separaron por HPLC en fase reversa preparativa (CH₃CN: H₂O) para producir el producto como la sal de formiato: ¹H–RMN (400 MHz, CHCl₃) δ 8.42 (brs, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.79 (s, 3H), 1.92–1.87 (m, 2H), 1.74–1.60 (m, 6H), 1.39 (s, 3H). LC–MS (m/z +) 290.3.

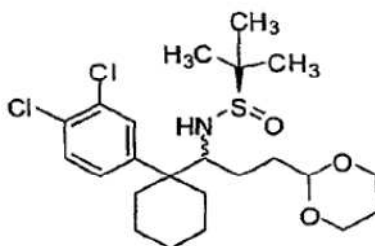
4',8-dimetil-8,9-dihidro-7H-spiro [[1,3] dioxolo[4,5-h]isoquinoline-6,1'-ciclohexan]-4'-ol (fiastereómero 2) (295)



- 10 El compuesto del título se aisló como un subproducto en la alquilación de Eschweiler–Clark (Procedimiento General C) de la amina 216. Los dos productos se separaron por HPLC en fase reversa preparativa (CH₃CN:H₂O). ¹H–RMN (400 MHz, CD₃OD) δ 8.38 (brs, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.93 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.23–2.19 (m, 2H), 1.65–1.53 (m, 6H), 1.26 (s, 3H). ¹³C–RMN (100 MHz, CD₃OD) δ 106.2, 101.6, 58.1, 56.5, 43.6, 33.7, 32.4, 30.1. LC–MS (M⁺1) 290.2.
- 15 2-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)pirrolidina (296)



(a) (R)-N-(1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)-3-(1,3-dioxan-2-il)propil)-2-metilpropano-2-sulfonamida

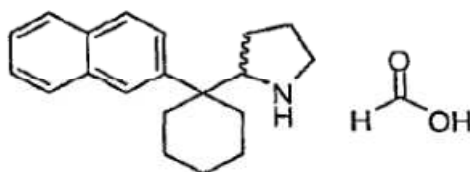


Un matraz secado con llama bajo N_2 se cargó con Et_2O anhidro (5 mL) y bromuro de (1,3-Dioxan-2-iletíl)-magnesio (0.5M en THF, 5.6 mL, 2.8 mmol) y se enfrió hasta $-78^\circ C$. (R,E)-N-((1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)metilén)- 2-metilpropano-2-sulfonamida (460 mg, 1.28 mmol) en Et_2O anhidro (3 mL) se añadió gota a gota y la solución se agitó a $-78^\circ C$ durante 1h, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. Después de 20h se solución saturada acuosa de Na_2SO_4 (4 mL) y la suspensión se filtró, se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró. La purificación en el Biotage con una columna 25M y un gradiente de acetato de etilo/hexano (0.1 % DEA) (0 $\rightarrow$ 100 % EtOAc durante 3 CV, se mantiene a 100% de EtOAc durante 5 CV) dio el compuesto del título puro (300 mg, 49%) como un aceite transparente. HPLC R_t = 2.62 min; 1H RMN (400MHz, $CDCl_3$) 7.45–7.43 (m, 2H), 7.24–7.22 (d, J = 8.43 Hz, 1H), 4.44–4.42 (m, 1H), 4.11–4.04 (m, 2H), 3.75–3.67 (m, 2H), 3.11–3.01 (m, 2H), 2.64 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.27 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.04–1.99 (m, 1H), 1.88–1.44 (m, 8H), 1.33–1.19 (m, 12H), 0.93–0.80 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) 141.8, 132.7, 130.8, 130.4, 130.2, 128.4, 101.7, 66.8, 66.3, 57.1, 46.2, 34.3, 32.5, 26.1, 25.7 (d), 23.1, 22.2, 21.8; LC-MS 10.5 min, $(M^+1)^+$ 476 @ 10.6min.

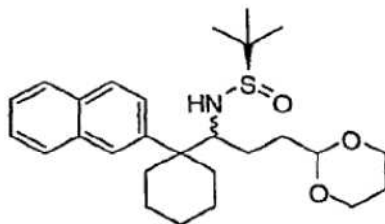
(b) formiato de 2-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)pirrolidina

La sulfonamida anterior (58 mg, 0.13 mmol) se disolvió en acetona húmeda (3 mL) y se agregó HCl 6 M (1 mL). La reacción clara se agitó durante 16h, se vertió en HCl 6 M y se lavó con Et_2O (2 X 10 mL). Los lavados de Et_2O se descartaron. La fase acuosa se hizo básica (pH = 10–11) con K_2CO_3 saturado acuoso, en el momento en que apareció un precipitado blanco. La fase acuosa básica se lavó con EtOAc (4 X 20 mL) y los lavados de EtOAc se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron. La imina cruda se disolvió en THF anhidro (4 mL) en un vial de producto y se agregaron cianoborohidruro con enlace polimérico (Argonaut, 2.43 mmol/g, 327 mg, 0.796 mmol) y ácido acético glacial (35 mL, 0.597 mmol). La solución transparente de color ligeramente amarillo se agitó a temperatura ambiente durante 16h y se filtró. La resina se lavó con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas combinadas se concentraron. La amina cruda se disolvió en MeOH (3 mL) y se purificó en el Gilson con el método estándar. Las fracciones que contenían el pico principal (R_t ~ 3.4 min) se concentraron en el Genevac y se combinaron para dar el compuesto del título como una sal de formiato (37 mg, 31%). HPLC R_t = 1.5 min; 1H RMN (400MHz, $CDCl_3$) 8.45 (s, 1H), 7.48 (d, J = 1.83 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.43 Hz, 1H), 7.28–7.26 (m, 1H), 3.48–3.43 (m, 1H), 3.17–3.11 (m, 1H), 3.04–2.98 (m, 1H), 2.31 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.84–1.51 (m, 10H), 1.26–1.16 (m, 2H); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) 168.1, 141.2, 133.3, 131.2, 131.0, 130.5, 127.8, 69.4, 45.3, 43.7, 33.1, 31.0, 25.9 (d), 23.6, 21.8 (d); LC-MS 8.35 min, $(M^+1)^+$ 298 @ 8.51 min.

2-(1-(naftalen-2-il)ciclohexil)pirrolidina (297)



(a) Síntesis de (R)-N-(3-(1,3-dioxan-2-il)-1-(1-(naftalen-2-il)ciclohexil)propil)-2-metilpropano-2-sulfonamida



Un matraz seco con llama bajo N_2 se cargó con Et_2O anhidro (3 mL) y bromuro de (1,3-Dioxan-2-iletíl)-magnesio (0.5M en THF, 6.78 mL, 3.39 mmol) y se enfrió hasta $-78^\circ C$. Se agregó gota a gota (R,E)-2-metil-N-((1-(naftalen-2-il)ciclohexil)metilen) propano-2-sulfonamida (524 mg, 1.54 mmol) en Et_2O anhidro (3 mL) y la solución se agitó a $-78^\circ C$ durante 1h, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche. Después de 20h se agregó solución de Na_2SO_4 saturado acuoso (4 mL) y la suspensión se filtró, se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró. La purificación en el Biotage con una columna 25M y un gradiente de acetato de etilo/hexano (0.1% DEA) (0 $\rightarrow$ 100 % EtOAc durante 3 CV, se mantuvo a 100% de EtOAc durante 5 CV) dio el compuesto del título (581 mg, 83%) como un aceite transparente. HPLC (Método JPK) R_t = 2.61 min; 1H RMN (400MHz, $CDCl_3$) 7.85–7.80 (m, 4H), 7.53 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.48–7.45 (m, 2H), 4.38 (t, J = 5.13 Hz, 1H), 4.10–3.99 (m, 2H), 3.77–3.62 (m, 2H), 3.25 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.15–3.10 (m, 1H), 2.88 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.51 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.03–1.90 (m, 2H), 1.64–1.59 (m, 4H), 1.49–1.42 (m, 2H), 1.31–1.23 (m, 4H), 1.12 (s, 9H), 0.87–0.83 (m, 1H); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) 138.5, 133.6, 132.0, 128.2, 128.1, 127.5, 126.9, 126.2, 126.0, 102.1, 67.0, 66.7, 57.0, 46.4, 35.0, 34.8, 32.8, 26.2 (d), 25.9, 23.3, 22.6, 22.2; LC-MS 10.4 min, $(M^+1)^+$ 458 @ 10.6min.

(b) Síntesis de formiato de 2-(1-(naftalen-2-il)ciclohexil)pirrolidina

La sulfonamida anterior (317 mg, 0.694 mmol) se disolvió en acetona húmeda (12 mL) y se agregó HCl 6 M (4 mL). La reacción clara se agitó durante 16 h, se vertió en HCl 6 M y se lavó con Et_2O (2 X 20 mL). Los lavados de Et_2O se descartaron. La fase acuosa se hizo básica (pH = 10–11) con K_2CO_3 saturado acuoso, en el punto en que apareció un precipitado de color blanco. La fase acuosa básica se lavó con EtOAc (4 X 30 mL) y los lavados de EtOAc se combinaron, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y concentraron. La imina cruda se disolvió en THF anhidro (7 mL) en un vial de producto y se agregaron cianoborohidruro con enlace polimérico (Argonaut, 2.43 mmol/g, 697 mg, 1.69 mmol) y ácido acético glacial (73 mL, 1.27 mmol). La solución transparente de color ligeramente amarillo se agitó a temperatura ambiente durante 16h y se filtró. La resina se lavó con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas combinadas se concentraron. La amina cruda se disolvió en MeOH (3 mL) y se purificó en el Gilson con el método estándar. Las fracciones que contenían el pico principal (R_t ~ 3.4 min) se concentraron en el Genevac y se combinaron para dar el compuesto del título como una sal de formiato (96 mg, 49%). HPLC R_t = 1.58 min; 1H RMN (400MHz, $CDCl_3$) 8.51 (s, 1H), 7.88–7.78 (m, 4H), 7.55–7.52 (dd, J = 1.47, 8.80 Hz, 1H), 7.48–7.42 (m, 2H), 3.61–3.57 (m, 1H), 3.04–2.99 (m, 1H), 2.86–2.82 (m, 1H), 2.56–2.53 (m, 2H), 1.84–1.53 (m, 9H), 1.39–1.25 (m, 3H); ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) 168.3, 137.7, 133.6, 132.2, 128.7, 128.3, 127.8, 127.4, 126.3, 126.2, 125.5, 69.5, 45.2, 43.8, 33.4, 31.1, 26.0 (d), 23.6, 22.0 (d); LC-MS 8.14 min, $(M^+1)^+$ 280 @ 8.23 min.

Ejemplo 5

Síntesis ampliada de 225, 93, 48 E1 y 277

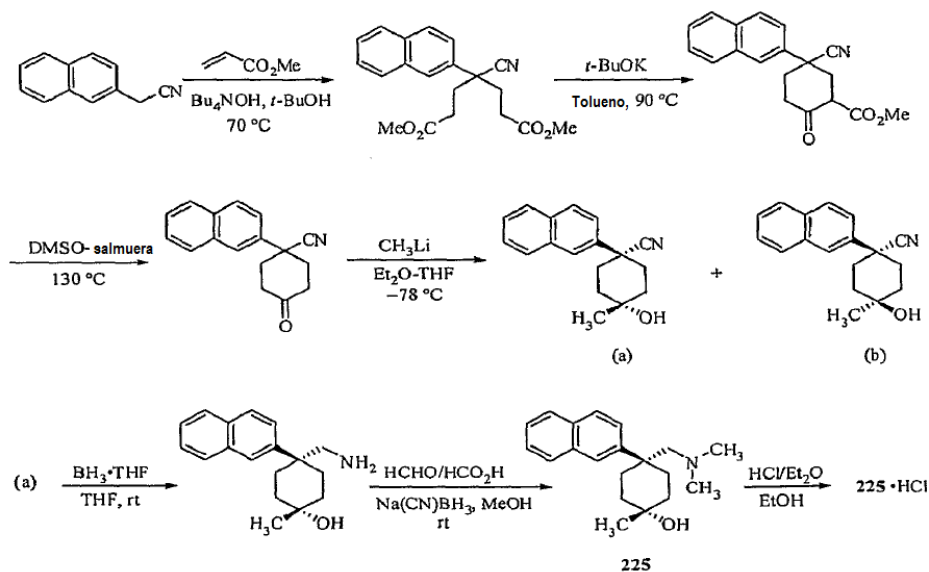
5.1. Síntesis ampliada de (1s,4s)-4-((dimetilamino)metil)-1-metil-4-(naftalen-2-il)ciclohexanol (225)

5.1.1. General

Se utilizaron reactivos y disolventes tal como se recibieron de los proveedores comerciales. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón y carbono se obtuvieron en un espectrómetro Bruker AC 300 a 300 y 75 MHz, respectivamente. La cromatografía líquida de alta presión se realizó en un instrumento Agilent serie 1100. La cromatografía de gases-espectroscopia de masas se realizó en un Sistema Hewlett-Packard G1800A GCD.

El compuesto 225 se preparó siguiendo los procedimientos delineados en el Esquema 33, adelante.

Esquema 33: Preparación de clorhidrato 225



5.1.2. Preparación de 4-ciano-4-(naftalen-2-il)heptanodioato de dimetilo

Un matraz de tres bocas de 3-L con una sonda de temperatura, condensador de reflujo, embudo de adición y agitador superior, se cargó con 2-naftilacetronitrilo (300 g, 1-79 mol), metilacrilato (600 mL, 6.65 mol) y tert-butanol (900 mL). Una solución de hidróxido de tetrabutilamonio (1 M; 75 mL, 75 mmol) en metanol se añadió lentamente a través de un embudo de adición durante un período de 30 min (Nota: Altamente exotérmica). La solución clara resultante se agitó a 70°C durante 2 h y se ensayó por TLC (3:7 EtOAc/Heptano; teñida usando solución de Hanessian) y GC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente antes de ser concentradas bajo presión reducida. El residuo se sometió a partición entre HCl 2 M (1 L) y MTBE (4 L). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con MTBE (500 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 L), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron bajo presión reducida a 40-45°C para dar un residuo que se pasó a través de un lecho de sílica (1:4 EtOAc/Heptano) para producir el compuesto del título [569 g, 93%, 100% (AUC) por GC] como un sólido blancuzco ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.75 (2 d fusionado, 2H), 7.45 (dd, 1H), 3.5 (s, 6H), 2.4-2.2 (m, 6H), 2.15-1.98 (m, 2H).

5.1.3. Preparación de metilo 5-ciano-5-(naftalen-2-il)-2-oxociclohexanocarboxilato

Un matraz de tres bocas de 12-L, equipado con una sonda de temperatura, condensador de reflujo, embudo de adición y agitador superior se cargó con tert-butoxido de potasio (365 g, 3.2 mol) y tolueno (2.4 L). se agregó una solución de 4-ciano- 4-(naftalen-2-il)heptanodioato de dimetilo (500 g, 1.4 mol) en tolueno (4 L) a través de un embudo de adición. La mezcla de reacción se calentó hasta 90°C y se agitó durante 1.5 h. El progreso de la reacción se monitorizó por TLC (3:7 EtOAc: Heptano). La mezcla de reacción se enfrió hasta 20°C y se detuvo lentamente con HCl 2 M (2 L) y se extrajo con EtOAc (4 L). Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con salmuera (2 3 1 L), se secó sobre MgSO₄, se filtró y concentró bajo presión reducida a 40-45°C para producir el compuesto 9 (546 g, 120%) como un sólido de color amarillo. Se tomó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8.1 (s, 1H), 8.0-7.9 (m, 4H), 7.7 (dd, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.3 (dd, 1H), 7.2 (m, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.4 (s, 1H), 3 (d, 1H), 2.9-2.6 (m, 2H), 2.5 (d, 1H), 2.8-2.5 (m, 2H), 2.48-2.3 (m, 6H).

5.1.4. Preparación de 1-(naftalen-2-il)-4-oxociclohexanocarbonitrilo

Un matraz de cuatro bocas de 12-L, equipado con una sonda de temperatura, condensador de reflujo y agitador superior se cargó con 5-ciano-5-(naftalen-2-il)-2-oxociclohexanocarboxilato de metilo (600 g, 1.9 mol), salmuera (1 L) y DMSO (6 L). La mezcla se calentó hasta 135°C y se agitó durante 12 h. El progreso de la reacción se monitorizó por TLC (2:3 EtOAc/Heptano). Después de 12 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (6 L) y se extrajo dos veces con MTBE (5 L, 3 L). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (4 3 3 L), se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida a 40-45°C para dar un residuo que se trituroó con heptano/MTBE (1:1,2 L). La suspensión resultante se agitó durante 2 h, se filtró y se secó bajo alto vacío durante 12 h para producir el compuesto del título (301 g, 62%) como un sólido blancuzco ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 8.1 (s, 1H), 8.0-7.9 (m, 4H), 7.8 (dd, 1H), 7.6 (m, 2H), 7.3 (dd, 1H), 7.2 (m, 1H), 3.1 (s, 1H), 2.8 (m, 2H), 2.2-2.6 (m, 8H), 1.2(s, 2H).

5.1.5. Preparación de cis-4-hidroxi-4-metil-1-(naftalen-2-il)ciclohexanocarbonitrilo

Un matraz seco de 5 L, de tres bocas equipado con una sonda de temperatura, embudo de adición, línea de nitrógeno y agitador superior se cargó con solución 1 M de MeLi en éter (800 mL, 1.23 mol) usando cánula bajo atmósfera anhidra. (Nota: MeLi es altamente inflamable; se requieren condiciones estrictamente anhidras.) La solución se enfrió hasta -70°C y se agregó lentamente a una solución de 1-(naftalen-2-il)-4-oxociclohexanocarbonitrilo (160 g, 0.642 mol) en THF anhidro (1,600 mL) durante un período de 40 min manteniendo la temperatura por debajo de -50°C . La mezcla se agitó a -70°C durante 1 h. El progreso de la reacción se monitorizó por TLC (2:3 EtOAc/Heptano) y GC. La reacción se detuvo cuidadosamente con solución saturada de cloruro de amonio (700 mL) cuando el material de partida era $<15\%$ por GC. La relación típica de material de partida: (a): (b) por GC fue 1:7:2. El cis-nitrilo deseado (a) era un compuesto importante y más polar por TLC. La mezcla de reacción se calentó gradualmente hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (500 mL), DI agua (200 mL), y la mezcla se agitó durante 5 min. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (500 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 L), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y concentraron bajo presión reducida a $40\text{--}45^{\circ}\text{C}$ para producir un residuo que se purificó por cromatografía (10–40% EtOAc en heptano). Las fracciones puras del compuesto más polar por TLC se reunieron y se concentraron para producir el cis-nitrilo (a) [88.5 g, 52%, 99% (AUC) por GC] como un sólido blancuzco ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 8.1 (s, 1H), 8.0–7.8 (m, 3H), 7.75 (dd, 1H), 7.58 (2H, dd), 4.65 (s, 1H), 2.3–2.0 (m, 4H), 1.8 (dt, 2H), 1.68 (dd, 2H), 1.2 (s, 3H).

5.1.6. Preparación de cis-4-(aminometil)-1-metil-4-(naftalen-2-il)ciclohexanol

Un matraz seco de 5-L, de tres bocas equipado con una sonda de temperatura, embudo de adición, línea de nitrógeno y agitador superior se cargó con solución 1.0 M de $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (1.29 L, 1.29 mol) usando cánula bajo atmósfera anhidra. (Nota: $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ es altamente inflamable; se requieren condiciones estrictamente anhidras.) La solución se enfrió hasta 10°C y se agregó a una solución de nitrilo (a) (114 g, 0.429 mol) en THF anhidro (1.2 L) lentamente durante un período de 30 min manteniendo la temperatura por debajo de 25°C . La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La reacción se detuvo cuidadosamente con HCl 6 M (250 mL) hasta pH 1–2. (Nota: Evolución de gas de hidrógeno; se necesitó ventilación adecuada). La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se diluyó con MTBE (600 mL) y agua (300 mL). Los precipitados de sales de boro se filtraron y las fases del filtrado se separaron. La fase acuosa se ajustó a pH 9–10 usando solución de NaOH 6 M y se extrajo con diclorometano (3 3 400 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 mL), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y concentraron bajo presión reducida a $40\text{--}45^{\circ}\text{C}$ para producir la amina primaria (92.1 g, 80%) como un sólido espumoso que fue tomada en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 7.95–7.8 (m, 4H), 7.6 (d, 1H), 7.5–7.4 (m, 2H), 2.7 (s, 2H), 2.3 (dd, 2H), 1.9 (dt, 2H), 1.6 (dd, 2H), 1.4 (dt, 2H), 1.05 (s, 3H).

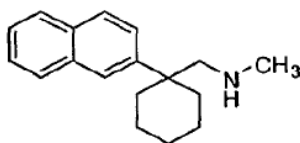
5.1.7. Preparación de 225

Un matraz de 3-L, de tres bocas equipado con una sonda de temperatura, línea de nitrógeno, condensador, manta calentadora y agitador superior se cargó con cis-4-(aminometil)-1-metil-4-(naftalen-2-il)ciclohexanol (92 g, 0.341 mol), formaldehído acuoso al 37% (300 mL), ácido fórmico (46 mL) y agua (300 mL). La mezcla se calentó hasta 85°C y se agitó durante la noche. (Nota: Se observó evolución de gas (CO_2) a 60°C .) La reacción se monitorizó por TLC (9:1 DCM/MeOH). Después de 16 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (400 mL) y se lavó con heptano (2 3 300 mL). La fase acuosa se ajustó a pH 2.0 usando HCl 6 M y se lavó con diclorometano (2 3 100 mL). La fase acuosa se ajustó a pH 9–10 usando 6 M NaOH y se extrajo con diclorometano (3 3 400 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y concentraron bajo presión reducida a $40\text{--}45^{\circ}\text{C}$ para producir 225 (71.1 g, 70.3%) como un sólido de color blancuzco, que se tomó en etapa de formación de sal sin purificación adicional. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.92–7.8 (m, 4H), 7.65 (d, 1H), 7.5–7.4 (m, 2H), 2.45 (s, 2H), 2.3 (dd, 2H), 1.99 (s y dd fusionado, 8H), 1.6 (dd, 2H), 1.5 (dt, 2H), 1.1 (s, 3H).

5.1.8. Preparación de clorhidrato de 225

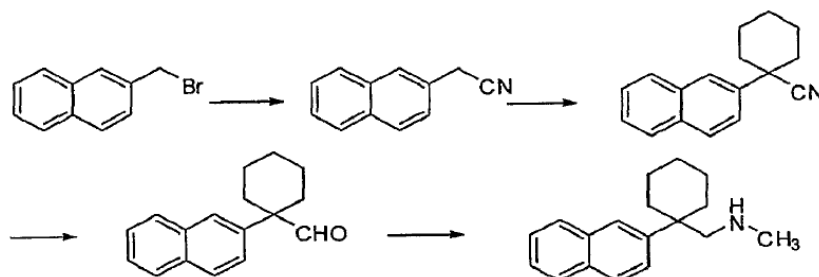
Un matraz de tres bocas de 2-L, equipado con una sonda de temperatura, manta calentadora, línea de nitrógeno y agitador superior se cargó con 225 (83 g, 0.28 mol), etanol (300 mL) y se calentó hasta 50°C hasta que se obtuvo una solución clara. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó a una solución de HCl 2 M en éter (150 mL) lentamente durante un período de 10 min. Los sólidos precipitados se agitaron durante 1 h a temperatura ambiente y se filtraron. La torta se lavó con mezcla de MTBE/EtOH (2:1, 100 mL), se secó durante la noche bajo alto vacío para proveer clorhidrato de 225 [60.4 g, 66%, 97.7% (AUC) por HPLC]. ^1H RMN (CD_3OD , 300 MHz): δ 8.1 (m, 4H), 7.7 (d, 1H), 7.6 (dd, 2H), 3.5 (s, 2H), 2.55 (s, 6H), 2.45 (dd, 2H), 2.1 (dt, 2H), 1.75 (dd, 2H), 1.5 (dt, 2H), 1.1 (s, 3H). ^{13}C RMN (CD_3OD , 300 MHz): 8 138.1, 135.3, 134.3, 130.8, 129.7, 129.2, 128.9, 128.1, 126.2, 73.3, 69.5, 47.5, 42.8, 35.6, 31.3, 30.89.

5.2. Síntesis ampliada de N-metil-1-(1-(naftalen-2-il)ciclohexil)metanamina (93)



El compuesto del título se sintetizó de acuerdo con el Esquema 34, abajo.

Esquema 34:



5 5.2.1. Síntesis de 2-Naftilacetoniitrilo

A una solución agitada de cianuro de sodio (10.5 g, 0.214 mol) en H₂O (20 mL) se añadió una solución de 2-(bromometil) naftaleno (40.0 g, 0.181 mol) en EtOH (170 mL). La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 3 h, luego se evaporó por rotación en vacuo. El residuo se sometió a partición entre H₂O (175 mL) y CH₂Cl₂ (200 mL). La capa acuosa se extrajo además con CH₂Cl₂ (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ (5 g) y se evaporaron por rotación en vacuo hasta dar un sólido. El sólido se disolvió en reflujo de EtOH (100 mL). La solución clarificada se almacenó a 3°C durante 16 h. Los sólidos se recolectaron por filtración y se secaron hasta un peso constante en vacuo para dar 24.8 g (81.9%) de producto adecuado para su posterior transformación. Se prepara un total de 257.2 g de material de esta manera.

5.2.2. Síntesis de 1-(2-Naftil)ciclohexanocarbonitrilo

A una suspensión agitada de NaH (12.0 g, 0.3 mol) (dispersión de aceite de 60% en peso) en DMSO (480 mL) se añadió gota a gota una solución de 1 (20.0 g, 0.120 mol) en DMSO (120 mL), en un chorro fino. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 1 h. La mezcla se enfrió hasta 15°C y se agregó gota a gota 1,5-dibromopentano (41.2 g, 0.179 mol), mientras que se mantenía la temperatura a ≤22°C. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 18 h. La mezcla se enfrió hasta 15°C y se detuvo con NH₄Cl saturado acuoso (100 mL). La mezcla resultante se sometió a partición entre H₂O (1.2 L) y tert-butil metil éter (MTBE) (300 mL). La capa acuosa se extrajo además con MTBE (200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 mL), se secaron sobre MgSO₄ (5 g) y se evaporaron por rotación en vacuo hasta obtener un aceite. El aceite se sometió a cromatografía sobre una columna de sílica gel (1.0 kg) se empacó, y eluyó con hexanos-EtOAc (4:1) (8.0 L). Las fracciones apropiadas según lo determinado por TLC se combinaron y se evaporaron por rotación en vacuo hasta obtener un aceite, que se solidificó cuando se bombeó, dando 27.4 g (97.0%) de producto purificado. Se preparó un total de 240.2 g de producto adecuado para transformación adicional de esta manera.

5.2.3. Síntesis de 1-(2-Naftil)ciclohexanocarboxaldehído

A una mezcla agitada enfriada (-78°C), de 2 (140.9 g, 0.5988 mol) en tolueno (1.85 L) se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H) (1.0 M en tolueno) (1.273 L), a una tasa tal como para mantener la temperatura a ≤-65°. La mezcla resultante se agitó a -78°C durante 3 h. Se agregó EtOAc (1.5 L), seguido de la adición gota a gota de HCl acuoso 1 M (1.5 L). La mezcla resultante se filtró para eliminar los sólidos gelatinosos. El filtrado bifásico se separó. La torta de filtro se lavó con EtOAc (3 x 500 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (500 mL), se secó sobre MgSO₄ (20 g) y se evaporó por rotación en vacuo para dar 127.0 g (89.0%) de producto adecuado para transformación adicional. Se preparó un total de 197.7 g de producto de manera similar.

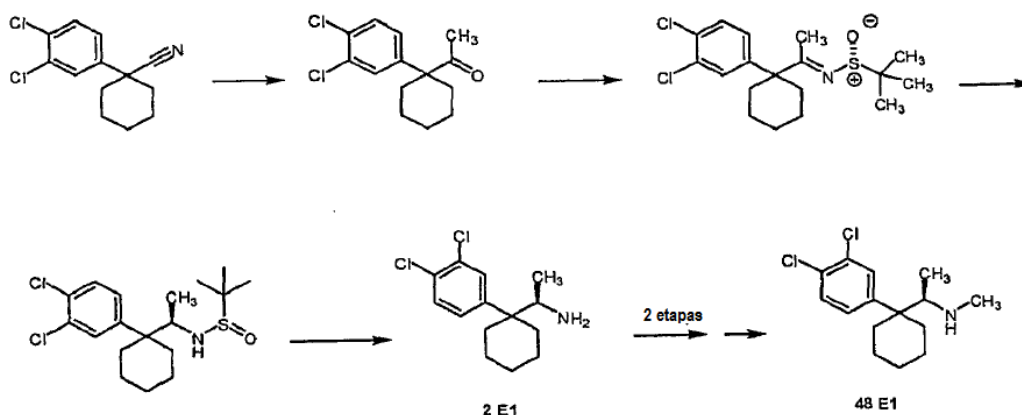
5.2.4. Síntesis de N-metil(1-(naftalen-2-il)ciclohexil)-metanamina

A una solución agitada de 3 (127.0 g, 0.5329 mol) en metilamina 2.0 M (en THF) (1.8 L, 3.6 mol) se agregaron 20 gotas de ácido acético. La mezcla resultante se agitó a 25°C durante 3 h. Se agregó borohidruro de potasio (64.2 g, 1.19 mol), y se continuó la agitación a 25°C durante 18 h. La mezcla se detuvo mediante la adición de HCl acuoso 1 M a pH ~2. La mezcla bifásica resultante se separó. La capa orgánica se extrajo con HCl ac. 1 M (2 x 500 mL). Las capas acuosas combinadas se basificaron con NaOH 6 M hasta pH ~10, y se extrajo con EtOAc (3 x 1.0 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (750 mL), se secaron sobre MgSO₄ (20 g) y se evaporaron por rotación en vacuo para dar 88.4 g (65.5%) de base libre cruda como un aceite. Este material se combinó con 61.3 g de material similar y se sometió a cromatografía sobre una almohadilla de sílica gel (1.5 kg) se empacó y se eluyó con CH₂Cl₂-MeOH (6:1) (12.2 L). Las fracciones apropiadas según lo determinado por TLC se combinaron y se evaporaron por rotación en vacuo para dar 141.0 g (94.2% de recuperación) de un aceite. El aceite se disolvió en CH₂Cl₂ (500 mL). Una solución de 1.0 M HCl (en Et₂O) (600 mL) se agregó lentamente con agitación. La suspensión resultante se filtró. los sólidos se suspendieron en CH₂Cl₂ (500 mL) caliente (38°C), luego se recolectaron por filtración y se secaron hasta peso contante en vacuo a 25°C para dar 91.1 g de sal de HCl 93, mp; 228–230°C (dec., sin corregir).

5.3. Síntesis asimétrica ampliada de 48 E1

El compuesto del título se preparó a través de síntesis asimétrica de acuerdo con la ruta sintética delineada en el Esquema 35, adelante. No se determinó la configuración absoluta del centro quiral α a la amina. Más bien, el material final se correlacionó por medio de HPLC quiral para una muestra auténtica de 48 E1 y 48 E2 y los intermediario fueron asignados por analogía.

Esquema 35: Síntesis Asimétrica de 48 E1



5.3.1. Síntesis de 1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)etanona

Un matraz de 2 L de fondo redondo se cargó con una barra magnética de agitación y 100.8 g (396.6 mmol) de 1-(3,4-diclorofenil)-ciclohexanocarbonitrilo y se purgó con N₂. El sólido se disolvió entonces con 960 mL tolueno seco y la mezcla se enfrió hasta -78°C. La solución homogénea enfriada se trató entonces con 300 mL de una solución 1.6 M de MeLi (en Et₂O). La solución de color amarillo pálido resultante se dejó calentar lentamente a t.a. y se dejó agitar durante 12 h. La mezcla se enfrió entonces hasta -20°C y se detuvo con HCl 2 N. La mezcla bifásica se extrajo con MTBE (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con una solución saturada de K₂HCO₃ y salmuera antes de secar sobre Na₂SO₄. La mezcla seca se filtró y se eliminaron todos los volátiles bajo presión reducida para dar 107.5 g (396.6 mmol) del compuesto del título como un aceite amarillo pálido en > 90% de pureza (según se determina mediante LCMS en fase reversa). Este material se utilizó en etapas subsecuentes sin purificación adicional: ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41–7.39 (m, 2 H), 7.14 (d, 1 H, J= 8.4 Hz), 2.31–2.28 (m, 2 H), 1.91 (s, 3 H), 1.79–1.74 (m, 2 H), 1.69–1.54 (m, 3 H), 1.51–1.41 (m, 2 H), 1.35–1.26 (m, 1 H).

5.3.2. Síntesis de N-(1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)etiliden)-2-metilpropano-2-sulfamida

Una mezcla de 10.53 g (38.8 mmol) de 1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)-etanona (7.02 g, 57.9 mmol) de (R)-TBSA, 16.1 mL de Ti(OEt)₄ y 80 mL de tolueno anhidro se calentó hasta 110°C bajo una atmósfera de N₂ durante 2 días. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en una solución vigorosamente agitada de salmuera y la mezcla bifásica resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se sometió a cromatografía en SiO₂ usando

Hexanos/EtOAc (9:1) para producir 9.5 g (65%) del compuesto del título: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43–7.39 (m, 2 H), 7.17 (dd, 1 H, $J = 8.7, 2.4$ Hz), 2.25–2.15 (m, 2 H), 2.06 (s, 3 H), 1.95–1.88 (m, 2 H), 1.61–1.50 (m, 6 H), 1.31 (s, 9 H); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 187.1, 144.2, 133.1, 131.2, 130.8, 129.3, 126.7, 57.1, 53.9, 34.5, 34.3, 26.0, 22.92, 22.89, 22.7, 19.7.

5.3.3. Síntesis de N-(1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)etil)-2-metilpropano-2-sulfonamida

{1-[1-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido 2-Metil-propano-2-sulfónico: 56 g (149.6 mmol) de 2-{1-[1-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexil]-etiliden}-amida de ácido Metil-propano-2-sulfónico se disolvió en 1 L de THF. La solución se enfrió hasta -20°C y se trató con 49 g (190 mmol) de Cp_2ZrHCl . La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se dejó en agitación durante la noche antes de volver a enfriar hasta -20°C y se detuvo con una solución saturada de NH_4Cl . La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O , salmuera y luego se secaron sobre Na_2SO_4 . Todos los volátiles se eliminaron entonces bajo presión reducida. La mezcla resultante se suspendió en MTBE y se filtró. Todos los volátiles se eliminaron de nuevo bajo presión reducida para dar 54 g (96%) del compuesto del título como un sólido de color blanco en pureza química $>90\%$ y se utilizó sin purificación adicional. La relación diastereomérica se determinó que era $>98\%$ (HPLC en fase reversa: columna C18 Symmetry; gradiente de solvente usando $\text{H}_2\text{O}:\text{ACN}$ con 0.05% de TFA): ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ 7.45–7.41 (m, 2 H), 7.20 (dd, 1 H, $J = 8.6, 2.3$ Hz), 3.34–3.25 (m, 1 H), 3.01 (d, 1 H, $J = 6.9$ Hz), 2.50–2.44 (m, 1 H), 2.23–2.17 (m, 1 H), 1.65–1.48 (m, 5 H), 1.34–1.17 (m, 3 H), 1.13 (s, 9 H), 0.98 (d, 3 H, $J = 6.6$ Hz); ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3) δ 141.9, 132.8, 131.1, 130.6, 130.4, 128.5, 60.6, 56.1, 46.5, 33.7, 33.0, 26.6, 22.8, 22.3, 22.1, 16.8.

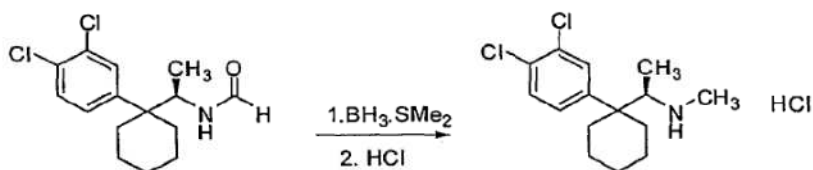
5.3.4. Síntesis de 1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)etanamina

54 g (143.5 mmol) de {1-[1-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexil]-etil}-amida de ácido 2-Metil-propano-2-sulfónico se disolvieron en 300 mL de MeOH, se enfrió hasta 0°C y se agregaron 300 mL de una solución de HCl 4N (en dioxano) se. Después de 3 h, la solución se concentró bajo presión reducida. La suspensión resultante se suspendió en 1.2 L de Et_2O y se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente antes de recolectar el sólido por filtración. El sólido amarillo pálido resultante se lavó con Et_2O y se secó. El sólido se disolvió en CH_2Cl_2 y se lavó con K_2HCO_3 al 20%. La capa orgánica se aisló, se lavó con salmuera y se concentró bajo presión reducida para producir 38 g (97%) de 2 E1 en $>99\%$ ee (Quiralpak AD, usando heptano/EtOH/DEA 95:5:0.1 como el eluyente).

5.3.5. Síntesis de N-(1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)-etil)formamida

N-{1-[1-(3,4-Dicloro-fenil)-ciclohexil]-etil}-formamida: 50 g (184.4 mmol) de 1-[1-(3,4-Dicloro-fenil)-ciclohexil]-etilamina se disolvió en 1 L de etilformiato y se dejó en agitación bajo una atmósfera de N_2 durante 24 h antes de eliminar todos los volátiles bajo presión reducida. El sólido resultante se filtró a través de un tapón de SiO_2 (usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (20:1) como el eluyente) para producir 51.32 g (93%) del compuesto del título después de la eliminación de todos los volátiles. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

5.3.6. Síntesis de clorhidrato de 1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)-N-metiletanamina (48 E1)



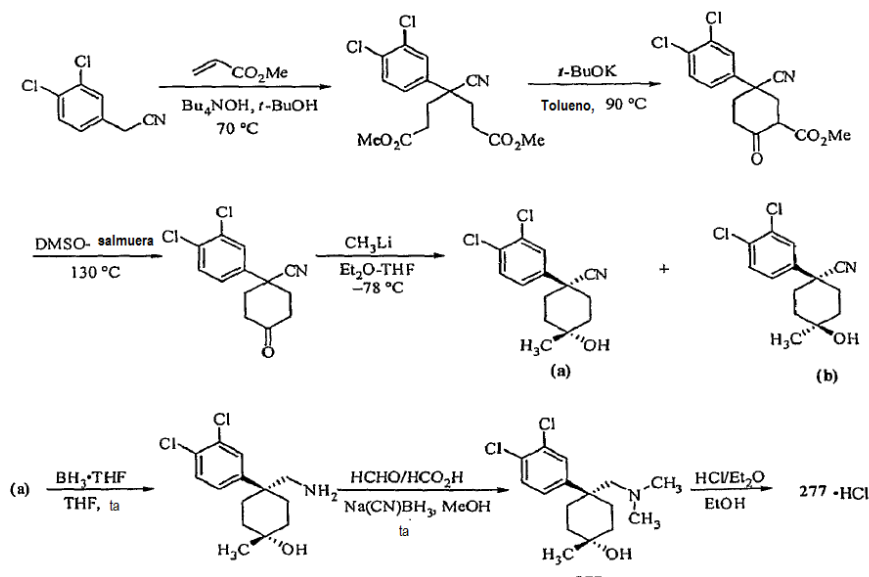
A la solución en reflujo de N-{1-[1-(3,4-dicloro-fenil)-ciclohexil]-etil}-formamida (5.2 g, 17.32 mmol) en THF anhidro (75 mL) se añadió lentamente $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (solución 2N en THF, 26 mL, 51.96 mmol). La solución se agitó a 70°C durante 20 mins y luego se instaló una cabeza de destilación. La solución se sometió a reflujo durante 2 h, durante las cuales SMe_2 se separó por destilación, y la solución se enfrió hasta T.A., y se concentró usando un evaporador rotatorio. El residuo de color amarillo pálido se enfrió hasta 0°C y se agregó lentamente a metanol (20 mL) para destruir el borano en exceso. La solución clara resultante se añadió a HCl acuoso 6N (50 mL) y se calentó hasta reflujo durante 40 minutos, luego se enfrió hasta temperatura ambiente. El sólido que se formó se filtró y se lavó con agua (2x 50 mL), seguido de suspensión en etilo éter (200 mL) y filtración para dar 48 E1 como un sólido de color blanco. (4.04g, 72.5%). Nota: La misma reacción se realizó en una escala de 50 g con 70% de rendimiento.

5.4. Síntesis ampliada de 277

5.4.1. Detalles de experimentos generales

Los reactivos y solventes se utilizaron tal como se recibieron de los proveedores comerciales. Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón y carbono se obtuvieron en un espectrómetro Bruker AC 300 a 300 y 75 MHz, respectivamente. La cromatografía líquida a alta presión se realizó en un instrumento Agilent serie 1100. La cromatografía de gases-espectroscopia de masas se realizó en un sistema Hewlett-Packard G1800A GCD.

Esquema 36: Preparación de clorhidrato 277



5

5.4.2. Síntesis de dimetilo 4-ciano-4-(3,4-diclorofenil)-heptanodioato

A un matraz de 2-L, de tres bocas equipado con una sonda de temperatura, condensador de reflujo, embudo de adición y agitador superior se cargó con 3,4-diclorofenilacetronitrilo (100 g, 0.54 mol), metilacrilato (139.56 g, 1.62 mol) y tert-butanol (475 mL). A la mezcla se añadió muy lentamente (Altamente exotérmica) solución 1.0 M de hidróxido de tetrabutilamonio (11 mL, 0.011 mol) en metanol. Después de que se completó la adición, la temperatura se elevó de 21.1°C hasta 68.4°C . La solución clara resultante se agitó a 70°C durante 2 h y se ensayó por TLC (3:7 EtOAc/Heptano; teñida usando solución de Hanessian) y GC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente antes de ser concentrada bajo presión reducida. El residuo se sometió a partición entre HCl 2 M (500 mL), salmuer (200 mL) y MTBE (1.5 L). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con MTBE (250 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuer (500 mL), se secaron sobre MgSO_4 y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida a $40\text{--}45^\circ\text{C}$ para producir el compuesto del título [192.1 g, 99%, 100% (AUC) por GC] como un sólido blancuzco ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz): δ 7.75 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H), 3.5 (s, 6H), 2.4–2.2 (m, 6H), 2.15–1.98 (m, 2H).

5.4.3. Síntesis de metilo 5-ciano-5-(3,4-diclorofenil)-2-oxociclohexanocarboxilato

A un matraz de 12-L, de tres bocas equipado con una sonda de temperatura, condensador de reflujo, embudo de adición y agitador superior se cargó con tert-butoxido de potasio (266 g, 2.3 mol) y tolueno (1 L). Una solución de dimetilo 4-ciano-4-(3,4-diclorofenil)-heptanodioato (402 g, crudo, 386 g teóricos, 1.07 mol) en tolueno (3 L) se añadió a través de un embudo de adición. La mezcla de reacción se calentó hasta 90°C y se agitó durante 1 h. El progreso de la reacción se monitorizó por TLC (4:6 EtOAc/Heptano; teñida usando Solución de Hanessian). Después de 1 h, la mezcla de reacción se enfrió hasta 15°C y se detuvo lentamente con HCl 2 M (2.3 L). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con MTBE (1 L). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuer (2 3 1 L), se secó sobre MgSO_4 , se filtraron y concentraron bajo presión reducida a $40\text{--}45^\circ\text{C}$ para producir el compuesto del título (424 g, >100%) como un sólido de color amarillo. El producto crudo se tomó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.8 (d, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.6 (dd, 1H), 3.7 (s, 3H), 2.9 (d, 1H), 2.8–2.5 (m, 3H), 2.4–2.3 (m, 3H).

5.4.4. Síntesis de 1-(3,4-diclorofenil)-4-oxociclohexanocarbonitrilo

A un matraz de 12-L, de cuatro bocas equipado con una sonda de temperatura, condensador de reflujo y agitador superior se cargó con metilo 5-ciano-5-(3,4-diclorofenil)-2-oxociclohexanocarboxilato (424 g, crudo, 350 g

teóricos, 1.07 mol), salmuera (500 mL) y DMSO (3.4 L). La mezcla se calentó hasta 135°C y se agitó durante 12 h. El progreso de la reacción se monitorizó por TLC (4:6 EtOAc/Heptano; teñida usando solución de Hanessian). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se combinó con la mezcla cruda a partir de una reacción en lote previa de 145 g, se diluyó con agua (6 L), se extrajo con MTBE (6 L), y luego EtOAc/MTBE (3:5, 8 L). Los orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (4 3 2.5 L), se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y concentraron bajo presión reducida a 40–45°C para producir un residuo que se trituró con heptano/MTBE (1:1, 1.2 L). La suspensión resultante se agitó durante 0.5 h, se filtró y se secó bajo alto vacío durante 2 h para producir el compuesto del título [313 g, 77% durante 2 etapas, 100% (AUC) por GC] como un sólido blancuzco ¹H RMN (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 7.9 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.6 (dd, 1H), 2.8–2.5 (m, 2H), 2.48–2.3 (m, 6H).

5.4.5. Síntesis de 1–(3,4–diclorofenil)–4–hidroxi–4–metilciclohexanocarbonitrilo

A un matraz seco de 5–L, tres bocas equipado con una sonda de temperatura, embudo de adición, línea de nitrógeno y agitador superior se cargó con solución 1.0 M de MeLi en éter (680 mL, 1.04 mol) usando cánula bajo atmósfera anhidra (Nota: MeLi es altamente inflamable; se requieren condiciones estrictamente anhidras). La solución se enfrió hasta –70°C y se agregó una solución de 1–(3,4–diclorofenil)–4–oxociclohexanocarbonitrilo (198 g, 0.738 mol) en THF anhidro (1,600 mL) lentamente durante un período de 45 min mientras que se mantiene la temperatura por debajo de –50°C. La mezcla se agitó a –70°C durante 1 h. El progreso de la reacción se monitorizó por TLC (2:3 EtOAc/heptano; teñida usando solución de Hanessian) y GC. La reacción se detuvo cuidadosamente con solución saturada de cloruro de amonio (700 mL) cuando el material de partida fue <15% por GC. La relación típica de material de partida: (a) : (b) por GC fue de 3.1:70.5:26.4. El cis–nitrilo deseado (a) era un compuesto importante y más polar por TLC. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (600 mL), DI agua (300 mL), y se agitó durante 5 min. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (600 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 L), se secaron sobre MgSO₄ y filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida a 40–45°C para producir un residuo que se purificó por cromatografía (10–40% EtOAc en heptano). Las fracciones puras de la mayoría de compuestos polares por TLC se combinaron y se concentraron para producir el cis nitrilo (a) [114 g, 54.5%, 100% (AUC) por GC] como un sólido blancuzco ¹H RMN (DMSO–d₆, 300 MHz): δ 7.85 (s, 1H), 7.7 (d, 1H), 7.55 (dd, 1H), 4.6 (s, 1H), 2.15–1.85 (m, 4H), 1.8 (dt, 2H), 1.6 (dd, 2H), 1.15 (s, 3H).

5.4.6. Síntesis de cis–4–(aminometil)–4–(3,4–diclorofenil)–1–metilciclohexanol

A un matraz seco de 5–L, de tres bocas equipado con una sonda de temperatura, embudo de adición, línea de nitrógeno y agitador superior se cargó con solución 1.0 M de BH₃·THF (980 mL, 0.984 mol) usando cánula bajo atmósfera anhidra (Nota: BH₃·THF es altamente inflamable; se requieren condiciones estrictamente anhidras). La solución se enfrió hasta 10–15°C y se agregó a una solución del cis–nitrilo (a) (114 g, 0.401 mol) en THF anhidro (1,400 mL) lentamente durante un período de 30 min mientras se mantenía la temperatura por debajo de 25°C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se detuvo cuidadosamente con HCl 6 M (300 mL) hasta pH 2–2.0. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se recogió en un matraz de 5 L equipado con agitador superior y embudo de adición. Se agregó agua DI (500 mL) en el matraz y se ajustó el pH a 9–10 usando solución de NaOH 6 M. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 3 500 mL). Las fases orgánicas combinadas se tomaron en otro matraz de 5–L y cargado lentamente con HCl 6 M (400 mL). La sal de HCl precipitada se filtró y el filtrado fue tomado en un embudo de separación. La fase acuosa fue tomada en un matraz de 5 L y se cargó con agua (2 L) y la sal de HCl. El pH de la mezcla se ajustó a 9–10 usando solución de NaOH 6 M y se extrajo con diclorometano (2 L). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 L), se secaron sobre MgSO₄ y filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida a 40–45°C para producir el compuesto del título (104 g, 90%) como un sólido espumoso que fue tomado en la siguiente etapa sin purificación adicional. ¹H RMN (CD₃OD, 300 MHz): δ 7.45 (d y s fusionado, 2H), 7.25 (dd, 1H), 2.5 (s, 2H), 1.95 (dt, 2H), 1.7 (ddd, 2H), 1.45 (dt, 2H), 1.15 (ddd, 2H), 0.9 (s, 3H).

5.4.7. Síntesis de 4–(3,4–diclorofenil)–4–((dimetilamino)metil)–1–metilciclohexanol (277)

A un matraz de 3–L, de tres bocas equipado con una sonda de temperatura, línea de nitrógeno y agitador superior se cargó con cis–4–(aminometil)–4–(3,4–diclorofenil)–1–metilciclohexanol (99 g, 0.343 mol), formaldehído acuoso al 37% (80 mL), ácido fórmico (80 mL) y se enfrió hasta 5–10°C. se agregó cianoborohidruro de sodio (72 g, 1.14 mol) en porciones y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se monitorizó por TLC (9:1:0.1 DCM/MeOH/TEA). Después de 2 h, la reacción no e completó. Se agregaron formaldehído acuoso al 37% (3.2 mL), ácido fórmico (3.2 mL), y cianoborohidruro de sodio (2.88 g, 4.58 mmol). La reacción se detuvo con solución de NaOH 6 M (100 mL) y se concentró bajo presión reducida para dar un residuo que se diluyó con diclorometano (2 L), solución de NaOH 6 M (500 mL), y salmuera (500 mL). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (1 L). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró bajo presión reducida a 40–45°C para producir 277 (104 g, 96%) como un sólido blancuzco que se tomó en la etapa de formación de sal sin purificación adicional. ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 7.45 (s, 1H), 7.4 (d, 1H), 7.2 (dd, 1H), 2.3 (s, 2H), 2.05 (dd, 1H), 2.0 (s, 6H), 1.9 (ddd, 2H), 1.55 (dd, 2H), 1.3 (m, 3H), 1.1 (s, 3H).

5.4.8. Preparación de clorhidrato de 4–(3,4–diclorofenil)–4–((dimetilamino)metil)–1–metilciclohexanol 277

A un matraz de 3-L, de tres bocas equipado con una sonda de temperatura, línea de nitrógeno y agitador superior se cargó con base libre de 277 (producto crudo de la reacción previa, 0.328 mol) y etanol (500 mL). La mezcla se calentó hasta 50°C hasta que se obtuvo una solución clara. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregó a una solución de HCl 2 M en éter (200 mL) lentamente. Después de 5 min, se observó precipitación de sal de HCl. La suspensión se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se filtró. La torta se lavó con una mezcla de MTBE/EtOH (2:1, 200 mL) y se secó durante la noche bajo alto vacío para producir el clorhidrato de 277 [80.8 g, 70%, 98.0% (AUC) por HPLC]. ¹H RMN (D₂O, 300 MHz): δ 7.65 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.5 (dd, 1H), 3.5 (s, 2H), 2.5 (s, 6H), 2.15 (dd, 2H), 1.85 (dt, 2H), 1.5 (dd, 2H), 1.3 (dt, 2H), 0.05 (s, 3H).

Ejemplo 6

10 Análisis In Vitro (Ensayos de captación de monoamina)

Los compuestos de la invención se probaron por su inhibición de la captación funcional de serotonina (5-HT), norepinefrina (NE) y dopamina (DA), en sinaptosomas preparados a partir de toda la rata cerebro, hipotálamo, o cuerpo estriado, respectivamente, y/o usando transportadores humanos recombinantes, tal como se describe aquí, a continuación. Los compuestos se probaron inicialmente a 10 μM en duplicado. Los compuestos que muestran inhibición ≥ 50% de la captación se ensayaron adicionalmente a 10 concentraciones diferentes por duplicado con el fin de obtener curvas de inhibición completas. Los valores de IC₅₀ (concentración que inhibe la actividad de control en un 50%) se determinaron entonces por análisis de regresión no lineal de las curvas de inhibición. Los resultados se resumen en la Tabla 8, más adelante.

6.1. Ensayo de captación de serotonina funcional para el transportador de recaptación de la rata

20 La cuantificación de la captación de 5-HT se realizó utilizando sinaptosomas aislados en un regulador de sacarosa 0.32 M de una corteza de rata Wistar macho. La captación de 5-HT radiomarcado por sinaptosomas (100 mg de proteínas/punto) se dejó incubando en un pozo durante 15 min a 37°C en presencia de compuestos de prueba y [³H] 5-hidroxitriptamina (serotonina; 0.1 μCi/punto).

25 Se prepararon sinaptosomas y [³H]serotonina en un regulador de Krebs pH 7.4 que contenía NaHCO₃ 25 mM, glucosa 11 mM y ácido ascórbico 50 μM. Este regulador de incubación se oxigenó durante 5 minutos antes de la incubación. El control basal se incubó durante 15 minutos a 4°C con el fin de evitar cualquier captación. Después de esta incubación, la captación se paró por filtración a través de una placa GFB Packard de 96 pozos unifiltro lavada con regulador Krebs que contenía NaHCO₃ 25 mM con el fin de eliminar la [³H]serotonina libre. La radiactividad asociada a los sinaptosomas retenidas en el unifiltro correspondiente a la captación se midió a continuación con un contador de centelleo de microplacas (Topcount, Packard) usando un líquido de centelleo. El enlazamiento no específico se midió en presencia de un exceso de ligando frío, no marcado. El enlazamiento específico se obtuvo restando el enlazamiento no específico del enlazamiento total.

El compuesto de referencia fue imipramina probada a 10 concentraciones que van desde 10–11 M a 10–5 M con el fin de obtener un valor de IC₅₀. Véase, Perovics y Müller, *Arzeim. Forsch./Drug Res.*, 45:1145–1148 (1995).

35 6.2. Ensayo de captación de serotonina funcional para el transportador de recaptación humana

La inhibición de transportador de recaptación de serotonina humana fue ensayada usando el transportador de serotonina humana recombinante expresado en células HEK–293 utilizando un método publicado (Gu H et al., *J. Biol. Chem.* 1994,269 (10): 7124–7130). Las células HEK–293 que expresan el transportador de serotonina humana se sembraron antes del ensayo. El compuesto y/o vehículo de prueba se preincubó con las células en regulador HEPES modificado pH 7.1 o pH 7.4 durante 20 minutos a 18 a 25°C y se añadió [³H]serotonina 65 nM, se añadió para un período de incubación cronometrada adicional (diez a treinta minutos). Las células con la [³H] serotonina internalizada se lavaron y la cantidad de tritio tomado en las células se contó usando un contador de centelleo líquido para determinar la captación de [³H]serotonina. El enlazamiento no específico de tritio se midió en una reacción de control que contiene fluoxetina 10 μM, y se restó de los conteos para los ensayos para corregir el enlazamiento no específico de tritio. La reducción de la captación de [³H]serotonina por 50 por ciento o más (≥50%) con respecto a una reacción de control sin inhibición indica una actividad inhibidora significativa. Los compuestos fueron analizados en 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 IC₅₀ de 7.1 mM en un experimento típico.

6.3. Ensayo de captación de dopamina funcional para transportador de recaptación de rata

50 La cuantificación de la captación de dopamina se realizó utilizando sinaptosomas aislados en un regulador de sacarosa 0.32 M a partir del estriado de rata Wistar macho. La captación de dopamina radiomarcada por los sinaptosomas (20 mg de proteínas/punto) se permitió incubando durante 15 minutos a 37°C en presencia de compuestos de prueba y [³H]–dopamina (0.1 μCi/punto). El experimento se realizó en un pozo profundo.

Se prepararon sinaptosomas y [^3H]-dopamina en un regulador de Krebs pH 7.4 que contenía NaHCO_3 25 mM, glucosa 11 mM y ácido ascórbico 50 mM. Este regulador de incubación se oxigenó durante 5 minutos antes de la incubación. El control basal se incubó durante 15 minutos a 4°C con el fin de evitar cualquier captación. Después de esta incubación, la captación se paró por filtración a través de una placa GFB Packard de 96 pozos unifiltro lavadas con regulador Krebs que contiene NaHCO_3 25 mM a fin de eliminar [^3H]-dopamina libre. La radiactividad asociada a los sinaptosomas retenidas en el unifiltro correspondiente a la captación se midió a continuación con un contador de centelleo de microplacas (Topcount, Packard) usando un líquido de centelleo.

El compuesto de referencia fue GRB12909 probado a 8 concentraciones que varían desde 10–11 M a 10–6 M con el fin de obtener un valor de IC_{50} . Véase, Jankowski et al., J. Neurochem. 1986, 46: 1272–1276).

6.4. ensayo de captación de dopamina funcional para transportador de recaptación humana

La inhibición del transportador de recaptación de dopamina humano se ensayó utilizando el transportador de dopamina humano recombinante expresado en ya sea células CHO–K1 o HEK293 usando un método publicado (Pristupa, Z.B. et al., Mol. Pharmacol. 45: 125–135, 1994). Cualquiera de las células CHO–K1 o HEK293 que expresan transportador de dopamina humano recombinante se sembraron antes del ensayo. El compuesto y/o vehículo de prueba se preincubó con las células en regulador HEPES modificado pH 7.1 o pH 7.4 durante 20 minutos a 18 a 25°C y luego se añadió [^3H]dopamina para un período de incubación cronometrada adicional (10 a 30 minutos). Después de lavar las células para eliminar la [^3H]dopamina no internalizada, las células se sometieron a lisis, y se midió la cantidad de tritio en el lisado utilizando un contador de centelleo líquido para determinar la captación de [^3H]dopamina. El enlazamiento no específico de tritio se midió en una reacción de control que contiene nomifensina 10 μM , y se restó de los conteos para ensayos para corregir el enlazamiento no específico de tritio. La reducción de la captación de [^3H]dopamina por 50 por ciento o más ($\geq 50\%$) con respecto a una reacción de control sin inhibición indica una actividad inhibidora significativa. Los compuestos fueron analizados en 10, 1, 0.1, 0.01 y 0.001 μM . El compuesto de referencia para el ensayo fue nomifensina, para el cual se obtuvo el valor de IC_{50} de 11 nM en un experimento típico.

6.5. Ensayo de captación de norepinefrina funcional para el transportador de recaptación de rata

La cuantificación de la captación de norepinefrina se realizó utilizando sinaptosomas aislados en un regulador de sacarosa 0.32 M a partir de un hipotálamo de rata Wistar macho. La captación de noradrenalina radiomarcada por los sinaptosomas (100 μg de proteínas/punto) se permitió incubando durante 20 minutos a 37°C en presencia de compuestos de prueba y [^3H]-norepinefrina (0.1 μCi /punto). El experimento se realizó en un pozo profundo.

Se prepararon sinaptosomas y [^3H]-norepinefrina en un regulador de Krebs pH 7.4 que contiene NaHCO_3 25 mM, glucosa 11 mM y ácido ascórbico 50 μM . Este regulador de incubación se oxigenó durante 5 minutos antes de la incubación. El control basal se incubó durante 20 minutos a 4°C con el fin de evitar cualquier captación. Después de esta incubación, la captación se paró por filtración a través de una placa GFB Packard de 96 pozos unifiltro lavada con regulador de Krebs que contiene NaHCO_3 25 mM con el fin de eliminar la [^3H]-norepinefrina libre. La radiactividad asociada a los sinaptosomas retenidas en el unifiltro correspondiente a la captación se midió a continuación con un contador de centelleo de microplacas (Topcount, Packard) usando un líquido de centelleo.

El compuesto de referencia fue protriptilina probado a 13 concentraciones que varían desde 10⁻¹¹ M a 10⁻⁵ M con el fin de obtener un valor de IC_{50} . Véase, Perovics y Müller, Arzeim. Forsch./Drug Res., 45:1145–1148 (1995).

6.6. Ensayo de captación de norepinefrina funcional para el transportador de recaptación humana

La inhibición de transportador de recaptación de norepinefrina humana se ensayó utilizando el transportador de norepinefrina humano recombinante expresado en ya sea células MDCK o HEK293 o usando un método publicado (Galli A et al., J. Exp. Biol. 198: 2197–2212, 1995). Las células se sembraron antes del ensayo. El compuesto y/o vehículo de prueba se preincubó con las células en regulador HEPES modificado pH 7.1 o pH 7.4 durante 20 minutos a 18–25°C. Después de la preincubación, se añadió [^3H]noradrenalina 25 nM durante un período de incubación cronometrada adicional (10 a 20 minutos). Después las células se lavaron para eliminar la [^3H]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 captación de [^3H]norepinefrina. El enlazamiento no específico de tritio se midió en una reacción de control que contiene imipramina 10 μM (o nisoxtetina 10 μM), y se restó de los conteos para los ensayos para corregir el enlazamiento no específico de tritio. La reducción de la captación de [^3H]norepinefrina en un 50 por ciento o más ($\geq 50\%$) con respecto a una reacción de control sin inhibición indica una actividad inhibidora significativa. Los compuestos fueron analizados en 10, 1, 0.1, 0.01 y 0.001 μM . Los compuestos de referencia para el ensayo fueron desipramina y nisoxtetina, para los que se obtuvieron valores de IC_{50} de 1.9 nM y 5.3 mM, respectivamente, en experimentos típicos.

6.7. Resultados para ensayos de captación de monoamina

Los resultados de los ensayos de captación de monoamina se proveen en la Tabla 8, a continuación.

Tabla 8: Resumen de resultados – Ensayos de captación de Monoamina

Comp. No.	hSERT	Humano IC ₅₀ (nM) hNET	hDAT	rSERT	Rata IC ₅₀ (nM) rNET	rDAT
73	2240	6	1	710	15	6
74	19	4	1	30	6	10
27	201	273	150	500	150	95
75	169	85	21	110	20	58
76	156	9	1			
77	158	19	4			
170 E1	1030	189	1190			
170 E2	673	26	427			
78	651	36	2			
172 E1	51	4	66			
172 E2	89	127	762			
174	246	2495	2781			
175	55	15	125			
176	533	612	775			
177	3220	84	322			
28	4560	1840	707			
29	5240	1480	195			
30	4520	>10,000	5870			
31	>10,000	>10,000	>10,000			
80	9170	>10,000	>10,000			
79	768	270	884			
101	96	529	268			
102	195	586	420			
100	1500	6630	3410			
103	3540	5090	7740			
81	2720	2190	3640			
88	829	171	93			
89	278	63	9			
32	949	902	424			
87	1470	334	139			
82	55	9990	42			
83	57	61	57			
33	305	232	83			
98	>10,000	782	419			
105	1530	28	625			
107	224	146	546			
104	9490	516	5160			
106	8330	816	1770			

ES 2 594 156 T3

34	>10,000	6690	5320			
35	>10,000	2970	4710			
36	6550	1630	>10,000			
37	>10,000	5760	>10,000			
84	1870	326	395			
85	102	51	26			
96	688	137	170			
97	31	10	11			
95	480	160	324			
91	>10,000	8550	1830			
90	839	1850	3360			
92	33	206	125			
93	34	295	90			
94	3	7	3			
99	145	26	17			
86	249	346	384			
133 E1	969	217	355			
133 E2	342	374	886			
134 E1	260	179	598			
134 E2	1260	132	149			
173	1550	277	412			
1	1290	175	103			
41	898	22	82			
165 E1	1580	183	66			
165 E2	661	620	978			
166 E1	176	310	245			
166 E2	90	32	99			
173 E1	1660	1350	388			
173 E2	406	174	280			
2	543	316	69			
169 E2	332	22	87			
169 E1	1100	242	778			
152 E1	405	32	18			
152 E2	77	157	585			
153 E1	17	19	85			
153 E2	64	135	25			
42	935	280	761			
cis 121 E1	>10,000	2060	3390			
cis 121 E2	3160	6580	>10,000			
trans 121 E1	247	303	687			

ES 2 594 156 T3

trans 121 E2	8150	392	665			
2 E1	406	167	180			
2E2	821	1040	770			
108	65	36	85			
43	15	7	64			
3	331	888	<1			
109	9674	114	12			
4	637	2783	75			
110	7932	790	2			
111	8571	232	1.7			
112	299	39	<1			
298	>10,000	6730	76			
184 E1	>10,000	2977	213			
184 E2	>10,000	3385	789			
187 E1	1896	1095	209			
187 E2	376	928	17			
116	2060	633	3			
117	7903	405	33			
115	>10,000	41	<1			
114	>10,000	1813	16			
113	2574	2217	285			
185 E1	>10,000	>10,000	421			
185 E2	>10,000	>10,000	121			
190 E1	2962	442	24			
190 E2	44	17	3	120	340	45
191 E1	2532	747	42			
191 E2	426	74	2			
45	5936	964	9			
46	>10,000	>10,000	349			
188 E1	4479	10000	426			
188 E2	>10,000	5287	66			
44 E1	12	10	36	14	2.2	150
cis 167	>10,000	>10,000	2217			
trans 167	4912	1092	145			
168	1465	732	108			
253	906	949	37			
254	294	19	<1	190	2.4	100
71	1298	1342	123			
72	136	63	1.7			
299	3873	2377	720			

ES 2 594 156 T3

44 E2	239	570	219	210	44	1800
5	7115	5004	1522			
287	1037	335	192			
255	1421	2472	170			
256	69	39	157	280	130	990
288	84	18	22	67	11	370
47	364	2894	5171			
48 E2	149	441	297	230	74	550
48 E1	81	57	30	54	5.1	170
257	2075	6546	1999			
259	5892	1179	665			
6	>10,000	>10,000	1000			
7	255	3987	527			
260	2146	1772	306			
261	30	62	7			
262	>10,000	>10,000	4283			
263	674	187	498			
8	855	8733	996			
9	>10,000	9987	>10,000			
49	286	9217	739			
10	1905	7446	2928			
264	1052	194	17			
11	7549	2811	532			
265	109	3464	1454			
266	168	2811	859			
12	1517	5761	6043	1100	480	1900
57	1079	3177	1777	2200	740	2300
51	2948	>10,000	>10,000			
50	1069	950	499			
cis 124	6857	5934	5313			
trans 124 E1	2489	842	1475			
trans 124 E2	227	288	187			
14	2953	257	46			
267	1290	3256	147			
268	704	241	27			
269	787	36	<1			
300	>10,000	7625	1733			
301	>10,000	>10,000	8785			
cis 125	684	399	871			
trans 125 E1	6	158	1408			

ES 2 594 156 T3

trans 125 E2	32	783	1113			
52	44	1063	176			
13	377	324	122			
194	330	1832	2369			
196	1445	732	911			
197	227	67	450			
192	>10,000	> 10,000	1957			
200	2051	3742	1100			
201	261	518	88			
204	2253	3457	296			
205 E1	4208	999	800			
205 E2	1714	326	12			
cis 132i	708	5555	153			
trans 132i	28	353	140			
15	1398	>10,000	>10,000			
206 E1	72	121	59			
206 E2	306	7	<1			
147 E1	94	5764	1391	18	370	1200
147 E2	2500	9706	1344	1700	1200	1500
148 E1	97	538	464	36	81	250
148 E2	229	1136	289	330	4900	680
53	<1	20	1	6.5	2.9	6.1
54	2387	857	85			
55	<1	61	72			
163 E1	43	2793	413	260	4200	1100
163 E2	139	2650	309	1900	3200	1500
164 E1	2	152	36	9.6	500	230
164 E2	13	194	40	45	720	140
195 E2	45	> 10,000	5320			
270	469	515	376			
271	79	42	197			
289	469	1467	282			
290	992	> 10,000	1388			
17	657	119	29			
16	1764	4034	4085			
13 E1	187	528	66			
18	3892	794	184			
19	107	3177	2316			
13 E2	60	779	108			
56 E1	<1	21	28	2.9	2.3	24

ES 2 594 156 T3

56 E2	63	468	145	120	79	100
272	>10,000	9572	2601			
273	830	474	528			
274	809	321	251			
275	1187	943	518			
276	210	55	71	360	17	190
277	34	13	41	42	2.7	43
58 E1	6	23	63	9.5	3.6	22
58 E2	118	341	176	100	33	160
140 E1	2688	>10,000	8819			
140 E2	>10,000	>10,000	5667			
139 E1	>10,000	>10,000	>10,000			
139 E2	>10,000	>10,000	>10,000			
20	24	5847	275			
20 E1	40	6439	369			
20 E2	60	>10,000	437			
21	2095	7192	43			
207	142	3602	1025			
209	1158	>10,000	4758			
222	609	5347	2090			
225	7	23	167			
223	73	145	874			
22	296	3727	141			
155 E1	2986	>10,000	>10,000			
155 E2	6281	>10,000	>10,000			
136 E1	>10,000	6497	2871			
136 E2	>10,000	>10,000	3375			
138 E1	>10,000	1341	918			
138 E2	6996	3946	2539			
21 E1	9661	7606	234			
21 E2	1235	6041	64			
193 E2	957	>10,000	3163			
193 E1	416	897	266			
198	2324	>10,000	1940			
202	868	1625	58			
199	2188	2585	462			
203	56	166	1.4			
156 E1	76	>10,000	1310			
156 E2	653	>10,000	3996			
226	44	737	278			

ES 2 594 156 T3

23	62	7678	682			
22 E1	63	2624	136			
22 E2	101	5566	112			
208	1987	>10,000	7667			
227	742	4103	5778			
228	96	387	1565			
229	11	33	40			
224	69	665	993			
154 E1	2170	3679	795			
154 E2	439	981	888			
16 E1	1755	1291	1286			
16 E2	7296	1910	9248			
211	55	1274	195			
230	30	104	11			
231 E1	1276	136	460			
231 E2	63	19	83			
291	185	784	72			
212	91	948	75			
213	283	2031	337			
17 E1	355	66	71			
17 E2	709	93	5			
60 E1	184	86	748			
60 E2	4632	3304	6740			
61 E1	5947	1504	959			
59 E2	4396	2197	3875			
59 E1	1589	486	1754			
61 E2	9442	1555	116			
293	42	33	4			
232	744	904	25			
233	37	64	3			
62 E1	3176	414	39			
62 E2	4241	121	4			
19 E1	1514	1901	696			
19 E2	398	4027	735			
234 E1	3382	820	346			
234 E2	18	33	21			
63 E2	2	1110	1818			
64 E1	58	2797	>10,000			
64 E2	32	2647	3640			
63 E1	194	5946	6537			

ES 2 594 156 T3

235	9	256	92			
292	360	903	89			
236	38	718	444			
38	472	>10,000	9647			
65	1618	3644	1936			
66	221	587	355			
278	5143	>10,000	3193			
279	383	2477	1449			
280	7	371	242			
25	78	1029	90			
26	740	2102	238			
214	>10,000	10000	>10,000			
237	7296	> 10000	9129			
238	1178	3533	5715			
215	4192	>10000	6243			
239	8661	7372	9451			
240	1812	3694	9029			
39	295	6644	2237			
67	230	3149	1761			
68	19	603	343			
294	>10,000	>10,000	>10,000			
281	256	788	384			
282	296	289	186			
283	20	41	37			
216	>10,000	>10,000	>10,000			
241	>10,000	>10,000	>10,000			
242	7656	>10,000	>10,000			
295	>10,000	>10,000	>10,000			
217	47	1838	1975			
243	26	293	851			
244	14	59	334			
24	364	6380	1370			
141 E1	3687	2229	1252			
141 E2	2771	10000	3665			
142 E1	1898	>10,000	5247			
142 E2	2315	>10,000	7852			
218	480	>10,000	5587			
245	538	10000	2274			
246	43	984	282			
40	753	7668	2324			

ES 2 594 156 T3

69	930	2290	605			
70	29	261	214			
157 E1	1303	3725	575			
157 E2	290	3446	849			
158 E1	8439	7497	945			
158 E2	2991	>10,000	5023			
145 E1	75	10000	4726			
145 E2	220	>10,000	6520			
146 E1	4545	>10,000	>10,000			
146 E2	2284	>10,000	>10,000			
219	269	>10,000	>10,000			
247	707	9690	10000			
248	159	5689	7252			
220	6150	10000	>10,000			
249	405	>10,000	>10,000			
250	47	1669	10000			
284	7896	6662	2462			
285	1139	4038	1897			
286	46	182	198			
162 E2	247	>10,000	>10,000			
162 E1	495	>10,000	>10,000			
161 E2	1.1	4395	4609			
161 E1	9	8626	9950			
221	61	5825	182			
251	199	2131	107			
252	11	108	6			
252	12	134	5			
143 E1	8611	>10,000	8787			
143 E2	7172	>10,000	8630			
144 E1	5626	>10,000	10000			
144 E2	8748	>10,000	9858			
159 E1	1255	>10,000	3801			
159 E2	42	10000	2310			
160 E1	7193	>10,000	9725			
160 E2	5091	>10,000	>10,000			
296	73	87	27			
297	40	57	13			

En la Tabla 8, los números de los compuestos corresponden a los utilizados en los Ejemplos anteriores. Además, las siguientes abreviaturas se han utilizado en la Tabla I: SERT (transportador de serotonina), NET (transportador de norepinefrina) y DAT (transportador de dopamina).

Los resultados anteriores indican que los compuestos de la invención muestran una potente inhibición de la captación neuronal de NE, DA, y/o 5-HT, y se comparan favorablemente con potencias vistas para diversos agentes terapéuticos existentes. Por ejemplo, potencias informadas (valores de IC_{50} o K_i) de fármacos aprobados y lanzados incluyen: fluoxetina (PROZAC®), 7 nM para la inhibición del transportador de recaptación de 5-HT humana; metilfenidato (RITALIN®), 193 nM y 38 nM para la inhibición de los transportadores de recaptación de dopamina y norepinefrina humanos, respectivamente (Eshleman et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1999, 289: 877–885); amitriptilina (ELAVIL®), 63 nM y 67 nM para la inhibición de transportadores de recaptación de norepinefrina y serotonina humanos, respectivamente, y venlafaxina (EFFEXOR®, un inhibidor de la recaptación de la llamada de serotonina norepinefrina (SNRI) 145 y 1420 nM, para la inhibición transportadores de recaptación de serotonina y norepinefrina humana respectivamente (Vaishnavi et al., Biol. Psychiatry. 2004, 55: 320–322). la inhibición múltiple de la captación neuronal de NE, DA y/o 5-HT mostrada por los compuestos de la invención provee al médico la capacidad de tratar de manera más efectiva los trastornos del SNC, incluyendo, sin limitación trastornos afectivos, trastornos de la función cerebral, trastornos de ansiedad, dolor neuropático y migraña o dolor de cabeza por migraña, mediante la elevación de los diversos niveles de monoaminas en el cerebro de forma simultánea y sobre el mismo rango de dosis sin la necesidad de valorar fármacos separados.

Ejemplo 7

Ensayos de enlazamiento ex vivo

La ocupación del receptor de sitios transportadores de noradrenalina central (NA), 5-HT y dopamina (DA) después de la administración periférica de los compuestos se determinó usando enlazamiento de [3 H]nisoxetina, [3 H]citalopram y [3 H] WIN 35428, respectivamente. El conteo de centelleo líquido se utilizó para cuantificar la radiactividad.

7.1. Métodos

Ratones C57BL/6 (25–30 g) se dosificaron por vía oral con vehículo o compuesto en 4 niveles de dosis. Los ratones se sacrificaron 60 minutos después del tratamiento. Los cerebros completos fueron retirados y la corteza y el estriato se diseccionaron antes de ser congelado en hielo seco. El tejido cerebral se almacenó a -20°C hasta el día del ensayo. La corteza de cada hemisferio se congeló por separado. Una se utilizó para determinar la ocupación de los sitios del transportador de NA y la otra para la ocupación de los sitios transportadores de 5-HT. El cuerpo estriato se utilizó para determinar la ocupación de los sitios del transportador de DA.

7.2. Preparación de la membrana

La corteza frontal de cada hemisferio o estriato se homogeneizó individualmente en regulador de ensayo enfriado con hielo usando un homogeneizador ajustado de vidrio/Teflon y se usó inmediatamente en el ensayo de enlazamiento.

Enlazamiento de [3 H] citalopram a sitios transportadores de 5-HT (SERT) en cerebro de ratón

se incubaron membranas corticales (400 μl ; equivalente a 1,25 mg de peso húmedo de tejido/tubo) con 50 μl de [3 H]citalopram a una sola concentración de 1.3 nM y, o bien 50 μl de regulador (enlazamiento total) o 50 μl de paroxetina (0,5 μM ; enlazamiento no específico) durante 1 hora a 27°C . Para cada animal, se utilizaron tres tubos para la determinación del enlazamiento total y se utilizan tres tubos para la determinación del enlazamiento no específico.

Enlazamiento de [3 H] norepinefrina a sitios transportadores de 5-HT (SERT) en cerebro de ratón

Se incubaron membranas corticales (400 μl equivalente a 6,0 mg de peso húmedo de tejido/tubo) con 50 μl de [3 H]nisoxetina a una sola concentración de 0,6 nM y, o bien 50 μl de regulador (enlazamiento total) o 50 ml de mazindol (1 μM ; enlazamiento no específico) durante 4 horas a 4°C . Para cada animal, tres tubos para la determinación del enlazamiento total y se utilizaron tres tubos para la determinación del enlazamiento no específico.

Enlazamiento de [3 H] WIN 35428 a sitios transportadores de DA (SERT) en cerebro de ratón

Se incubaron membranas del cuerpo estriato (200 μl ; equivalente a 2 mg de peso húmedo de tejido/tubo) con 25 μl de [3 H]WIN 35428 en una sola concentración de 24 nM y, o bien 25 μl de regulador (enlazamiento total) o 25 μl de GBR¹²⁹³⁵ (1 μM ; enlazamiento no específico) durante 2 horas a 4°C . Para cada animal, se utilizaron dos tubos para la determinación del enlazamiento total y dos tubos para la determinación del enlazamiento no específico.

La radiactividad unida a la membrana se recuperó por filtración bajo vacío a través de 11731 filtros de Skatron, remojados previamente en 0.5% de PEI, utilizando un recolector de células Skatron. Los filtros se lavaron rápidamente con regulador de fosfato onteo enfriado con hielo y la radiactividad (dpm) se determinó por recuento de centelleo líquido (Centelleador de 1 ml Packard MV Gold).

7.3. Análisis de datos

Se generó un valor para el enlazamiento específico (dpm) restando la media de enlazamiento no específico (dpm) de la media de enlazamiento total (dpm) para cada animal. Los datos se presentan como media de enlazamiento específico (dpm) y como un porcentaje del control tratado con vehículo tomado como 100%.

5 7.4. Resumen de los resultados

Los datos de ocupación de enlazamiento/receptor de SERT, NET y DAT Ex vivo se generaron para los compuestos seleccionados de la invención. Los resultados se resumen en la Tabla 9, a continuación. Los resultados mostraron que los compuestos exhiben relaciones variables de inhibición de SERT, NET y DAT.

Tabla 9: Perfil de enlazamiento ex vivo en ratones.

Dosis de Tratamiento (mg/kg, PO)		Media de enlazamiento específica (dpm) $\pm$ S.E.M. (Los valores entre paréntesis denotan el % de ocupación del transportador)		
		NET	SERT	DAT
225	0	1570 $\pm$ 31	4639 $\pm$ 294	20453 $\pm$ 2500
	1	1170 $\pm$ 68 (25)*	3842 $\pm$ 152 (17)*	19787 $\pm$ 3338 (3)
	3	813 $\pm$ 64 (48)*	2118 $\pm$ 139 (54)*	21666 $\pm$ 3698 (-6)
	10	393 $\pm$ 21 (75)*	904 $\pm$ 35 (81)*	18872 $\pm$ 2775 (8)
	30	230 $\pm$ 33 (85)*	414 $\pm$ 37 (91)*	14618 $\pm$ 1209 (29)
48 E1	0	2405 $\pm$ 150	4345 $\pm$ 123	20378 $\pm$ 1315
	1	2111 $\pm$ 119 (12)	4398 $\pm$ 39 (-1)	20656 $\pm$ 1531 (-1)
	3	1911 $\pm$ 144 (21)*	3957 $\pm$ 224 (9)	18039 $\pm$ 1265 (11)
	10	954 $\pm$ 115 (60)*	2796 $\pm$ 100 (36)*	9792 $\pm$ 977 (52)*
	30	346 $\pm$ 55 (86)*	1003 $\pm$ 104 (77)*	3173 $\pm$ 541 (84)*
276	0	1541 $\pm$ 87	4269 $\pm$ 299	15011 $\pm$ 2450
	1	1602 $\pm$ 51 (-4)	3743 $\pm$ 199 (12)	18155 $\pm$ 2275 (-21)
	3	1631 $\pm$ 92 (-6)	3685 $\pm$ 292 (14)	16312 $\pm$ 2396 (-9)
	10	1553 $\pm$ 27 (-1)	3092 $\pm$ 207 (28)*	15879 $\pm$ 2265 (-6)
	30	1138 $\pm$ 59 (26)*	1558 $\pm$ 169 (64)*	10397 $\pm$ 931 (31)
58 E1	0	1763 $\pm$ 45	3410 $\pm$ 200	16873 $\pm$ 1162
	1	1705 $\pm$ 71 (3)	3245 $\pm$ 107 (5)	15732 $\pm$ 1360 (7)
	3	1748 $\pm$ 56 (1)	3021 $\pm$ 182 (11)	14938 $\pm$ 2613 (11)
	10	1262 $\pm$ 79 (28)*	1799 $\pm$ 115 (47)*	17215 $\pm$ 2151 (-2)
	30	502 $\pm$ 36 (71)*	469 643 (86)*	12876 $\pm$ 2152 (24)
153 E2	0	1915 $\pm$ 57	3223 $\pm$ 109	20775 $\pm$ 1607
	1	1804 $\pm$ 79 (6)	3271 $\pm$ 199 (-1)	22774 $\pm$ 916 (-10)
	3	1726 $\pm$ 44 (10)	2968 $\pm$ 100 (8)	24159 $\pm$ 1313 (-16)
	10	1734 $\pm$ 62 (9)	2327 $\pm$ 150 (28)*	22015 $\pm$ 1912 (-6)
	30	1140 $\pm$ 53 (40)*	1359 $\pm$ 89 (58)*	16194 $\pm$ 1293 (22)
164 E1	0	1040 $\pm$ 76	3504 $\pm$ 223	21321 $\pm$ 1994
	1	1122 $\pm$ 58 (-8)	2796 $\pm$ 133 (20)*	23574 $\pm$ 1313 (-11)
	3	1046 $\pm$ 23 (-1)	2273 $\pm$ 74 (35)*	18002 $\pm$ 1516 (16)
	10	903 $\pm$ 48 (13)	783 $\pm$ 61 (78)*	17727 $\pm$ 2871 (17)
	30	610 $\pm$ 59 (41)	271 $\pm$ 50 (92)*	15630 $\pm$ 1085 (27)
56 E1	0	767 $\pm$ 34	3326 $\pm$ 78	43705 $\pm$ 2192
	1	616 $\pm$ 50 (20)*	2625 $\pm$ 138 (19)*	41561 $\pm$ 1611 (5)
	3	368 $\pm$ 17 (52)*	1346 $\pm$ 109 (58)*	42127 $\pm$ 2130 (4)
	10	106 $\pm$ 20 (86)*	278 $\pm$ 42 (91)*	33478 $\pm$ 1779 (23)*
	30	19 $\pm$ 2 (98)*	151 $\pm$ 60 (95)*	14637 $\pm$ 1567 (67)*

277	0	1007 ± 16	1423 ± 120	43023 ± 2628
	1	950 ± 46 (6)	1508 ± 86 (-6)	35827 ± 2302 (17)
	3	824 ± 30 (18)*	1491 ± 75 (-5)	34136 ± 4104 (21)
	10	533 ± 25 (47)*	1416 ± 43 (0)	33230 ± 2807 (23)
	30	294 ± 42 (71)*	1384 ± 101 (3)	31743 ± 4406 (26)
* p<0.05, vs. vehículo (0); ANOVA de una vía				

Ejemplo 8

Análisis en Vivo

8.1. Prueba de natación forzada en rata

- 5 El método, que detecta la actividad antidepresiva, siguió el descrito por Porsolt et al (Eur. J. Pharmacol., 47, 379–391, 1978) y modificado por Lucki et al. (Psychopharm., 121, 66–72, 1995). Las ratas obligadas a nadar en una situación de la que no pueden escapar rápidamente quedan inmóviles. Los antidepresivos disminuyen la duración de la inmovilidad. Además, distintos patrones de comportamientos activos son producidos por los antidepresivos que inhiben selectivamente la captación de norepinefrina (NE) y de serotonina (5-HT) en esta prueba. Inhibidores de la
- 10 recaptación selectiva de NE disminuyen la inmovilidad incrementando comportamientos de escalada, mientras que los inhibidores de la recaptación de 5-HT selectivos disminuyen la inmovilidad incrementando el comportamiento de natación.

Las ratas se colocaron individualmente en un cilindro (Altura = 40 cm; Diámetro = 20 cm) que contiene 22 cm de agua (25°C) durante 15 minutos en el primer día del experimento (Sesión 1) y luego se pusieron de nuevo en el agua

15 24 horas más tarde para una prueba de 5 minutos (Sesión 2). Las sesiones fueron grabadas en vídeo y se midieron la duración de la inmovilidad, así como los comportamientos de nado y escalada durante 5 minutos de la prueba. Se probaron doce ratas en cada grupo. La prueba se realizó a ciegas. Los compuestos se evaluaron típicamente en 3 dosis (1–30 mg/kg), administrada por vía oral 2 veces: 24 horas y 30–60 minutos antes de la prueba (Sesión 2), y se compararon con un grupo control del vehículo. La desipramina (20 mg/kg i.p.), administrada bajo las mismas

20 condiciones experimentales, se utilizó como sustancia de referencia positiva.

Los datos fueron analizados por análisis de varianza de una sola vía (ANOVA) seguido de comparaciones post-hoc según sea apropiado. Un efecto se consideró significativo si $p < 0,05$. Los datos se representan como la media y el error estándar de la media (s.e.m.).

8.2. Prueba de suspensión por la cola del ratón

- 25 El método, que detecta la actividad antidepresiva, sigue al descrito por Stéru et al (Psychopharmacology, 85, 367–370, 1985). Roedores, en suspensión por la cola, se inmovilizan rápidamente. Los antidepresivos disminuyen la duración de la inmovilidad.

El comportamiento de los animales se registró de forma automática durante 5 minutos usando un dispositivo por ordenador (Med Associates Inc.) similar al desarrollado por Stéru et al (Prog. Neuropsychopharmacol. Exp. Psychiatry, 11, 659–671, 1987). Se pusieron a prueba de diez a doce ratones en cada grupo. La prueba se realizó a

30 ciegas. Los compuestos se evaluaron típicamente en 3 dosis (1–30 mg/kg), administradas por vía oral una vez: 30–60 minutos antes de la prueba, y se comparó con un grupo control de vehículo. La desipramina (100 mg/kg), administrada bajo las mismas condiciones experimentales, se utilizó como sustancia de referencia positiva.

Los datos fueron analizados por análisis de varianza de una sola vía (ANOVA) seguido de comparaciones post-hoc según sea apropiado. Un efecto se consideró significativo si $p < 0.05$. Los datos se representan como la media y el error estándar de la media (s.e.m.).

35

8.3. Actividad Locomotora

Con el fin de asegurar efectos de los compuestos sobre la inmovilidad el tiempo no estaba relacionados con un efecto general estimulante sobre la línea de base, la actividad locomotora se evaluó mediante jaulas monitorizadas por fotoceldas (Med-Associates Inc.). Cada cámara de pruebas estaba equipada con haces de las fotocélulas de infrarrojos para medir el movimiento de los animales. Se midió la actividad horizontal y vertical

40

Las ratas o ratones fueron pretratados con vehículo o compuesto de prueba y se colocan de nuevo en la jaula hogar, tras lo cual se colocaron individualmente en jaulas de locomoción y la actividad se monitorizó en intervalos de 5 minutos durante hasta 60 minutos.

Los datos fueron analizados por análisis de varianza de una sola vía (ANOVA) seguido de comparaciones post-hoc en su caso. Un efecto se consideró significativo si $p < 0.05$. Los datos se representan como la media y el error estándar de la media (s.e.m.).

8.4. Resumen del resultado

- 5 Los compuestos seleccionados de la invención se evaluaron en la prueba de actividad locomotora y de suspensión por la cola del ratón (Tabla 10). Los resultados mostraron que todos los compuestos probados mostraron un perfil antidepresivo (es decir, disminuyó significativamente el tiempo de inmovilidad) con MED en el rango de 3–30 mg/kg, PO. A dosis activas en la prueba de suspensión por la cola, no se observó cambio o disminución de la actividad motora de línea de base indicando que la actividad de tipo antidepresivo no se debía a un efecto general estimulante.

- 10 Los compuestos seleccionados de la invención también se evaluaron en las pruebas de nado forzado de la rata y actividad locomotora (Tabla 11). Todos los compuestos probados mostraron efectos de tipo antidepresivo con MED en el rango de 10–30 mg/kg, PO. La disminución en la inmovilidad producida por estos compuestos parecía ser debido a los incrementos en el comportamiento de la natación y la escalada indicativos de la actividad de transporte mixto (esto es, perfiles de IRSN). En conclusión, los compuestos probados de la invención exhibieron un perfil antidepresivo en al menos tres modelos animales, la prueba de suspensión por la cola de ratón y la prueba de actividad locomotora de la rata, así como la prueba de natación forzada de la rata.

Tabla 10: Resultados de suspensión por la cola del ratón y actividad locomotora

Dosis de tratamiento (mg/kg, PO)		Suspensión por la cola del ratón	Actividad locomotora del ratón
		Tiempo medio de inmovilidad $\pm$ S.E.M.	Distancia Total recorrida $\pm$ S.E.M.
153 E2	0	200.1 $\pm$ 5.8	537.2 $\pm$ 67.2
	3	195.4 $\pm$ 7.7	625.5 $\pm$ 88.8
	10	170.2 $\pm$ 6.3 *	519.5 $\pm$ 88.4
	30	154.5 $\pm$ 8.4 *	573.7 $\pm$ 63.6
44 E1	0	198.3 $\pm$ 7.6	660.0 $\pm$ 51.6
	3	188.9 $\pm$ 7.3	576.5 $\pm$ 66.9
	10	174.5 $\pm$ 8.1	721.1 $\pm$ 36.5
	30	120.4 $\pm$ 9.0 *	402.3 $\pm$ 71.0 *
93	0	204.6 $\pm$ 5.6	494.0 $\pm$ 64.1
	3	203.5 $\pm$ 8.0	644.0 $\pm$ 55.7
	10	185.4 $\pm$ 7.9	606.9 $\pm$ 72.4
	30	162.0 $\pm$ 8.1 *	737.6 $\pm$ 89.5
48 E1	0	199.9 $\pm$ 6.7	647.7 $\pm$ 42.6
	3	189.8 $\pm$ 7.2	622.5 $\pm$ 101.6
	10	174.1 $\pm$ 5.8 *	620.0 $\pm$ 79.4
	30	134.5 $\pm$ 9.6 *	468.6 $\pm$ 114.2
134 E2	0	200.0 $\pm$ 6.7	782.8 $\pm$ 94.2
	3	191.4 $\pm$ 6.2	862.7 $\pm$ 100.4
	10	170.8 $\pm$ 6.0 *	671.6 $\pm$ 63.3
	30	137.2 $\pm$ 7.2 *	728.2 $\pm$ 107.7
75	0	194.2 $\pm$ 6.0	659.4 $\pm$ 63.1
	3	187.8 $\pm$ 9.6	653.5 $\pm$ 48.4
	10	177.7 $\pm$ 5.8	608.8 $\pm$ 83.4
	30	143.5 $\pm$ 5.8 *	655.3 $\pm$ 117.7
148 E1	0	207.6 $\pm$ 7.8	445.7 $\pm$ 71.5
	3	193.7 $\pm$ 6.0	584.8 $\pm$ 65.7
	10	189.3 $\pm$ 5.9	486.3 $\pm$ 74.3
	30	174.5 $\pm$ 5.0 *	559.6 $\pm$ 88.2
225	0	195.1 $\pm$ 4.1	735.2 $\pm$ 54.5

ES 2 594 156 T3

	0.3	188.1 ± 8.0	519.5 ± 56.4 *
	1	186.5 ± 5.2	423.4 ± 62.3 *
	3	158.5 ± 4.9 *	415.9 ± 61.6 *
225	0	192.5 ± 6.3	336.6 ± 77.5
	3	155.2 ± 6.0 *	341.8 ± 78.3
	10	137.8 ± 5.2 *	234.2 ± 49.4
	30	136.3 ± 2.5 *	177.4 ± 47.8
164 E1	0	197.3 ± 7.0	509.4 ± 92.7
	3	183.8 ± 6.5	377.8 ± 67.6
	10	162.1 ± 4.6 *	210.3 ± 40.4 *
	30	155.3 ± 7.8 *	494.0 ± 84.9
56 E1	0	203.6 ± 4.5	439.6 ± 63.5
	3	184.0 ± 4.8	410.2 ± 89.3
	10	174.8 ± 6.1 *	440.2 ± 62.6
	30	141.9 ± 7.4 *	252.2 ± 55.8
277	0	199.8 ± 6.1	378.9 ± 45.2
	3	182.3 ± 8.1	418.8 ± 80.6
	10	164.4 ± 6.8 *	411.8 ± 87.8
	30	147.1 ± 3.1 *	327.7 ± 67.1
276	0	202.7 ± 6.3	565.9 ± 104.3
	3	182.0 ± 4.2	625.9 ± 47.5
	10	164.1 ± 5.7 *	382.4 ± 63.4
	30	160.2 ± 7.2 *	607.8 ± 57.8
164 E2	0	184.6 ± 10.1	520.4 ± 103.8
	3	181.8 ± 6.3	518.2 ± 106.1
	10	179.1 ± 4.5	464.5 ± 86.2
	30	141.8 ± 6.0 *	669.9 ± 75.6
17 E1	0	197.3 ± 5.6	463.0 ± 73.4
	3	184.7 ± 9.0	649.3 ± 78.4
	10	182.6 ± 4.1	478.3 ± 88.5
	30	150.9 ± 7.8 *	428.3 ± 120.6
* p<0.05, vs. vehículo (0); ANOVA de una vía			

Tabla 11: Resultados de natación forzada de la rata y actividad locomotora

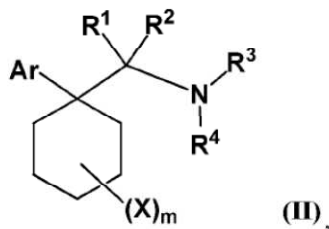
Dosis de tratamiento (mg/kg, PO)		Natación forzada de la rata (Media ± S.E.M.)			Actividad Locomotora de la rata Distancia Total recorrida ± S.E.M.
		Inmovilidad	Nado	Escalada	
48 E1	0	48.0 ± 2.1	4.8 ± 1.2	7.0 ± 1.5	1480.0 ± 67.4
	3	49.6 ± 1.5	3.7 ± 1.0	7.1 ± 0.6	1869.9 ± 188.4
	10	35.6 ± 3.5*	6.5 ± 1.6	17.9 ± 2.5*	1825.3 ± 109.3
	30	26.9 ± 4.4*	9.7 ± 1.7*	20.6 ± 2.9 *	1840.6 ± 56.6
153 E2	0	50.8 ± 1.8	1.0 ± 0.3	8.2 ± 1.8	1685.1 ± 106.8
	3	49.9 ± 1.7	1.9 ± 0.8	8.8 ± 1.5	1577.8 ± 80.1
	10	44.0 ± 2.1	4.3 ± 1.1*	11.7 ± 1.8	1994.2 ± 263.9
	30	31.3 ± 6.7*	4.6 ± 1.3*	22.2 ± 5.2*	2033.7 ± 215.4

93	0	48.5 ± 1.4	3.7 ± 0.7	7.8 ± 1.1	1682.2 ± 66.8
	3	44.5 ± 2.5	6.5 ± 1.6	9.0 ± 1.3	1802.6 ± 150.6
	10	41.4 ± 2.8	6.9 ± 1.3	12.8 ± 2.2	1641.0 ± 144.5
	30	25.8 ± 5.4*	12.0 ± 2.1*	22.2 ± 3.5*	2095.6 ± 147.2
277	0	46.5 ± 2.9	1.2 ± 0.6	12.1 ± 2.7	1586.0 ± 191.3
	3	50.4 ± 1.1	0.8 ± 0.3	9.0 ± 1.2	1406.2 ± 84.9
	10	42.5 ± 2.6	3.7 ± 0.9*	13.8 ± 2.3	1861.4 ± 187.8
	30	14.6 ± 3.5*	6.1 ± 1.4*	35.6 ± 5.2*	2612.4 ± 210.8*
225	0	52.4 ± 1.8	0.8 ± 0.4	6.8 ± 1.8	1610.3 ± 101.1
	3	50.8 ± 1.8	0.8 ± 0.3	8.4 ± 1.7	1783.4 ± 182.7
	10	47.6 ± 3.0	1.2 ± 0.6	11.1 ± 2.7	1628.5 ± 159.2
	30	33.4 ± 4.8*	1.1 ± 0.5	25.0 ± 4.6*	2182.8 ± 151.2*
56 E1	0	53.8 ± 0.6	0.4 ± 0.2	5.8 ± 0.7	1272.6 ± 113.2
	3	52.2 ± 1.6	0.3 ± 0.2	7.1 ± 1.6	1227.9 ± 84.4
	10	50.7 ± 1.0	0.8 ± 0.3	8.6 ± 0.9	1230.8 ± 64.8
	30	40.4 ± 2.7*	1.0 ± 0.4	17.9 ± 2.4*	1359.8 ± 132.7
* p<0.05, vs. vehículo (0); ANOVA de una vía					

La presente invención no está limitada en el alcance por las realizaciones específicas divulgadas en los ejemplos los cuales se pretenden como ilustraciones de unos pocos aspectos de la invención y cualesquier realizaciones que son funcionalmente equivalentes están dentro del alcance de esta invención. De hecho, diversas modificaciones de la invención además de las mostradas y descritas aquí serán evidentes para los expertos en la técnica y se pretende que caigan dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

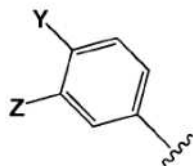
Reivindicaciones

1. Un compuesto que tiene una estructura de acuerdo con la Fórmula (II):



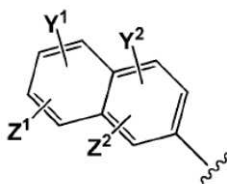
en donde m es un entero de 0 a 12, que no es mayor que 10

5 Ar es



en donde Y y Z son cada uno independientemente halógeno;

o Ar es



10 en donde Y^1 , Z^1 , Y^2 , Z^2 y son miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste de: H, halógeno, CN, CF_3 , OMe, OEt y OCF_3 ;

cada X es un miembro seleccionado independientemente del grupo que consiste de H, halógeno, CN, CF_3 , OR^5 , SR^5 , acilo, $C(O)OR^5$, $C(O)NR^6R^7$, $S(O)_2R^5$, $S(O)_2NR^6R^7$, NR^6R^7 , $NR^6S(O)_2R^5$, $NR^6C(O)R^5$, 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,

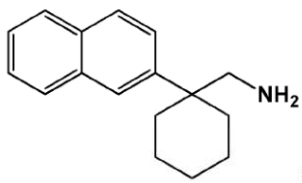
15 en donde cada R^5 , R^6 y R^7 es un miembro seleccionado independientemente del grupo que consiste de H, acilo, alquilo sustituido o no sustituido, heteroalquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heteroarilo sustituido o no sustituido,

20 en donde dos de R^5 , R^6 y R^7 , junto con los átomos a los que están unidos, se unen opcionalmente para formar un anillo de 3 a 7 miembros;

cada R^1 y R^2 es un miembro seleccionado independientemente del grupo que consiste de H y (C_1-C_4) alquilo sustituido o no sustituido;

R^3 y R^4 son miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste de H, alquilo sustituido o no sustituido y heteroalquilo sustituido o no sustituido;

25 con la condición de que el compuesto no es:



y cualquier sal, enantiómero, diastereómero, mezcla racémica, mezcla enantioméricamente enriquecida, y forma enantioméricamente pura farmacéuticamente aceptable de la misma;

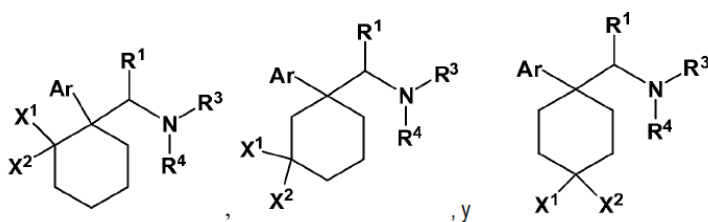
5 en donde los sustituyentes para los radicales alquilo, heteroalquilo y heterocicloalquilo se seleccionan del grupo que consiste de: alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido—OR', =O, =NR' =N—OR', —NR'R'', —SR', —halógeno, —SiR'R''R''', —OC(O)R', —C(O)R', —CO₂R', —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''', —NRC(NR'R'')=NR''', —S(O)R', —S(O)₂R', —S(O)₂NR'R'', —NRSO₂R', —CN y —NO₂ en un número que varía de cero a (2m'+1), donde m' es el número total de átomos de carbono en tal radical;

10 R', R'', R''' y R'''' se refieren cada uno independientemente a hidrógeno, heteroalquilo no sustituido, arilo no sustituido, alquilo no sustituido, alcoxi o grupos tioalcoxi, o grupos arilalquilo; y

15 en donde los sustituyentes para los grupos arilo y heteroarilo se seleccionan del grupo que consiste de: alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo no sustituido, heterocicloalquilo no sustituido, —OR', =O, =NR' =N—OR', —SR', —halógeno, —SiR'R''R''', —OC(O)R', —C(O)R', —CO₂R', —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'')=NR''', —S(O)R', —S(O)₂R', —S(O)₂NR'R'', —NRSO₂R', —CN, —NO₂, —R', —N₃, —CH(Ph)₂, fluoro(C₁–C₄)alcoxi, y fluoro(C₁–C₄)alquilo, en un número que va de cero al número total de valencias abiertas en el sistema de anillo aromático; y donde R', R'', R''' y R'''' se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno, alquilo no sustituido, heteroalquilo no sustituido, arilo no sustituido y heteroarilo no sustituido.

20 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal, enantiómero, diastereómero, mezcla racémica, mezcla enantioméricamente enriquecida o forma enantioméricamente pura farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde dicho compuesto es quiral

25 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2 o una sal, enantiómero, diastereómero, mezcla racémica, mezcla enantioméricamente enriquecida o forma enantioméricamente pura farmacéuticamente aceptable del mismo, teniendo dicho compuesto una fórmula que es un miembro seleccionado del grupo que consiste de:

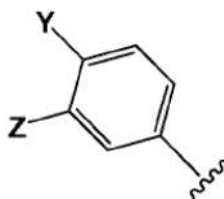


30 en donde X¹ y X² son miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste de H, OR⁵, SR⁵, halógeno, CN, CF₃, S(O)₂R⁵, NR⁶R⁷, NR⁶S(O)₂R⁵, NR⁶C(O)R⁵, acilo, C₁–C₄ alquilo sustituido o no sustituido y C₁–C₄ heteroalquilo sustituido o no sustituido.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal, enantiómero, diastereómero, mezcla racémica, mezcla enriquecida enantioméricamente o forma enantioméricamente pura farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X¹ y X² son miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste de H, metilo, etilo, n-propilo, OH, OMe, OEt, OPh, halógeno, CN, CH₂OH, CH₂F y CF₃.

35 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o una sal, enantiómero, diastereómero, mezcla racémica, mezcla enriquecida enantioméricamente o forma enantioméricamente pura farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X¹ y X² son miembros seleccionados independientemente del grupo que consiste de H, metilo, F, Cl, OH, OMe, CH₂OH y CH₂F.

6. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal, enantiómero, diastereómero, mezcla racémica, mezcla enriquecida enantioméricamente o forma enantioméricamente pura farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y y Z son cada uno independientemente F o Cl.
- 5 7. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal, enantiómero, diastereómero, mezcla racémica, mezcla enriquecida enantioméricamente o forma enantioméricamente pura farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Y y Z son ambos Cl.
8. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal, enantiómero, diastereómero, mezcla racémica, mezcla enriquecida enantioméricamente o forma enantioméricamente pura farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Ar es 3,4-diclorofenilo o 2-naftilo.
- 10 9. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal, enantiómero, diastereómero, mezcla racémica, mezcla enriquecida enantioméricamente o forma enantioméricamente pura farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X se selecciona del grupo que consiste de: H, metilo, etilo, propilo, OR^5 , CH_2OR^5 , alquilo sustituido por halógeno, halógeno, y CN.
- 15 10. El compuesto de la reivindicación 9 o una sal, enantiómero, diastereómero, mezcla racémica, mezcla enriquecida enantioméricamente o forma enantioméricamente pura farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X se selecciona del grupo que consiste de: H, metilo, etilo, propilo, OH, OMe, OEt, OPh, CH_2OH , CF_3 , CH_2F , F, Cl, y CN.
- 20 11. El compuesto de la reivindicación 10 o una sal, enantiómero, diastereómero, mezcla racémica, mezcla enriquecida enantioméricamente o forma enantioméricamente pura farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde X es H.
12. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal, enantiómero, diastereómero, mezcla racémica, mezcla enriquecida enantioméricamente o forma enantioméricamente pura farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^3 y R^4 son cada uno independientemente (C_1 – C_4)alquilo.
- 25 13. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal, enantiómero, diastereómero, mezcla racémica, mezcla enriquecida enantioméricamente o forma enantioméricamente pura farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde Ar tiene la estructura:



14. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es:
- 1–(1–(3,4-diclorofenil)ciclohexil)etanamina (2);
- 30 1–(1–(3,4-diclorofenil)ciclohexil)–3–metilbutan–1–amina (3);
- 1–(1–(naftalen–2–il)ciclohexil)etanamina (13);
- 1–(1–(3,4-diclorofenil)ciclohexil)propan–1–amina (17);
- 1–(1–(3,4-diclorofenil)ciclohexil)pentan–1–amina (25);
- Clorhidrato de (1–(3,4-diclorofenil)ciclohexil)–metanamina (27);
- 35 Clorhidrato de (1–(3,4-difluorofenil)ciclohexil)metanamina (30);
- (1–(3-cloro–4–fluorofenil)ciclohexil)–metanamina (32);
- (1–(6-fluoronaftalen–2–il)ciclohexil)metanamina (39);
- 1–(1–(3,4-diclorofenil)ciclohexil)–N,N–dimetiletanamina (43);
- 1–(1–(3,4-diclorofenil)ciclohexil)–N–metiletanamina (44);

- 1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)-N,3-dimetilbutan-1-amina (45);
 1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)-N,N,3-trimetilbutan-1-amina (46);
 N,N-dimetil-1-(1-(naftalen-2-il)ciclohexil)etanamina (55);
 N-metil-1-(1-(naftalen-2-il)ciclohexil)etanamina (58);
- 5 1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)-N,N-dimetilpropan-1-amina (61);
 1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)-N-metilpropan-1-amina (62);
 1-(1-(6-fluoronaftalen-2-il)ciclohexil)-N-metilmetanamina (67);
 1-(1-(6-fluoronaftalen-2-il)ciclohexil)-N,N-dimetilmetanamina (68);
 N-((1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)metil)-N-etiletanamina (73);
- 10 1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)-N,N-dimetilmetanamina (74);
 1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)-N-metilmetanamina (75);
 N-((1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)metil)-N-metiletanamina (76);
 N-((1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)-metil)etanamina (77);
 N-((1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)metil)-ciclopropanamina (78);
- 15 (1-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)-N-metilmetanamina (81);
 (1-(3,4-difluorofenil)ciclohexil)-N,N-dimetilmetanamina (83);
 N-metil(1-(naftalen-2-il)ciclohexil)-metanamina (93);
 N,N-dimetil(1-(naftalen-2-il)-ciclohexil)metanamina (94);
 (1-(4-cloro-3-fluorofenil)ciclohexil)-N-metilmetanamina (95);
- 20 (1-(3-cloro-4-fluorofenil)ciclohexil)-N-metilmetanamina (96);
 (1-(3-cloro-4-fluorofenil)ciclohexil)-N,N-dimetilmetanamina (97);
 (1-(4-cloro-3-fluorofenil)ciclohexil)-metanamina (98);
 (1-(4-cloro-3-fluorofenil)ciclohexil)-N,N-dimetilmetanamina (99);
 1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)-N-metiletanamina (108);
- 25 1-((1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)metil)piperidina (109);
 4-((1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)metil)morfolina (110);
 1-((1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)metil)pirrolidina (111);
 1-((1-(3,4-diclorofenil)ciclohexil)metil)-4-metilpiperazina (112);
 cis-2-(aminometil)-2-(3,4-diclorofenil)ciclohexanol (cis 121);
- 30 trans-2-(aminometil)-2-(3,4-diclorofenil)ciclohexanol (trans 121);
 cis-1-(1-(3,4-diclorofenil)-2-metoxiciclohexil)-N-metilmetanamina (cis 124);
 trans-1-(1-(3,4-diclorofenil)-2-metoxiciclohexil)-N-metilmetanamina (trans 124);
 cis-1-(1-(3,4-diclorofenil)-2-metoxiciclohexil)-N,N-dimetilmetanamina (cis 125);
 trans-1-(1-(3,4-diclorofenil)-2-metoxiciclohexil)-N,N-dimetilmetanamina (trans 125);

- cis-2-(3,4-diclorofenil)-2-((metilamino)metil)ciclohexanol (133);
trans-2-(3,4-diclorofenil)-2-((dimetilamino)metil)ciclohexanol (134);
cis-2-(4-Cloro-3-fluorofenil)-2-((metilamino)metil)ciclohexanol (141);
trans-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-((metilamino)metil)ciclohexanol (142);
5 cis-2-((dimetilamino)metil)-2-(naftalen-2-il)ciclohexanol (147);
trans-2-((dimetilamino)metil)-2-(naftalen-2-il)ciclohexanol (148);
cis-2-((metilamino)metil)-2-(naftalen-2-il)ciclohexanol (149);
trans-2-((metilamino)metil)-2-(naftalen-2-il)ciclohexanol (150);
cis-2-(3,4-diclorofenil)-2-((dimetilamino)metil)ciclohexanol (152);
10 trans-2-(3,4-diclorofenil)-2-((dimetilamino)metil)ciclohexanol (153);
cis-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-((dimetilamino)metil)ciclohexanol (157);
trans-2-(4-cloro-3-fluorofenil)-2-((dimetilamino)metil)ciclohexanol (158);
cis-2-((dimetilamino)metil)-2-(naftalen-2-il)ciclohexanol (163);
trans-2-((dimetilamino)metil)-2-(naftalen-2-il)ciclohexanol (164);
15 (2-(3,4-diclorofenil)-2-((etilamino)metil)-ciclohexil)metanol (169);
cis-(2-(3,4-diclorofenil)-2-((metilamino)metil)-ciclohexil)metanol (170);
cis-(2-(3,4-diclorofenil)-2-((dimetilamino)metil)ciclohexil)metanol (172);
clorhidrato de cis-(1-(3,4-diclorofenil)-2-metilciclohexil)metanamina (174);
cis-1-(1-(3,4-diclorofenil)-2-metilciclohexil)-N,N-dimetilmetanamina (175);
20 cis-1-(1-(3,4-diclorofenil)-2-metilciclohexil)-N-metilmetanamina (176);
cis-N-((1-(3,4-diclorofenil)-2-metilciclohexil)metil)etanamina (177);
3-(aminometil)-3-(3,4-diclorofenil)ciclohexanol (182);
cis-3-(aminometil)-3-(3,4-diclorofenil)ciclohexanol (184);
trans-3-(aminometil)-3-(3,4-diclorofenil)ciclohexanol (185);
25 3-(3,4-diclorofenil)-3-((metilamino)metil)ciclohexanol (186);
cis-3-(3,4-diclorofenil)-3-((metilamino)metil)ciclohexanol (187);
trans-3-(3,4-diclorofenil)-3-((metilamino)metil)ciclohexanol (188);
3-(3,4-diclorofenil)-3-((dimetilamino)metil)ciclohexanol (189);
.cis-3-(3,4-diclorofenil)-3-((dimetilamino)metil)ciclohexanol (190);
30 trans-3-(3,4-diclorofenil)-3-((dimetilamino)metil)ciclohexanol (191);
cis-1-(3,4-diclorofenil)-3-metoxiciclohexil)-metanamina (192);
3-Aminometil-3-(3,4-dicloro-fenil)-1-metil-ciclohexanol (193);
trans-1-(3,4-diclorofenil)-3-metoxiciclohexil)-metanamina (195);
cis-1-(1-(3,4-diclorofenil)-3-metoxiciclohexil)-N-metilmetanamina (196);

- cis-1-(1-(3,4-diclorofenil)-3-metoxiciclohexitil)-N,N-dimetilmetanamina (197);
- cis-3-(3,4-diclorofenil)-1-metil-3-((metilamino)metil)ciclohexitil (198);
- cis-3-(3,4-diclorofenil)-3-((dimetilamino)metil)-1-metilciclohexitil (199);
- cis-1-(1-(3,4-diclorofenil)-3-metoxiciclohexitil)-N-metilmetanamina (200);
- 5 cis-1-(1-(3,4-diclorofenil)-3-metoxiciclohexitil)-N,N-dimetilmetanamina (201);
- cis-3-(3,4-diclorofenil)-3-((metilamino)metil)ciclohexitil (202);
- cis-3-(3,4-diclorofenil)-3-((dimetilamino)metil)ciclohexitil (203);
- (1-(3,4-diclorofenil)-3,3-difluorociclohexitil)-metanamina (204);
- 1-(1-(3,4-diclorofenil)-3,3-difluorociclohexitil)-N-metilmetanamina (205);
- 10 1-(1-(3,4-diclorofenil)-3,3-difluorociclohexitil)-N,N-dimetilmetanamina (206);
- cis-4-(aminometil)-4-(naftalen-2-il)ciclohexitil (207);
- trans-4-(aminometil)-4-(naftalen-2-il)ciclohexitil (208);
- trans-4-(aminometil)-1-metil-4-(naftalen-2-il)ciclohexitil (209);
- cis-4-(aminometil)-1-metil-4-(naftalen-2-il)ciclohexitil (210);
- 15 (4-cloro-1-(naftalen-2-il)ciclohexitil)metanamina (211);
- trans-(4-fluoro-1-(naftalen-2-il)ciclohexitil)metanamina (212);
- cis-(4-fluoro-1-(naftalen-2-il)ciclohexitil)metanamina (213);
- cis-4-(aminometil)-1-(fluorometil)-4-(naftalen-2-il)ciclohexitil (217);
- trans-4-(aminometil)-1-(fluorometil)-4-(naftalen-2-il)ciclohexitil (218);
- 20 (4,4-difluoro-1-(naftalen-2-il)ciclohexitil)metanamina (221);
- trans-1-metil-4-((metilamino)metil)-4-(naftalen-2-il)ciclohexitil (222);
- cis-1-metil-4-((metilamino)metil)-4-(naftalen-2-il)ciclohexitil (223);
- trans-4-((dimetilamino)metil)-1-metil-4-(naftalen-2-il)ciclohexitil (224);
- cis-4-((dimetilamino)metil)-1-metil-4-(naftalen-2-il)ciclohexitil (225);
- 25 cis-4-((metilamino)metil)-4-(naftalen-2-il)ciclohexitil (226);
- trans-4-((metilamino)metil)-4-(naftalen-2-il)ciclohexitil (227);
- trans-4-((dimetilamino)metil)-4-(naftalen-2-il)ciclohexitil (228);
- cis-4-((dimetilamino)metil)-4-(naftalen-2-il)ciclohexitil (229);
- 1-(4-cloro-1-(naftalen-2-il)ciclohexitil)-N,N-dimetilmetanamina (230);
- 30 1-metil-4-(1-(metilamino)etil)-4-(naftalen-2-il)ciclohexitil (231);
- 1-(4-fluoro-1-(naftalen-2-il)ciclohexitil)-N-metilmetanamina (232);
- 1-(4-fluoro-1-(naftalen-2-il)ciclohexitil)-N,N-dimetilmetanamina (233);
- 4-(1-(dimetilamino)etil)-1-metil-4-(naftalen-2-il)ciclohexitil (234);
- 1-(4-fluoro-1-(naftalen-2-il)ciclohexitil)-N,N-dimetilmetanamina (235);

- 1–(4–fluoro–1–(naftalen–2–il)ciclohexil)–N–metilmetanamina (236);
 1–(fluorometil)–4–((metilamino)metil)–4–(naftalen–2–il)ciclohexanol (243);
 4–((dimetilamino)metil)–1–(fluorometil)–4–(naftalen–2–il)ciclohexanol (244);
 1–(fluorometil)–4–((metilamino)metil)–4–(naftalen–2–il)ciclohexanol (245);
 5 4–((dimetilamino)metil)–1–(fluorometil)–4–(naftalen–2–il)ciclohexanol (246);
 1–(4,4–difluoro–1–(naftalen–2–il)ciclohexil)–N–metilmetanamina (251);
 1–(4,4–difluoro–1–(naftalen–2–il)ciclohexil)–N,N–dimetilmetanamina (252);
 (1–(3,4–diclorofenil)–4–fluorociclohexil)metanamina (253);
 1–(1–(3,4–diclorofenil)–4–fluorociclohexil)–N,N–dimetilmetanamina (254);
 10 (1–(3,4–diclorofenil)–4–metoxiciclohexil)metanamina (255);
 1–(1–(3,4–diclorofenil)–4–metoxiciclohexil)–N,N–dimetilmetanamina (256);
 (1–(3,4–diclorofenil)–4–metoxiciclohexil)metanamina (257);
 1–(1–(3,4–diclorofenil)–4–metoxiciclohexil)–N,N–dimetilmetanamina (258);
 1–(1–(3,4–diclorofenil)–4–metoxiciclohexil)–N–metilmetanamina (259);
 15 (1–(3,4–diclorofenil)–4–fluorociclohexil)metanamina (260);
 1–(1–(3,4–diclorofenil)–4–fluorociclohexil)–N,N–dimetilmetanamina (261);
 4–(aminometil)–4–(3,4–diclorofenil)ciclohexanol (262);
 4–(3,4–diclorofenil)–4–((dimetilamino)metil)ciclohexanol (263);
 1–(1–(3,4–diclorofenil)–4–fluorociclohexil)–N–metilmetanamina (264);
 20 (1–(3,4–diclorofenil)–4–fenoxiciclohexil)metanamina (265);
 1–(1–(3,4–diclorofenil)–4–fenoxiciclohexil)–N,N–dimetilmetanamina (266);
 (1–(3,4–diclorofenil)–4,4–difluorociclohexil)metanamina (267);
 1–(1–(3,4–diclorofenil)–4,4–difluorociclohexil)–N–metilmetanamina (268);
 1–(1–(3,4–diclorofenil)–4,4–difluorociclohexil)–N,N–dimetilmetanamina (269);
 25 4–(aminometil)–4–(3,4–diclorofenil)–1–etilciclohexanol (272);
 4–(3,4–diclorofenil)–1–etil–4–((metilamino)metil)ciclohexanol (273);
 4–(3,4–diclorofenil)–4–((dimetilamino)metil)–1–etilciclohexanol (274);
 4–(aminometil)–4–(3,4–diclorofenil)–1–etilciclohexanol (275);
 4–(3,4–diclorofenil)–1–etil–4–((metilamino)metil)ciclohexanol (276);
 30 4–(3,4–diclorofenil)–4–((dimetilamino)metil)–1–etilciclohexanol (277);
 4–(aminometil)–4–(3,4–diclorofenil)–1–etilciclohexanol (278);
 4–(3,4–diclorofenil)–1–etil–4–((metilamino)metil)ciclohexanol (279);
 4–(3,4–diclorofenil)–4–((dimetilamino)metil)–1–etilciclohexanol (280);
 4–(aminometil)–4–(3,4–diclorofenil)–1–etilciclohexanol (281);

4-(3,4-diclorofenil)-1-etil-4-((metilamino)metil)ciclohexanol (282);

4-(3,4-diclorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-1-etilciclohexanol (283);

4-(aminometil)-4-(3,4-diclorofenil)-1-propilciclohexanol (284);

4-(3,4-diclorofenil)-4-((metilamino)metil)-1-propilciclohexanol (285);

5 4-(3,4-diclorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-1-propilciclohexanol (286);

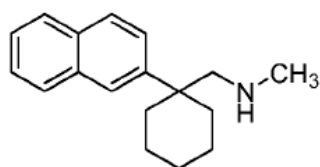
cis-4-(3,4-diclorofenil)-4-((metilamino)metil)ciclohexanol (287);

(1s,4s)-4-(3,4-diclorofenil)-4-((dimetilamino)metil)-ciclohexanol (288);

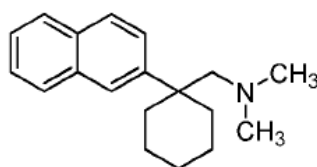
o trans-4-(aminometil)-4-(3,4-diclorofenil)-N-etil-N-metilciclo-hexanamina (290);

10 o una sal, enantiómero, diastereómero, mezcla racémica, mezcla enriquecida enantioméricamente o forma enantioméricamente pura farmacéuticamente aceptable del mismo.

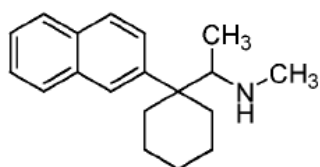
15. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es:



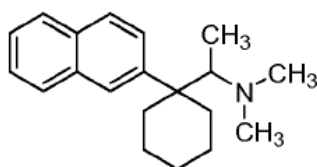
(93),



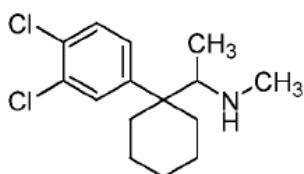
(94),



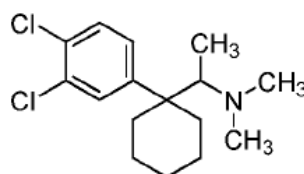
(58),



(55),



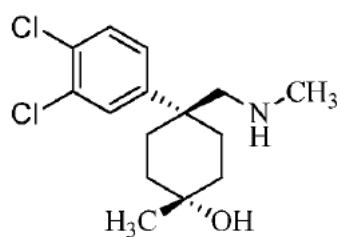
(44), o



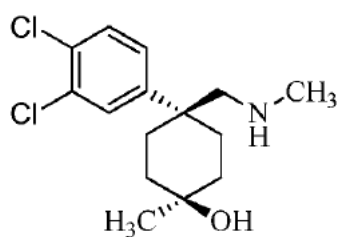
(43);

o una sal, enantiómero, diastereómero, mezcla racémica, mezcla enriquecida enantioméricamente o forma enantioméricamente pura farmacéuticamente aceptable del mismo.

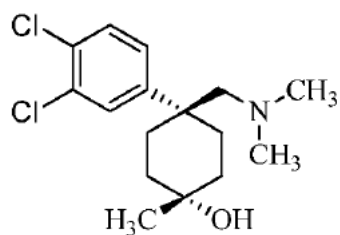
15 16. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es:



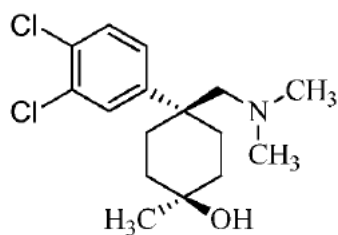
(273),



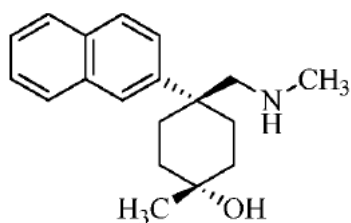
(276),



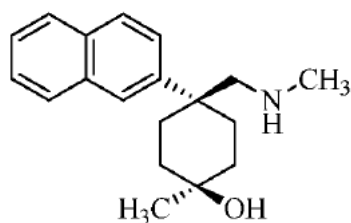
(274),



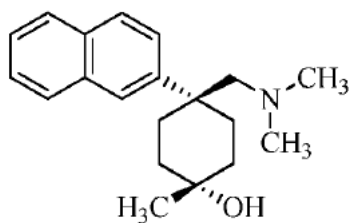
(277),



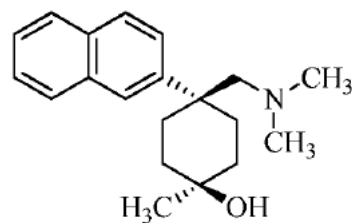
(222),



(223),



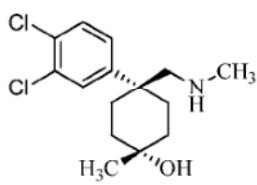
(224), o



(225);

o una sal, enantiómero, diastereómero, mezcla racémica, mezcla enriquecida enantioméricamente o forma enantioméricamente pura farmacéuticamente aceptable del mismo.

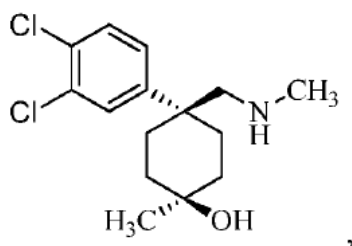
17. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es:



5

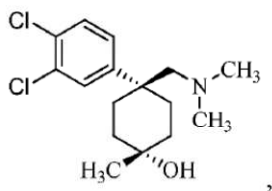
o una sal, enantiómero, diastereómero, mezcla racémica, mezcla enriquecida enantioméricamente o forma enantioméricamente pura farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es: o una sal, enantiómero, diastereómero, mezcla racémica, mezcla enriquecida enantioméricamente



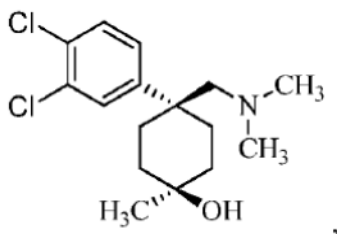
o forma enantioméricamente pura farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 19. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es: o una sal, enantiómero, diastereómero, mezcla racémica, mezcla enriquecida enantioméricamente



o forma enantioméricamente pura farmacéuticamente aceptable del mismo.

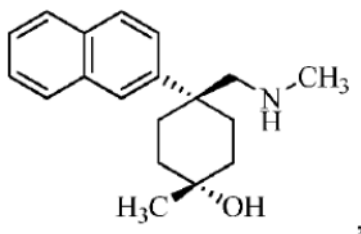
20. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es: o una sal, enantiómero, diastereómero, mezcla racémica, mezcla enriquecida enantioméricamente



10

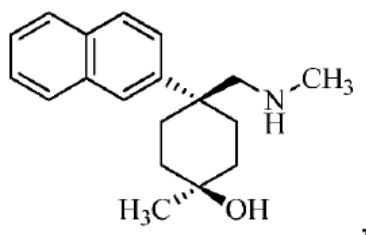
o forma enantioméricamente pura farmacéuticamente aceptable del mismo.

21. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es: o una sal, enantiómero, diastereómero, mezcla racémica, mezcla enriquecida enantioméricamente



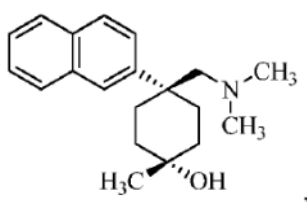
- 15 o forma enantioméricamente pura farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es: o una sal, enantiómero, diastereómero, mezcla racémica, mezcla enriquecida enantioméricamente



o forma enantioméricamente pura farmacéuticamente aceptable del mismo.

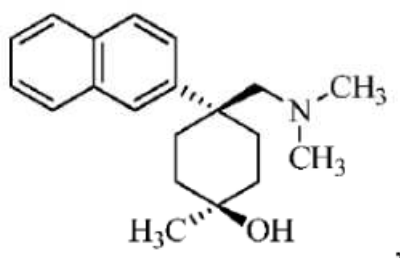
23. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es: o una sal, enantiómero, diastereómero, mezcla racémica, mezcla enriquecida enantioméricamente



5

o forma enantioméricamente pura farmacéuticamente aceptable del mismo.

24. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es: o una sal, enantiómero, diastereómero, mezcla racémica, mezcla enriquecida enantioméricamente



10 o forma enantioméricamente pura farmacéuticamente aceptable del mismo.

25. Una composición que comprende un primer estereoisómero y al menos un estereoisómero adicional de un compuesto de la reivindicación 2, en donde dicho primer estereoisómero está presente en un exceso diastereomérico de al menos 80% en relación con dicho al menos un estereoisómero adicional.

15 26. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 o una sal, enantiómero, diastereómero, mezcla racémica, mezcla enriquecida enantioméricamente o forma enantioméricamente pura farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 27. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 o una sal, enantiómero, diastereómero, mezcla racémica, mezcla enriquecida enantioméricamente o forma enantioméricamente pura farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como agente terapéutico en la inhibición del enlazamiento de un ligando transportador de monoamina a un transportador de monoamina.

28. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, o una sal, enantiómero, diastereómero, mezcla racémica, mezcla enriquecida enantioméricamente o forma enantioméricamente pura farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como agente terapéutico en la inhibición de la actividad de al menos un transportador de monoamina.

25 29. El compuesto para uso de la reivindicación 28 en donde dicho transportador de monoamina es un miembro seleccionado del grupo que consiste de transportador de serotonina (SERT), transportador de dopamina (DAT), transportador de norepinefrina (NET) y combinaciones de los mismos.

30. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 o una sal, enantiómero, diastereómero, mezcla racémica, mezcla enriquecida enantioméricamente o forma enantioméricamente pura farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso como agente terapéutico en la inhibición de la recaptación de al menos una monoamina por una célula.
- 5 31. El compuesto para uso de la reivindicación 30, en donde dicha monoamina es un miembro seleccionado del grupo que consiste de serotonina, dopamina, norepinefrina, y combinaciones de los mismos.
32. El compuesto para uso de la reivindicación 30 o 31, en donde dicha célula es una célula neuronal.
33. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 para su uso en el tratamiento de la depresión mediante la inhibición de la actividad de al menos un transportador de monoamina.
- 10 34. El compuesto para uso de la reivindicación 33, en donde dicho compuesto inhibe dicha actividad o inhibe dicha captación de al menos dos transportadores diferentes de monoamina.
35. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 o una sal, enantiómero, diastereómero, mezcla racémica, mezcla enriquecida enantioméricamente o forma enantioméricamente pura farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central.
- 15 36. El compuesto para uso de la reivindicación 35, en donde dicho sistema nervioso central es un miembro seleccionado del grupo que consiste de depresión, déficit cognitivo, fibromialgia, dolor, trastornos del sueño, trastorno de déficit de atención (ADD), trastorno de déficit de atención por hiperactividad (ADHD), síndrome de piernas inquietas, esquizofrenia, ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés postraumático, disforia premenstrual, y enfermedad neurodegenerativa.
- 20 37. El compuesto para uso de la reivindicación 35, en donde dicho trastorno es depresión selecciona del grupo que consiste de trastorno depresivo principal (MDD), depresión unipolar, trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional (SAD), y la distimia, y/o en donde dicho trastorno es la enfermedad de Parkinson, y o en donde dicho trastorno es apnea del sueño, y o en donde dicho trastorno es dolor neuropático.