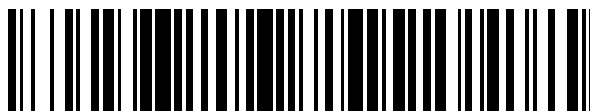


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 691 050**

51 Int. Cl.:

A61K 31/40 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

C07D 209/52 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.07.2006 E 13189441 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.08.2018 EP 2719384**

54 Título: **1-Naftil-3-azabiciclo[3.1.0]hexanos novedosos: preparación y uso para el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos**

30 Prioridad:

27.07.2005 US 703364 P

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

23.11.2018

73 Titular/es:

**OTSUKA AMERICA PHARMACEUTICAL, INC.
(100.0%)
2440 Research Boulevard
Rockville, MD 20850, US**

72 Inventor/es:

**SKOLNICK, PHIL;
BASILE, ANTHONY;
CHEN, ZHENGMING y
EPSTEIN, JOSEPH W.**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 691 050 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

1-Naftil-3-azabicyclo[3.1.0]hexanos novedosos: preparación y uso para el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos

Sector técnico

La presente invención se refiere a 1-(naft-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexanos novedosos.

Antecedentes de la invención

Se ha informado que el 1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano inhibe la recaptación de norepinefrina, serotonina y dopamina: tres aminas biogénicas que han sido involucradas en una amplia diversidad de trastornos neuropsiquiátricos que varían de ansiedad y depresión a trastornos de la alimentación y drogodependencia. Un uso potencial del 1-(3,4-diclorofenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano es como antidepresivo. La capacidad de este compuesto para inhibir la recaptación de tres aminas biogénicas estrechamente asociadas con depresión sugiere un uso posible del compuesto como un "antidepresivo de amplio espectro". En este contexto, los compuestos que tienen dicha actividad pueden producir un inicio más rápido y/o una eficacia superior de la actividad antidepresiva que los antidepresivos disponibles actualmente, incluidos agentes que inhiben la recaptación individual o doble de serotonina y/o norepinefrina [Skolnick, P. et al., Eur. J. Pharmacol. 461: 99 (2003); Skolnick, P. et al., Life Sci. 73: 3175-3179, (2003)].

El documento US 4.435.419 divulga compuestos con un núcleo de 1-fenil-3-azabicyclo[3.1.0] que se utilizan contra la depresión o el estrés. El documento WO2005/080382 divulga compuestos con un núcleo de 1-piridilo, benzotiazolilo o indazolil-3-azabicyclo[3.1.0] que se utilizan contra enfermedades del SNC.

En vista de la limitada disponibilidad y del limitado entendimiento que se tiene de los "antidepresivos de amplio espectro" actualmente conocidos, existe aún la necesidad imperiosa en la técnica de identificar fármacos adicionales que tengan un potencial inhibidor de la recaptación múltiple para inhibir la recaptación de múltiples aminas biogénicas asociadas a trastornos del sistema nervioso central (SNC), incluidos trastornos neuropsiquiátricos, tales como depresión y ansiedad.

Sumario de formas de realización ejemplares de la invención

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar compuestos novedosos que presenten actividad para inhibir la recaptación de múltiples aminas biogénicas asociadas a trastornos del SNC, y proporcionar composiciones relacionadas. La presente invención es tal como se define en las reivindicaciones.

En el presente documento se divulgan 1-aril-3-azabicyclo[3.1.0]hexanos como agentes terapéuticos.

También se divulgan en el presente documento procedimientos de síntesis y composiciones útiles para producir 1-aril-3-azabicyclo[3.1.0]hexanos y compuestos relacionados.

También se divulgan en el presente documento composiciones de 1-aril-3-azabicyclo[3.1.0]hexano y procedimientos útiles para tratar o gestionar trastornos del SNC mediante la modulación del transporte de una o más aminas biogénicas, por ejemplo para inhibir o bloquear simultáneamente la recaptación de norepinefrina y/o serotonina y/o dopamina.

También se divulgan en el presente documento 1-aril-3-azabicyclo[3.1.0]hexanos que poseen actividades inesperadas de modulación del transporte de aminas biogénicas.

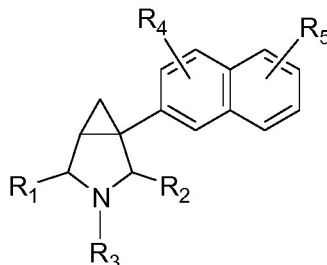
También se divulgan en el presente documento 1-aril-3-azabicyclo[3.1.0]hexanos que tienen por lo menos dos sustituyentes en el anillo de arilo.

También se divulgan en el presente documento 1-aril-3-azabicyclo[3.1.0]hexanos que están sustituidos con un grupo naftilo en el nitrógeno en la posición "3".

En consecuencia, la invención proporciona compuestos de la fórmula II siguiente:

En una forma de realización, la invención proporciona compuestos de la fórmula II siguiente:

Fórmula II



5 y enantiómeros y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₃₋₁₀ y alquinilo C₃₋₁₀ no sustituidos y alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₃₋₁₀ y alquinilo C₃₋₁₀ sustituidos, en los que el sustituyente es uno o más de entre hidroxilo, ciano, halógeno, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con arilo, ariloxi, ariloxi sustituido con uno o más halógenos, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ independientemente sustituido con uno o más de ciano y halógeno, alcoxi C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

R₃ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcocarbonilo C₁₋₆, alcanóilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalcanóilo C₄₋₉, arilo, heteroarilo, compuesto heterocíclico saturado, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, y alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₁₀ y alquinilo C₂₋₁₀ sustituidos, en los que el sustituyente es uno o más de entre ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alcocarbonilo C₁₋₆, alquilocarboniloxi C₂₋₆, alcanóilo C₁₋₆, alcanoiloxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquiloxi C₃₋₈, cicloalcanóilo C₄₋₉, arilo, ariloxi, heteroarilo y compuesto heterocíclico saturado;

R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno o 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, halo-alquilo C₁₋₃, ciano, hidroxilo, cicloalquilo C₃₋₅, alcoxi C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, carboxi-alquilo C₁₋₃, alcanóilo C₁₋₃, halo-alcoxi C₁₋₃, nitro, amino, alquil (C₁₋₃)-amino y dialquil (C₁₋₃)-amino ; y

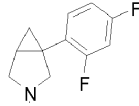
con la condición de que dicho compuesto no sea 3-metil-1-(naftalen-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano.

En determinadas formas de realización, R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno o 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre metilo, etilo, flúor, cloro, trifluorometilo, ciano, nitro, metoxi, etoxi y trifluorometoxi, con la condición de que dicho compuesto no sea 3-metil-1-(naftalen-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano. En formas de realización adicionales, R₁ y R₂ son hidrógeno, R₃ es hidrógeno, metilo, etilo o isopropilo y R₄ y R₅ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, metilo, cloro, flúor, propilo, metoxi y etoxi, con la condición de que dicho compuesto no sea 3-metil-1-(naftalen-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano.

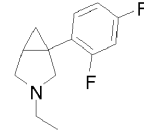
Dentro de formas de realización ejemplares, la invención proporciona un ensamblaje de 1-aril-3-azabicyclo[3.1.0]hexanos novedosos que tienen múltiples sustituciones en el anillo de arilo. Los 1-aril-3-azabicyclo[3.1.0]hexanos sustituidos en el arilo de forma múltiple novedosos de la invención incluyen los compuestos ejemplares siguientes, que se han producido y caracterizado como formas de realización ilustrativas de la invención (tabla 1).

Tabla 1

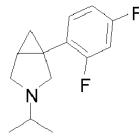
1-Aril-3-azabicyclo[3.1.0]hexanos que tienen múltiples sustituciones en el anillo de arilo ejemplares y divulgados



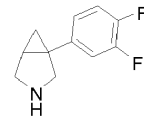
1-(2,4-difluorofenil)-3-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



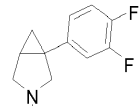
3-etil-1-(2,4-difluorofenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



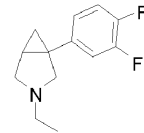
1-(2,4-difluorofenil)-3-isopropil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



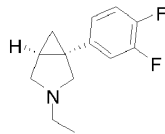
1-(3,4-difluorofenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



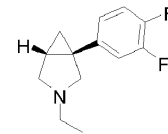
1-(3,4-difluorofenil)-3-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



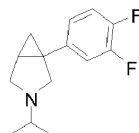
1-(3,4-difluorofenil)-3-etil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



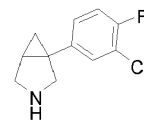
(1*R*,5*S*)-3-etil-1-(3,4-difluorofenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



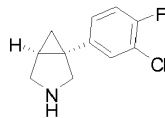
(1*S*,5*R*)-3-etil-1-(3,4-difluorofenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



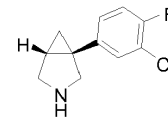
1-(3,4-difluorofenil)-3-isopropil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



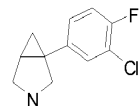
1-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



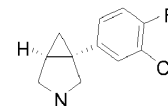
(1*R*,5*S*)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



(1*S*,5*R*)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano

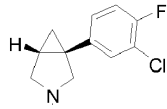


1-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano

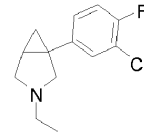


(1*R*,5*S*)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano

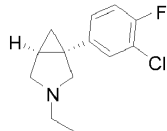
Tabla 1 (continuación)



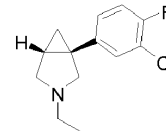
(1*S*,5*R*)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



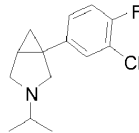
1-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-etil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



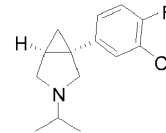
(1*R*,5*S*)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-etil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



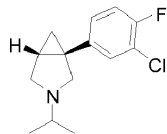
(1*S*,5*R*)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-etil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



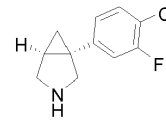
1-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-isopropil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



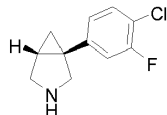
(1*R*,5*S*)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-3 isopropil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



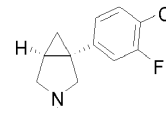
(1*S*,5*R*)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-3-isopropil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



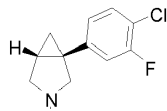
(1 *R*,5*S*)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



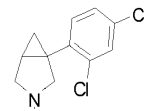
(1*S*,5*R*)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



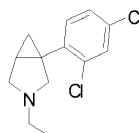
(1 *R*,5*S*)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



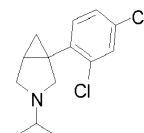
(1*S*,5*R*)-1-(4-cloro-3-fluorofenil)-3-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



1-(2,4-diclorofenil)-3-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano

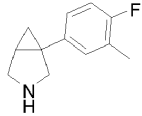


1-(2,4-diclorofenil)-3-etil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano

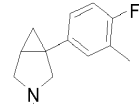


1-(2,4-diclorofenil)-3-isopropil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano

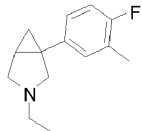
Tabla 1 (continuación)



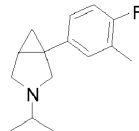
1-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



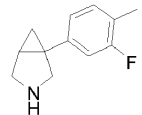
1-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



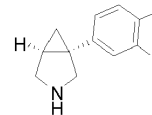
3-etil-1-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



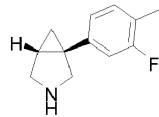
1-(4-fluoro-3-metilfenil)-3-isopropil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



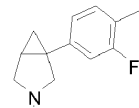
1-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



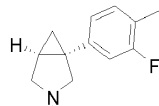
(1R,5S)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



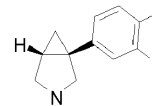
(1S,5R)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



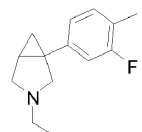
1-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



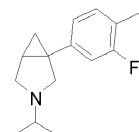
(1R,5S)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



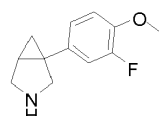
(1S,5R)-1-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



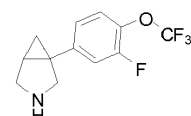
1-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-etil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



1-(3-fluoro-4-metilfenil)-3-isopropil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano

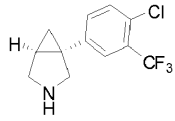


1-(3-fluoro-4-metoxifenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano

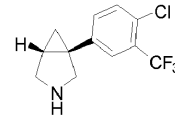


1-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano

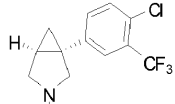
Tabla 1 (continuación)



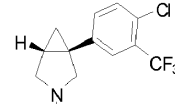
(1*R*,5*S*)-1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



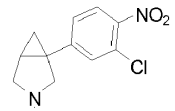
(1*S*,5*R*)-1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



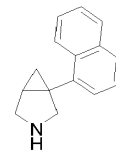
(1*R*,5*S*)-1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



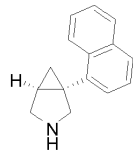
(1*S*,5*R*)-1-(4-cloro-3-(trifluorometil)fenil)-3-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



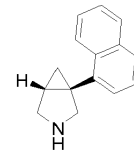
1-(3-cloro-4-nitrofenil)-3-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



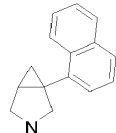
1-(naftalen-1-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



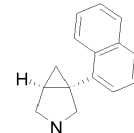
(1*R*,5*S*)-1-(naftalen-1-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



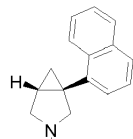
(1*S*,5*R*)-1-(naftalen-1-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



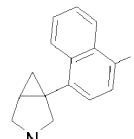
3-metil-1-(naftalen-1-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



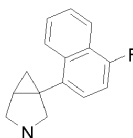
(1*R*,5*S*)-3-metil-1-(naftalen-1-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



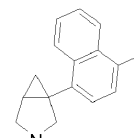
(1*S*,5*R*)-3-metil-1-(naftalen-1-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



1-(1-fluoronaftalen-4-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano

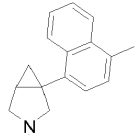


1-(1-fluoronaftalen-4-il)-3-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano

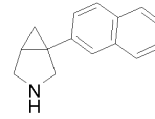


1-(1-metilnaftalen-4-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano

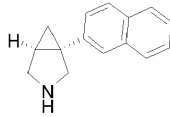
Tabla 1 (continuación)



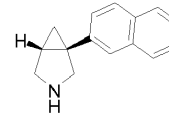
3-metil-1-(1-metilnaftalen-4-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



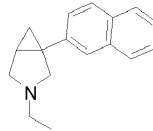
1-(naftalen-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



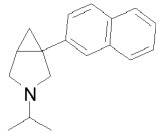
(1*R*,5*S*)-1-(naftalen-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



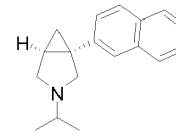
(1*S*,5*R*)-1-(naftalen-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



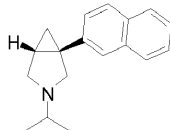
3-etil-1-(naftalen-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



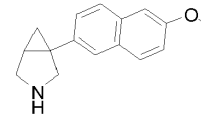
3-isopropil-1-(naftalen-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



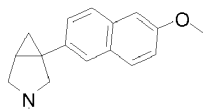
(1*R*,5*S*)-3-isopropil-1-(naftalen-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



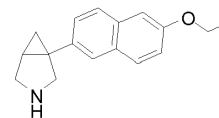
(1*S*,5*R*)-3-isopropil-1-(naftalen-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



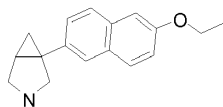
1-(2-metoxinaftalen-6-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



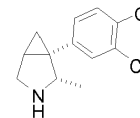
1-(2-metoxinaftalen-6-il)-3-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



1-(2-etoxinaftalen-6-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano

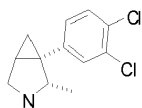


1-(2-etoxinaftalen-6-il)-3-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano

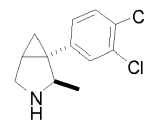


Cis-1-(3,4-diclorofenil)-2-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano

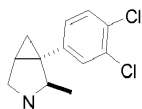
Tabla 1 (continuación)



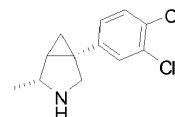
Cis-1-(3,4-diclorofenil)-2,3-dimetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



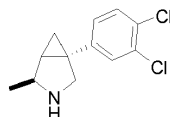
Trans-1-(3,4-diclorofenil)-2-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



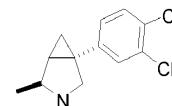
Trans-1-(3,4-diclorofenil)-2,3-dimetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



Cis-1-(3,4-diclorofenil)-4-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



Trans-1-(3,4-diclorofenil)-4-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano



Trans-1-(3,4-diclorofenil)-3,4-dimetil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano

Se entenderá que los compuestos sustituidos en el arilo de múltiples formas ejemplares y divulgados identificados en la tabla 1 son ilustrativos y que las modificaciones objeto que comprenden múltiples sustituciones en el arilo pueden variarse para que comprendan otros sustituyentes, pueden incluir otros sustituyentes adicionales (por ejemplo, tres o más sustituciones en el anillo de arilo), combinadas con otras, o combinadas adicionalmente con una o más sustituciones en el anillo de azabicyclo[3.1.0]hexano, para producir otros compuestos adicionales dentro de la presente divulgación para el tratamiento de trastornos del SNC (incluidos una serie de trastornos neuropsiquiátricos, tales como depresión y ansiedad). Los compuestos objeto pueden representarse como sales clorhidrato, mientras que se entenderá que los compuestos tal como se describen en el presente documento incluyen formas de base libre, y todas las sales, los polimorfos, los solvatos y los hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Dentro de aspectos relacionados de la invención, se proporcionan formas enantioméricas de los compuestos novedosos descritos en el presente documento que tienen estructura simétrica quiral, que proporcionan otros fármacos experimentales adicionales para el tratamiento de trastornos del SNC. En determinadas realizaciones, la invención proporciona enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas de los compuestos divulgados, incluidas formas racémicas y resueltas y mezclas de los mismos. Los enantiómeros individuales pueden separarse según procedimientos que son bien conocidos por los expertos en la técnica. En determinadas formas de realización, los enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas de los compuestos divulgados están sustancialmente exentos de los enantiómeros, diastereómeros y estereoisómeros correspondientes. En otras formas de realización, los enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisoméricas de los compuestos divulgados contienen no más de aproximadamente el 10 %, aproximadamente el 5 %, aproximadamente el 2 % o aproximadamente el 1 % de los enantiómeros, diastereómeros y estereoisómeros correspondientes. Cuando los compuestos descritos en el presente documento contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica se pretende que incluyan ambos isómeros geométricos E y Z, a menos que se indique lo contrario. Se pretende que también estén abarcados todos los tautómeros por la presente invención.

Como se ha indicado anteriormente, los compuestos de la presente invención pueden prepararse como sales de adición de ácidos formadas a partir de un ácido y el grupo de nitrógeno básico de 1-aril-3-azabicyclo[3.1.0]hexanos y como sales de bases. Como se ha indicado anteriormente, los procedimientos divulgados en el presente documento pueden usarse para preparar compuestos como sales de adición de ácidos formadas a partir de un ácido y el grupo de nitrógeno básico de 1-aril-3-azabicyclo[3.1.0]hexanos y como sales de bases. Las sales de adición de ácidos adecuadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas e incluyen, por ejemplo, sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, hidrogenosulfato, nitrato, fosfato e hidrogenofosfato. Otros ejemplos de sales de adición farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales farmacéuticamente aceptables adicionales incluyen, pero sin limitación, sales metálicas tales como sal de sodio, sal de potasio, sal de cesio y similares; de metales alcalinotérreos tales como sal de calcio, sal de magnesio y similares; sales de amina orgánica tales como sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de etanolamina, sal de trietanolamina, sal de diciohexilamina, sal de N,N'-dibenciletilendiamina y similares; sales de ácidos orgánicos tales como acetato, citrato, lactato, succinato, tartrato, maleato, fumarato, mandelato, acetato, dicloroacetato, trifluoroacetato, oxalato, formiato y similares; sulfonatos tales como metanosulfonato, bencenosulfonato, p-

toluenosulfonato y similares; y sales de aminoácidos tales como arginato, asparginato, glutamato, tartrato, gluconato y similares. Las sales de bases adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas e incluyen, por ejemplo, sales de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, cinc y dietanolamina.

5 En otros aspectos detallados, la presente divulgación proporciona profármacos de los compuestos divulgados. Se considera que los profármacos son vehículos unidos covalentemente que liberan el fármaco parental activo in vivo. Los ejemplos de profármacos incluyen ésteres o amidas de un compuesto de la presente divulgación con hidroxialquilo o aminoalquilo como sustituyente. Estos pueden prepararse haciendo reaccionar dichos compuestos con anhídridos tales como anhídrido succínico.

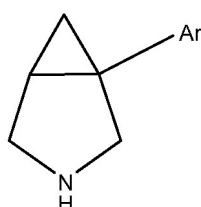
10 Se entenderá también que la divulgación abarca productos metabólicos in vivo de los compuestos divulgados. Dichos productos pueden ser resultado, por ejemplo, de la oxidación, la reducción, la hidrólisis, la amidación, la esterificación y similares del compuesto administrado, principalmente debidas a procesos enzimáticos. En consecuencia, la invención incluye compuestos producidos mediante un proceso que comprende poner en contacto un compuesto de la invención con un mamífero durante un periodo de tiempo suficiente para producir un producto metabólico del mismo. Dichos productos se identifican normalmente preparando un compuesto radiomarcado de la invención, administrándolo por vía parenteral en una dosis detectable a un animal tal como una rata, un ratón, un cobaya, un mono o un ser humano, dejándolo el tiempo suficiente para que se produzca un proceso metabólico y aislando sus productos de conversión de la orina, la sangre u otras muestras biológicas.

20 Se entenderá que la invención divulgada en el presente documento abarca los compuestos divulgados marcados isotópicamente que tienen uno o más átomos reemplazados por un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos divulgados incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente.

30 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse utilizando procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, y en otras formas de realización empleando esquemas de síntesis novedosos proporcionados por el presente documento, que, junto con los compuestos intermedios ejemplificados, también entran dentro del ámbito de la invención. En consecuencia, la presente divulgación también proporciona composiciones y procedimientos novedosos para producir los compuestos de la presente invención, así como otros 1-aril-3-azabicyclo[3.1.0]hexanos.

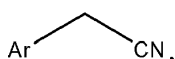
También se divulgan en el presente documento procedimientos para preparar un 1-aril-3-azabicyclo[3.1.0]hexano de la fórmula IV siguiente,

Fórmula IV

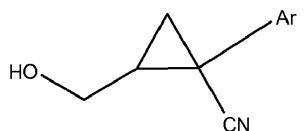


35 en la que Ar es un grupo naftilo no sustituido o un grupo naftilo que tiene 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C_{1-3} , alqueno C_{2-4} , alquino C_{2-4} , halo-alquilo C_{1-3} , ciano, hidroxilo, cicloalquilo C_{3-5} , alcoxi C_{1-3} , alcoxi C_{1-3} -alquilo C_{1-3} , carboxi-alquilo C_{1-3} , alcanoílo C_{1-3} , halo-alcoxi C_{1-3} , nitro, amino, alquil (C_{1-3})-amino y dialquil (C_{1-3})-amino, y enantiómeros y diastereómeros del mismo, que comprende las etapas de:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (i) siguiente,



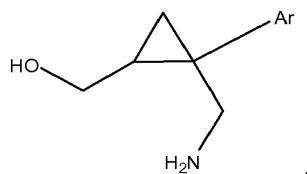
45 en la que Ar se define como anteriormente, con epiclorhidrina o un enantiómero de la misma, para producir un compuesto de la fórmula (ii) siguiente,



50

o un enantiómero o diastereómero del mismo;

(b) reducir el compuesto de fórmula (ii) para producir un compuesto de la fórmula (iii) siguiente,

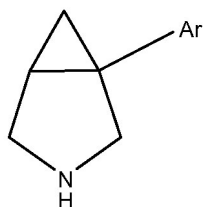


o un enantiómero o diastereómero del mismo;

10 (c) causar la ciclación del compuesto de fórmula (iii) para producir el 1-aryl-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, o un enantiómero o diastereómero del mismo.

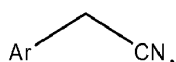
También se divulgan en el presente documento procedimientos para preparar un 1-aryl-3-azabicyclo[3.1.0]hexano de la fórmula IV siguiente,

Fórmula IV



20 en la que Ar es un grupo naftilo no sustituido o un grupo naftilo que tiene 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₃, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, halo-alquilo C₁₋₃, ciano, hidroxilo, cicloalquilo C₃₋₅, alcoxi C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, carboxi-alquilo C₁₋₃, alcanóilo C₁₋₃, halo-alcoxi C₁₋₃, nitro, amino, alquil (C₁₋₃)-amino y dialquil (C₁₋₃)-amino, y enantiómeros y diastereómeros del mismo, que comprende las etapas de:

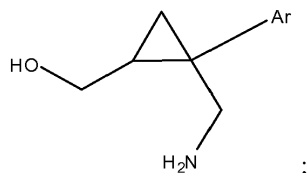
(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (i) siguiente,



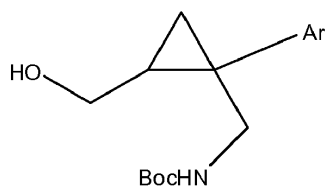
en la que Ar se define como anteriormente, con epoclorhidrina para producir un compuesto de la fórmula (ii) siguiente,



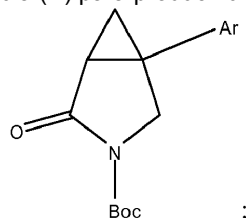
(b) reducir el compuesto de fórmula (ii) para producir un compuesto de la fórmula (iii) siguiente,



(c) hacer reaccionar el compuesto de fórmula (iii) con (Boc)₂O para producir un compuesto de la fórmula (iv) siguiente,

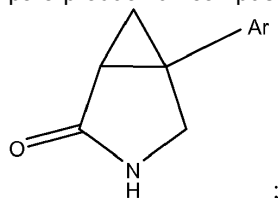


(d) causar la ciclación del compuesto de fórmula (iv) para producir un compuesto de la fórmula (v) siguiente,



5

(e) desproteger el compuesto de fórmula (v) para producir un compuesto de la fórmula (vi) siguiente,



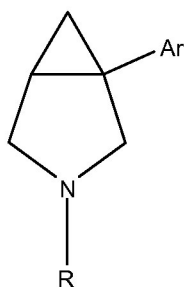
y

10

(f) reducir el compuesto de fórmula (vi) para producir el 1-aryl-3-azabicyclo[3.1.0]hexano.

También se divulgan en el presente documento procedimientos para preparar un 1-aryl-3-azabicyclo[3.1.0]hexano de la fórmula V siguiente,

Fórmula V

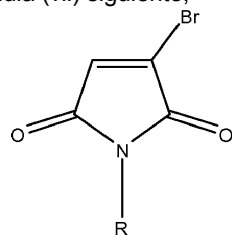


15

en la que Ar es un grupo naftilo no sustituido o un grupo naftilo que tiene 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₃, alqueno C₂₋₄, alquino C₂₋₄, halo-alquilo C₁₋₃, ciano, hidroxilo, cicloalquilo C₃₋₅, alcoxi C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, carboxi-alquilo C₁₋₃, alcanoílo C₁₋₃, halo-alcoxi C₁₋₃, nitro, amino, alquil (C₁₋₃)-amino y dialquil (C₁₋₃)-amino, y R es hidrógeno, metilo, etilo, isopropilo o un grupo protector de nitrógeno, y enantiómeros y diastereómeros del mismo, que comprende las etapas de:

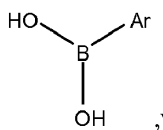
20

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (vii) siguiente,

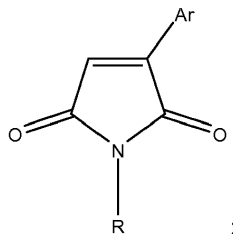


25

en la que R es tal como se ha definido anteriormente, con

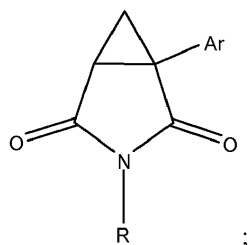


en la que Ar es tal como se ha definido anteriormente, para producir un compuesto de la fórmula (viii) siguiente,



5

(b) causar la ciclopropanación del compuesto de fórmula (viii) para producir un compuesto de la fórmula (ix) siguiente,



10

y

(c) reducir el compuesto de fórmula (ix) para producir el 1-aryl-3-azabicyclo[3.1.0]hexano.

15 Al poner en práctica los procedimientos de la presente invención para producir 1-aryl-3-azabicyclo[3.1.0]hexanos, pueden utilizarse diversos reactivos para las diferentes etapas de reacción. En general, los reactivos adecuados para las distintas etapas de reacción puede seleccionarlos un experto en la técnica en base a la presente divulgación.

20 Los agentes reductores adecuados y las metodologías incluyen, por ejemplo, hidruro de aluminio y litio (LAH), hidruro de aluminio y sodio (SAH), NaBH_4 con ZnCl_2 e hidrogenación catalítica.

25 Los grupos protectores de nitrógeno adecuados incluyen, por ejemplo, grupos bencilo, alilo, terc-butilo y 3,4-dimetoxi-bencilo. En general, los grupos protectores de nitrógeno son bien conocidos por los expertos en la técnica; véanse, por ejemplo, "Nitrogen Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Nueva York, N.Y., 1981, capítulo 7; "Nitrogen Protecting Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Nueva York, N.Y., 1973, capítulo 2; T. W. Green y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", 3ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York, N.Y., 1999.

30 Cuando el grupo protector de nitrógeno ya no se necesita, puede eliminarse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, pueden eliminarse grupos bencilo o 3,4-dimetoxi-bencilo mediante hidrogenación catalítica. En general, los procedimientos para eliminar grupos protectores de nitrógeno son bien conocidos por los expertos en la técnica; véanse, por ejemplo, "Nitrogen Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Nueva York, N.Y., 1981, capítulo 7; "Nitrogen Protecting Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Nueva York, N.Y., 1973, capítulo 2; T. W. Green y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", 3ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York, N.Y., 1999.

35 Los reactivos adecuados para causar la ciclación incluyen, por ejemplo, SOCl_2 , POCl_3 , cloruro de oxalilo, tribromuro de fósforo, dibromuro de trifenilfósforo y bromuro de oxalilo.

40 Los procedimientos de síntesis ejemplares, los materiales de partida y los intermedios útiles en diversos aspectos de la invención para producir compuestos novedosos de la presente invención se describen en los ejemplos.

45 A fin de describir la invención, incluidos todos los compuestos y procedimientos de síntesis divulgados en el presente documento, se proporcionan los términos y las definiciones siguientes a modo de ejemplo.

El término "halógeno", tal como se usa en el presente documento, se refiere a bromo, cloro, flúor o yodo. En una

forma de realización, el halógeno es cloro. En otra forma de realización, el halógeno es bromo.

El término "hidroxi", tal como se usa en el presente documento, se refiere a -OH u -O⁻.

5 El término "alquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a grupos alifáticos de cadena lineal o ramificada que contienen 1-20 átomos de carbono, preferentemente 1-7 átomos de carbono y de la forma más preferida 1-4 átomos de carbono. Esta definición se aplica también a la porción alquilo de grupos alcoxi, alcanilo y aralquilo. En una forma de realización, el alquilo es un grupo metilo.

10 El término "alcoxi" incluye grupos alquilo, alqueno y alquino sustituidos o no sustituidos unidos covalentemente a un átomo de oxígeno. En una forma de realización, el grupo alcoxi contiene de 1 a 4 átomos de carbono. Las formas de realización de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, grupos metoxi, etoxi, isopropiloxi, propoxi, butoxi y pentoxi. Las formas de realización de grupos alcoxi sustituidos incluyen grupos alcoxi halogenados. En otra forma de realización, los grupos alcoxi pueden estar sustituidos con grupos tales como alqueno, alquino, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquilaminocarbonilo, dialquilaminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluidos alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluidos alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, alquilsulfino, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterocíclico, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático. Los grupos alcoxi sustituidos con halógeno ejemplares incluyen, pero sin limitación, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi y triclorometoxi.

25 El término "nitro", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo -NO₂.

El término "amino", tal como se usa en el presente documento, se refiere al grupo -NRR', en el que R y R' pueden ser independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, alcoxi o heteroarilo. El término "aminoalquilo", tal como se usa en el presente documento, representa una selección más detallada en comparación con "amino" y se refiere al grupo -NRR', en el que R y R' pueden ser independientemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₄).

30 El término "trifluorometilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a -CF₃.

El término "trifluorometoxi", tal como se usa en el presente documento, se refiere a -OCF₃.

35 El término "cicloalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sistema de anillos de hidrocarburo cíclico saturado que contiene de 3 a 7 átomos de carbono que puede estar opcionalmente sustituido. Las formas de realización ejemplares incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. En determinadas formas de realización, el grupo cicloalquilo es ciclopropilo. En otra forma de realización, los grupos (cicloalquil)alquilo contienen de 3 a 7 átomos de carbono en la porción cíclica y de 1 a 4 átomos de carbono en la porción alquilo. En determinadas formas de realización, el grupo (cicloalquil)alquilo es ciclopropilmetilo. Los grupos alquilo están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo y amino.

45 Los términos "alcanoilo" y "alcanoiloxi", tal como se usan en el presente documento, se refieren, respectivamente, a grupos -C(O)-alquilo y grupos -O-C(O)-alquilo, que contienen cada uno 2-5 átomos de carbono. Formas de realización específicas de grupos alcanoilo y alcanoiloxi son acetilo y acetoxi, respectivamente.

50 El término "arilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a grupos hidrocarburo aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen de 6 a 12 átomos de carbono en la porción de anillo, por ejemplo, grupos fenilo, naftilo, bifenilo y difenilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido con, por ejemplo, uno a cuatro sustituyentes tales como alquilo, alquilo sustituido tal como se ha definido anteriormente, halógeno, trifluorometilo, trifluorometoxi, hidroxilo, alcoxi, cicloalquiloxi, alcanoilo, alcanoiloxi, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, ciano, carboxi, carboxialquilo, carbamilo, carbamoilo y ariloxi. Las formas de realización específicas de grupos arilo según la presente invención incluyen fenilo, fenilo sustituido, naftilo, bifenilo y difenilo.

55 El término "arilo", tal como se usa solo o en combinación en el presente documento, se refiere a un radical arilo derivado de un ácido carboxílico aromático, tal como ácidos benzoico o naftoico opcionalmente sustituidos.

60 El término "aralquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo unido al anillo 4-piridinilo a través de un grupo alquilo, preferentemente uno que contiene 1-4 átomos de carbono. Un grupo aralquilo preferido es el bencilo.

El término "nitrilo" o "ciano", tal como se usa en el presente documento, se refiere al grupo -CN.

65 El término "dialquilamino" se refiere a un grupo amino que tiene dos grupos alquilo unidos que pueden ser iguales o diferentes.

5 El término "alquenilo" se refiere a un grupo alquenilo lineal o ramificado de 2 a 10 átomos de carbono que tiene de 1 a 3 enlaces dobles. Las formas de realización preferidas incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletlenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 4-pentenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 1-heptenilo, 2-heptenilo, 1-octenilo, 2-octenilo, 1,3-octadienilo, 2-nonenilo, 1,3-nonadienilo, 2-decenilo, etc.

10 El término "alquinilo" se refiere a un grupo alquinilo lineal o ramificado de 2 a 10 átomos de carbono que tiene de 1 a 3 enlaces triples. Los alquinos ejemplares incluyen, pero sin limitación, etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, 4-pentinilo, 1-octinilo, 6-metil-1-heptinilo y 2-decinilo.

15 El término "hidroxialquilo", solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente, en el que uno o varios átomos de hidrógeno, preferentemente un átomo de hidrógeno, se han reemplazado por un grupo hidroxilo. Los ejemplos incluyen hidroximetilo, hidroxietilo y 2-hidroxietilo.

El término "aminoalquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere al grupo -NRR', en el que R y R' pueden ser independientemente hidrógeno o alquilo (C₁-C₄).

20 El término "alquilaminoalquilo" se refiere a un grupo alquilamino unido por medio de un grupo alquilo (es decir, un grupo que tiene la estructura general -alquil-NH-alquilo o -alquil-N(alquil)(alquilo)). Dichos grupos incluyen, pero sin limitación, mono- y di-(alquil C₁-C₈)-amino-alquilo C₁-C₈, en los que cada alquilo puede ser igual o diferente.

25 El término "dialquilaminoalquilo" se refiere a grupos alquilamino unidos a un grupo alquilo. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, N,N-dimetilaminometilo, N,N-dimetilaminoetilo, N,N-dimetilaminopropilo y similares. El término dialquilaminoalquilo también incluye grupos en los que el resto alquilo que actúa de puente está opcionalmente sustituido.

30 El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos halógeno, por ejemplo clorometilo, 2-bromoetilo, 3-yodopropilo, trifluorometilo, perfluoropropilo, 8-clorononilo y similares.

35 El término "carboxialquilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sustituyente -R'-COOH en el que R' es alquileo; y carbalcoxialquilo se refiere a -R'-COOR en el que R' y R son alquileo y alquilo, respectivamente. En determinadas formas de realización, alquilo se refiere a un radical hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada de 1-6 átomos de carbono tal como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, 2-metilpentilo, n-hexilo, etc. Alquileo es lo mismo que alquilo excepto que el grupo es divalente.

El término "alcoxialquilo" se refiere aun grupo alquileo sustituido con un grupo alcoxi. Por ejemplo, metoxietilo [CH₃OCH₂CH₂-] y etoximetilo (CH₃CH₂OCH₂-] son ambos grupos alcoxialquilo C₃.

40 El término "carboxi", tal como se usa en el presente documento, representa un grupo de la fórmula -COOH.

El término "alcanoilamino" se refiere a grupos alquilo, alquenilo o alquinilo que contienen el grupo -C(O)- seguido de -N(H)-, por ejemplo acetilamino, propanoilamino y butanoilamino y similares.

45 El término "carbonilamino" se refiere al grupo -NR-CO-CH₂-R', en el que R y R' pueden seleccionarse independientemente de entre hidrógeno o alquilo (C₁-C₄).

El término "carbomoilo," tal como se usa en la presente memoria, se refiere a -O-C(O)NH₂.

50 El término "carbamilo", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo funcional en el que un átomo de nitrógeno está unido directamente a un carbonilo, es decir, como en -NRC(=O)R' o -C(=O)NRR', en los que R y R' pueden ser hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, alcoxi, cicloalquilo, arilo, heterociclo o heteroarilo.

55 El término "heterociclo" se refiere a un grupo cíclico aromático o no aromático, insaturado, parcialmente saturado o totalmente saturado, opcionalmente sustituido, que es un monociclo de 4 a 7 miembros, o un sistema de anillos bicíclico de 7 a 11 miembros que tiene por lo menos un heteroátomo en un anillo que contiene por lo menos un átomo de carbono. Los sustituyentes de los anillos de heterociclo pueden seleccionarse a partir de los indicados anteriormente para los grupos arilo. Cada anillo del grupo heterociclo que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2 o 3 heteroátomos seleccionados de entre átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y átomos de azufre. Los heteroátomos plurales en un anillo de heterociclo dado pueden ser iguales o diferentes. El grupo heterociclo puede unirse al anillo de 4-piridinilo en cualquier heteroátomo o átomo de carbono. En una realización, dos grupos R forman un anillo condensado con los carbonos en posición 2 y 3 del anillo de piridinilo, por lo que se forma un resto 7-quinolin-4-ilo.

65 Tal como se usa en el presente documento, el término "estereoisómeros" es un término general para todos los

isómeros de moléculas individuales que difieren solo en la orientación de sus átomos en el espacio. Incluye enantiómeros e isómeros de compuestos con más de un centro quiral que no son imágenes especulares uno de otro (diastereómeros).

5 La expresión "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al que están unidos cuatro grupos diferentes.

El término "enantiómero" o "enantiomérico" se refiere a una molécula que no puede superponerse a su imagen especular y, por lo tanto, es ópticamente activa, en la que el enantiómero rota el plano de la luz polarizada en una dirección y su imagen especular rota el plano de la luz polarizada en la dirección opuesta.

10 El término "racémico" se refiere a una mezcla de partes iguales de enantiómeros y que es ópticamente inactiva.

El término "resolución" se refiere a la separación o la concentración o al agotamiento de una de las dos formas enantioméricas de una molécula.

15 En aspectos adicionales, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas y procedimientos para el tratamiento de trastornos del SNC, incluidos, pero sin limitación, afecciones neuropsiquiátricas, tales como depresión y ansiedad. Las formas adecuadas de los compuestos de la divulgación para su uso en composiciones biológicamente activas y procedimientos de la divulgación incluyen los compuestos ejemplificados en el presente documento, así como sus sales, polimorfos, solvatos, hidratos y profármacos farmacéuticamente aceptables.

20 Dentro de aspectos relacionados, la presente divulgación proporciona procedimientos para el tratamiento de trastornos del SNC receptivos a la inhibición de transportadores de aminas biogénicas, en particular, uno o más, o cualquier combinación de, los transportadores de norepinefrina, serotonina y dopamina, en sujetos mamíferos. En aspectos más detallados, la presente divulgación proporciona procedimientos para usar los compuestos novedosos divulgados en el presente documento para el tratamiento de trastornos del SNC, incluidos una serie de trastornos neuropsiquiátricos, tales como depresión y ansiedad. En diversos aspectos, las composiciones y los procedimientos se formulan y se administran eficazmente como antidepresivos o como ansiolíticos.

25 Según la invención, los compuestos divulgados en el presente documento, opcionalmente formulados con ingredientes activos adicionales en una composición farmacéuticamente aceptable, se administran a un sujeto mamífero, por ejemplo un paciente humano, para tratar o prevenir uno o más síntomas de un trastorno del SNC que se alivian mediante la inhibición de la recaptación de dopamina y/o la recaptación de norepinefrina y/o la recaptación de serotonina. En determinadas formas de realización, "tratamiento" o "tratar" se refiere a la mejora de uno o más síntomas de un trastorno del SNC, aliviándose el síntoma o los síntomas mediante la inhibición de la recaptación de dopamina y/o norepinefrina y/o serotonina. En otras formas de realización, "tratamiento" o "tratar" se refiere a una mejora de por lo menos un parámetro físico medible asociado con un trastorno del SNC. En otra forma de realización más, "tratamiento" o "tratar" se refiere a la inhibición o la reducción de la progresión o la gravedad de un trastorno del SNC (o uno o más síntomas del mismo) que se alivia mediante la inhibición de la recaptación de dopamina y/o norepinefrina y/o serotonina, por ejemplo, constatada sobre la base de parámetros físicos, fisiológicos y/o psicológicos. En determinadas formas de realización, "tratamiento" o "tratar" se refiere al retardo en la aparición de un trastorno del SNC (o uno o más síntomas del mismo) que se alivia mediante la inhibición de la recaptación de dopamina y/o norepinefrina y/o serotonina.

30 En determinadas formas de realización, se administra un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto mamífero, por ejemplo un paciente humano, como un tratamiento preventivo o profiláctico contra un trastorno del SNC (o uno o más síntomas del mismo) que se alivia mediante la inhibición de la recaptación de dopamina y/o norepinefrina y/o serotonina. Tal como se usa en el presente documento, "prevención", "prevenir" y profilaxis se refiere a una reducción en el riesgo o la probabilidad de que el sujeto adquiera un trastorno del SNC o uno o más síntomas del mismo; riesgo o probabilidad que se reduce en el sujeto mediante la inhibición de la recaptación de dopamina y/o norepinefrina y/o serotonina. Como alternativa, la prevención y la profilaxis pueden correlacionarse con un riesgo reducido de recurrencia del trastorno del SNC síntomas del mismo en el sujeto una vez el sujeto se ha curado, restaurado a un estado normal, o puesto en remisión a partir del trastorno del SNC objeto. En formas de realización relacionadas, un compuesto o composición farmacéutica de la invención se administra como una medida preventiva al sujeto. Los sujetos ejemplares susceptibles de tratamiento profiláctico en este contexto pueden tener una predisposición genética a padecer un trastorno del SNC susceptible de tratamiento mediante la inhibición de la recaptación de dopamina y/o serotonina y/o norepinefrina, tal como un historial familiar de un desequilibrio bioquímico en el cerebro, o una predisposición no genética a padecer un trastorno que se alivia mediante la inhibición de la recaptación de dopamina y/o norepinefrina y/o serotonina.

35 Un compuesto de la presente divulgación y sales farmacéuticamente aceptables del mismo son útiles para el tratamiento o la prevención de trastornos endógenos que se alivian mediante la inhibición de la recaptación de dopamina y/o norepinefrina y/o serotonina. Dichos trastornos incluyen, pero sin limitación, trastorno de déficit de atención, depresión, ansiedad, obesidad, enfermedad de Parkinson, trastornos de tic y trastornos de adicción.

65

- Los trastornos que se alivian mediante la inhibición de la recaptación de dopamina y/o norepinefrina y/o serotonina no están limitados a los trastornos específicos descritos en el presente documento, y las composiciones y los procedimientos de la divulgación se entenderán o se determinarán fácilmente para proporcionar agentes de tratamiento eficaces para tratar y/o prevenir una amplia serie de trastornos del SNC adicionales y síntomas asociados. Por ejemplo, los compuestos de la divulgación proporcionarán compuestos experimentales prometedores para el tratamiento y/o la prevención de trastornos de hiperactividad con déficit de atención y síntomas relacionados, así como formas y síntomas de alcoholismo, drogodependencia, comportamientos obsesivos compulsivos, trastornos del aprendizaje, problemas de lectura, ludopatía, síntomas maniacos, fobias, ataques de pánico, comportamiento de oposición desafiante, trastorno de la conducta, problemas académicos en la escuela, tabaquismo, comportamientos sexuales anómalos, comportamientos esquizoides, somatización, depresión, trastornos del sueño, ansiedad general, tartamudeo y trastornos de tic (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos N° 6.132.724). Estos y otros síntomas, independientemente del trastorno del SNC subyacente, son cada uno dianas terapéuticas prospectivas para las composiciones novedosas y los procedimientos de la divulgación que median beneficios terapéuticos mediante la inhibición de la recaptación de dopamina y/o norepinefrina y/o serotonina. Los trastornos del SNC contemplados para el tratamiento utilizando las composiciones y los procedimientos de la divulgación se describen, por ejemplo, en Quick Reference to the Diagnostic Criteria From DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Cuarta edición), The American Psychiatric Association, Washington, D.C., 1994. Estos trastornos diana para el tratamiento y/o la prevención según la presente divulgación incluyen, pero sin limitación, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, predominantemente del tipo de falta de atención; trastorno por déficit de atención/hiperactividad, predominantemente del tipo hiperactivo-impulsivo; trastorno por déficit de atención/hiperactividad, de tipo combinado; trastorno por déficit de atención/hiperactividad no especificado de otra forma (NOS); trastorno de la conducta; trastorno de oposición desafiante; y trastorno de comportamiento perturbador no especificado de otra forma (NOS).
- Los trastornos depresivos susceptibles de tratamiento y/o prevención según la invención incluyen, pero sin limitación, trastorno depresivo grave, recurrente; trastorno distímico; trastorno depresivo no especificado de otra forma (NOS); y trastorno depresivo grave, episodio único.
- Los trastornos de adicción susceptibles de tratamiento y/o prevención utilizando los procedimientos y las composiciones de la invención incluyen, pero sin limitación, trastornos de la alimentación, trastornos del control de los impulsos, trastornos relacionados con el alcohol, trastornos relacionados con la nicotina, trastornos relacionados con las anfetaminas, trastornos relacionados con el cannabis, trastornos relacionados con la cocaína, trastornos relacionados con el uso de alucinógenos, trastornos relacionados con inhalantes y trastornos relacionados con opioides, todos los cuales se subclasifican adicionalmente tal como se enumera a continuación.
- Los trastornos de la alimentación incluyen, pero sin limitación, bulimia nerviosa, de tipo no purgativa; bulimia nerviosa, de tipo purgativa; y trastorno de la alimentación no especificado de otra forma (NOS).
- Los trastornos del control de los impulsos incluyen, pero sin limitación, trastorno explosivo intermitente, cleptomanía, piromanía, ludopatía, tricotilomanía y trastorno del control de los impulsos no especificado de otra forma (NOS).
- Los trastornos relacionados con el alcohol incluyen, pero sin limitación, trastorno psicótico inducido por el alcohol, con delirios; alcoholismo; intoxicación por alcohol; síndrome de abstinencia alcohólica; delirio por intoxicación por alcohol; delirio por síndrome de abstinencia alcohólica; demencia persistente inducida por alcohol; trastorno amnésico persistente inducido por alcohol; dependencia del alcohol; trastorno psicótico inducido por alcohol, con alucinaciones; trastorno del humor inducido por alcohol; trastorno de ansiedad inducido por alcohol; disfunción sexual inducida por alcohol; trastorno del sueño inducido por alcohol, trastorno relacionado con el alcohol no especificado de otra forma (NOS); intoxicación por alcohol y síndrome de abstinencia alcohólica.
- Los trastornos relacionados con la nicotina, pero sin limitación, incluyen dependencia de la nicotina, síndrome de abstinencia de la nicotina y trastorno relacionado con la nicotina no especificado de otra forma (NOS).
- Los trastornos relacionados con las anfetaminas incluyen, pero sin limitación, dependencia de anfetaminas, consumo de anfetaminas, intoxicación por anfetaminas, síndrome de abstinencia de anfetaminas, delirio por intoxicación de anfetaminas, trastorno psicótico inducido por anfetaminas con delirios, trastornos psicóticos inducidos por anfetaminas con alucinaciones, trastorno del humor inducido por anfetaminas, trastorno de ansiedad inducido por anfetaminas, disfunción sexual inducida por anfetaminas, trastorno del sueño inducido por anfetaminas, trastorno relacionado con anfetaminas no especificado de otra forma (NOS), intoxicación por anfetaminas y síndrome de abstinencia de anfetaminas.
- Los trastornos relacionados con el cannabis incluyen, pero sin limitación, dependencia del cannabis; consumo de cannabis, intoxicación por cannabis; delirio por intoxicación de cannabis; trastorno psicótico inducido por cannabis, con delirios, trastorno psicótico inducido por cannabis con alucinaciones; trastorno de ansiedad inducido por cannabis; trastorno relacionado con el cannabis no especificado de otra forma (NOS) e intoxicación por cannabis.
- Los trastornos relacionados con la cocaína incluyen, pero sin limitación, dependencia de la cocaína, consumo de

cocaína, intoxicación por cocaína, síndrome de abstinencia de cocaína, delirio por intoxicación de cocaína, trastorno psicótico inducido por cocaína con delirios, trastornos psicóticos inducidos por cocaína con alucinaciones, trastorno del humor inducido por cocaína, trastorno de ansiedad inducido por cocaína, disfunción sexual inducida por cocaína, trastorno del sueño inducido por cocaína, trastorno relacionado con la cocaína no especificado de otra forma (NOS), intoxicación por cocaína y síndrome de abstinencia de cocaína.

Los trastornos por el uso de alucinógenos incluyen, pero sin limitación, dependencia de alucinógenos, consumo de alucinógenos, intoxicación por alucinógenos, síndrome de abstinencia de alucinógenos, delirio por intoxicación de alucinógenos, trastorno psicótico inducido por alucinógenos con delirios, trastornos psicóticos inducidos por alucinógenos con alucinaciones, trastornos del humor inducidos por alucinógenos, trastorno de ansiedad inducido por alucinógenos, disfunción sexual inducida por alucinógenos, trastorno del sueño inducido por alucinógenos, trastorno relacionado con alucinógenos no especificado de otra forma (NOS), intoxicación por alucinógenos y trastorno de la percepción persistente producido por alucinógenos ("reviviscencias").

Los trastornos relacionados con inhalantes incluyen, pero sin limitación, dependencia de inhalantes; consumo de inhalantes; intoxicación por inhalantes; delirio por intoxicación de inhalantes; trastorno psicótico inducido por inhalantes, con delirios; trastorno psicótico inducido por inhalantes con alucinaciones; trastorno de ansiedad inducido por inhalantes; trastorno relacionado con inhalantes no especificado de otra forma (NOS) e intoxicación por inhalantes.

Los trastornos relacionados con los opioides incluyen, pero sin limitación, dependencia de opioides, consumo de opioides, intoxicación por opioides, delirio por intoxicación de opioides, trastorno psicótico inducido por opioides, con delirios; trastorno psicótico inducido por opioides con alucinaciones; trastorno de ansiedad inducido por opioides, trastorno relacionado con opioides no especificado de otra forma (NOS), intoxicación por opioides y síndrome de abstinencia de opioides.

Los trastornos de tic incluyen, pero sin limitación, el trastorno de Tourette, trastorno de tic motor o vocal crónico, trastorno de tic transitorio, trastorno de tic no especificado de otra forma (NOS), tartamudeo, trastorno autístico y trastorno de somatización.

En virtud de su actividad inhibitoria de la recaptación múltiple, los compuestos novedosos de la presente invención son útiles, por lo tanto, en una amplia serie de aplicaciones veterinarias y médicas, en particular para el tratamiento y/o la prevención de una amplia serie de trastornos del SNC y/o síntomas asociados que se alivian mediante la inhibición de la recaptación de dopamina y/o norepinefrina y/o serotonina.

Dentro de aspectos adicionales de la invención, se proporcionan formulaciones de combinación y procedimientos de administración coordinada que utilizan una cantidad eficaz de un compuesto de la invención (o un enantiómero, sal, solvato, hidrato, polimorfo o profármaco farmacéuticamente eficaz del mismo) y uno o más agentes activos adicionales que se formulan en combinación o se administran de forma coordinada con el compuesto de la invención proporcionando una formulación de combinación o procedimiento de administración coordinada que es eficaz para modular, aliviar, tratar o prevenir un trastorno del SNC diana, o uno o más síntomas del mismo, en un sujeto mamífero. Las formulaciones de combinación y los procedimientos de tratamiento coordinado ejemplares en el presente contexto se refieren a un compuesto terapéutico de la invención en combinación con uno o más agentes de tratamiento o procedimientos adicionales o complementarios para tratar el trastorno SNC diana o síntomas del mismo, por ejemplo uno o más antidepresivos o ansiolíticos y/o procedimientos terapéuticos.

En determinadas formas de realización de la invención, los compuestos divulgados en el presente documento pueden usarse en tratamiento de combinación con por lo menos un agente terapéutico o procedimiento adicional. En este contexto, los compuestos de la invención pueden administrarse concurrentemente o secuencialmente con la administración de un segundo agente terapéutico, por ejemplo un segundo agente que actúa tratando o previniendo los mismos, o diferentes, trastornos o síntomas del SNC para los que se administra el compuesto de la invención. El compuesto de la invención y el segundo agente terapéutico pueden combinarse en una composición única o administrarse en diferentes composiciones. El segundo agente terapéutico también puede ser eficaz para el tratamiento y/o la prevención de un trastorno del SNC o síntomas asociados mediante la inhibición de la recaptación de dopamina y/o norepinefrina y/o serotonina. La administración coordinada puede realizarse simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden, y puede existir un periodo de tiempo en el que solo uno o los dos (o todos) agentes terapéuticos activos, individualmente y/o colectivamente, ejercen sus actividades biológicas y sus efectos terapéuticos. Un aspecto distintivo de todos los procedimientos de tratamiento coordinado de este tipo es que el compuesto de la invención ejerce por lo menos alguna actividad terapéutica detectable para lograr el alivio o la prevención del trastorno del SNC o síntomas del mismo, tal como se describe en el presente documento, y/o provocar una respuesta clínica favorable, que puede o no puede ser conjuntamente con una respuesta clínica secundaria proporcionada por el agente terapéutico secundario. A menudo la administración coordinada de un compuesto de la invención con un agente terapéutico secundario tal como se contempla en el presente documento proporcionará una respuesta terapéutica mejorada más allá de la respuesta terapéutica provocada por uno cualquiera del compuesto de la invención y/o el agente terapéutico secundario solo, o ambos.

- 5 Como muchos de los trastornos del SNC y síntomas que pueden tratarse o prevenirse utilizando los compuestos de la presente invención son crónicos, en una forma de realización la terapia de combinación implica una alternancia entre la administración de un compuesto de la presente invención y de un segundo agente terapéutico (es decir, la alternancia de regímenes de tratamiento entre los dos fármacos, por ejemplo, a intervalos de una semana, un mes, tres meses, seis meses o un año). Alternando los regímenes de fármacos en este contexto a menudo se reducirán o incluso se eliminarán efectos secundarios adversos, tales como toxicidad, que pueden estar presentes en la administración a largo plazo de uno o los dos fármacos solos.
- 10 En determinadas formas de realización de formulaciones de combinación y procedimientos de tratamiento coordinado, el agente terapéutico secundario es un inhibidor de la recaptación de norepinefrina. Los ejemplos de inhibidores de la recaptación de norepinefrina útiles en el presente contexto incluyen compuestos tricíclicos de amina terciaria tales como amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina, (+)-trimipramina y compuesto tricíclicos de amina secundaria tales como amoxapina, atomoxetina, desipramina, maprotilina, nortriptilina y protriptilina.
- 15 En determinadas formas de realización de formulaciones de combinación y procedimientos de tratamiento coordinado de la invención, el agente terapéutico secundario es un inhibidor de la recaptación de serotonina. Los ejemplos de otros inhibidores de recaptación de serotonina útiles en el presente contexto incluyen citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, (-)-paroxetina, sertralina y venlafaxina.
- 20 En otras formas de realización de formulaciones de combinación y procedimientos de tratamiento coordinado proporcionadas en el presente documento, el agente terapéutico secundario es un agente de tratamiento anti-trastorno de déficit de atención. Los ejemplos de agentes de tratamiento anti-trastorno de déficit de atención para su uso en estas formas de realización incluyen, pero sin limitación, metilfenidato, dextroanfetamina; antidepresivos tricíclicos, tales como imipramina, desipramina y nortriptilina; y psicoestimulantes, tales como pemolina y deanol.
- 25 En otras formas de realización de formulaciones de combinación y procedimientos de tratamiento coordinado proporcionadas en el presente documento, el agente terapéutico secundario es un agente de tratamiento anti-trastorno de adicción. Los ejemplos de agentes anti-trastorno de adicción útiles incluyen, pero sin limitación, antidepresivos tricíclicos; antagonistas de glutamato, tales como ketamina HCl, dextrometorfano, tartrato de dextrotrófano y dizocilpina (MK801); enzimas degradantes, tales como anestésicos y antagonistas de aspartato; agonistas de GABA, tales como baclofeno y muscimol HBr; bloqueadores de la recaptación; bloqueadores de enzimas degradantes; agonistas de glutamato, tales como D-cicloserina, carboxifenilglicina, ácido L-glutámico y ácido cis-piperidin-2,3-dicarboxílico; agonistas de aspartato; antagonistas de GABA tales como gabazina (SR-95531), saclofeno, bicuculina, picrotoxina y (+)-apomorfina HCl; y antagonistas de la dopamina, tales como espiperona HCl, haloperidol y (-) sulpirida.
- 30 En otras formas de realización de formulaciones de combinación y procedimientos de tratamiento coordinado proporcionadas en el presente documento, el agente terapéutico secundario es un agente anti-alcohol. Los ejemplos de agentes anti-alcohol útiles incluyen, pero sin limitación, disulfiram y naltrexona.
- 35 En otras formas de realización de formulaciones de combinación y procedimientos de tratamiento coordinado proporcionadas en el presente documento, el agente terapéutico secundario es un agente anti-nicotina. Los ejemplos de agentes anti-nicotina útiles incluyen, pero sin limitación, clonidina.
- 40 En otras formas de realización de formulaciones de combinación y procedimientos de tratamiento coordinado proporcionadas en el presente documento, el agente terapéutico secundario es un agente anti-opiáceos. Los ejemplos de agentes anti-opiáceos útiles incluyen, pero sin limitación, metadona, clonidina, lofexidina, acetato de levometadilo HCl, naltrexona y buprenorfina.
- 45 En otras formas de realización de formulaciones de combinación y procedimientos de tratamiento coordinado proporcionadas en el presente documento, el agente terapéutico secundario es un agente anti-cocaína. Los ejemplos de agentes anti-cocaína útiles incluyen, pero sin limitación, desipramina, amantadina, fluoxidina y buprenorfina.
- 50 En otras formas de realización de formulaciones de combinación y procedimientos de tratamiento coordinado proporcionadas en el presente documento, el agente terapéutico secundario es un agente anti-dietildiamida del ácido lisérgico ("anti-LSD"). Los ejemplos de agentes anti-LSD útiles incluyen, pero sin limitación, diazepam.
- 55 En otras formas de realización de formulaciones de combinación y procedimientos de tratamiento coordinado proporcionadas en el presente documento, el agente terapéutico secundario es un agente anti-fenciclidina ("anti-PCP"). Los ejemplos de agentes anti-PCP útiles incluyen, pero sin limitación, haloperidol.
- 60 En otras formas de realización de formulaciones de combinación y procedimientos de tratamiento coordinado proporcionadas en el presente documento, el agente terapéutico secundario es un supresor del apetito. Los ejemplos de supresores del apetito útiles incluyen, pero sin limitación, fenfluramina, fenilpropanolamina y mazindol.
- 65

En otras formas de realización adicionales de formulaciones de combinación y procedimientos de tratamiento coordinado proporcionadas en el presente documento, el agente terapéutico secundario es un agente de tratamiento anti-enfermedad de Parkinson. Los ejemplos de agentes anti-enfermedad de Parkinson útiles incluyen, pero sin limitación, precursores de dopamina, tales como levodopa, L-fenilalanina y L-tirosina; agentes neuroprotectores; agonistas de dopamina; inhibidores de la recaptación de dopamina; anticolinérgicos tales como amantadina y memantina; y adamantanos 1,3,5-trisustituidos, tales como 1-amino-3,5-dimetil-adamantano (véase la patente de Estados Unidos N° 4.122.193).

Los sujetos mamíferos susceptibles de tratamiento según los procedimientos de la presente divulgación incluyen, pero sin limitación, sujetos humanos u otros mamíferos que padecen un trastorno del SNC que es susceptible de tratamiento o intervención beneficiosa utilizando un agente activo capaz de inhibir la recaptación de norepinefrina, serotonina y/o dopamina interfiriendo con las afecciones del SNC que son objeto de tratamiento según los procedimientos y las composiciones de la presente divulgación, incluidas depresión y una diversidad de otras afecciones y trastornos neuropsiquiátricos. Otros trastornos para los que los compuestos de la presente divulgación pueden ser útiles incluyen síndrome del intestino irritable; enfermedad intestinal inflamatoria; bulimia; anorexia; obesidad y trastornos de la alimentación relacionados; trastornos del aparato urinario, tales como incontinencia urinaria por estrés; trastornos de adicción (incluidas adicción a nicotina, estimulantes, alcohol y opiáceos); enfermedades degenerativas, incluidas enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad de Parkinson; y afecciones piréticas (incluidas fiebres y sofocos posmenopáusicos y perimenopáusicos). Para cada uno de los trastornos anteriores, las formulaciones de combinación y los procedimientos de tratamiento coordinado se proporcionan dentro del ámbito de la presente divulgación que comprende compuestos de la presente divulgación administrados de forma coordinada o formulados en combinación con un segundo agente terapéutico o un procedimiento conocido para el tratamiento del trastorno que padece el sujeto, y/o uno o más síntomas asociados con el mismo.

Los sujetos se tratan eficazmente profilácticamente y/o terapéuticamente mediante la administración al sujeto de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, que es eficaz para tratar, aliviar, prevenir o eliminar un trastorno del SNC diana en el sujeto, y/o uno o más síntomas asociados con el mismo, por ejemplo depresión.

La administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención a un sujeto mamífero que presenta uno o más de los trastornos del SNC y/o síntomas anteriores reducirá, eliminará o prevendrá de forma detectable el trastorno del SNC diana y/o síntomas asociados. Las determinadas formas de realización, la administración de un compuesto de la presente invención a un sujeto de ensayo adecuado proporcionará una reducción en el trastorno del SNC diana, o uno o más síntomas diana asociados con el mismo, tales como depresión, en por lo menos el 10 %, 20 %, 30 %, 50 % o un porcentaje superior, hasta el 75-90 %, o el 95 % o un porcentaje superior; de reducción en los, uno o más, síntomas diana, en comparación con sujetos tratados con placebo u otros sujetos de control adecuados. Se contemplan niveles de eficacia comparables para la totalidad de la serie de trastornos del SNC descritos en el presente documento, incluidos todos los trastornos neurológicos y psiquiátricos contemplados, así como todas las otras afecciones del SNC y síntomas identificados en el presente documento, para el tratamiento o la prevención utilizando las composiciones y los procedimientos de la invención.

Los compuestos activos de la invención pueden formularse opcionalmente con un vehículo farmacéuticamente aceptable y/o diversos excipientes, estabilizantes, tampones, conservantes, etc. Una "cantidad eficaz", "cantidad terapéutica", "cantidad terapéuticamente eficaz" o "dosis eficaz" es una cantidad o dosis eficaz de un compuesto activo tal como se describe en el presente documento suficiente para provocar un efecto farmacológico o terapéutico deseado en un sujeto mamífero, normalmente dando como resultado una reducción medible en la aparición, la frecuencia o la gravedad de uno o más síntomas asociados con, o provocados por, un trastorno del SNC, que incluye una enfermedad, una afección o un trastorno psicológico en un sujeto. En determinadas formas de realización, cuando un compuesto de la invención se administra para el tratamiento de un trastorno del SNC, por ejemplo depresión, una cantidad eficaz del compuesto será una cantidad suficiente in vivo para retardar o evitar la aparición de síntomas de la afección o el trastorno diana. La eficacia terapéutica puede demostrarse alternativamente mediante la reducción en la frecuencia o la gravedad de síntomas asociados con la afección o el trastorno tratado o mediante la alteración de la naturaleza, la recurrencia o la duración de síntomas asociados con la afección o el trastorno tratado. Las cantidades terapéuticamente eficaces y los regímenes de dosificación de las composiciones de la invención, incluidos sales, solvatos, hidratos, polimorfos o profármacos de las mismas farmacéuticamente eficaces, se podrán determinar fácilmente por parte de los expertos en la técnica, a menudo en base a factores clínicos rutinarios o específicos del paciente.

Las vías adecuadas de administración para un compuesto de la presente invención incluyen, pero sin limitación, la vía oral, bucal, nasal, en aerosol, la vía tópica, transdérmica, mucosal, inyectable, de liberación lenta, de liberación controlada, iontoforesis, sonoforesis, y otras vías, dispositivos y procedimientos de administración convencional. También se contemplan procedimientos de administración por inyección, incluidos, pero sin limitación, inyección intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intraespinal, intratecal, intracerebrovascular, intraarterial y subcutánea.

Las cantidades de dosificación unitaria eficaces adecuadas de 1-aril-3-azabicyclo[3.1.0]hexanos de la presente invención pueden variar de aproximadamente 1 a 1200 mg, 50 a 1000 mg, 75 a 900 mg, 100 a 800 mg, o 150 a 600

mg. En determinadas formas de realización, la dosificación unitaria eficaz se seleccionará dentro de intervalos más amplios de, por ejemplo, 10 a 25 mg, 30 a 50 mg, 75 a 100mg, 100 a 150 mg, 150 a 250 mg o 250 a 500 mg. Estas y otras cantidades de dosis unitaria eficaz pueden administrarse en una dosis única, o en forma de múltiples dosis diariamente, semanalmente o mensualmente, por ejemplo en un régimen de dosificación que comprende de 1 a 5, o 2-3, dosis administradas por día, por semana o por mes. En formas de realización ejemplares, las dosificaciones de 10 a 25 mg, 30 a 50 mg, 75 a 100 mg, 100 a 200 (fuerza de dosificación anticipada) mg, o 250 a 500 mg, se administran una, dos, tres o cuatro veces por día. En formas de realización más detalladas, las dosificaciones de 50-75 mg, 100-150 mg, 150-200 mg, 250-400 mg o 400-600 mg se administran una vez, dos veces diariamente o tres veces diariamente. En formas de realización alternativas, las dosificaciones se calculan en base al peso corporal y pueden administrarse, por ejemplo, en cantidades de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg por día, 1 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg por día, 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg por día, 2 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg por día, 2 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg por día o 3 mg/kg a aproximadamente 15 mg/kg por día.

La cantidad, la agenda y el modo de administración de composiciones de la invención que comprenden una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención se ajustarán de forma rutinaria en base al individuo, en función de factores tales como el peso, la edad, el sexo y la condición del individuo, la gravedad del trastorno del SNC diana y/o síntomas relacionados, si la administración es profiláctica o terapéutica, y en base a otros factores conocidos que afecten a la administración del fármaco, la absorción, la farmacocinética, incluida la semivida, y la eficacia. Una dosis eficaz o un régimen de tratamiento de múltiples dosis para los compuestos de la invención se seleccionarán de forma adecuada para aproximarse al régimen de dosificación mínima que es necesario y suficiente para prevenir sustancialmente o aliviar uno o más síntomas de una afección neurológica o psiquiátrica en el sujeto, tal como se describe en el presente documento. Así, tras la administración de un compuesto de la presente invención, los sujetos de ensayo mostrarán una reducción del 10 %, 20 %, 30 %, 50 % o superior, hasta una reducción del 75-90 %, o del 95 % o superior, en uno o más síntomas asociados con un trastorno del SNC diana, incluido cualquier trastorno neuropsiquiátrico diana, tal como depresión, en comparación con sujetos tratados con placebo o cualesquiera sujetos de control adecuados.

Dentro de aspectos adicionales de la invención, se proporcionan formulaciones de combinación y procedimientos de administración coordinada que utilizan una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención (proporcionando una formulación o un procedimiento eficaz para aliviar o prevenir uno o más síntomas de un trastorno del SNC en un sujeto mamífero).

Las formas de dosificación farmacéuticas de un compuesto de la presente invención pueden incluir adicionalmente excipientes reconocidos en la técnica de formación de materiales compuestos farmacéuticos que sean adecuados para la preparación de unidades de dosificación como se ha discutido anteriormente. Dichos excipientes incluyen, sin pretender ninguna limitación, aglutinantes, materiales de carga, lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, edulcorantes, aromas, conservantes, tampones, agentes humectantes, disgregantes, agentes efervescentes y otros excipientes y aditivos convencionales.

Las composiciones de la invención para el tratamiento de trastornos del SNC, incluida depresión, pueden incluir, así, uno cualquiera o una combinación de los siguientes: un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable; uno o más de otros agentes medicinales; uno o más de agentes farmacéuticos; coadyuvantes; tampones; conservantes; diluyentes; y otros diversos aditivos y agentes farmacéuticos conocidos por los expertos en la técnica. Estos aditivos y agentes de formulación adicionales serán frecuentemente biológicamente inactivos y pueden administrarse a pacientes sin provocar efectos secundarios perjudiciales ni interacciones con el agente activo.

Si se desea, un compuesto de la presente invención puede administrarse en una forma de liberación controlada mediante el uso de un vehículo de liberación lenta, tal como un polímero hidrófilo de liberación lenta. Los agentes de liberación controlada ejemplares en el contexto incluyen, pero sin limitación, hidroxipropilmetilcelulosa, que tiene una viscosidad en el intervalo de aproximadamente 100 cps y aproximadamente 100.000 cps.

Un compuesto de la presente invención se formulará y se administrará frecuentemente en una forma de dosificación oral, opcionalmente en combinación con un vehículo o uno o más de otros aditivos. Los vehículos adecuados comunes en la tecnología de formulación farmacéutica incluyen, pero sin limitación, celulosa microcristalina, lactosa, sacarosa, fructosa, glucosa, dextrosa, u otros azúcares, fosfato de calcio dibásico, sulfato de calcio, celulosa, metilcelulosa, derivados de celulosa, caolín, manitol, lactitol, maltitol, xilitol, sorbitol, u otros alcoholes de azúcar, almidón seco, dextrina, maltodextrina u otros polisacáridos, inositol, o mezclas de los mismos. Las formas de dosificación unitaria de administración oral para su uso en la presente invención incluyen comprimidos, que pueden prepararse mediante cualquier procedimiento convencional de preparación de formas farmacéuticas de dosificación unitaria de uso oral que puede utilizarse en la preparación de formas de dosificación unitaria de uso oral. Las formas de dosificación unitaria de uso oral, tales como comprimidos, pueden contener uno o más ingredientes de formulación adicionales convencionales, incluidos, pero sin limitación, agentes de modificación de la liberación, desluzantes, coadyuvantes de la compresión, disgregantes, lubricantes, aglutinantes, aromas, potenciadores del sabor, edulcorantes y/o conservantes. Los lubricantes adecuados incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, talco, estearato de calcio, aceites vegetales hidrogenados, benzoato de sodio, leucina, carbocera, laurilsulfato de

magnesio, dióxido de silicio coloidal y monoestearato de glicerina. Los deslizantes adecuados incluyen sílice coloidal, dióxido de silicio ahumado, sílice, talco, sílice ahumado, yeso y monoestearato de glicerina. Las sustancias que pueden usarse para el recubrimiento incluyen hidroxipropilcelulosa, óxido de titanio, talco, edulcorantes y colorantes. Los agentes efervescentes y los disgregantes mencionados anteriormente son útiles en la formulación de comprimidos de disgregación rápida conocidos por los expertos en la técnica. Estos normalmente se disgregan en la boca en menos de un minuto, y preferentemente en menos de treinta segundos. Por agente efervescente se quiere decir un compuesto doble, normalmente un ácido orgánico y un carbonato o bicarbonato. Dichas formas de dosificación de actuación rápida serían útiles, por ejemplo, en la prevención o el tratamiento de ataques agudos de trastorno del pánico.

Los compuestos y las composiciones de la invención pueden prepararse y administrarse en cualquiera de una diversidad de formas de administración nasal o por inhalación conocidas en la técnica. Los dispositivos capaces de depositar formulaciones en aerosol de un compuesto de la presente invención en la cavidad nasal o los alveolos pulmonares de un paciente incluyen inhaladores de dosis medida, nebulizadores, generadores de polvo seco, pulverizadores y similares. La administración pulmonar a los pulmones para un tránsito rápido a través del epitelio alveolar al torrente sanguíneo puede ser particularmente útil en el tratamiento de episodios inminentes de convulsiones o de trastorno del pánico. Los procedimientos y las composiciones adecuados para administración pulmonar de fármacos para lograr un efecto sistémico son bien conocidos en la técnica. Las formulaciones adecuadas, en las que el vehículo es un líquido, para administración, como, por ejemplo, un pulverizador nasal o unas gotas nasales, pueden incluir soluciones acuosas u oleosas de un compuesto de la presente invención, y cualesquiera de uno o más ingredientes activos o inactivos adicionales.

La administración intranasal permite el paso de compuestos activos de la invención al torrente sanguíneo directamente después de la administración de una cantidad eficaz del compuesto a la nariz, sin requerir que el producto se deposite en los pulmones. Además, la administración intranasal puede lograr una administración directa, o potenciada, del compuesto activo al SNC. En estas y otras formas de realización, la administración intranasal del compuesto de la invención puede ser ventajosa para el tratamiento de una diversidad de trastornos del SNC, incluida depresión, proporcionando una absorción y una administración al SNC rápida.

Para la administración intranasal y pulmonar, una formulación de aerosol líquida contendrá frecuentemente un compuesto activo de la invención combinado con un agente dispersante y/o un diluyente fisiológicamente aceptable. Como alternativa, las formulaciones de aerosol en polvo seco pueden contener una forma sólida finamente dividida del compuesto objeto y un agente dispersante para una dispersión sencilla de las partículas de polvo seco. Con formulaciones de aerosol o bien líquidas o bien en polvo seco, la formulación debe aerosolizarse en partículas líquidas o sólidas pequeñas a fin de asegurar que la dosis aerosolizada alcanza las membranas mucosas de los conductos nasales o el pulmón. La expresión "partículas en aerosol", tal como se usa en el presente documento, describe una partícula líquida o sólida adecuada de un diámetro de partícula lo suficientemente pequeño, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 2-5 micrómetros, para la distribución nasal o pulmonar a membranas mucosas o alveolares diana. Otras consideraciones incluyen la construcción del dispositivo de administración, componentes adicionales de la formulación y características de las partículas. Estos aspectos de administración nasal o pulmonar de fármacos son bien conocidos en la técnica, y la manipulación de formulaciones, los medios de aerosolización y la construcción de dispositivos de administración se encuentran dentro de la capacidad ordinaria de la técnica.

También se proporcionan composiciones y procedimientos de la invención adicionales para la administración tópica de un compuesto de la presente invención para el tratamiento de trastornos del SNC, incluida la depresión. Las composiciones tópicas pueden comprender un compuesto de la presente invención y uno o más de cualesquiera otros componentes activos o inactivos incorporados en un vehículo dermatológicamente o mucosalmente aceptable, incluidas composiciones en forma de pulverizaciones en aerosol, polvos, parches dérmicos, barras, gránulos, cremas, pastas, geles, lociones, jarabes, pomadas, esponjas impregnadas, aplicadores de algodón, o como una solución o suspensión en un líquido acuoso, un líquido no acuoso, una emulsión de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. Estas composiciones tópicas pueden comprender un compuesto de la presente invención disuelto o dispersado en una porción de un disolvente o líquido acuoso o de otro tipo que se incorpora a la composición tópica o dispositivo de administración. Puede apreciarse fácilmente que la vía transdérmica de administración puede mejorarse usando un potenciador de la penetración dérmica conocido por los expertos en la técnica. Las formulaciones adecuadas de dichas formas de dosificación incorporan excipientes que se utilizan comúnmente en las mismas, en particular medios, por ejemplo una estructura o matriz, para mantener la absorción del fármaco a lo largo de un periodo prolongado de tiempo, por ejemplo 24 horas. Un parche transdérmico de un uso de una vez al día es particularmente útil para un paciente que padece trastorno de ansiedad generalizado.

También se proporcionan formulaciones adicionales de un compuesto de la presente invención para administración parenteral, incluidas soluciones de inyección estériles acuosas o no acuosas que pueden contener opcionalmente antioxidantes, tampones, bacteriostatos y/o solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del sujeto mamífero; suspensiones estériles acuosas o no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y/o agentes espesantes; dispersiones y emulsiones. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o de múltiples dosis. Las formulaciones farmacéuticamente aceptables y los ingredientes serán normalmente

estériles o fácilmente esterilizables, biológicamente inertes y fácilmente administrables. Las preparaciones de uso parenteral contienen normalmente agentes tamponadores y conservantes, y pueden estar liofilizadas para su reconstitución en el momento de la administración.

5 Las formulaciones de uso parenteral también pueden incluir polímeros para su liberación mantenida tras administración parenteral. Dichos materiales poliméricos son bien conocidos por los expertos en la técnica de la formación de materiales compuestos farmacéuticos. Se pueden preparar soluciones, emulsiones y suspensiones de inyección improvisadas a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito previamente. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis o subdosis unitaria diaria, tal como ha descrito anteriormente en el presente documento, o una fracción apropiada de la misma, de los, uno o más, ingredientes activos.

15 En formas de realización más detalladas, un compuesto de la presente invención puede encapsularse para su administración en microcápsulas, micropartículas o microesferas, preparadas, por ejemplo, mediante técnicas de coacervación o mediante polimerización interfacial, por ejemplo, microcápsulas de hidroximetilcelulosa o gelatina, microcápsulas de poli(metacrilato de metilo), respectivamente, en sistemas de administración de fármacos coloidales (por ejemplo, liposomas, microesferas de albúmina, microemulsiones, nanopartículas y nanocápsulas) o en macroemulsiones.

20 La invención también proporciona envases o kits farmacéuticos que comprenden uno o más recipientes que contienen un compuesto de la presente invención, o cualquier composición que comprenda un compuesto de la presente invención tal como se describe en el presente documento, incluidas sales farmacéuticamente aceptables y otras formas de un compuesto de la presente invención, en una forma estable farmacéuticamente aceptable. Envasada opcionalmente en estos envases y kits puede encontrarse un comunicado, por ejemplo en forma prescrita por una agencia gubernamental reguladora de productos farmacéuticos o biológicos, que refleje la aprobación por parte de la agencia de la fabricación, el uso y/o la comercialización del producto contenido en el envase o el kit para administración humana (especificando opcionalmente una o más indicaciones de tratamiento aprobadas como se describen en el presente documento).

30 Los siguientes ejemplos ilustran determinadas formas de realización de la presente invención y no pretenden limitar la presente divulgación. Los ejemplos que no entren dentro del ámbito de la invención se proporcionan solo como referencia y están indicados en consecuencia.

Ejemplo I

Procedimientos de síntesis para la preparación de 1-aril-3-azabicyclo[3.1.0]hexanos sustituidos

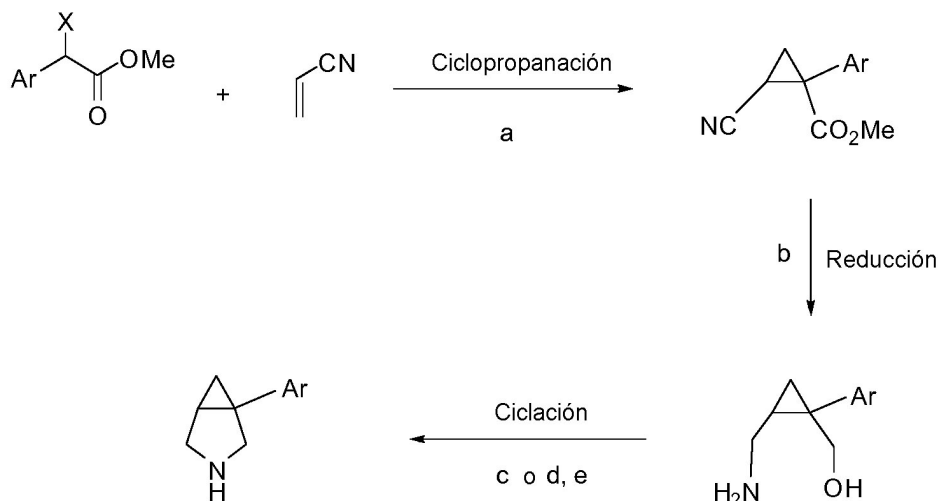
40 Aunque muchos de los 1-aril-3-azabicyclo[3.1.0]hexanos novedosos de la invención pueden prepararse según procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, también pueden producirse, por ejemplo, según los esquemas de reacción que se exponen a continuación. Aunque estos esquemas novedosos emplean diversos intermedios y materiales de partida, se entenderá que los procesos ilustrados se pueden aplicar también a compuestos que tienen una estructura, patrones de sustitución o estereoquímica alternativos representados en estos esquemas.

45 Con respecto a los esquemas de síntesis siguientes, y tal como se usa en el presente documento a menos que se indique lo contrario, Ar es un grupo fenilo sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₃, alquenoilo C₂₋₄, alquinoilo C₂₋₄, halo-alquilo C₁₋₃, ciano, hidroxilo, cicloalquilo C₃₋₅, alcoxi C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, carboxi-alquilo C₁₋₃, alcanóilo C₁₋₃, halo-alcoxi C₁₋₃, nitro, amino, alquil (C₁₋₃)-amino y dialquil (C₁₋₃)-amino, un grupo naftilo no sustituido o un grupo naftilo que tiene 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₃, alquenoilo C₂₋₄, alquinoilo C₂₋₄, halo-alquilo C₁₋₃, ciano, hidroxilo, cicloalquilo C₃₋₅, alcoxi C₁₋₃, alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₃, carboxi-alquilo C₁₋₃, alcanóilo C₁₋₃, halo-alcoxi C₁₋₃, nitro, amino, alquil (C₁₋₃)-amino y dialquil (C₁₋₃)-amino, y R y R₁ se seleccionan de entre, por ejemplo, hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halo-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₉, alcoxi C₁₋₅-alquilo C₁₋₆, carboxi-alquilo C₁₋₃, alcanóilo C₁₋₃, carbamato, halo-alcoxi C₁₋₃-alquilo C₁₋₆, alquil (C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₆ y dialquil (C₁₋₃)-amino-alquilo C₁₋₆, ciano-alquilo C₁₋₆, metilo, etilo, trifluorometilo, trifluoroetilo y 2-metoxietilo.

60 El Esquema de reacción 1 siguiente indica, en general, un proceso ejemplar para preparar análogos de 1-aril-3-azabicyclo[3.1.0]hexano a partir de 2-bromo-2-arylacetato o 2-cloro-2-arylacetato. El bromo- o cloro-acetato reacciona con acrilonitrilo para proporcionar el 2-ciano-1-arylpropanocarboxilato de metilo, que después se reduce a aminoalcohol mediante agentes reductores tales como hidruro de aluminio y litio (LAH) o hidruro de aluminio y sodio (SAH) o NaBH₄ con ZnCl₂. La ciclación del aminoalcohol con SOCl₂ o POCl₃ proporcionará el 1-aril-3-azabicyclo[3.1.0]hexano. La ciclación de 4-aminobutan-1-ol sustituido mediante SOCl₂ o POCl₃ en el sistema de anillos de pirrolidina se comunicó por Armarego et al., J. Chem. Soc. [Section C: Organic] 19:3222-9, (1971), y por Szalecki et al., publicación de patente PL 120095 B2, CAN 99:158251. Pueden usarse para el mismo fin cloruro de oxalilo, tribromuro de fósforo, dibromuro de trifenilfósforo y bromuro de oxalilo. El 2-bromo-2-arylacetato de metilo y el 2-cloro-2-arylacetato de metilo pueden sintetizarse a partir de benzoilaldehído sustituido o 2-arylacetato de metilo tal

como se muestra en el Esquema de reacción 1A.

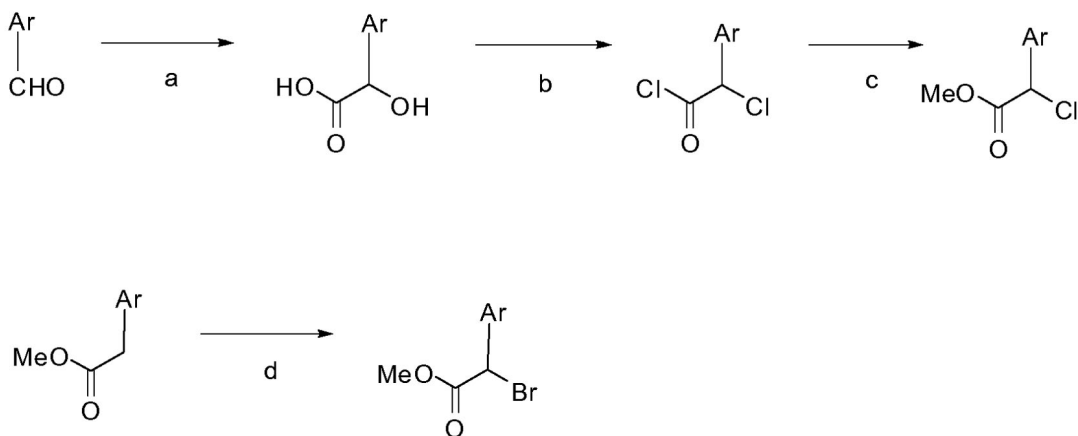
Esquema de reacción 1



Reactivos: (a) NaOMe; (b) LiAlH₄; (c) SOCl₂; (d) POCl₃; (e) NaOH o NH₃·H₂O

5

Esquema de reacción 1A

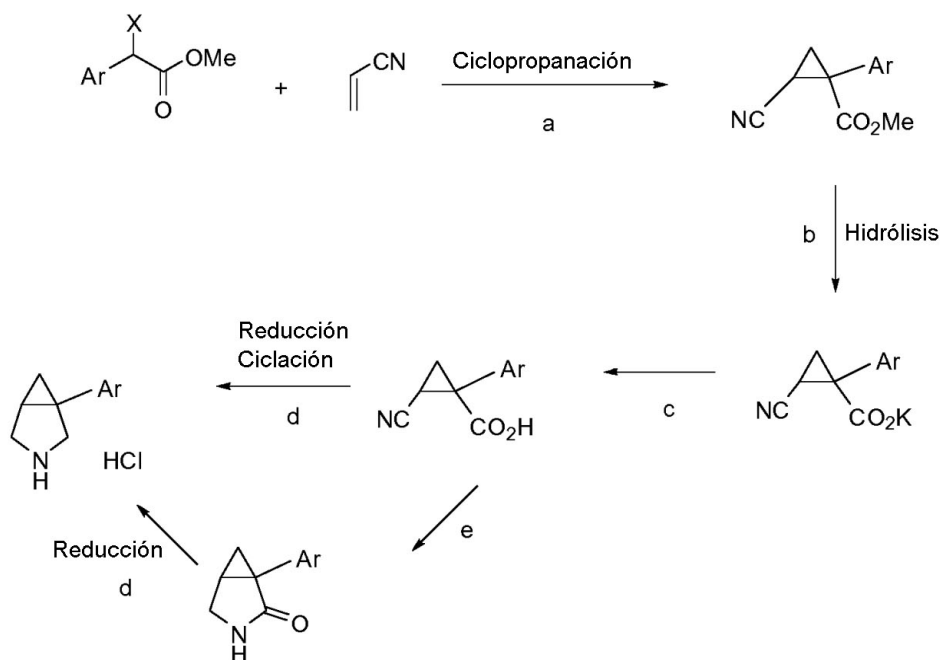


Reactivos: (a) CHCl₃; NaOH (b) SOCl₂; (c) MeOH; (d) NaBrO₃, NaHSO₃

10

El Esquema de reacción 2 ilustra otro proceso ejemplar para transformar 2-ciano-1-arilciclopropanocarboxilato de metilo en un compuesto deseado o un intermedio de la invención. La hidrólisis del cianoéster proporciona la sal de potasio que puede después convertirse en el cianoácido. La reducción y la ciclación del ácido 2-ciano-1-arilciclopropanocarboxílico con LAH o LiAlH(OMe)₃ según el procedimiento descrito en Tetrahedron 45:3683 (1989), generará 1-aril-3-azabicyclo[3.1.0]hexano. Además, el ácido ciano-1-arilciclopropanocarboxílico puede hidrogenarse y ciclarse para dar una amida, que después se reduce dando 1-aril-3-azabicyclo[3.1.0]hexano.

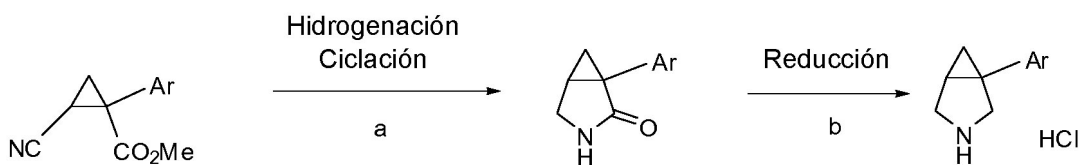
Esquema de reacción 2



Reactivos: (a) NaOMe; (b) KOH; (c) LiAlH(OMe)₃ o LAH o SAH, después HCl; (e) H₂/Pd o H₂/Ni

- 5 El Esquema de reacción 3 siguiente divulga un proceso ejemplar alternativo para convertir el 2-ciano-1-arilciclopropanocarboxilato de metilo en un compuesto deseado o un intermedio de la invención. El 2-ciano-1-arilciclopropanocarboxilato de metilo se reduce y se cicla para dar 1-aril-3-aza-biciclo[3.1.0]hexan-2-ona, que después se reduce para dar 1-aril-3-azabicyclo[3.1.0]hexano [Marazzo, A. et al., Arkivoc 5:156-169, (2004)].

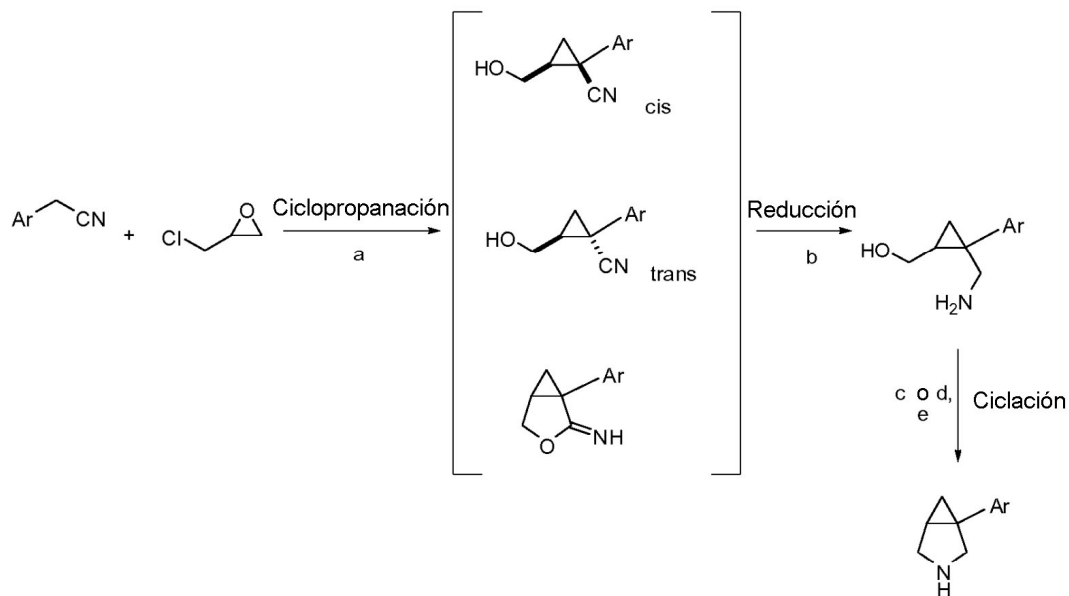
Esquema de reacción 3



- 10 Reactivos: (a) H₂/Pd o H₂/Ni; (b) B₂H₆ o BH₃ o LAH, después HCl

- 15 El Esquema de reacción 4 siguiente proporciona otro proceso ejemplar para preparar análogos de 1-aril-3-azabicyclo[3.1.0]hexano. La reacción de 2-arilacetnitrilo con (±)-epiclorhidrina proporciona aproximadamente un 65 % de rendimiento de 2-(hidroximetil)-1-arilciclopropanocarbonitrilo (85 % de cis) siendo el isómero trans uno de los subproductos [Cabadio et al., Fr. Bollettino Chimico Farmaceutico 117:331-42 (1978); Mouzin et al., Synthesis 4:304-305 (1978)]. El 2-ciano-1-arilciclopropanocarboxilato de metilo puede reducirse después dando el aminoalcohol mediante un agente reductor tal como LAH, SAH o NaBH₄ con ZnCl₂ o mediante hidrogenación catalítica. La ciclación del aminoalcohol con SOCl₂ o POCl₃ proporciona el 1-aril-3-azabicyclo[3.1.0]hexano. De la ciclación de 4-aminobutan-1-ol sustituido mediante SOCl₂ o POCl₃ en el sistema de anillos de pirrolidina se ha informado previamente [Armarego et al., J. Chem. Soc. [Section C: Organic] 19:3222-9 (1971); publicación de
- 20 patente PL 120095 B2, CAN 99:158251).

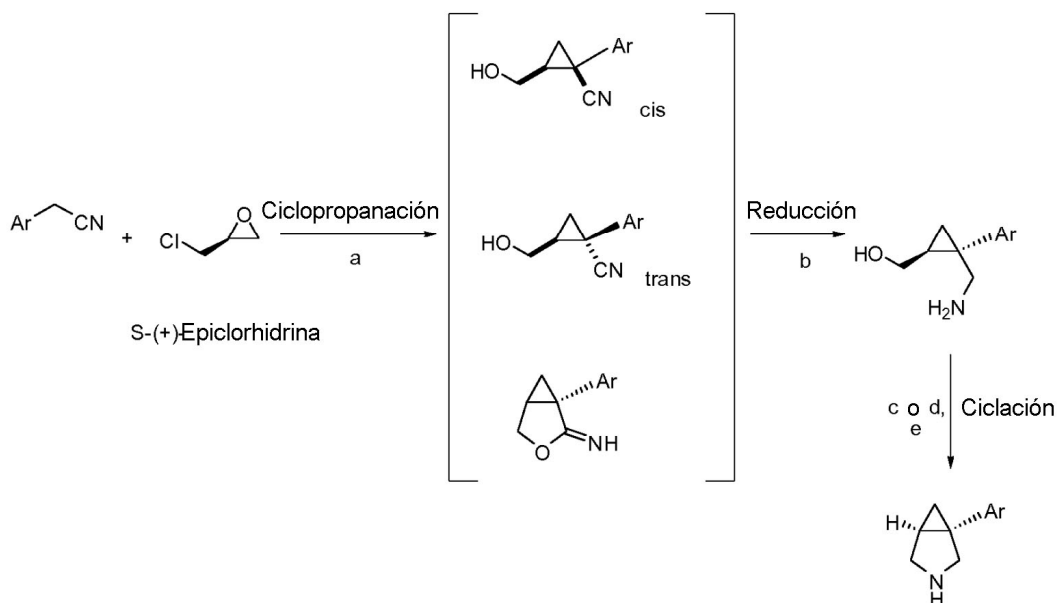
Esquema de reacción 4



Reactivos: (a) NaHMDS; (b) LAH o hidrogenación catalítica; (c) SOCl_2 ; (d) POCl_3 ; (e) NaOH

5 El Esquema de reacción 5 proporciona un proceso ejemplar para sintetizar los (1R, 5S)-(+)-1-aryl-3-azabicyclo[3.1.0]hexanos. Usando (S)-(+)-epiclorhidrina como material de partida en el mismo proceso que el descrito en el Esquema 4 se asegurará obtener un producto final con quiralidad 1-R [Cabadio, S. et al., Fr. Bollettino Chimico Farmaceutico 117:331-42 (1978)].

Esquema de reacción 5

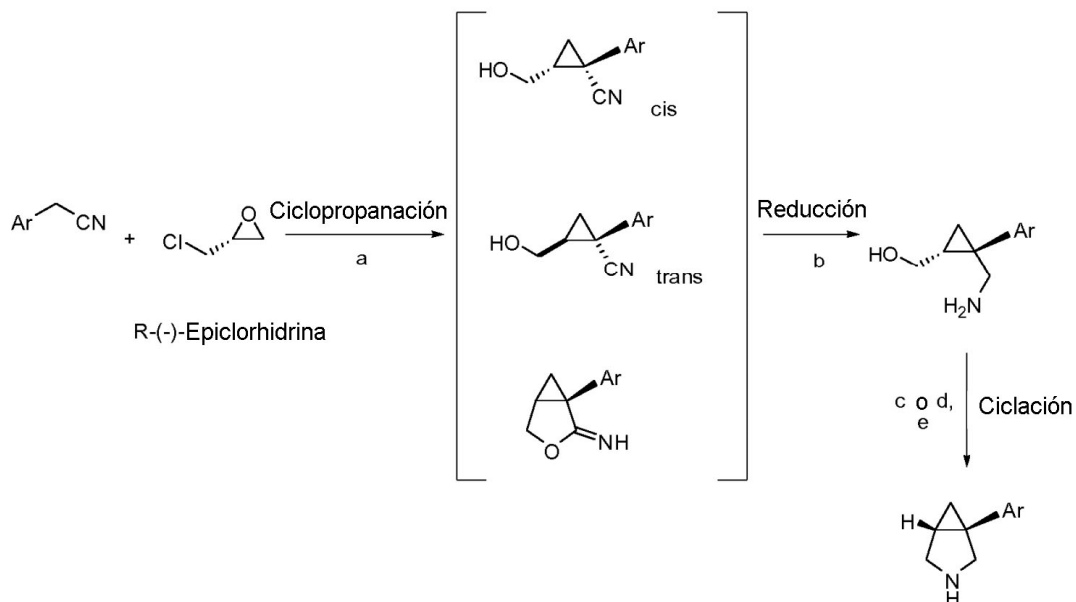


Reactivos: (a) NaHMDS; (b) LAH o hidrogenación catalítica; (c) SOCl_2 ; (d) POCl_3 ; (e) NaOH

10 El Esquema de reacción 6 proporciona un proceso ejemplar para sintetizar los (1S, 5R)-(-)-1-aryl-3-azabicyclo[3.1.0]hexanos. Usando (R)-(-)-epiclorhidrina como material de partida en el mismo proceso que el descrito en el Esquema 4 se asegurará obtener un producto final con quiralidad 1-S [Cabadio, S. et al., Fr. Bollettino Chimico

Farmaceutico 117:331-42 (1978)].

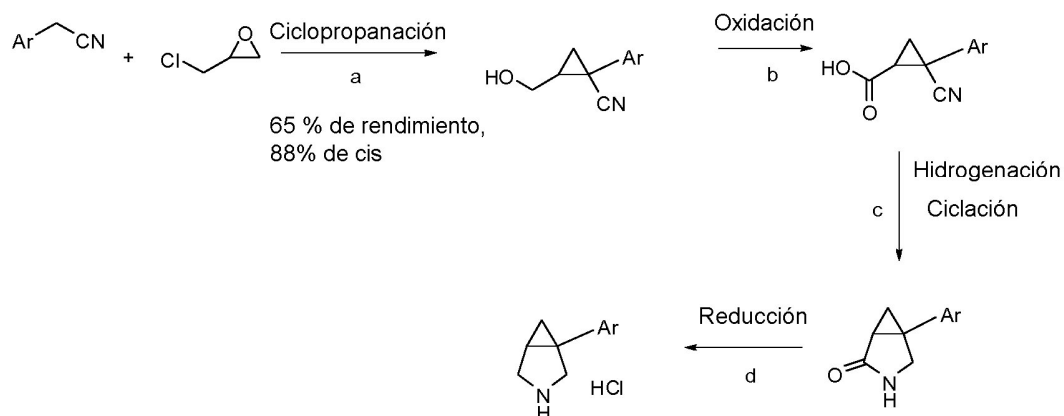
Esquema de reacción 6



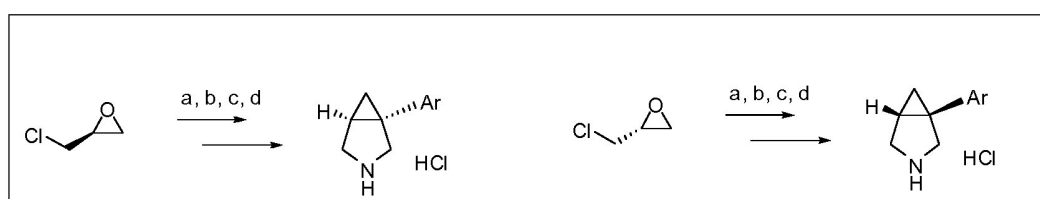
Reactivos: (a) NaHMDS; (b) LAH o hidrogenación catalítica; (c) SOCl₂; (d) POCl₃; (e) NaOH

- 5 El Esquema de reacción 7 proporciona un proceso ejemplar alternativo para transformar el 2-(hidroximetil)-1-aryl-2-cianociclopropano en un compuesto deseado o un intermedio de la invención mediante una oxidación y una reacción de ciclación. La utilización de materiales de partida quirales (+)-epiclorohidrina o (-)-epiclorohidrina conducirá a enantiómeros (+)- o (-) y los análogos quirales correspondientes a través de la misma secuencia de reacción.

Esquema de reacción 7

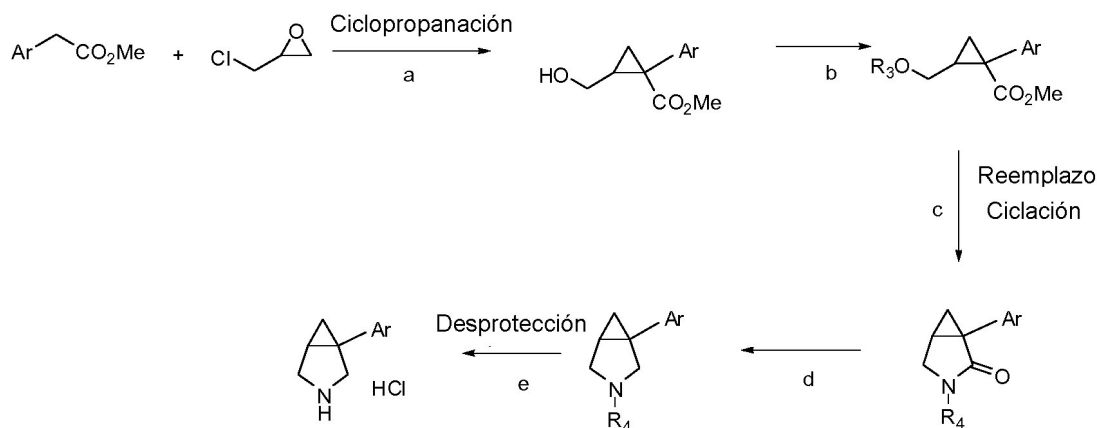


- 10 Reactivos: (a) NaNH₂; (b) KMnO₄; (c) H₂/Ni o Pt; (d) B₂H₆ o BH₃ o LAH, después HCl



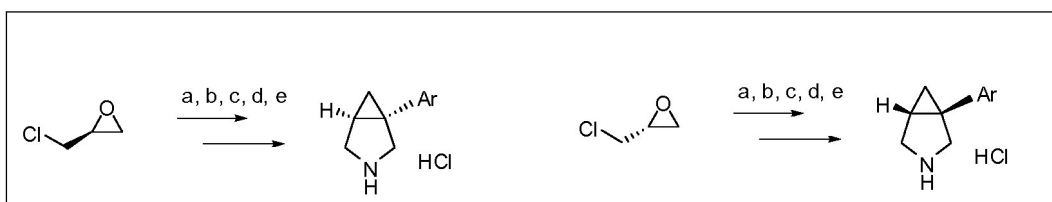
El Esquema de reacción 8 proporciona un proceso ejemplar para transformar la epiclohidrina en un compuesto deseado o un intermedio de la invención mediante un reemplazo y una reacción de ciclación. La reacción de 2-arilacetato de metilo con epiclohidrina proporciona 2-(hidroximetil)-1-arilciclopropanocarboxilato de metilo con el isómero cis deseado como producto principal. El alcohol se convierte en un grupo OR₃ tal como -O-mesilato, -O-tosilato, -O-nosilato, -O-brosilato, -O-trifluorometanosulfonato. Después, el OR₃ se reemplaza por una amina primaria NH₂R₄, en la que R₄ es un grupo protector de nitrógeno tal como el grupo 3,4-dimetoxi-bencilo u otro grupo de protección conocido. Los grupos protectores de nitrógeno son bien conocidos por los expertos en la técnica, véanse, por ejemplo, "Nitrogen Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Nueva York, N.Y., 1981, capítulo 7; "Nitrogen Protecting Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Nueva York, N.Y., 1973, capítulo 2; T. W. Green y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry", 3ª edición, John Wiley & Sons, Inc. Nueva York, N.Y., 1999. Cuando el grupo protector de nitrógeno ya no se necesite, puede eliminarse mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. Esta reacción de reemplazo viene seguida de una reacción de ciclación que proporciona la amina, que después se reduce dando una amina mediante un agente reductor tal como LAH. Finalmente el grupo de protección se elimina para proporcionar los análogos de 1-aril-3-azabicyclo[3.1.0]hexano. La utilización de (S)-(+)-epiclohidrina como material de partida conduce a los análogos de (1R,5S)-(+)-1-aril-3-azabicyclo[3.1.0]hexano con la misma secuencia de reacción. De forma similar, la (R)-(-)-epiclohidrina conducirá a los análogos de (1S,5R)-(-)-1-aril-3-azabicyclo[3.1.0]hexano.

Esquema de reacción 8



Reactivos: (a) NaNH₂; (b) MsCl; (c) R₄NH₂; (d) LAH o SAH o BH₃; (e) HCl

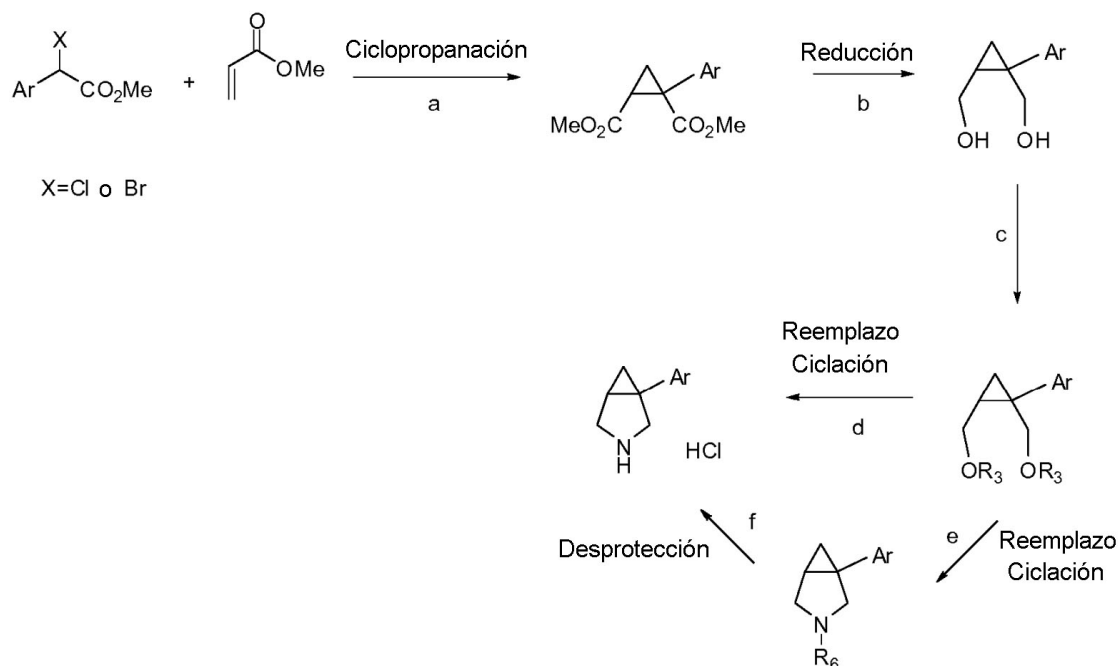
20



25

El Esquema de reacción 9 proporciona un proceso ejemplar para transformar el diol en un compuesto deseado o un intermedio de la invención. La reducción del diéster proporciona el diol que después se convierte en un grupo OR₃ tal como -O-mesilato, -O-tosilato, -O-nosilato, -O-brosilato, -O-trifluorometanosulfonato. Después, el OR₃ se reemplaza por una amina primaria NH₂R₆, en la que R₆ es un grupo protector de nitrógeno tal como el grupo 3,4-dimetoxi-bencilo u otros grupos protectores conocidos en la técnica (por ejemplo, alil-amina, terc-butil-amina). Cuando ya no se necesite el grupo protector de nitrógeno, puede eliminarse mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica

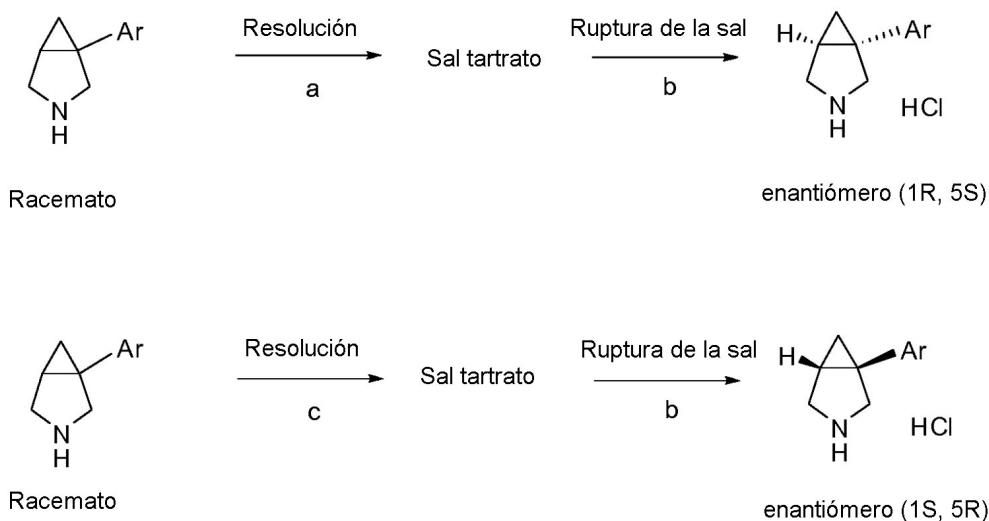
Esquema de reacción 9



Reactivos: (a) NaOMe; (b) NaBH₄; (c) MsCl; (d) NH₃; después HCl; (e) R₆NH₂; (f) H₂/Pd o desprotección ácida, después HCl

- 5 El Esquema de reacción 10 proporciona un proceso ejemplar para resolver el 1-aryl-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano racémico en enantiómeros. La resolución de aminas mediante sales tartáricas es generalmente conocida por los expertos en la técnica. Por ejemplo, usando ácido O,O-dibenzoil-2R,3R-tartárico (preparado mediante la acilación de ácido L(+)-tartárico con cloruro de benzoilo) en dicloroetano/metanol/agua, puede resolverse metanfetamina racémica con un rendimiento del 80-95 %, con una pureza óptica del 85-98 % [Synthetic Communications 29:4315-4319 (1999)].
- 10

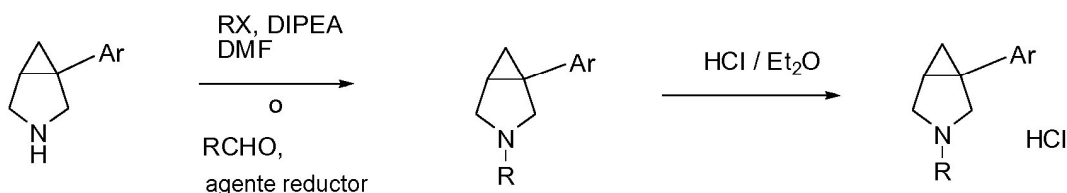
Esquema de reacción 10



Reactivos: (a) L-(-)-DBTA; (b) NaOH, después HCl en IPA; (c) D-(+)-DBTA

El Esquema de reacción 11 proporciona un proceso ejemplar para la preparación de análogos de 3-alkil-1-aryl-3-azabicyclo[3.1.0]hexano. Estos reactivos y condiciones de reacción de alquilación o aminación reductora son generalmente bien conocidos por los expertos en la técnica.

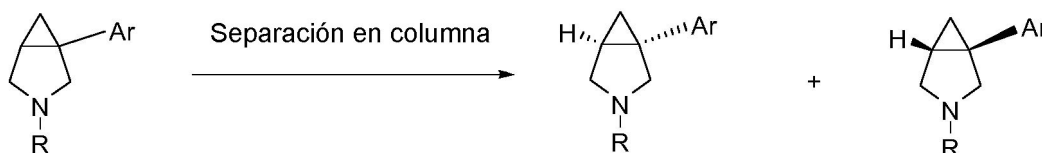
Esquema de reacción 11



5 R = Me, Et, propilo, i-propilo, ciclopropilo, i-butilo, etc.

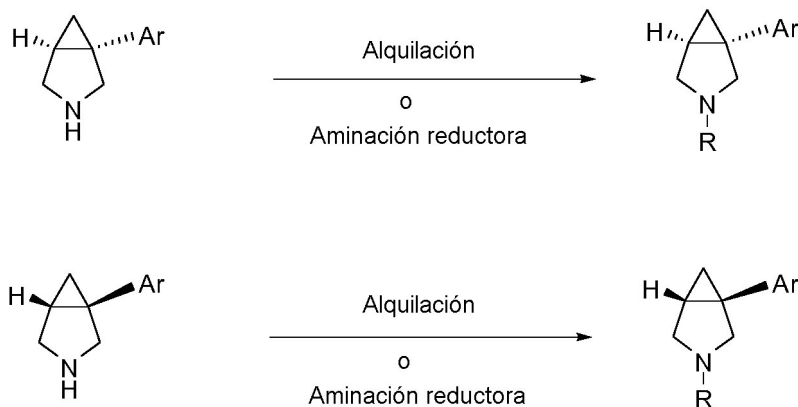
Los enantiómeros de compuestos dentro de la presente invención pueden prepararse tal como se muestra en el Esquema de reacción 12 mediante separación utilizando cromatografía quiral.

Esquema de reacción 12



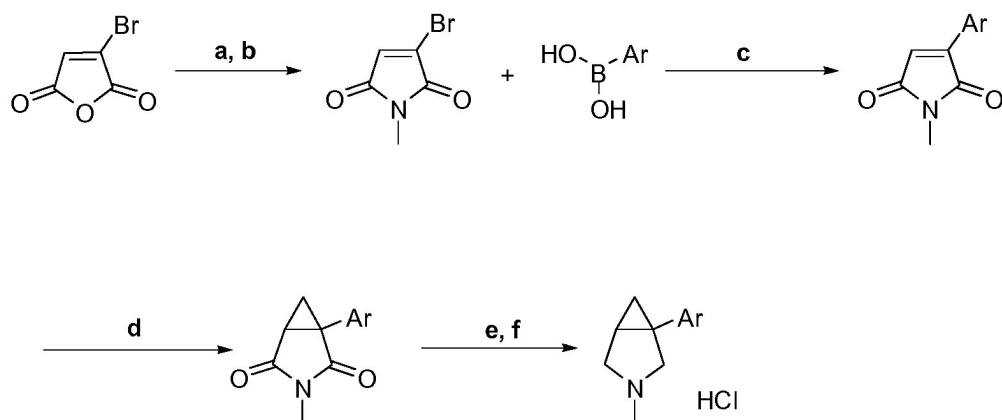
10 Como alternativa, los enantiómeros de los compuestos de la presente invención pueden prepararse tal como se muestra en el Esquema de reacción 13 utilizando condiciones de reacción de alquilación ejemplificadas en el esquema 11.

Esquema de reacción 13



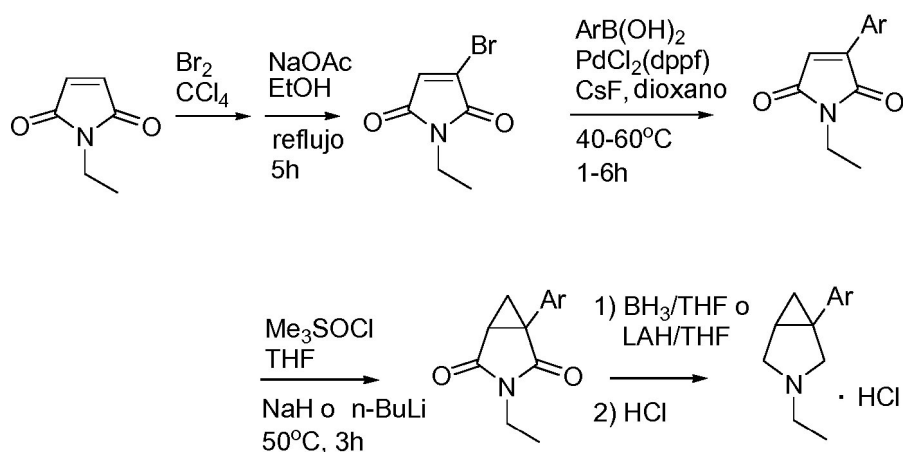
15 El Esquema de reacción 14 proporciona un proceso ejemplar para preparar algunos análogos de N-metil-1-aryl-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano. El intermedio común N-metil-bromomaleida se sintetiza en un lote seguido de acoplamientos de Suzuki con los diversos ácidos aril-borónicos sustituidos. Después se llevan a cabo ciclopropanaciones para producir las imidas, que se reducen después mediante borano para proporcionar los compuestos deseados.

20

Esquema de reacción 14

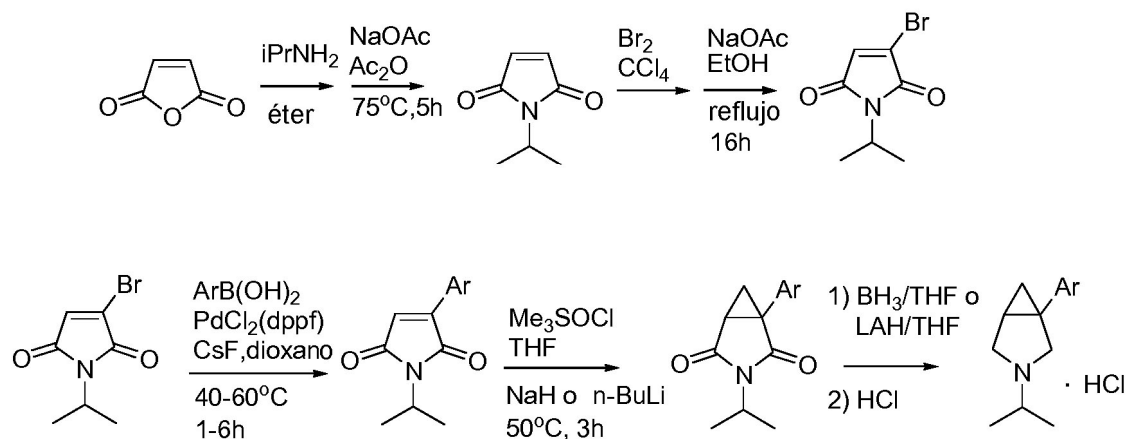
Reactivos y condiciones: (a) MeNH₂, THF, 10 °C, 1,5 h; (b) NaOAc, Ac₂O, 60 °C, 2H; (c) PdCl₂(dppf), CsF, dioxano, 40 °C, 1-6 h; (d) Me₃SOCl, NaH, THF, 50-65 °C, 2-6 h; (e) BH₃ 1 M/THF, 0 °C; 60 °C, 2 h; (f) HCl, Et₂O

- 5 El Esquema de reacción 15 proporciona una metodología adicional para producir 1-aryl-3-azabicyclo[3.1.0]-hexanos.

Esquema de reacción 15

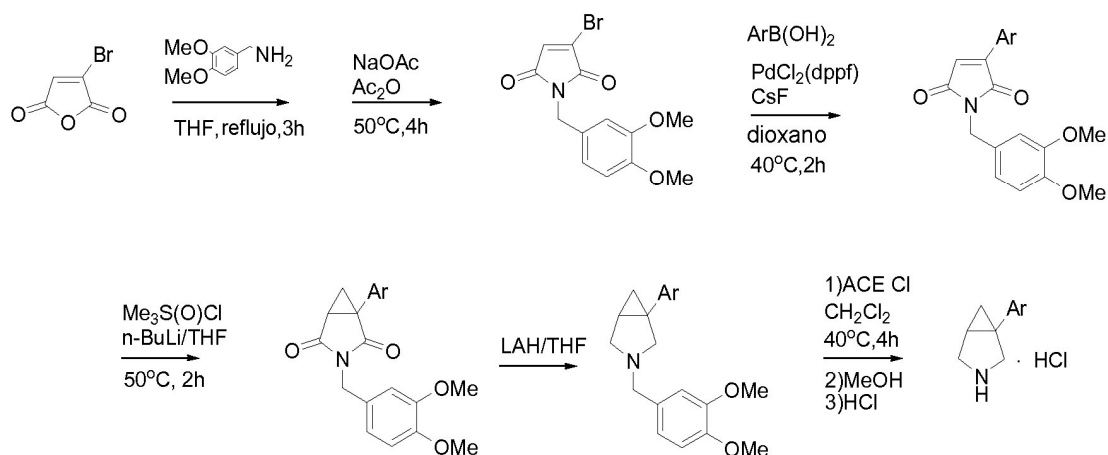
El Esquema de reacción 16 proporciona una metodología adicional para producir 1-aryl-3-azabicyclo[3.1.0]-hexanos.

Esquema de reacción 16



El Esquema de reacción 17 proporciona una metodología adicional para producir 1-aryl-3-azabicyclo[3.1.0]-hexanos.

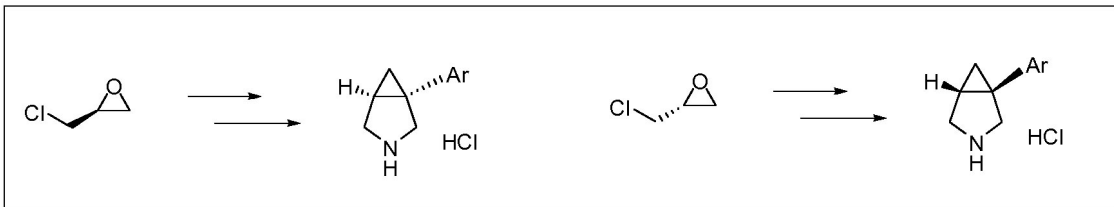
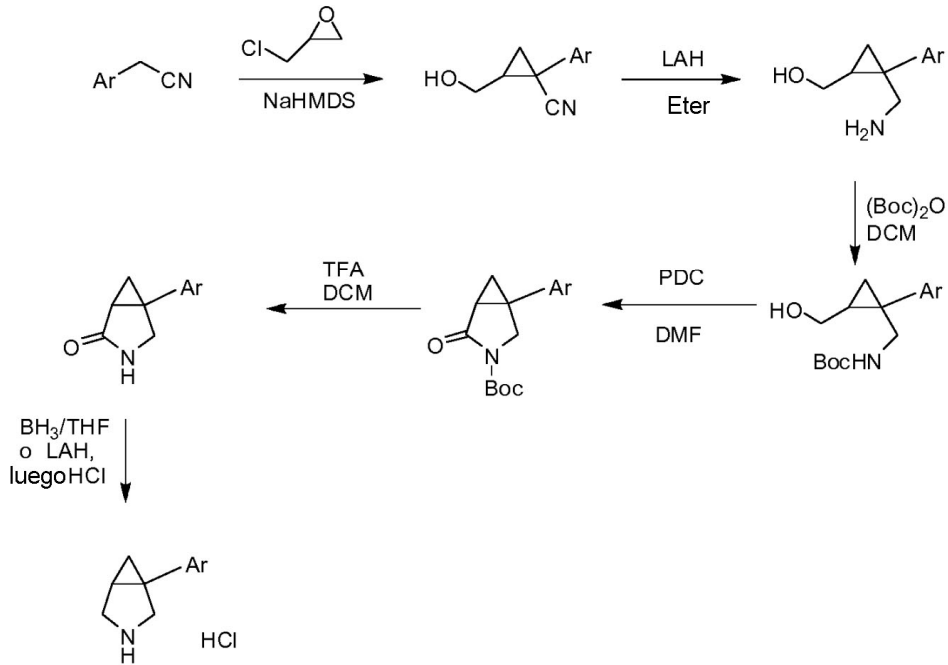
Esquema de reacción 17



5

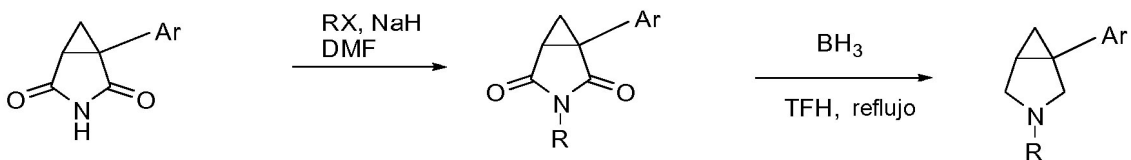
El Esquema de reacción 18 proporciona una metodología adicional para producir 1-aryl-3-azabicyclo[3.1.0]-hexanos. La utilización de materiales de partida quirales (+)-epiclorhidrina o (-)-epiclorhidrina conducirá a los análogos quirales correspondientes a través de la misma secuencia de reacción.

Esquema de reacción 18



El Esquema de reacción 19 proporciona una metodología adicional para producir 1-aryl-3-azabicyclo[3.1.0]-hexanos.

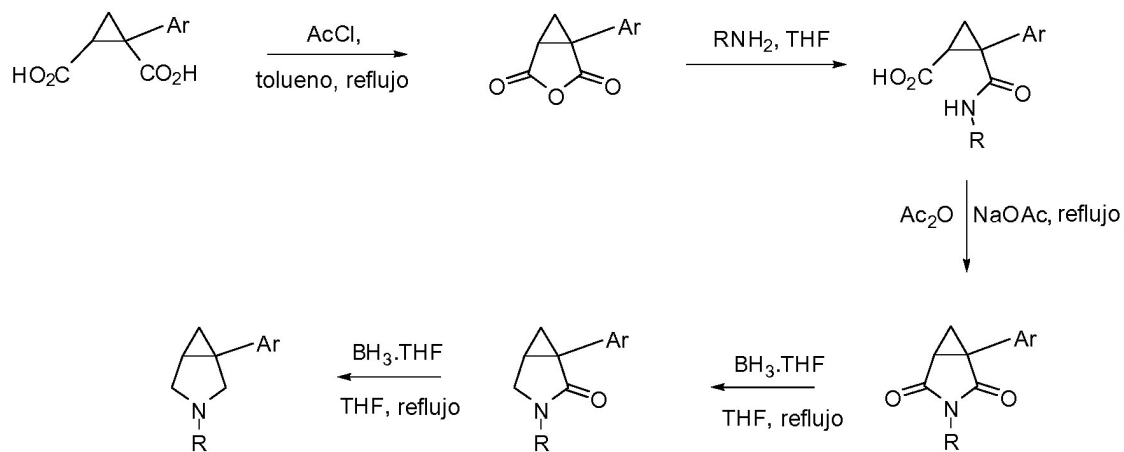
Esquema de reacción 19



5 R = propilo, butilo, etc.

El Esquema de reacción 20 proporciona una metodología adicional para producir 1-aryl-3-azabicyclo[3.1.0]-hexanos.

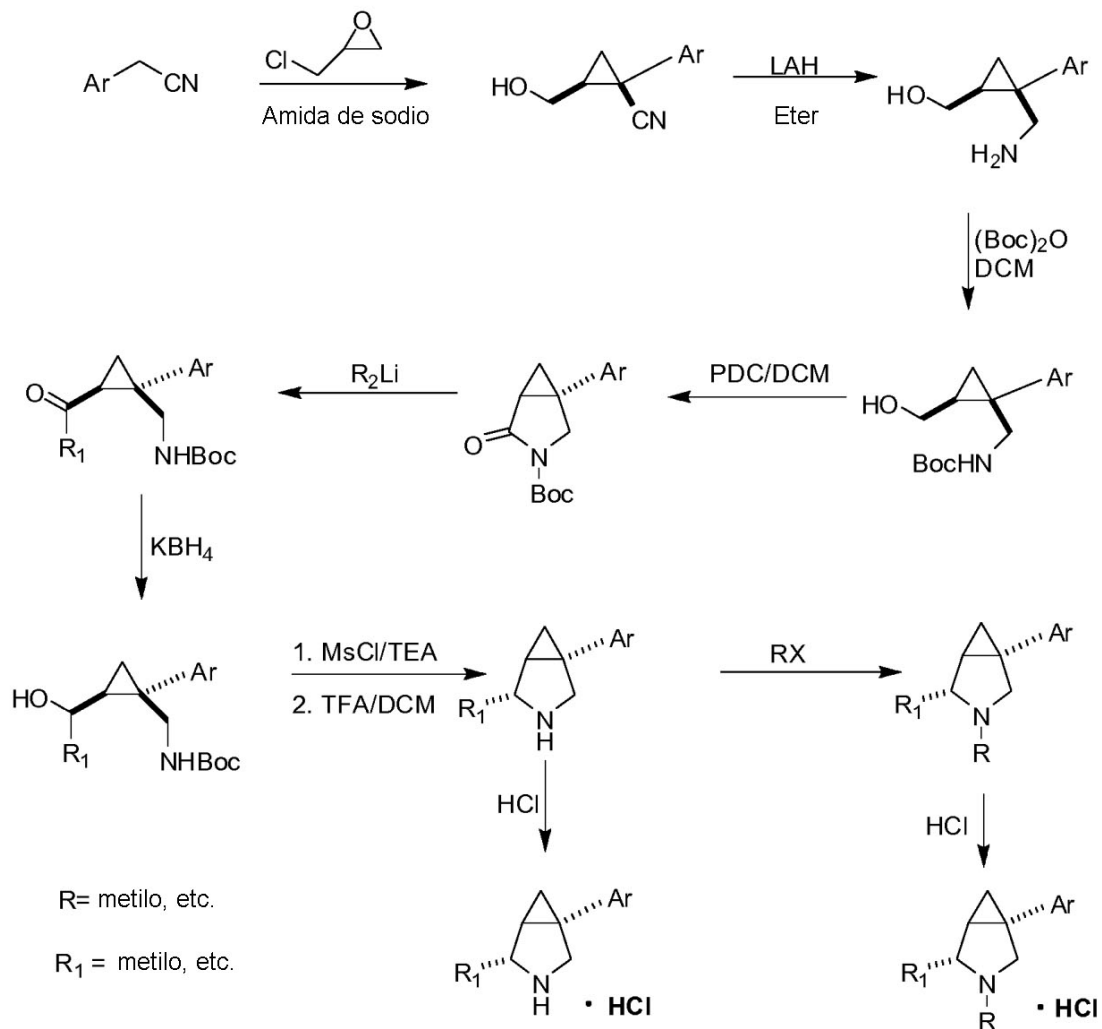
Esquema de reacción 20



R = terc-butilo, etc.

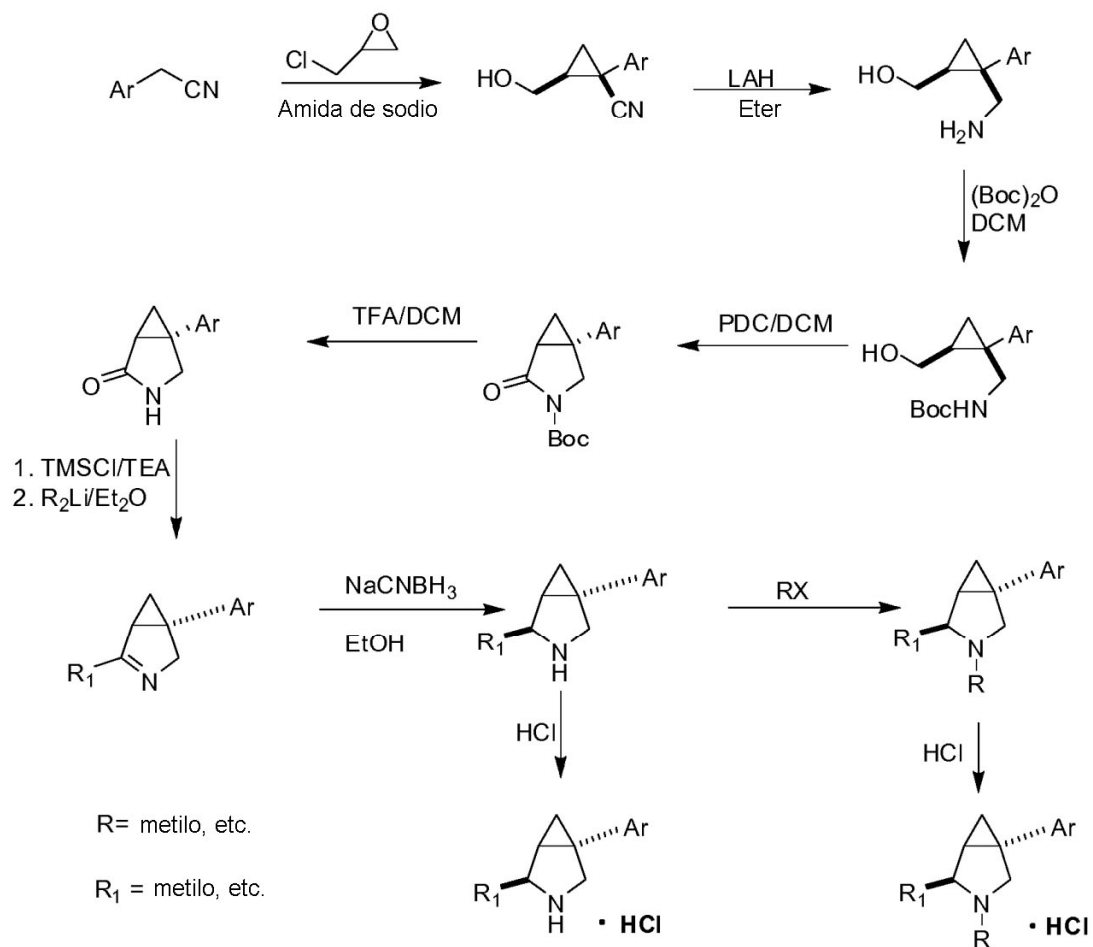
5 El Esquema de reacción 21 proporciona una metodología adicional para producir 1-aryl-3-azabicyclo[3.1.0]-hexanos sustituidos en la posición 3 y/o 4.

Esquema de reacción 21



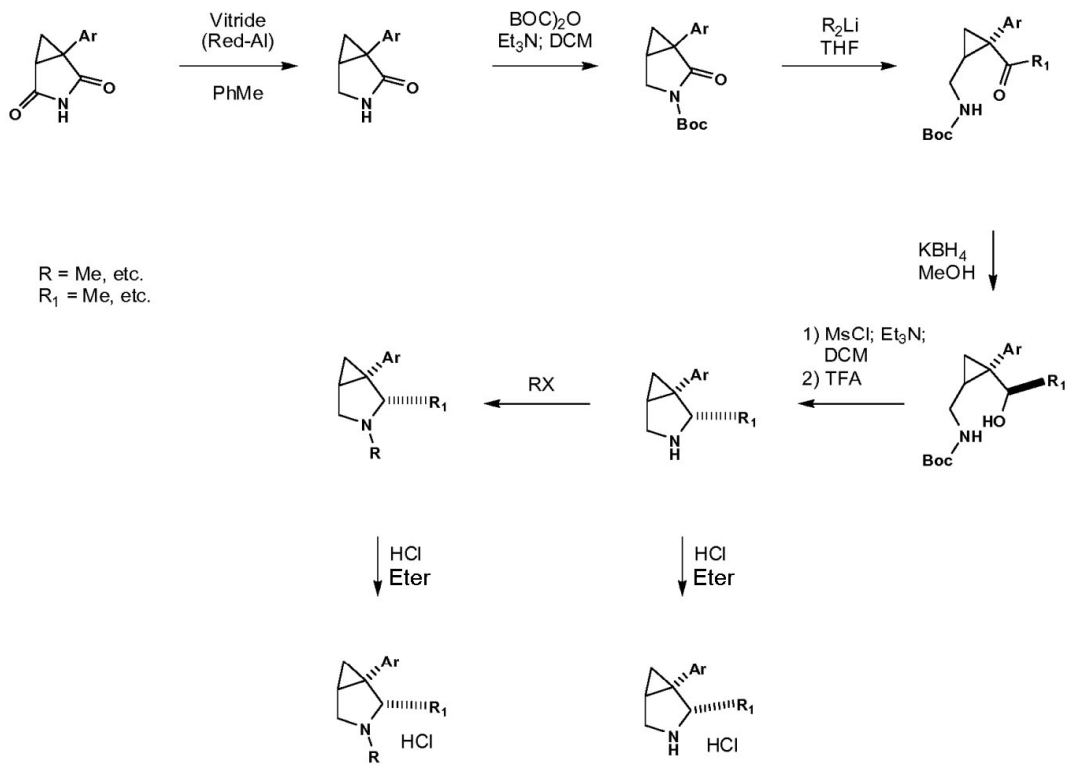
El Esquema de reacción 22 proporciona una metodología adicional para producir 1-aryl-3-azabicyclo[3.1.0]-hexanos sustituidos en la posición 3 y/o 4.

Esquema de reacción 22



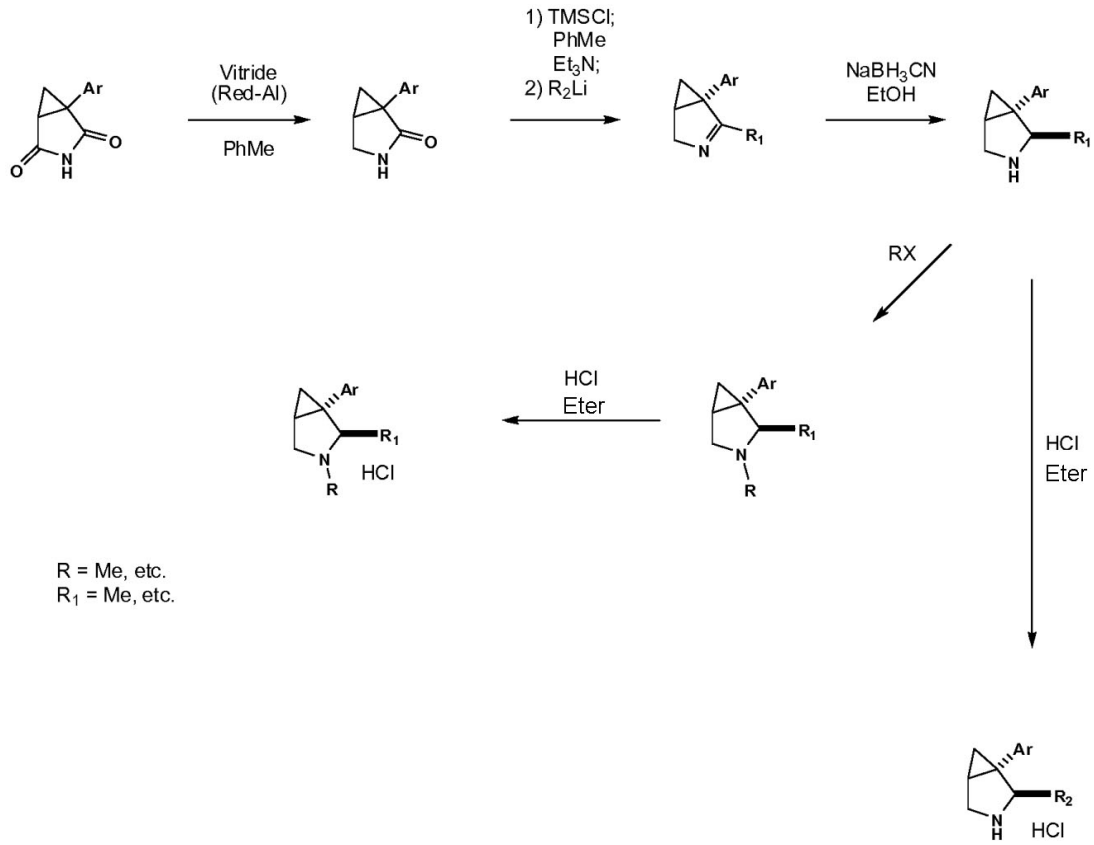
El Esquema de reacción 23 proporciona una metodología adicional para producir 1-aryl-3-azabicyclo[3.1.0]-hexanos sustituidos en la posición 3 y/o 2.

Esquema de reacción 23



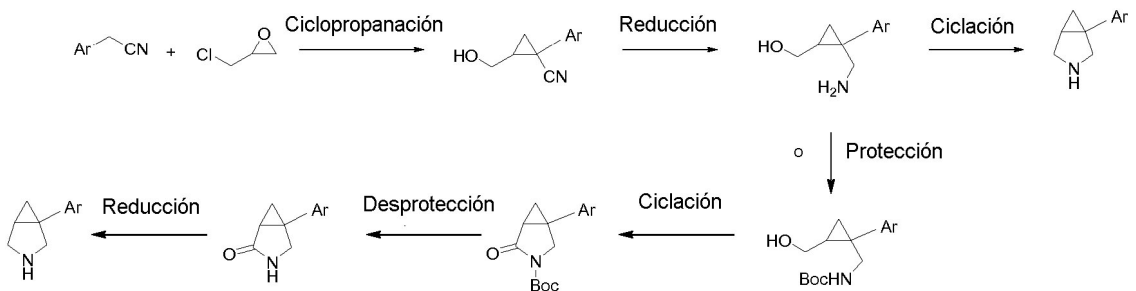
El Esquema de reacción 24 proporciona una metodología adicional para producir 1-aryl-3-azabicyclo[3.1.0]-hexanos sustituidos en la posición 2 y/o 3.

Esquema de reacción 24



El Esquema de reacción 25 proporciona una metodología genérica adicional para producir 1-aryl-3-azabicyclo[3.1.0]-hexanos.

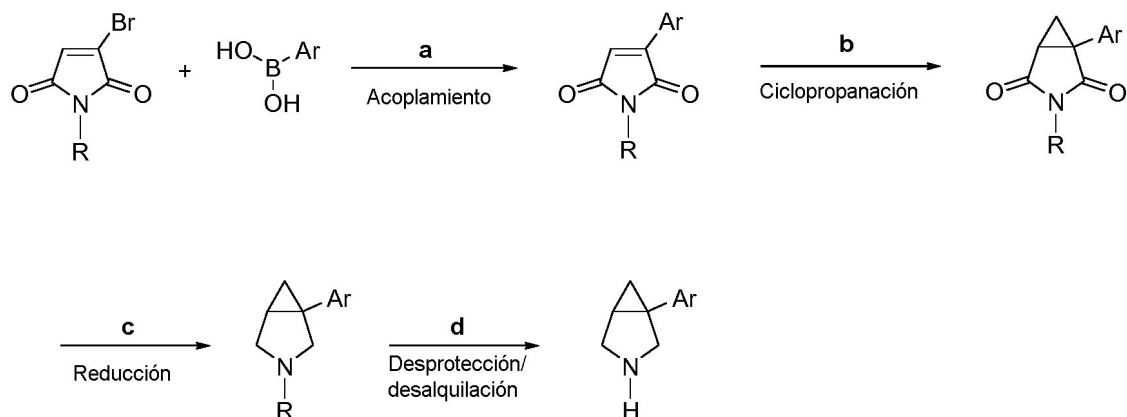
Esquema de reacción 25



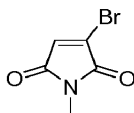
5

El Esquema de reacción 26 proporciona otra metodología genérica para producir 1-aryl-3-azabicyclo[3.1.0]-hexanos.

Esquema de reacción 26

**Ejemplo II****Preparación de clorhidratos de 1-aril-3-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano utilizando el Esquema de reacción 14**

5

A. Síntesis de 3-bromo-1-metil-1H-pirrol-2,5-diona

10 Siguiendo las etapas a y b del Esquema de reacción 14, se enfrió una solución de anhídrido bromomaleico (52,8 g, 0,298 mol) en dietiléter (250 ml) a 5 °C. Se añadió gota a gota una solución 2 M de metilamina en THF (298 ml, 0,596 mol, 2 eq.) durante un periodo de 1 hora y la reacción se agitó durante 30 minutos adicionales, manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. El precipitado resultante se filtró, se lavó con dietiléter (2 x 100 ml) y se secó al aire durante 30 minutos, después se suspendió en anhídrido acético (368 ml) y se añadió acetato de sodio (12,2 g, 0,149 mol, 0,5 eq.). La reacción se calentó a 60 °C durante 2 horas y el disolvente se eliminó después al vacío. El residuo se recogió en DCM (500 ml) y se lavó con solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 500 ml) y agua (2 x 300 ml). Los compuestos orgánicos se secaron sobre MgSO₄ (89 g), se filtraron y se redujeron al vacío. Con el aceite resultante se formó un azeótropo con tolueno (4 x 100 ml) proporcionando N-metil-bromomaleimida como un sólido beis. Rendimiento = 41,4 g (73 %); ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ 6,95 (1H, s, CH), 3,07 (3H, s, NCH₃).

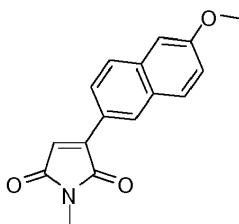
20

B. Procedimiento general de síntesis para la preparación de 3-aril-1-metil-pirrol-2,5-dionas

25 Siguiendo la etapa c del Esquema de reacción 14, lo siguiente proporciona un procedimiento general para la síntesis de 3-aril-1-metil-pirrol-2,5-dionas. Se agitaron N-metil-bromomaleimida (20 ml de una solución 0,5 M en 1,4-dioxano, 1,96 g netos, 10 mmol), ácido aril-borónico (11 mmol, 1,1 eq.), fluoruro de cesio (3,4 g, 22 mmol, 2,2 eq.) y cloruro de [1,1'-bis-(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (0,4 g, 0,5 mmol, 5 % en moles) a 40 °C entre 1 y 6 horas. Las reacciones se filtraron, los sólidos se lavaron con 1,4-dioxano (5 ml) y los disolventes se eliminaron al vacío (dos de los sólidos requirieron un lavado extra con diclorometano en esta etapa). Los residuos se recogieron en DCM (5 ml), después se purificaron o bien haciéndolos pasar a través de un cartucho de cromatografía ultrarrápida en sílice (20 g de sílice) o mediante cromatografía en columna (30 g de sílice, eluidos con hexano:acetato de etilo 4:1, después hexano:acetato de etilo 2:1). Los disolventes se eliminaron al vacío proporcionando los productos brutos requeridos como sólidos. Los compuestos que se muestran a continuación (los datos de RMN también se exponen a continuación) se prepararon usando el procedimiento general siguiente:

(1) 3-(2-Metoxinaftalen-6-il)-1-metil-pirrol-2,5-diona

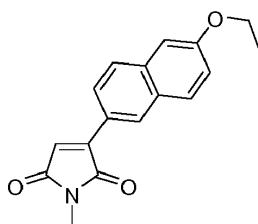
35



Rendimiento = 1,30g, (65%); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,62 (s a, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,09 (s, 3H).

5

(2) 3-(2-Etoxinaftalen-6-il)-1-metil-pirrol-2,5-diona



10 Rendimiento = 1,02g, (48%); $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,62 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,17 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$), 3,10 (s, 3H), 1,49 (t, 3H, $J=7\text{Hz}$); MS ($M+1$) 282,1.

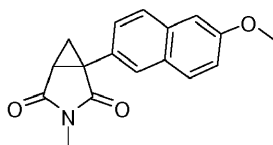
C. Procedimiento general de síntesis para la preparación de 1-aril-3-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,4-dionas

15

Si siguiendo la etapa d del Esquema de reacción 14, se suspendieron cloruro de trimetilsulfoxonio (1,2 eq.) e hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 1,2 eq.) en THF (50 vol) y se calentaron a reflujo (66 °C) durante 2 horas. Las reacciones se enfriaron a 50 °C y se añadió una solución de 1-metil-3-(aril)pirrol-2,5-diona (1 eq.) en THF (10 ml) en una porción. Las reacciones se calentaron a 50 °C entre 2 y 4 horas y después a 65 °C durante 2 horas adicionales si se requería (se consideró mediante la desaparición del material de partida por TLC), y después se enfriaron a temperatura ambiente. Las reacciones se inactivaron por medio de la adición de IMS (5 ml) y los disolventes se eliminaron al vacío. Los residuos se recogieron en DCM (35 ml) y se lavaron con agua (3 x 35 ml). Los lavados acuosos combinados se extrajeron de nuevo con DCM (15 ml), las porciones orgánicas combinadas y el disolvente se eliminaron al vacío. Las reacciones se purificaron mediante cromatografía en columna (30 g de sílice, eluyendo con fracciones cada vez más polares de acetato de etilo en hexano) y los disolventes se eliminaron al vacío proporcionando las 3-metil-1-(aril)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,4-dionas como sólidos brutos. Los compuestos que se muestran a continuación (los datos de RMN también se exponen a continuación) se prepararon usando el procedimiento general siguiente:

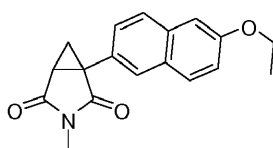
30

(1) 1-(2-Metoxinaftalen-6-il)-3-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,4-diona



35 Rendimiento = 580mg, (41%); MS ($M+1$) 282,1. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 7,79 (m, 1H), 7,69-7,76 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 1,87-1,97 (m, 2H).

(2) 1-(2-Etoxinaftalen-6-il)-3-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,4-diona

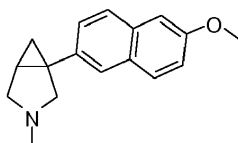


40

Rendimiento = 360mg, (39%); $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3) δ 7,78 (m, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,43 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 4,15 (q, 2H, $J=7\text{Hz}$), 2,95 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 1,91 (m, 2H); MS ($M+1$) 296,1.

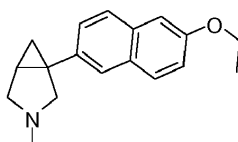
D. Procedimiento general de síntesis para la preparación de clorhidratos de 1-aril-3-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano

5 Siguiendo las etapas e y f del Esquema de reacción 14, se enfrió borano (complejo 1 M en THF, 5 eq.) a $< 0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió una solución de 3-metil-1-(aril)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (1 eq.) en THF (10 vol.) gota a gota, manteniendo la temperatura $< 0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Las reacciones se calentaron a temperatura ambiente durante 15 minutos y después se calentaron a reflujo ($67\text{ }^{\circ}\text{C}$) durante 2 horas. Las reacciones se enfriaron a $< 0\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se inactivaron con la adición gota a gota de HCl 6 M (5 vol., temperatura mantenida $< 0\text{ }^{\circ}\text{C}$). Los disolventes se eliminaron al vacío y los residuos blancos resultantes se basificaron con la adición de NaOH 5 M (25 ml) y se extrajeron con DCM (2 x 20 ml).
 10 Los productos orgánicos se lavaron con agua (3 x 30 ml) y después se concentraron al vacío a ~ 1 ml de volumen. Los aceites resultantes se purificaron mediante cromatografía en columna (15 g de sílice, eluyendo con DCM, después MeOH al 5 % en DCM) proporcionando las bases libres brutas. Las muestras se disolvieron en dietiléter (1 ml) y se añadió HCl 1 M en éter (10 ml). Los precipitados blancos resultantes se almacenaron a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 16 horas y después se centrifugaron. Se decantó éter y los sólidos se lavaron con tres porciones adicionales de éter (material aislado por centrifugación y éter decantado después de cada lavado). Los materiales se secaron al vacío a $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ proporcionando los productos requeridos como sólidos blancos. Los compuestos que se muestran a continuación (los datos de RMN también se exponen a continuación) se prepararon usando los procedimientos generales que se describen a continuación:

(1) 1-(2-Metoxinaftalen-6-il)-3-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano

25 **Base libre:** Rendimiento = 276mg, (61%) como un sólido blanco. MS(M+1) 254,2. ^1H RMN (CDCl₃) δ 7,62-7,68 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 7,08-7,14 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,42 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,77 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 0,91 (m, 1H).

30 **Sal clorhidrato:** Rendimiento = 155mg, (77%) como un sólido blanco. MS (M+1) 254,2. ^1H RMN (CDCl₃) δ 12,56 (s a, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,55 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,34 (m, 2H), 2,90 (d, 2H, J=5Hz), 2,24 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,26 (m, 1H). ^{13}C RMN (CDCl₃) δ 158,18, 133,92, 132,89, 129,22, 128,87, 127,83, 126,15, 125,43, 119,81, 105,85, 60,76, 57,52, 55,55, 41,45, 31,77, 23,23, 16,11.

(2) 1-(2-Etoxinaftalen-6-il)-3-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano

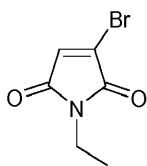
40 **Base libre:** Rendimiento = 192mg, (65%) como un sólido blanco. ^1H RMN (CDCl₃) δ 7,64 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,21 (m, 1H), 7,07-7,15 (m, 2H), 4,13 (q, 2H, J=7Hz), 3,41 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 2,69 (m, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,77 (m, 1H), 1,48 (m, 1H), 1,47 (t, 3H, J=7Hz), 0,91 (m, 1H); MS (M+1) 268,2.

45 **Sal clorhidrato:** Rendimiento = 172mg, (81%) como un sólido blanco. ^1H RMN (CDCl₃) δ 12,50 (s a, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,54 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,10 (t, 2H, J=7Hz), 3,93 (m, 1H), 3,34 (m, 2H), 2,90 (d, 3H, J=5Hz), 2,22 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,45 (t, 3H, J=7Hz), 1,26 (m, 1H). ^{13}C RMN (CDCl₃) δ 157,50, 133,96, 132,76, 129,17, 128,81, 127,79, 126,14, 125,37, 120,09, 106,61, 63,75, 60,77, 57,54, 41,46, 31,77, 23,21, 16,09, 14,98; MS (M+1) 268,2.

Ejemplo III

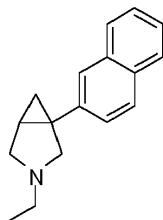
50 **Preparación de clorhidratos de 1-aril-3-etil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano utilizando el Esquema de reacción 15**

A. Síntesis de 3-bromo-1-etilmaleimida



5 Una solución enfriada (5 °C) de N-etilmaleimida (20 g, 0,16 moles) en tetracloruro de carbono (20 ml) en atmósfera de nitrógeno se trató gota a gota durante un periodo de 45 min con bromo (23 g, 0,14 moles) a una velocidad en la que se mantuviera la temperatura del recipiente < 10 °C. La mezcla se agitó a 5 °C durante 2 horas. Se añadió diclorometano (20 ml) a la reacción y se borboteó N₂ a través de la reacción durante 15 min para eliminar el bromo en exceso. La reacción se secó por soplado con una corriente constante de N₂ y después se llevó a etanol. Se añadió acetato de sodio anhidro (12,3 g, 0,15 moles) y la reacción se sometió a reflujo durante 4 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se recogió en cloruro de metileno (300 ml), se filtró y se concentró al vacío proporcionando un aceite naranja. Se obtuvo 3-bromo-1-etilmaleimida pura a partir de la recristalización en cloroformo para proporcionar un sólido amarillento (26 g, 82 %). No se observó pico de EM (M+1). ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,20 (t, J=7,22 Hz, 3 H), 3,62 (q, J=7,22 Hz, 2 H), 6,85 (s, 1 H).

15 B. Síntesis de clorhidrato de 1-(naftalen-2-il)-3-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano

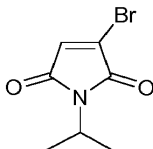


20 Una solución/suspensión agitada de 3-bromo-1-etilmaleimida (1,0 g, 5 mmol) y ácido naftaleno-2-borónico (930 mg, 5,4 mmol) en dioxano (15 ml) en atmósfera de nitrógeno se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 10 min, se trató con fluoruro de cesio (1,6 g, 10,8 mmol) y Cl₂Pd(dppf).CH₂Cl₂ (0,25 g, 0,3 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a 40 °C durante 45 min. La mezcla se enfrió después y se diluyó con cloruro de metileno (50 ml). La mezcla se filtró a través de Celite® (la torta de filtró se enjuagó con cloruro de metileno) y el filtrado marrón se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se filtró a través de una columna de gel de sílice (se eluyó con cloruro de metileno) proporcionando un sólido amarillo pálido, que se trituró a partir de éteres de petróleo fríos proporcionando el intermedio arilmaleimida (925 mg, 75 %) como un sólido amarillo pálido.

30 Una suspensión agitada de dispersión en aceite de hidruro de sodio (60 %, 145 mg, 3,68 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) en atmósfera de nitrógeno se trató con cloruro de trimetil-sulfoxonio (0,52 g, 4,05 mmol), y después se sometió a reflujo durante 2,5 h y se enfrió (50 °C). Se añadió la arilmaleimida (925 mg, 3,68 mmol) anterior en una porción y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 h, se enfrió sobre un baño de hielo, y se inactivó con cloruro de amonio saturado (10 ml). La mezcla producto se extrajo con éter (2 x 50 ml) y los extractos combinados se lavaron con agua (30 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El sólido residual se disolvió en cloruro de metileno/heptano 1:1 y se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con cloruro de metileno/heptano 1:1, 2:1, después 3:1 proporcionando el intermedio diimida bicíclica (466 mg, 48 %) como un aceite amarillo muy pálido. ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,16 (t, J=7,13 Hz, 3 H) 1,82 - 1,90 (m, 1 H) 1,95 (dd, J=8,20, 4,69 Hz, 1 H) 2,80 (dd, J=8,20, 3,71 Hz, 1 H) 3,43 - 3,59 (m, 2 H) 7,43 - 7,54 (m, 3 H) 7,73 - 7,92 (m, 4 H).

40 Una solución agitada enfriada con hielo de borano 1,0 N/THF (16 ml, 16 mmol) en atmósfera de nitrógeno se trató gota a gota con una solución del intermedio diimida bicíclica anterior (466 mg, 1,76 mmol) en THF anhidro (10 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, se sometió a reflujo durante 4 h, se enfrió en un baño de hielo y se trató gota a gota cuidadosamente con HCl 6 N (10 ml, evolución vigorosa de gas). La solución se concentró hasta obtener un sólido blanco, que se repartió entre hidróxido de sodio 5 N (25 ml) y éter (50 ml). La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con éter (50 ml). La solución orgánica combinada se lavó con agua (25 ml), se secó (Mg₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol (23 ml), se trató con HCl 4 N/dioxano (7 ml), después se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y a 55 °C durante 4 h. La solución se concentró al vacío y el residuo se trituró a partir de éter proporcionando 1-(naftalen-2-il)-3-etil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, clorhidrato (110 mg, 20 %) como un sólido blanco. MS (M+1) 238. ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,29 (t, J=7,42 Hz, 1 H) 1,53 (t, J=6,44 Hz, 3 H) 2,07 - 2,14 (m, 1 H) 2,33 - 2,41 (m, 1 H) 3,16 - 3,26 (m, 2 H) 3,26 - 3,38 (m, 2 H) 3,95 (d, 1 H) 4,20 (d, J=7,22 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,42 - 7,54 (m, 2 H) 7,63 (s, 1 H) 7,73 - 7,86 (m, 3 H). ¹³C RMN (CDCl₃) δ 158,83, 156,34, 135,62, 129,93, 127,57, 121,54, 117,17, 59,78, 57,35, 53,99, 30,68, 23,06, 19,05, 16,29.

50 Ejemplo IV

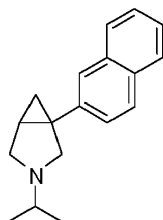
Preparación de clorhidratos de 1-aryl-3-isopropil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano utilizando el Esquema de reacción 16**A. Síntesis de 3-bromo-1-(1-metiletil)maleimida**

5
10
15
20

Una solución agitada enfriada (5 °C) de anhídrido maleico (29,4 g, 0,30 moles) en éter anhidro (150 ml) en atmósfera de nitrógeno se trató gota a gota durante un periodo de 45 min con una solución de isopropilamina (35,5 g, 0,60 moles) en éter anhidro (100 ml) a una velocidad tal como para mantener la temperatura del recipiente < 20 °C. La mezcla se agitó después a 10 °C durante 15 min, se filtró y la torta del filtro se enjuagó con éter anhidro y se secó al vacío proporcionando un sólido blanco. Este se recogió en anhídrido acético (250 ml), se trató con acetato de sodio anhidro (12,3 g, 0,15 moles) y se calentó a 75 °C con agitación durante 4,5 h, después a 100 °C durante 1,5 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se recogió en cloruro de metileno (300 ml), se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (200 ml), agua (200 ml), se secó (MgSO₄) y se concentró al vacío. El residuo se destiló (aproximadamente 5 mm de presión) proporcionando dos productos; uno de ellos una N-isopropilmaleimida que destiló a 82 °C (13,0 g), el otro un aducto de acetato de N-isopropilmaleimida que destiló a 154 °C (12,9 g). El aducto de acetato se disolvió en 4:1 acetonitrilo/trietilamina (100 ml), se calentó a 65 °C durante 4 h, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (se eluyó con cloruro de metileno) proporcionando 3,5 g adicionales de N-isopropilmaleimida. El rendimiento total fue de 16,5 g de N-isopropilmaleimida (40 %).

25
30
35

Una solución agitada enfriada con hielo de N-isopropilmaleimida (16,4 g, 0,118 moles) en tetracloruro de carbono (12 ml) en atmósfera de nitrógeno se trató gota a gota con bromo (6,41 ml, 0,25 moles) a una velocidad tal que se mantuviera la temperatura del recipiente < 9 °C, después se agitó a 3 °C durante 2 h, periodo durante el cual la mezcla formó una torta sólida. La torta se mantuvo bajo una corriente de nitrógeno para permitir que se evaporara el exceso de bromo y CCl₄. La mezcla de reacción se dispuso a continuación al vacío para eliminar el disolvente restante. Se añadió etanol (100 ml) al matraz, seguido de acetato de sodio (11 g, 0,134 moles), y la mezcla se sometió a reflujo durante 16 h con agitación. La solución enfriada se filtró a través de Celite® (la torta de filtro se enjuagó con cloruro de metileno), y el filtrado se concentró al vacío, se disolvió en cloruro de metileno, se filtró a través de una almohadilla de alúmina (se eluyó con cloruro de metileno) y se reconcentró al vacío. El residuo se disolvió en éter de petróleo/cloruro de metileno 2:1, se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó sucesivamente con éteres de petróleo/CH₂Cl₂ 2:1, éteres de petróleo/CH₂Cl₂ 1:1 y CH₂Cl₂ solo proporcionando el compuesto objeto (16,45 g, 64 % de rendimiento) como un sólido amarillo pálido de bajo punto de fusión. No se observó pico de EM (M+1). ¹H RMN (CDCl₃) δ 6,78 (s, 1H), 4,30-4,40 (m, 1H), 1,37 (d, 6H, J=8Hz)

B. Síntesis de clorhidrato de 1-(2-naftil)-3-(2-propil)-3-azabiciclo[3.1.0]hexano

40
45
50

Una solución/suspensión agitada de 3-bromo-1-(1-metiletil)maleimida (1,09 g, 5 mmol) y ácido naftaleno-2-borónico (1,08 g, 6,25 mmol) en dioxano (15 ml) en atmósfera de nitrógeno se desgasificó con una corriente de nitrógeno durante 10 min, se trató con fluoruro de cesio (1,8 g, 11,8 mmol) y Cl₂Pd(dppf).CH₂Cl₂ (0,25 g, 0,3 mmol), después se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y a 40 °C durante 2 h. La mezcla, a continuación, se enfrió y se diluyó con cloruro de metileno (50 ml). La mezcla se filtró a través de Celite® (la torta de filtró se enjuagó con cloruro de metileno) y el filtrado marrón se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se filtró a través de una columna de gel de sílice (se eluyó con cloruro de metileno) proporcionando un sólido, que se trituró a partir de éteres de petróleo proporcionando el intermedio arilmaleimida (1,045 g, 79 %) como un sólido amarillo brillante. Sin pico de EM (M+1). ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,67 (s a, 1H), 7,75-7,95 (m, 4H), 7,54 (m, 2H), 6,76 (s, 1H), 4,44 (m, 1H), 1,47 (d, 6H, J=7Hz).

Una suspensión agitada de dispersión en aceite de hidruro de sodio (60 %, 120 mg, 3,00 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (25 ml) en atmósfera de nitrógeno se trató con cloruro de trimetil-sulfoxonio (0,52 g, 4,0 mmol), y después se sometió a reflujo durante 2,5 h y se enfrió (50 °C). Se añadió la arilmaleimida (796 mg, 3,00 mmol) anterior en una

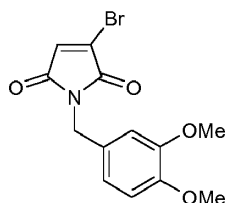
porción y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h, se enfrió sobre un baño de hielo y se inactivó con cloruro de amonio saturado (10 ml). La mezcla producto se extrajo con éter (2 x 40 ml) y los extractos combinados se enjuagaron con agua (30 ml), se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en éteres de petróleo que contenían un poco de cloruro de metileno, se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con acetato de etilo al 15 %/éteres de petróleo proporcionando el intermedio diimida bicíclica (577 mg, 69 %) como un sólido naranja. MS (M+1) 280,2. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,80-7,90 (m, 4H), 7,50 (m, 3H), 4,28 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 1,90 (m, 1H), 1,81 (m, 1H), 1,38 (m, 6H).

Una solución agitada enfriada con hielo de borano 1,0 N/THF (16 ml, 16 mmol) en atmósfera de nitrógeno se trató gota a gota con una solución del intermedio diimida bicíclica anterior (560 mg, 2,0 mmol) en THF anhidro (10 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, se sometió a reflujo durante 8 h, se enfrió en un baño de hielo y se trató gota a gota cuidadosamente con HCl 6 N (7 ml, evolución vigorosa de gas). La solución se concentró hasta obtener un sólido blanco, que se repartió entre hidróxido de sodio 5 N (25 ml) y éter (50 ml). La capa orgánica se separó y la acuosa se extrajo con éter (2 x 25 ml). La solución orgánica combinada se lavó con agua (25 ml), se secó (Mg₂SO₄) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol (20 ml), se trató con HCl 4 N/dioxano (7 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 14 h y a 55 °C durante 4 h. La solución se concentró al vacío y el residuo se trituró a partir de éter proporcionando 1-(2-naftil)-3-(2-propil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, clorhidrato (337 mg, 67 %) como un sólido blanco. MS (M+1) 252,2. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,81 (m, 3H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 3,35 (m, 3H), 2,49 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,57 (d, 6H, J=6Hz), 1,27 (m, 1H). ¹³C RMN (CDCl₃) δ 135,66, 133,21, 132,41, 128,77, 127,65, 127,54, 126,67, 126,20, 126,07, 124,75, 59,49, 57,23, 54,01, 31,29, 22,93, 18,90, 16,31.

Ejemplo V

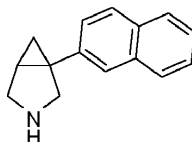
Preparación de clorhidratos de 1-aril-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexano utilizando el Esquema de reacción 17

A. Síntesis de 3-bromo-1-(3,4-dimetoxibencil)maleimida



Una solución de anhídrido bromomaleico (Aldrich, 20,0 g, 0,113 moles) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) en atmósfera de nitrógeno se trató gota a gota con una solución de 3,4-dimetoxibencilamina (20,0 g, 0,1196 moles) en THF anhidro (40 ml) en un periodo de 30 min, y la mezcla agitada se sometió a reflujo a continuación durante 3 h y se mantuvo a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se concentró al vacío, se suspendió en anhídrido acético (135 ml), se trató con acetato de sodio anhidro (6,15 g, 75 mmol) y se calentó a 50 °C con agitación en atmósfera de nitrógeno durante 4 h (los sólidos se disolvieron después de unos pocos minutos). La mezcla se concentró al vacío y se disolvió en cloruro de metileno (300 ml). La solución se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (150 ml), después con agua (150 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró al vacío proporcionando un residuo marrón. Este se disolvió en cloruro de metileno y se hizo pasar a través de una columna de gel de sílice (~400 ml de volumen) y se eluyó con cloruro de metileno proporcionando un sólido color café, que se recristalizó a partir de acetato de etilo/heptano (2 cultivos) proporcionando 3-bromo-1-(3,4-dimetoxibencil)maleimida (24,75 g, 67 %) como un sólido color café pálido. Sin pico de EM (M+1). ¹H RMN (CDCl₃) δ 6,89-6,94 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,78 (d, 1H, J=8Hz), 4,63 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,84 (s, 3H).

B. Síntesis de clorhidrato de 1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



Una solución agitada de 3-bromo-1-(3,4-dimetoxibencil)maleimida (1,0 g, 3,06 mmol) y ácido 2-naftaleno-borónico (0,59 g, 3,4 mmol) en dioxano anhidro (10 ml) en atmósfera de nitrógeno se desgasificó en un periodo de 10 min con una corriente de nitrógeno, después se trató con fluoruro de cesio (1,3 g, 8,5 mmol) y Cl₂Pd(dppf).CH₂Cl₂ (Aldrich, 0,17 g, 0,21 mmol), se agitó una hora a temperatura ambiente y después 2 h a 40 °C. La mezcla se enfrió, se diluyó con cloruro de metileno (50 ml), se agitó unos pocos minutos, se filtró a través de Celite® (se enjuagó con cloruro de metileno) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se cargó en una columna de gel de sílice y el producto se eluyó con acetato de etilo al 3 %/cloruro de metileno proporcionando un sólido

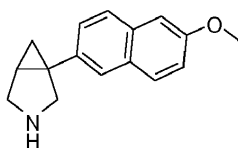
amarillo, que se trituró a partir de éteres de petróleo proporcionando el intermedio arilmaleimida (690 g, 83 %) como un sólido amarillo pálido.

5 Una solución agitada enfriada (-20 °C) de cloruro de trimetilsulfoxonio (261 mg, 2,03 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) en atmósfera de nitrógeno se trató gota a gota con n-butil-litio/hexano (2,4 N, 1,1 ml, 2,03 mmol) y se calentó gradualmente a 50 °C en un periodo de 30 minutos. Paralelamente, una solución del intermedio arilmaleimida (0,690 g, 2,6 mmol) en THF anhidro (10 ml) se calentó a 50 °C y se añadió rápidamente en una porción a la suspensión calentada anterior. La mezcla se agitó después a 50 °C durante 2 h y se enfrió sobre un baño de hielo. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (1 ml) para inactivar, y la mezcla se diluyó con cloruro de metileno (75 ml), se secó (MgSO₄), se filtró a través de Celite® (se enjuagó con cloruro de metileno) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno, se cargó en una columna de gel de sílice y el producto se eluyó con acetato de etilo al 3 %/cloruro de metileno, proporcionando el intermedio diimida bicíclica (400 mg, 50 %) como un aceite viscoso amarillo muy pálido. ¹H RMN (CDCl₃) δ 1,78 (dd, J=4,59, 3,61 Hz, 1 H) 1,91 (dd, J=8,20, 4,69 Hz, 1 H) 2,81 (dd, J=8,20, 3,71 Hz, 1 H) 3,86 (d, J=4,30 Hz, 6 H) 4,54 (dd, 2 H) 7,38 - 7,55 (m, 3 H) 7,74 - 7,90 (m, 4 H).

20 Una solución agitada enfriada (5 °C) de hidruro de aluminio y litio 1 N/THF (3,6 ml, 10 mmol) en atmósfera de nitrógeno se trató lentamente con una solución del intermedio diimida bicíclica anterior (360 mg, 1,0 mmol) en THF anhidro (7 ml), se agitó 1 h a temperatura ambiente, se sometió a reflujo durante 6 h y se enfrió (5 °C). Se añadieron gota a gota cuidadosamente agua (0,4 ml), hidróxido de sodio al 15 % (0,4 ml) y agua (1,2 ml), seguidos de THF adicional para facilitar la agitación. La suspensión se agitó 15 min, se filtró a través de Celite® (la torta del filtro se enjuagó con THF) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno, se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con cloruro de metileno/acetato de etilo 3:1, proporcionando el intermedio dimetoxibencil-amina bicíclica (350 mg, 55 %) como un aceite viscoso incoloro.

25 Una mezcla del intermedio dimetoxibencil-amina bicíclica (340 mg, 0,95 mmol) y carbonato de potasio anhidro (290 mg, 2,1 mmol) en cloruro de metileno anhidro (5 ml) en un tubo de presión equipado con barra de agitación se trató con cloroformiato de 1-cloroetilo (0,301 ml, 2,2 mmol), se cerró y se agitó a 45 °C durante 4 h. El tubo se enfrió, se abrió y los contenidos se filtraron (se enjuagaron con cloruro de metileno) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol (7 ml), se sometió a reflujo durante 1 h, se enfrió, se trató con resina DOWEX® 550A-OH (2,0 g, enjuagada previamente con metanol), se agitó unos pocos minutos, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se recogió en éter, se filtró a través de Celite® y el filtrado se trató con HCl 2 N/éter (0,6 ml, 1,2 mmol). La suspensión se agitó unos pocos minutos, la sal sólida se recogió por filtración, se enjuagó con éter y se secó al vacío proporcionando 1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, clorhidrato (95 mg, 53 %) como un sólido beis claro. MS (M+1) 210,1. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,14 - 1,23 (m, 1 H) 1,49 (t, J=5,27 Hz, 1 H) 2,13 - 2,27 (m, 1 H) 3,30 - 3,43 (m, 1 H) 3,57 (d, J=7,81 Hz, 2 H) 3,62 - 3,81 (m, 1 H) 7,35 (dd, J=8,59, 1,76 Hz, 1 H) 7,39 - 7,53 (m, 2 H) 7,71 - 7,91 (m, 4 H). ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 16,44, 24,13, 31,37, 47,45, 49,92, 125,43, 125,74, 126,40, 127,03, 128,10, 128,74, 132,38, 133,55, 137,64,

40 **C. Síntesis de clorhidrato de 1-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano**



45 Una solución agitada de 3-bromo-1-(3,4-dimetoxibencil)maleimida (1,31 g, 4,0 mmol) y ácido 6-metoxinaftaleno-2-borónico (1,01 g, 5,0 mmol) en dioxano anhidro (12 ml) en atmósfera de nitrógeno se desgasificó en un periodo de 10 min con una corriente de nitrógeno, después se trató con fluoruro de cesio (1,5 g, 9,9 mmol) y Cl₂Pd(dppf).CH₂Cl₂ (Aldrich, 0,20 g, 0,245 mmol), se agitó 1 h a temperatura ambiente, después 2 h a 40 °C. La mezcla se enfrió, se diluyó con cloruro de metileno (60 ml), se agitó unos pocos minutos, se filtró a través de Celite® (se enjuagó con cloruro de metileno) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se cargó en una columna de gel de sílice y el producto se eluyó con acetato de etilo al 2 %/cloruro de metileno, proporcionando el intermedio arilmaleimida (1,10 g, 68 %) como un sólido amarillo. EM (M+1) 404,2. ¹H RMN (CDCl₃) δ 8,62 (m, 1H), 7,82 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 6,97-7,02 (m, 2H), 6,81 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).

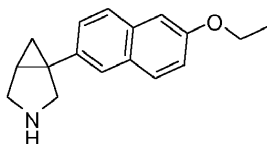
55 Una solución agitada enfriada (-20 °C) de cloruro de trimetilsulfoxonio (482 mg, 3,75 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (12 ml) en atmósfera de nitrógeno se trató gota a gota con n-butil-litio/hexano (2,5 N, 1,2 ml, 3,00 mmol) y se calentó gradualmente a 50 °C en un periodo de 30 minutos. Paralelamente, una solución del intermedio arilmaleimida (1,09 g, 2,7 mmol) en THF anhidro (12 ml) se calentó a 50 °C y se añadió rápidamente en una porción a la suspensión calentada anterior. La mezcla se agitó después a 50 °C durante 2 h y se enfrió sobre un baño de hielo. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (2 ml) para inactivar, y la mezcla se diluyó con cloruro de metileno (60 ml), se secó (MgSO₄), se filtró a través de Celite® (se enjuagó con cloruro de metileno) y se concentró

al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno, se cargó en una columna de gel de sílice y el producto se eluyó con acetato de etilo al 2 %/cloruro de metileno, proporcionando el intermedio diimida bicíclica (543 mg, 48 %) como un sólido naranja pálido. MS (M+1) 418,2. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,78 (m, 1H), 7,67-7,75 (m, 2H), 7,42 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,11 (m, 1H), 6,90-6,95 (m, 2H), 6,79 (m, 1H), 4,54 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,77 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,75 (m, 1H).

Una solución agitada enfriada (5 °C) de hidruro de aluminio y litio 1 N/THF (8 ml, 8 mmol) en atmósfera de nitrógeno se trató lentamente con una solución del intermedio diimida bicíclica anterior (534 mg, 1,28 mmol) en THF anhidro (6 ml), se agitó 1 h a temperatura ambiente, se sometió a reflujo durante 6 h y se enfrió (5 °C). Se añadieron gota a gota cuidadosamente agua (0,3 ml), hidróxido de sodio al 15 % (0,3 ml) y agua (0,9 ml), seguidos de THF adicional para facilitar la agitación. La suspensión se agitó 15 min, se filtró a través de Celite® (la torta del filtro se enjuagó con THF) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno, se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con cloruro de metileno/acetato de etilo 3:1, proporcionando el intermedio dimetoxibencil-amina bicíclica (345 mg, 69 %) como un sólido blanco. MS (M+1) 390,2. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,64 (m, 2H), 7,52 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,07-7,13 (m, 2H), 6,92 (m, 1H), 6,79-6,87 (m, 2H), 3,90 (s a, 6H), 3,87 (s, 3H), 3,64 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 0,87 (m, 1H).

Una mezcla del intermedio dimetoxibencil-amina bicíclica (325 mg, 0,8344 mmol) y carbonato de potasio anhidro (243 mg, 1,76 mmol) en cloruro de metileno anhidro (6,5 ml) en un tubo de presión equipado con barra de agitación se trató con cloroformiato de 1-cloroetilo (0,25 ml, 2,3 mmol), se cerró y se agitó a 40 °C durante 4 h. El tubo se enfrió, se abrió y los contenidos se filtraron (se enjuagaron con cloruro de metileno) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol (10 ml), se sometió a reflujo durante 1 h, se enfrió, se trató con resina DOWEX® 550A-OH (1,0 g, enjuagada previamente con metanol), se agitó unos pocos minutos, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se recogió en éter que contenía un poco de cloruro de metileno, se filtró a través de Celite® y el filtrado se trató con HCl 2 N/éter (0,60 ml, 1,2 mmol). La suspensión se agitó y la sal sólida se recogió por filtración, se enjuagó con éter, se suspendió en acetonitrilo, se filtró, se recogió y se secó al vacío proporcionando 1-(6-metoxinaftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, clorhidrato (151 mg, 66 %) como un sólido blanco. EM (M+1) 240,1. ^1H RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9,90 (s a, 1H), 9,57 (s a, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,31 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,71 (m, 1H), 3,45-3,55 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 1,43 (m, 1H), 1,14 (m, 1H). ^{13}C RMN ($\text{DMSO}-d_6$) δ 157,78, 134,96, 133,67, 129,58, 128,96, 127,66, 125,96, 125,74, 119,53, 106,41, 55,82, 50,17, 47,55, 31,24, 23,87, 16,09.

D. Síntesis de clorhidrato de 1-(6-etoxinaftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



Una solución agitada de 3-bromo-1-(3,4-dimetoxibencil)maleimida (1,31 g, 4,0 mmol) y ácido 6-etoxinaftaleno-2-borónico (1,08 g, 5,0 mmol) en dioxano anhidro (12 ml) en atmósfera de nitrógeno se desgasificó en un periodo de 10 min con una corriente de nitrógeno, después se trató con fluoruro de cesio (1,5 g, 9,9 mmol) y $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (Aldrich, 0,20 g, 0,245 mmol), se agitó 1 h a temperatura ambiente, después 2 h a 40 °C. La mezcla se enfrió, se diluyó con cloruro de metileno (60 ml), se agitó unos pocos minutos, se filtró a través de Celite® (se enjuagó con cloruro de metileno) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno y se cargó en una columna de gel de sílice y el producto se eluyó con acetato de etilo al 2 %/cloruro de metileno, proporcionando el intermedio arilmaleimida (1,36 g, 81 %) como un sólido amarillo. No se observó pico de EM (M+1). ^1H RMN (CDCl_3) δ 8,62 (m, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,17 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,96-7,02 (m, 2H), 6,81 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,16 (q, 2H, J=7Hz), 3,88 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 1,48 (t, 3H, J=7Hz).

Una solución enfriada (-20 °C) de cloruro de trimetilsulfoxonio (515 mg, 4,00 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) en atmósfera de nitrógeno se trató gota a gota con n-butil-litio/hexano (2,5 N, 1,32 ml, 3,30 mmol) y se calentó gradualmente a 50 °C en un periodo de 30 minutos. Paralelamente, una solución del intermedio arilmaleimida (1,23 g, 2,95 mmol) en THF anhidro (10 ml) se calentó a 50 °C, después se añadió rápidamente en una porción a la suspensión calentada anterior y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h, después se enfrió sobre un baño de hielo. Se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (3 ml) para inactivar, y la mezcla se diluyó con cloruro de metileno (70 ml), se secó (MgSO_4), se filtró a través de Celite® (se enjuagó con cloruro de metileno) y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno, se cargó en una columna de gel de sílice y el producto se eluyó con acetato de etilo al 2 %/cloruro de metileno, proporcionando el intermedio diimida bicíclica (700 mg, 55 %) como un aceite viscoso naranja pálido. EM (M+1) 432,2. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,77 (m, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,41 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 6,90-6,95 (m, 2H), 6,79 (m, 1H), 4,54 (m, 2H), 4,14 (q, 2H, J=7Hz), 3,86 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 2,77 (m, 1H), 1,88 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,47 (t, 3H, J=7Hz).

Una solución agitada enfriada (5 °C) de hidruro de aluminio y litio 1 N/THF (11 ml, 11 mmol) en atmósfera de

5 nitrógeno se trató lentamente con una solución del intermedio diimida bicíclica anterior (690 mg, 1,60 mmol) en THF anhidro (10 ml), se agitó 1 h a temperatura ambiente, se sometió a reflujo durante 6 h y se enfrió (5 °C). Se añadieron gota a gota cuidadosamente agua (0,45 ml), hidróxido de sodio al 15 % (0,45 ml) y agua (1,35 ml), seguidos de THF adicional para facilitar la agitación. La suspensión se agitó 15 min, se filtró a través de Celite® (la
 10 torta del filtro se enjuagó con THF) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno, se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con cloruro de metileno/acetato de etilo 4:1, proporcionando el intermedio dimetoxibencil-amina bicíclica (415 mg, 64 %) como un sólido blanco. EM (M+1) 404,8. ¹H RMN (CDCl₃) δ 7,63 (m, 2H), 7,51 (m, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,06-7,13 (m, 2H), 6,91 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 4,13 (q, 2H, J=7Hz), 3,89 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,63 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,58 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,46 (t, 3H, J=7Hz), 0,87 (m, 1H).

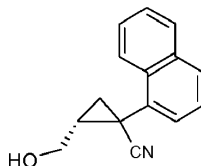
15 Una mezcla del intermedio dimetoxibencil-amina bicíclica (403 mg, 1,00 mmol) y carbonato de potasio anhidro (290 mg, 2,1 mmol) en cloruro de metileno anhidro (8 ml) en un tubo de presión equipado con barra de agitación se trató con clorofornio de 1-cloroetilo (0,30 ml, 2,75 mmol), se cerró y se agitó a 40 °C durante 4 h. El tubo se enfrió, se abrió y los contenidos se filtraron (se enjuagaron con cloruro de metileno) y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol (12 ml), se sometió a reflujo durante 1 h, se enfrió, se trató con resina DOWEX®
 20 550A-OH (1,5 g, enjuagada previamente con metanol), se agitó unos pocos minutos, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloruro de metileno, se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con (etanol/amoniaco 9:1) al 10 %/cloruro de metileno, proporcionando un sólido blanco. Este se recogió en éter anhidro que contenía un poco de cloruro de metileno, se trató con HCl 2 N/éter (0,6 ml, 1,2 mmol), se agitó, se filtró, se recogió y se secó al vacío, proporcionando 1-(6-etoxinaftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano, clorhidrato (148 mg, 51 %) como un sólido blanco. EM (M+1) 254,1. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 9,93 (s a, 1H), 9,62 (s a, 1H), 7,73 (m, 3H), 7,31 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 4,10 (q, 2H, J=7Hz), 3,71 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,38 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 1,36 (t, 3H, J=7Hz), 1,14 (m, 1H). ¹³C RMN (DMSO-d₆) δ 156,11, 133,98, 132,81, 128,71, 128,27, 127,98, 126,73, 125,04, 118,89, 106,21, 62,84, 49,27, 46,64, 30,36, 22,96, 15,38, 14,54.

Ejemplo VI

30 **Preparación de 1-aril-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexano y 1-aril-3-metil-3-aza-bicyclo[3.1.0]hexano utilizando los Esquemas de reacción 5, 6 y 13**

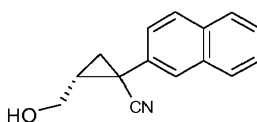
A. Síntesis de ciclopropanocarbonitrilos

35 **(1) Síntesis de (1S,2R)-2-hidroximetil-1-naftil-ciclopropanocarbonitrilo como Procedimiento representativo para (1)-(3).**



40 A una solución agitada de 1-naftilacetoniitrilo (15 g, 0,090 moles) en THF anhidro (150 ml) entre -15 y -10 °C en atmósfera de nitrógeno, se añadieron 90 ml de bis(trimetilsilil)amida de sodio (NaHMDS, 1 M en THF) lentamente por medio de un embudo de adición mientras se mantenía la temperatura por debajo de -5 °C. La mezcla marrón resultante se agitó durante 0,75 h entre -10 °C y 0 °C. Se añadió lentamente R-epiclorhidrina (8,3 g, 0,090 moles en
 45 10 ml de THF) en un periodo de 15 minutos manteniendo mientras la temperatura por debajo de -10 °C. La mezcla se agitó entre -10 °C y 0 °C durante 0,5 h, después se añadió NaHMDS (90 ml, 0,090 moles) manteniendo mientras la temperatura entre -10 °C y -15 °C. La mezcla se agitó durante 45 minutos, después se calentó a temperatura ambiente, se agitó 30 min y se inactivó con 40 ml de agua. La mezcla se agitó 5 minutos, se dejó asentar y las capas se separaron. La capa acuosa inferior se volvió a extraer con EtOAc (~75 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con 100 ml de NaCl saturado, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron proporcionando un aceite. La cromatografía a través de un tapón de gel de sílice corto eluyendo con EtOAc/heptano
 50 (5 - 50 %) proporcionó 6,8 g de producto. ¹H RMN muestra una mezcla de diastereoisómeros (~3:1 cis/trans). El producto se llevó a reducción sin más caracterización. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, asignación parcial) δ 1,53 - 1,66 (m, 2 H), 1,85 - 1,95 (m, 1 H), 3,18 (s a, 1 H), 3,85 - 3,96 (m, 1 H), 4,13 - 4,22 (m, 1 H), 7,31 - 7,39 (m, 1 H), 7,43 - 7,55 (m, 2 H), 7,57 - 7,65 (m, 1 H), 7,78 - 7,91 (m, 2 H), 8,46 - 8,54 (m, 1 H).

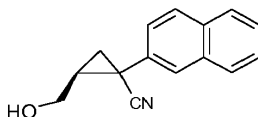
55 **(2) (1S,2R)-2-Hidroximetil-2-naftil-ciclopropanocarbonitrilo**



Rendimiento = 63%; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , asignación parcial) δ 1,59 - 1,66 (m, 1 H), 1,68 - 1,74 (m, 1 H), 1,98 - 2,07 (m, 1 H), 2,41 (s a, 1 H), 3,85 (dd, $J=12,10$, 8,30 Hz, 1 H), 4,07 - 4,13 (m, 1 H), 7,33 (dd, $J=8,49$, 2,05 Hz, 1 H), 7,45 - 7,53 (m, 2 H), 7,77 - 7,87 (m, 4 H).

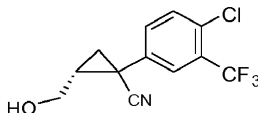
5

(3) (1R,2S)-2-Hidroximetil-2-naftil-ciclopropanocarbonitrilo



10 Rendimiento = 56%; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,64 - 1,73 (m, 3 H), 1,94 - 2,07 (m, 2 H), 3,97 (dd, $J=11,91$, 8,69 Hz, 1 H), 4,28 (dd, $J=11,91$, 5,08 Hz, 1 H), 7,39 - 7,45 (m, 1 H), 7,48 - 7,59 (m, 2 H), 7,62 - 7,68 (m, 1 H), 7,88 (dd, $J=15,18$, 8,15 Hz, 2 H), 8,48 (dd, $J=8,49$, 0,78 Hz, 1 H).

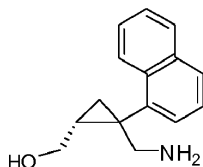
15 **(4) Síntesis de (1S,2R)-2-hidroximetil-1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropanocarbonitrilo como Procedimiento representativo para (4).**



20 A una solución agitada de 4-cloro-3-trifluorometilfenilacetnitrilo (11 g, 0,050 moles) en THF anhidro (100 ml) a -18 °C en atmósfera de nitrógeno, se añadieron 1,95 g (0,050 mmoles, 1 eq.) de amida de sodio en una porción. La mezcla resultante se agitó durante 1 h entre -15 °C y -5 °C. La mezcla oscura se enfrió a -15 °C y se añadió lentamente R-epiclorhidrina (4,6 g, 0,050 moles en 10 ml de THF) en un periodo de 15 minutos manteniendo mientras la temperatura por debajo de -10 °C. La mezcla se agitó entre -15 °C y -5 °C durante 0,75 h, después se enfrió a -15 °C y se añadió 1 equivalente (1,95 g) adicional de amida de sodio en una porción. La mezcla se agitó durante 3,5 h dejando mientras que se calentara a entre -10 y +5 °C, después se dejó que se calentara a temperatura ambiente y se inactivó con 50 ml de NH_4Cl saturado. La mezcla se agitó 5 minutos, se dejó asentar y las capas se separaron. La capa acuosa inferior se volvió a extraer con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con 100 ml de NaCl saturado, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron proporcionando un aceite oscuro. La cromatografía a través de un tapón de gel de sílice corto eluyendo con EtOAc/heptano (5 - 35 %) proporcionó 5,5 g (40 %) de producto como un aceite rojo oscuro. ^1H RMN muestra una mezcla de diastereoisómeros. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,42 - 1,52 (m, 1 H), 1,59 - 1,72 (m, 1 H), 1,89 - 1,99 (m, 1 H), 2,08 (s a, 1 H), 3,79 (dd, $J=12,08$, 8,33 Hz, 1 H), 4,12 (dd, $J=12,13$, 4,90 Hz, 1 H), 7,42 - 7,55 (m, 1 H), 7,56 - 7,63 (m, 1 H), 7,67 - 7,76 (m, 1 H).

35 **B. Síntesis de compuestos de ciclopropilmetanol**

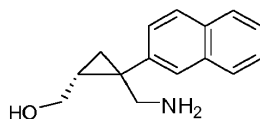
(1) Síntesis de (1R,2S)-(2-aminometil)-2-(1-naftil)ciclopropil)-metanol como Procedimiento representativo para (1)-(3).



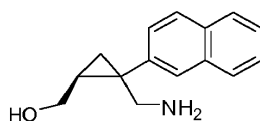
40

A una suspensión en agitación de hidruro de aluminio y litio (LAH), (2,31 g, 0,061 moles) en THF (30 ml) a 0 - 5 °C se añadió una solución de nitrilo bruto, A(1) (6,8 g, 0,030 moles) en 80 ml de THF), lentamente mediante un embudo de adición manteniendo mientras la temperatura por debajo de 10 °C. La mezcla se agitó durante 45 minutos calentando mientras a ~15 °C, periodo después del cual no se observó material de partida por análisis TLC (placa de SiO_2 , EtOAc/heptano 1:1). La reacción se inactivó cuidadosamente mediante la adición gota a gota de H_2O (2,5 ml), seguida de 2,5 ml de NaOH al 15 % y finalmente 8 ml de H_2O . La suspensión blanchuzca resultante se agitó durante 1 h, después se filtró a través de una almohadilla de Celite, se lavó con 2 x 50 ml de EtOAc. El filtrado se concentró hasta obtener un aceite amarillo pálido. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (20:1:0,1 a 10:1:0,1) proporcionó 3,3 g (47 %) de aminoalcohol puro como un aceite coloreado marrón claro. ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 1,01 - 1,09 (m, $J=5,22$, 5,22 Hz, 1 H), 1,15 (dd, $J=8,64$, 4,93 Hz, 1 H), 1,70 (s a, 1 H), 1,77 - 1,89 (m, 1 H), 2,52 (s a, 1 H), 3,34 - 3,56 (m, $J=11,52$, 11,52 Hz, 2 H), 3,58 - 3,69 (m, 1 H), 4,17 - 4,30 (m, $J=11,23$ Hz, 2 H), 7,39 - 7,55 (m, 3 H), 7,56 - 7,62 (m, 1 H), 7,77 (d, $J=8,20$ Hz, 1 H), 7,84 - 7,91 (m, 1 H), 8,28 (s a, 1 H).

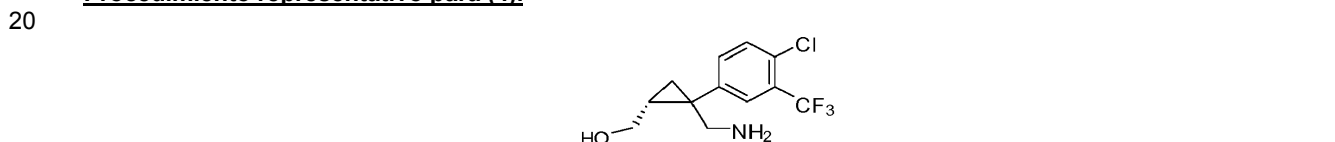
50

(2) (1R,2S)-(2-Aminometil-2-(2-naftil)ciclopropil)-metanol

5 Rendimiento = 56%; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,79 - 0,79 (m, 1 H), 1,03 (dd, J=8,59, 4,78 Hz, 1 H), 1,83 - 1,93 (m, 1 H), 2,54 (s a, 3 H), 2,64 (d, J=12,59 Hz, 1 H), 3,40 (dd, J=12,15, 11,08 Hz, 1 H), 3,53 (dd, J=12,59, 0,78 Hz, 1 H), 4,17 (dd, J=12,20, 5,47 Hz, 1 H), 7,41 - 7,54 (m, 3 H), 7,77 - 7,83 (m, 3 H), 7,85 (d, J=1,37 Hz, 1 H).

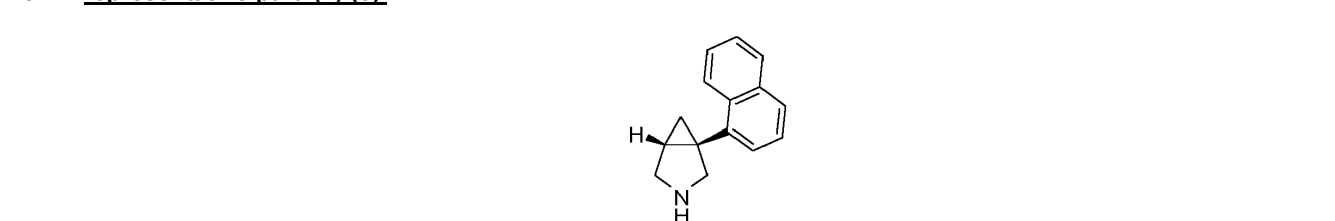
(3) (1S,2R)-(2-Aminometil-2-(2'-naftil)ciclopropil)-metanol

15 Rendimiento = 55%; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,80 (t, J=5,12 Hz, 1 H), 0,82 (m, 1 H), 1,03 (dd, J=8,59, 4,78 Hz, 1 H), 1,82 - 1,94 (m, 1 H), 2,47 - 2,70 (m, J=12,59 Hz, 4 H), 3,40 (dd, J=12,15, 11,08 Hz, 1 H), 3,53 (dd, J=12,59, 0,78 Hz, 1 H), 4,17 (dd, J=12,20, 5,47 Hz, 1 H), 7,41 - 7,54 (m, 3 H), 7,77 - 7,84 (m, 3 H), 7,85 (d, J=1,37 Hz, 1 H).

(4) Síntesis de (1R,2S)-(2-aminometil)-2-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)ciclopropil)-metanol como Procedimiento representativo para (4).

25 A una solución agitada de (1S,2R)-2-hidroximetil-1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ciclopropanocarbonitrilo preparada según el ejemplo XIV.A(7) anterior (5,5 g mg, 20 mmoles) en THF (75 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno se añadieron 29,9 ml (60 mmoles) de BH₃.Me₂S (2 M en THF). El matraz de reacción se equipó con una trampa de Dean Stark y la mezcla se calentó a un reflujo suave. La mezcla se sometió a reflujo durante 3 h eliminando mientras por destilación el disolvente y Me₂S (se recogieron aproximadamente 20 - 25 ml). No se observó nitrilo de partida por análisis por TLC (placa de SiO₂, EtOAc/heptano 1:1). La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó cuidadosamente con MeOH (10 ml), después se añadieron 20 ml de HCl 6 N y se sometió a reflujo durante 0,5 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se basificó con K₂CO₃ sólido. La suspensión resultante se diluyó con EtOAc (75 ml), se filtró y se concentró hasta obtener un aceite amarillo pálido. La cromatografía en gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (50:1:0,1 a 10:1:0,1) proporcionó 2,35 g (42 %) de aminoalcohol puro como un aceite amarillo pálido. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 0,72 - 0,84 (m, 1 H), 0,87 - 0,99 (m, J=7,86, 4,44 Hz, 1 H), 1,57 - 1,78 (m, J=21,57 Hz, 2 H), 2,60 (d, J=12,98 Hz, 1 H), 2,92 (s, 3 H), 3,24 - 3,48 (m, 2 H), 3,53 - 3,71 (m, J=3,61 Hz, 1 H), 4,02 - 4,17 (m, 1 H), 7,37 - 7,55 (m, 2 H), 7,66 (s, 1 H).

35

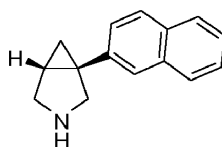
C. Síntesis de diversos clorhidratos de naftil y fenil 3-azabicyclo[3.1.0]hexano**(1) Síntesis de clorhidrato de 1S,5R(-)-1-(1-naftil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano como Procedimiento representativo para (1)-(3).**

45 A una solución agitada de (1R,2S)-(2-aminometil-2-(1-naftil)ciclopropil)-metanol preparada según el ejemplo XIVB(1) anterior (3,2 g, 0,014 moles) en 35 ml de dicloroetano (DCE), a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, se añadieron 1,2 ml (0,017 moles, 1,2 eq.) de SOCl₂ lentamente por medio de una jeringa manteniendo mientras la temperatura por debajo de 50 °C. (Nota: La reacción generó calor aumentando la temperatura de 22 °C a 45 °C). La mezcla resultante se agitó durante 3,5 h a temperatura ambiente, periodo después del cual el análisis por TLC (placa de SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (10:1:0,1)) no mostró material de partida remanente. La mezcla se inactivó con 40 ml de agua y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con H₂O (2 x 50 ml). Las capas acuosas se combinaron,

50

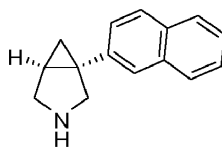
se basificaron con NaOH 10 N hasta un pH = 10 (papel de pH) y se extrajeron con 2 x 100 ml de CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta obtener un aceite. El aceite se disolvió en MeOH (20 ml), se trató con 15 ml de HCl 2 M/Et₂O y se concentró al vacío hasta obtener una suspensión. La suspensión se diluyó con 25 ml de Et₂O, se filtró y se lavó con 35 ml de Et₂O. El producto sólido se secó durante la noche (~29 mm de Hg, 50 °C) proporcionando 1 g (29 %) de producto puro como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,22 (t, J=7,37 Hz, 1 H), 1,58 (dd, J=6,00, 4,73 Hz, 1 H), 2,03 - 2,10 (m, 1 H), 3,25 - 3,27 (m, 1 H), 3,42 (d, J=11,52 Hz, 1 H), 3,64 (d, J=11,62 Hz, 1 H), 3,74 - 3,85 (m, 2 H), 7,32 - 7,39 (m, 1 H), 7,40 - 7,48 (m, 2 H), 7,48 - 7,55 (m, 1 H), 7,75 (d, J=8,20 Hz, 1 H), 7,79 - 7,85 (m, 1 H), 8,04 (d, J=8,30 Hz, 1 H), ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 14,54, 22,43, 30,89, 48,01, 51,89, 123,92, 125,60, 126,24, 126,93, 129,04, 129,17, 133,55, 134,04, LC/MS (m/z M⁺) 210,0, [α]_D (c=1, MeOH), = -54,4.

(2) Clorhidrato de 1S,5R(-)-1-(2-naftil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



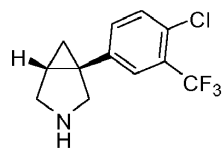
Rendimiento = 32%; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,33 - 1,40 (m, J=7,52, 7,52 Hz, 1 H), 1,67 (dd, J=6,64, 4,69 Hz, 1 H), 2,03 - 2,11 (m, 1 H), 3,63 - 3,80 (m, 3 H), 3,85 - 3,94 (m, J=11,23, 5,95 Hz, 1 H), 7,23 - 7,29 (m, 1 H), 7,43 - 7,52 (m, 2 H), 7,66 (d, J=1,56 Hz, 1 H), 7,75 - 7,83 (m, 3 H), 9,81 - 9,98 (m, J=7,81 Hz, 1 H), 10,38 (s, 1 H), ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 15,56, 23,47, 31,79, 47,87, 50,99, 125,01, 126,38, 126,42, 126,84, 127,78, 127,86, 128,95, 132,67, 133,46, 135,50, LC/MS (m/z M⁺) 210,1, [α]_D (c=1, MeOH), = -82,2.

(3) Clorhidrato de 1R,5S(+)-1-(2-naftil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano



Rendimiento = 30%; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1,14 - 1,23 (m, 1 H), 1,44 - 1,50 (m, 1 H), 2,17 - 2,26 (m, 1 H), 3,36 - 3,43 (m, 1 H), 3,47 - 3,61 (m, 2 H), 3,75 (d, J=11,23 Hz, 1 H), 7,36 (dd, J=8,59, 1,85 Hz, 1 H), 7,42 - 7,53 (m, 2 H), 7,80 (d, J=1,56 Hz, 1 H), 7,82 - 7,90 (m, 3 H), 9,76 (s a, 1 H), ¹³C RMN (101 MHz, DMSO-d₆) δ 16,41, 24,11, 31,36, 47,50, 49,97, 125,43, 125,76, 126,41, 127,04, 128,07, 128,15, 128,74, 132,39, 133,55, 137,62, LC/MS (m/z M⁺) 210,1, [α]_D (c=1, MeOH), = +66,0.

(4) Síntesis de clorhidrato de 1S,5R(-)-1-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano como Procedimiento representativo para (4)



A una solución agitada de (1R,2S)-(2-aminometil-2-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)ciclopropil)-metanol preparada según el ejemplo XIV B(7) anterior (2,35 g, 8,4 mmoles) en 50 ml de dicloroetano (DCE), a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno, se añadieron 0,8 ml (10,1 mmoles, 1,3 eq.) de SOCl₂ lentamente por medio de una jeringa manteniendo mientras la temperatura por debajo de 40 °C. La mezcla resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente, periodo después del cual el análisis por TLC (placa de SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH (10:1:0,1)) no mostró material de partida remanente. La mezcla se inactivó con 125 ml de agua, se diluyó con CH₂Cl₂ (75 ml), se agitó 2-3 minutos, se dejó asentar y las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con H₂O (75 ml). Las capas acuosas se combinaron, se basificaron con NaOH 10 N hasta un pH = 10 (papel de pH) y se extrajeron con 2 x 100 ml de CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta obtener un aceite. El aceite se disolvió en MeOH (40 ml), se trató con 20 ml de HCl 2 M/Et₂O, se concentró a ~ 5 - 10 ml de volumen total y después se diluyó con 30 ml de Et₂O y 5 ml de heptano. La suspensión resultante se filtró y se lavó con 35 ml de Et₂O frío. El producto sólido se secó durante la noche (~29 mm de Hg, 50 °C) proporcionando 1,8 g (72 %) de producto puro como un sólido blanco. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,01 - 1,07 (m, 1 H), 1,13 - 1,18 (m, 1 H), 1,77 - 1,85 (m, 1 H), 3,19 - 3,33 (m, 3 H), 3,42 (d, J=11,13 Hz, 1 H), 5,10 (s a, 2 H), 7,29 (dd, J=8,20, 2,15 Hz, 1 H), 7,42 (d, J=8,40 Hz, 1 H), 7,47 (d, J=2,34 Hz, 1 H); ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃) δ 15,81, 23,59, 31,02, 47,75, 50,68, 121,35, 124,07, 126,38, 129,14 (d, J=31,45 Hz), 131,63 (d, J=1,72 Hz), 131,94 (d, J=0,96 Hz), 132,21, 137,50, LC/MS (m/z M⁺) 262,0, [α]_D (c=1, MeOH), = -54,2.

Ejemplo VII**Eficacia de compuestos ejemplares de la invención o compuestos divulgados para la inhibición de la captación de neurotransmisores de monoamina**

Los efectos de compuestos ejemplares de la invención o compuestos divulgados sobre la captación celular de norepinefrina (NE), dopamina (DA) y serotonina (5-HT) se analizaron en preparaciones de sinaptosomas de diferentes regiones cerebrales de rata usando las técnicas de las que se ha informado previamente que se indican a continuación.

Ensayo	Origen	Compuesto de referencia	Bibliografía
Captación de norepinefrina (NE)	Sinaptosomas de hipotálamo de rata	Protriptilina	Perovic y Muller (1995)
Captación de dopamina (DA)	Sinaptosomas de cuerpo estriado de rata	GBR 12909	Janowsky et al. (1986)
Captación de 5-HT	Sinaptosomas de cerebro de rata	Imipramina	Perovic y Muller (1995)

Se obtuvieron cerebros completos de ratas normales. Se realizaron preparaciones sinaptosomales de cerebro completo (5-HT), cuerpo estriado (DA) o hipotálamo (NE) mediante ruptura suave en 10 volúmenes (p/v) de sacarosa 0,32 M (0-4 °C) utilizando un homogeneizador de teflón-vidrio. El homogeneizado se centrifugó después a 1000 x g durante 10 min. El sobrenadante se retuvo y se centrifugó a 23.000 g durante 20 min. La pella resultante se resuspendió suavemente en 200 volúmenes de sacarosa 0,32 M (0-4 °C) usando el homogeneizador de teflón-vidrio. Se añadieron partes alícuotas (250 µl) de esta preparación a los tubos, junto con 0,2 µCi/ml de [³H]5-HT, [³H]DA o [³H]NE, 200 µl de los compuestos de ensayo (para proporcionar concentraciones finales de 100 nM, 300 nM, 1 µM, 3 µM, 10 µM, 30 µM o 100 µM) y 1 ml de tampón de bicarbonato de Krebs-Ringer (pH 7,4). Las mezclas se incubaron durante o bien 15 (captación de DA y 5-HT) o bien 20 (captación de NE) minutos a 37 °C. Al finalizar este periodo, el ensayo se terminó mediante una filtración rápida a través de filtros Whatman GF/C de fibra de vidrio. Los filtros se enjuagaron 3 veces con 4 ml de tampón de bicarbonato de Krebs-Ringer (0-4 °C), y la radioactividad retenida en los filtros se midió mediante espectrometría de centelleo líquida.

Cada ensayo se realizó según la descripción de las publicaciones respectivas citadas anteriormente y según los parámetros/reactivos/condiciones siguientes.

Ensayo	Sustrato/estímulo/rastreador	Incubación	Producto de reacción	Procedimiento de detección
Captación de NE	[³ H]NE (0,2 µCi/ml)	20 min a 37 °C	Incorporación de [³ H]NE en sinaptosomas	Recuento de centelleo
Captación de DA	[³ H]DA (0,2 µCi/ml)	15 min a 37 °C	Incorporación de [³ H]DA en sinaptosomas	Recuento de centelleo
Captación de 5-HT	[³ H]5-HT (0,2 µCi/ml)	15 min a 37 °C	Incorporación de [³ H]5-HT en sinaptosomas	Recuento de centelleo

En cada experimento, el compuesto de referencia respectivo se analizó concurrentemente con los compuestos de ensayo a fin de evaluar la adecuabilidad del ensayo. Se analizó a diversas concentraciones (para la determinación del valor de CI₅₀). El ensayo se consideró válido si se cumplían los criterios de adecuabilidad, según el Procedimiento de operación estándar correspondiente.

Los resultados de estos ensayos de inhibición de la captación se expresan a continuación como porcentaje de valores de control en presencia de los compuestos de ensayo. Se presentan valores individuales y medios con los resultados. Los valores de CI₅₀ (concentración que provoca una inhibición semimáxima de valores de control) se determinaron mediante análisis de regresión no lineal de las curvas de inhibición usando un ajuste de la curva con la ecuación de Hill.

Tabla 2
Inhibición de la captación de neurotransmisores por 1-aryl-3-aza-biciclo[3.1.0]hexanos de la invención que tienen múltiples sustituciones en el anillo de arilo

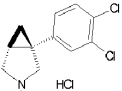
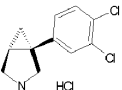
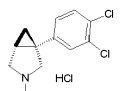
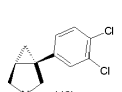
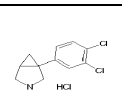
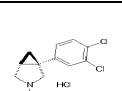
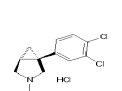
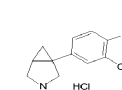
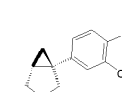
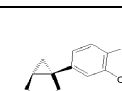
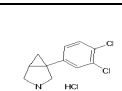
Estructura	CI ₅₀ de captación de NE (nM)	CI ₅₀ de captación de 5-HT (nM)	CI ₅₀ de captación de DA (nM)	K _i de unión a NET (nM)	K _i de unión a DAT (nM)	K _i de unión a SERT (nM)
	19	23	120	81	105	16
	82	87	130	490	62	125
	15	56	80	32	13	88
	140	45	190	585	46	113
	380	470	1000	1833	250	1667
	550	590	1800	4000	220	2000
	220	390	770	1073	170	2400
	1500	1200	78	2200	240	6100
	1700	3000	2200	1900	395	7600
	400	2600	1200	1100	215	8900
	3500	5100	8100	>10000	1100	16000

Tabla 2 (continuación)
Inhibición de la captación de neurotransmisores por 1-aryl-3-aza-biciclo[3.1.0]hexanos de la invención que tienen múltiples sustituciones en el anillo de arilo

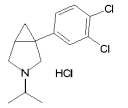
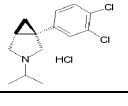
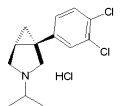
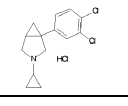
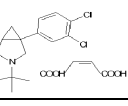
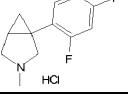
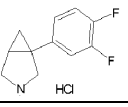
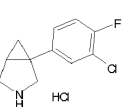
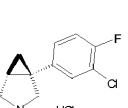
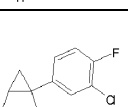
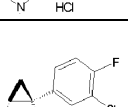
Estructura	CI ₅₀ de captación de NE (nM)	CI ₅₀ de captación de 5-HT (nM)	CI ₅₀ de captación de DA (nM)	K _i de unión a NET (nM)	K _i de unión a DAT (nM)	K _i de unión a SERT (nM)
	110	30	260	827	39	124
	64	170	330	510	25	330
	530	100	430	5150	72	132
	3800	2600	1500	9500	1700	3700
	650	240	1500	9300	420	800
	430	1100	7400	6600		
	87	400	1800	990	1900	1600
	210	310	1400	1700	680	230
	107	186	572			
	86	79	770	350	640	190
	41	362	494			

Tabla 2 (continuación)

Inhibición de la captación de neurotransmisores por 1-aryl-3-aza-biciclo[3.1.0]hexanos de la invención que tienen múltiples sustituciones en el anillo de arilo

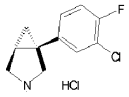
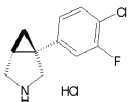
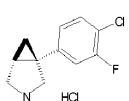
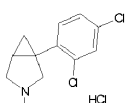
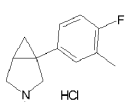
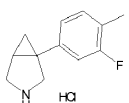
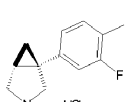
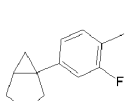
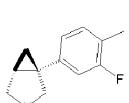
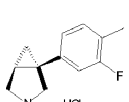
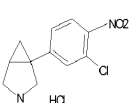
Estructura	CI ₅₀ de captación de NE (nM)	CI ₅₀ de captación de 5-HT (nM)	CI ₅₀ de captación de DA (nM)	K _i de unión a NET (nM)	K _i de unión a DAT (nM)	K _i de unión a SERT (nM)
	375	835				
	31	252	420			
	25	413	437			
	870	520	10000	6200	NC	500
	180	200	370	920	2200	540
	138	266	457			
	91	133	401			
	30	110	700	260	270	830
	20	836	383			
	54	702	917			
	4500	790				710

Tabla 2 (continuación)

Inhibición de la captación de neurotransmisores por 1-aryl-3-aza-biciclo[3.1.0]hexanos de la invención que tienen múltiples sustituciones en el anillo de arilo

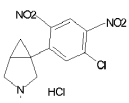
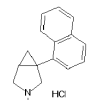
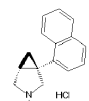
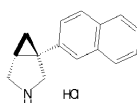
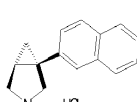
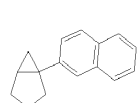
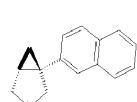
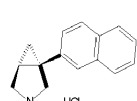
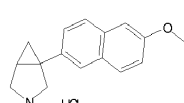
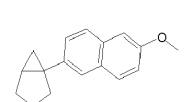
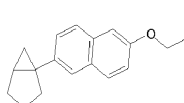
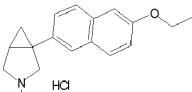
Estructura	Cl ₅₀ de captación de NE (nM)	Cl ₅₀ de captación de 5-HT (nM)	Cl ₅₀ de captación de DA (nM)	K _i de unión a NET (nM)	K _i de unión a DAT (nM)	K _i de unión a SERT (nM)
		8400				4300
	68	119	512			
	101		903			
	<10	65	49			
	56	170	98			
	98	31	350	520	68	6
	57	<10	82			
	169	117	147			
	82	82	208			
	18	14	91			
	202	700	563			

Tabla 2 (continuación)

Inhibición de la captación de neurotransmisores por 1-aril-3-aza-biciclo[3.1.0]hexanos de la invención que tienen múltiples sustituciones en el anillo de arilo

Estructura	CI ₅₀ de captación de NE (nM)	CI ₅₀ de captación de 5-HT (nM)	CI ₅₀ de captación de DA (nM)	K _i de unión a NET (nM)	K _i de unión a DAT (nM)	K _i de unión a SERT (nM)
	39	210	360			

Se puede discernir fácilmente a partir de los resultados anteriores el elevado grado de diversidad con respecto a los cambios de actividad biológica que se lograron modificando de forma diferente sustituyentes de arilo y de aza para proporcionar 1-aril-3-azabicyclo[3.1.0]hexanos novedosos según la invención, con los que la potencia absoluta de cualquier transportador puede alterarse drásticamente y con patrones distintos entre los compuestos ejemplificados. Se evidenciaron cambios radicales en la relación de potencia entre los compuestos ejemplares con múltiples sustituciones en arilo y múltiples sustituciones combinadas en arilo y aza. Las relaciones de potencia diferentes para la inhibición de la captación de neurotransmisores que afectan al transporte de dopamina, serotonina y norepinefrina proporcionan potenciales terapéuticos significativos y distintos entre los diferentes compuestos novedosos de la invención. Tanto los cambios absolutos en potencia como los cambios en la "relación" de potencia mostrados en el presente documento para compuestos ejemplares de la invención no se esperarían ni serían predecibles con una expectativa razonable de sucesos por parte de los expertos en la técnica.

Los datos proporcionados en la tabla 2 demuestran que varios de los compuestos con múltiples sustituciones en arilo y múltiples sustituciones combinadas en arilo y aza son inhibidores potentes (nM) de la captación de norepinefrina y/o serotonina y/o dopamina. Como tales, los compuestos y las formulaciones relacionadas y los procedimientos de la invención proporcionan herramientas neurobiológicamente activas para modular el transporte de aminas biogénicas en sujetos mamíferos. Estos sujetos pueden incluir células de mamífero in vitro o ex vivo, cultivos celulares, cultivos tisulares o explantes de órganos así como individuos humanos u otros mamíferos que presentan, o que tienen un riesgo aumentado de desarrollar, un trastorno del sistema nervioso central (SNC), incluidos trastornos neuropsiquiátricos tales como ansiedad o depresión.

En determinadas formas de realización, las composiciones neurobiológicamente activas que comprenden un 1-aril-3-azabicyclo[3.1.0]hexano de la invención con múltiples sustituciones en arilo y múltiples sustituciones combinadas en arilo y aza son eficaces para inhibir la captación celular de norepinefrina en un sujeto mamífero. En otras formas de realización, estas composiciones inhibirán eficazmente la captación celular de serotonina en mamíferos. Otras composiciones de la invención serán eficaces para inhibir la captación celular de dopamina en sujetos mamíferos.

Como se ilustra en los ejemplos anteriores, las composiciones neurobiológicamente activas de la invención serán eficaces para inhibir la captación celular de múltiples neurotransmisores de aminas biogénicas en sujetos mamíferos, por ejemplo norepinefrina y serotonina, norepinefrina y dopamina, o serotonina y dopamina. En formas de realización adicionales, las composiciones de la invención son eficaces para inhibir la captación celular de norepinefrina, serotonina y dopamina en sujetos mamíferos.

En formas de realización más detalladas, como se ejemplifica mediante los resultados presentados en la tabla 2, las composiciones neurobiológicamente activas de la invención inhiben sorprendentemente la recaptación celular de dos, o tres, aminas biogénicas seleccionadas de entre norepinefrina, serotonina y dopamina en un sujeto mamífero a lo largo "de forma no uniforme" de una serie afectada de múltiples dianas de amina biogénica. Los distintos perfiles de actividad de inhibición de la recaptación doble y triple mostrados en el presente documento para compuestos ejemplares de la invención ilustran la naturaleza poderosa y no predecible de los compuestos con múltiples sustituciones en arilo y múltiples sustituciones combinadas en arilo y aza objeto y evidencian adicionalmente la capacidad para seguir las instrucciones de la presente divulgación para producir, seleccionar y utilizar otros 1-aril-3-azabicyclo[3.1.0]hexanos sustituidos según la invención que tienen perfiles de actividad distintos para cumplir con los usos terapéuticos adicionales dentro de la invención para tratar diversos trastornos del SNC.

En formas de realización ejemplares, la inhibición de la recaptación diferencial mediada por los compuestos de la invención puede proporcionar un perfil/una relación de actividades de inhibición de la recaptación para los tres neurotransmisores, norepinefrina, dopamina y serotonina, respectivamente, en perfiles/relaciones de inhibición de la recaptación tal como se ejemplifica en la tabla 2, seleccionados de los perfiles/las relaciones de inhibición aproximadas siguientes: (2:1:1); (3:10:1); (2:5:1); (12:1:5); (15:1:12); (3:8:5); (2:4:1); (3:1:2) y (2:4:1). Aunque estos valores son aproximados, se correlacionarán de un modo medible con perfiles/relaciones de inhibición de la

recaptación in vivo novedosos que se determinarán fácilmente por los expertos en la técnica.

En formas de realización relacionadas, las composiciones neurobiológicamente activas de la invención inhiben la captación celular de dos, o tres, neurotransmisores de amina biogénica de forma no uniforme, por ejemplo inhibiendo la captación de por lo menos un miembro del grupo de transmisores que incluye norepinefrina, serotonina y dopamina en un factor de dos a diez veces superior a la potencia de la misma composición para inhibir la captación de uno o más neurotransmisores diferentes. En formas de realización ejemplares, las composiciones de la invención que comprenden un 1-aril-3-azabicyclo[3.1.0]hexano con múltiples sustituciones en arilo y múltiples sustituciones combinadas en arilo y aza inhiben la captación celular de serotonina en un factor de por lo menos aproximadamente dos veces, tres veces, cinco veces, diez veces o más en comparación con la potencia de la misma composición para inhibir la captación de norepinefrina, dopamina o tanto norepinefrina como dopamina. En otras formas de realización ejemplares, diferentes 1-aril-3-azabicyclo[3.1.0]hexanos de la invención inhiben la captación celular de dopamina en un factor de por lo menos aproximadamente dos veces, tres veces, cinco veces o más en comparación con la potencia de la composición para inhibir la captación de norepinefrina, serotonina o tanto norepinefrina como serotonina. En formas de realización ejemplares adicionales, las composiciones descritas en el presente documento inhiben la captación celular de norepinefrina en un factor de por lo menos aproximadamente dos veces, tres veces, cinco veces, diez veces o más en comparación con la potencia de la misma composición para inhibir la captación de serotonina. En diferentes formas de realización ejemplares, se proporcionan composiciones que inhiben la captación celular de dopamina en un factor de por lo menos aproximadamente dos veces, tres veces, cinco veces, diez veces o más en comparación con la potencia de la misma composición para inhibir la captación de serotonina. En otras formas de realización adicionales, se proporcionan composiciones neurobiológicamente activas que muestran una potencia aproximadamente equivalente para inhibir la captación celular de norepinefrina y serotonina, mientras que simultáneamente inhiben la captación de dopamina en un factor de por lo menos aproximadamente dos veces, tres veces, cinco veces, diez veces o superior en comparación con la potencia de la composición para inhibir la captación de norepinefrina y serotonina. En otras formas de realización ejemplares más, las composiciones de la invención muestran aproximadamente una potencia equivalente para inhibir la captación celular de serotonina y dopamina, mientras que simultáneamente inhibe norepinefrina en un factor no superior a aproximadamente la mitad de la potencia para inhibir la captación de serotonina y dopamina. En determinadas formas de realización, las composiciones de la invención muestran una potencia aproximadamente equivalente para inhibir la captación celular de norepinefrina, serotonina y dopamina.

Los compuestos de la invención que inhiben la captación de norepinefrina y/o serotonina y/o dopamina presentan una amplia serie de usos terapéuticos, principalmente para el tratamiento de trastornos del SNC, incluidos varios trastornos neuropsiquiátricos, tal como se ha descrito anteriormente. Determinados trastornos del SNC contemplados en el presente documento serán más susceptibles a un compuesto de la invención que inhibe preferentemente, por ejemplo, la captación de dopamina con respecto a la captación de norepinefrina y/o serotonina, como en el caso de algunas formas de depresión. Se determinará que otros trastornos son más susceptibles a compuestos de la invención que inhiben de forma más potente la recaptación de norepinefrina con respecto a la recaptación de serotonina y la recaptación de dopamina. Otros trastornos del SNC, por ejemplo, el trastorno de hiperactividad con déficit de atención (ADHD) pueden responder mejor a compuestos de la invención que inhiben preferentemente la recaptación de dopamina y norepinefrina con respecto a la recaptación de la serotonina. Así, la pluralidad de compuestos ejemplares descritos en el presente documento, que proporcionan un intervalo de perfiles/relaciones de inhibición de la recaptación, proporcionarán fármacos experimentales útiles para una serie diversa de trastornos del SNC, y tratarán eficazmente trastornos específicos con perfiles de efectos secundarios más reducidos que los fármacos actualmente disponibles.

Se entenderá que la presente invención no está limitada a las formulaciones, etapas de proceso y materiales particulares divulgados en el presente documento, dado que dichas formulaciones, dichas etapas de proceso y dichos materiales pueden variar de algún modo. Debe entenderse también que la terminología usada en el presente documento se utilizar solo con fines de describir formas de realización particulares y no pretende ser limitante, ya que el alcance de la presente invención estará limitado solo por las reivindicaciones adjuntas y equivalentes de las mismas.

Referencias

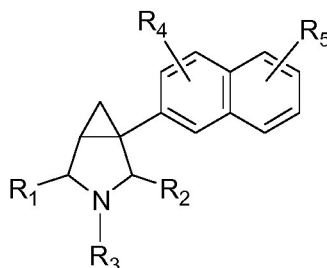
- Skolnick, P. et al., Eur. J. Pharmacol. 461:99 (2003)
- Skolnick, P. et al., Life Sci. 73: 3175-3179 (2003)
- Armarego, W. L. F. et. al., J. Chem. Soc. [Sección C: Organic] 19: 3222-3229 (1971)
- Szalecki et al., publicación de patente PL 120095 B2, CAN 99:158251
- Marrazzo, A. et al., Arkivoc 5: 156-159 (2004)
- Cabadio, S. et al., Fr. Bollettino Chimico Farmaceutico 117: 331-42 (1971)

- Mouzin, G. et al., *Synthesis* 4: 304-305 (1978)
- 5 Synthetic Communications 29: 4315-4319 (1999)
- Tetrahedron 45: 3683 (1989)
- "Nitrogen Protecting Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, Nueva York, N.Y., 1981, capítulo 7
- 10 "Nitrogen Protecting Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Nueva York, N.Y., 1973, capítulo 2
- Green, T.W. and Wuts, P.G.M. in "Protective Groups in Organic Chemistry", 3ª edición, John Wiley & Sons, Nueva York, N.Y., 1999
- 15 Quick Reference to the Diagnostic Criteria From DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, cuarta edición), The American Psychiatric Association, Washington, D.C., 1994
- Perovic, S. y Muller, W.E., *Arzneimittelforschung* 45: 1145-1148 (1995)
- 20 Janowsky, A. et al., *J. Neurochem.* 46: 1272-1276 (1986)
- Patente de Estados Unidos Nº 6.132.724; Blum; 17 de octubre de 2000
- 25 Patente de Estados Unidos Nº 4.122.193; Scherm et al.; 24 de octubre de 1978

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula II siguiente:

Fórmula II



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

10 R₁ y R₂ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₃₋₁₀ y alquinilo C₃₋₁₀ no sustituidos, y alquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₃₋₁₀ y alquinilo C₃₋₁₀ sustituidos, en los que el sustituyente es uno o más de entre hidroxilo, ciano, halógeno, alcoxi C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆ sustituido con arilo, ariloxi, ariloxi sustituido con uno o más halógenos, alquilo C₁₋₆, alquilo C₁₋₆ independientemente sustituido con uno o más de ciano y halógeno, alcoxi C₁₋₄ y haloalcoxi C₁₋₄;

15 R₃ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, alcocarbonilo C₁₋₆, alcanóilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalcanóilo C₄₋₉, arilo, heteroarilo, compuesto heterocíclico saturado, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, y alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₁₀ y alquinilo C₂₋₁₀ sustituidos, en los que el sustituyente es uno o más de entre ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alcocarbonilo C₁₋₆, alquilocarboniloxi C₂₋₆, alcanóilo C₁₋₆, alcanoiloxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquiloxi C₃₋₈, cicloalcanóilo C₄₋₉, arilo, ariloxi, heteroarilo y compuesto heterocíclico saturado;

20 R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno o 1-4 sustituyentes seleccionados independientemente de entre halógeno, alquilo C₁₋₃, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, halo-alquilo C₁₋₃, ciano, hidroxilo, cicloalquilo C₃₋₅, alcoxi C₁₋₃, alcoxi (C₁₋₃)-alquilo C₁₋₃, carboxi-alquilo C₁₋₃, alcanóilo C₁₋₃, halo-alcoxi C₁₋₃, nitro, amino, alquil (C₁₋₃)-amino y dialquil (C₁₋₃)-amino; y

25 con la condición de que dicho compuesto no sea 3-metil-1-(naftalen-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

30 R₁ y R₂ son hidrógeno;

R₃ es hidrógeno, metilo, etilo o isopropilo; y

R₄ y R₅ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, metilo, cloro, flúor, propilo, metoxi y etoxi,

35 con la condición de que dicho compuesto no sea 3-metil-1-(naftalen-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano.

3. El compuesto de la reivindicación 1, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que:

40 R₁ y R₂ son hidrógeno;

R₃ es hidrógeno, etilo o isopropilo; y

R₄ y R₅ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, metilo, cloro, flúor, propilo, metoxi y etoxi.

45 4. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que:

50 R₃ se selecciona de entre hidrógeno, alcocarbonilo C₁₋₆, alcanóilo C₂₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalcanóilo C₄₋₉, arilo, heteroarilo, compuesto heterocíclico saturado, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, y alquilo C₁₋₆, alquenilo C₂₋₁₀ y alquinilo C₂₋₁₀ sustituidos, en los que el sustituyente es uno o más de entre ciano, halógeno, hidroxilo, alcoxi C₁₋₆, alcocarbonilo C₁₋₆, alquilocarboniloxi C₂₋₆, alcanóilo C₁₋₆, alcanoiloxi C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, cicloalquiloxi C₃₋₈, cicloalcanóilo C₄₋₉, arilo, ariloxi, heteroarilo y compuesto heterocíclico saturado;

5. El compuesto de la reivindicación 2, siendo el compuesto:

- 1-(naftalen-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano;
- 5 3-etil-1-(naftalen-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano;
- 3-isopropil-1-(naftalen-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano;
- 1-(2-metoxinaftalen-6-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano;
- 10 1-(2-metoxinaftalen-6-il)-3-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano;
- 1-(2-etoxinaftalen-6-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano o
- 15 1-(2-etoxinaftalen-6-il)-3-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
6. El compuesto de la reivindicación 5, siendo el compuesto:
- 20 (1R,5S)-1-(naftalen-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano;
- (1S,5R)-1-(naftalen-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano;
- 25 (1R,5S)-3-isopropil-1-(naftalen-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano o
- (1S,5R)-3-isopropil-1-(naftalen-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano;
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
- 30 7. El compuesto de la reivindicación 5, siendo el compuesto:
- 1-(2-metoxinaftalen-6-il)-3-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano o
- 35 3-etil-1-(naftalen-2-il)-3-aza-biciclo [3.1.0]hexano,
- o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.
8. El compuesto de la reivindicación 6, siendo el compuesto (1R,5S)-1-(naftalen-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 40 9. El compuesto de la reivindicación 6, siendo el compuesto (1S,5R)-1-(naftalen-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
10. El compuesto de la reivindicación 8, siendo el compuesto clorhidrato de (1R,5S)-1-(naftalen-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano.
- 45 11. El compuesto de la reivindicación 6, siendo el compuesto (1R,5S)-1-(naftalen-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano.
12. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz del compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable para el mismo.
- 50 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 12, comprendiendo la composición farmacéutica:
- 55 1-(naftalen-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano;
- 3-etil-1-(naftalen-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano;
- 3-isopropil-1-(naftalen-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano;
- 60 1-(2-metoxinaftalen-6-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano;
- 1-(2-metoxinaftalen-6-il)-3-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano;
- 65 1-(2-etoxinaftalen-6-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano o

1-(2-etoxinaftalen-6-il)-3-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 14. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 12 o 13, comprendiendo la composición farmacéutica (1R,5S)-1-(naftalen-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. La composición farmacéutica de las reivindicaciones 12 o 13, comprendiendo la composición farmacéutica (1S,5R)-1-(naftalen-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 16. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 12-14, comprendiendo la composición farmacéutica clorhidrato de (1R,5S)-1-(naftalen-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano.

15 17. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 12-16, para su uso en tratamiento.

20 18. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 12-16, para su uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno del sistema nervioso central (SNC) en un sujeto mamífero.

19. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica, para su uso según la reivindicación 18, siendo el trastorno del SNC depresión, un trastorno de ansiedad o un trastorno de déficit de atención.

25 20. El compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o la composición farmacéutica, para su uso según la reivindicación 18 o 19, siendo el trastorno del SNC un trastorno de déficit de atención.

21. El compuesto, o la composición farmacéutica, para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 17-20, siendo el compuesto:

30 1-(naftalen-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano;

3-etil-1-(naftalen-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano;

35 3-isopropil-1-(naftalen-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano;

1-(2-metoxinaftalen-6-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano;

40 1-(2-metoxinaftalen-6-il)-3-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano;

1-(2-etoxinaftalen-6-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano o

1-(2-etoxinaftalen-6-il)-3-metil-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano,

45 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

22. El compuesto, o la composición farmacéutica, para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 17-21, siendo el compuesto (1R,5S)-1-(naftalen-2-il)-3-aza-biciclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 23. Una composición neurobiológicamente activa eficaz para inhibir la captación celular de uno o más neurotransmisores de aminas biogénicas seleccionadas de entre norepinefrina, serotonina y dopamina en un sujeto mamífero que comprende una cantidad eficaz de (1R,5S)-1-(naftalen-2-il)-3-azabicyclo[3.1.0]hexano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable para el mismo.