

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 726 807**

51 Int. Cl.:

C07C 211/26 (2006.01)

C07C 211/25 (2006.01)

A61K 31/13 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 25/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.12.2012 PCT/US2012/072283**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.07.2013 WO13102195**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.12.2012 E 12863137 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.02.2019 EP 2797870**

54 Título: **Composiciones, síntesis y métodos de uso de derivados de 1-[1-fenil-ciclobutil]isobutilamina**

30 Prioridad:

30.12.2011 US 201161582201 P

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

09.10.2019

73 Titular/es:

**REVIVA PHARMACEUTICALS, INC. (100.0%)
1250 Oakmead Parkway, Suite 210
Sunnyvale, CA 94085, US**

72 Inventor/es:

**BHAT, LAXMINARAYAN;
ADIEY, KOUACOU y
BHAT, SEEMA RANI**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o
Bemerkungen) en el folleto original publicado por
la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 726 807 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

Composiciones, síntesis y métodos de uso de derivados de 1-[1-fenil-ciclobutil]isobutilamina

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a derivados de fenilcicloalquilmetilamina, a la síntesis de derivados de fenilcicloalquilmetilamina y derivados de fenilcicloalquilmetilamina para su uso en el tratamiento farmacológico de obesidad, depresión y patologías comórbidas relacionadas con la obesidad.

Antecedentes

10 La obesidad es una enfermedad crónica que afecta a millones de personas en todo el mundo, en especial en los países desarrollados. Se define por el exceso de grasa corporal y se mide generalmente calculando un IMC (Índice de Masa Corporal) de las personas. Si el IMC de una persona es igual o superior a 30, se considera que es obesa. La obesidad puede causar una serie de problemas de salud bien directa o indirectamente, tales como, por ejemplo, diabetes tipo 2, cardiopatía coronaria, niveles elevados de triglicéridos en sangre, alta tensión arterial e ictus. La obesidad también eleva el riesgo de determinados tipos de cáncer. Los hombres obesos son más propensos que los homólogos con peso normal a morir de cáncer de colon, recto y próstata. Las mujeres obesas son más propensas que las mujeres no obesas a morir de cáncer de vejiga, de mama, de cuello de útero y de ovario. La muerte por algunos cánceres puede ser más probable debido a que la obesidad hace los cánceres más difíciles de detectar en etapas tempranas (por ejemplo, el pequeño bulto inicial de un cáncer de mama puede no ser notado en una mujer obesa). Estudios recientes muestran que la obesidad aumenta el riesgo de demencia de tipo Alzheimer. Otras enfermedades y problemas de salud asociados con la obesidad incluyen: enfermedad de la vesícula biliar, cálculos biliares, osteoartritis, gota o dolor articular, apnea del sueño, problemas psicológicos y sociales.

15 La obesidad está causada por múltiples factores, siendo el factor principal genético que es el factor relacionado con la obesidad sobre el cual los individuos no tienen control. Otros factores importantes implicados en la obesidad son: los mecanismos de almacenamiento de las grasas; el equilibrio entre ingesta calórica y gasto calórico; el estilo de vida del individuo: los hábitos de comida y el ejercicio; e influencias psicológicas, culturales y socioeconómicas. A pesar de la aparente progresión inexorable de esta enfermedad, ha habido avances limitados en la farmacoterapia de esta afección. Los fármacos para tratar la obesidad pueden dividirse en tres grupos: aquellos que reducen la ingesta de alimentos o supresores del apetito; aquellos que alteran el metabolismo o bloquean la absorción de grasa; y aquellos que aumentan la termogénesis. En la actualidad, hay solo dos grupos aprobados por la FDA (*Administración Americana de Alimentos y Medicamentos*) para el tratamiento a largo plazo de la obesidad y son el bloqueador de la absorción de grasa orlistat (XENICAL®) y el supresor del apetito sibutramina (MERIDIA®). La única combinación de fármacos termogénica que se ha probado es efedrina y cafeína, pero este tratamiento no ha sido aprobado por las agencias reguladoras.

25 El bloqueador de la absorción de grasa, orlistat, actúa en el tracto gastrointestinal bloqueando una enzima que es necesaria para digerir la grasa. En lugar de ser absorbida por el intestino, hasta un tercio de la grasa que consume una persona es excretada en las heces. Además, orlistat bloquea la absorción de las vitaminas liposolubles necesarias A, D, E y K, así como beta-caroteno. Esta es una de las principales limitaciones de este fármaco para el uso a largo plazo en el tratamiento de la obesidad. La mayoría de los demás efectos secundarios reportados de orlistat son distensión abdominal, diarrea y heces oleosas.

30 En la categoría de los supresores del apetito, están actualmente disponibles en el mercado para el tratamiento de la obesidad unos pocos fármacos noradrenérgicos y serotoninérgicos que pertenece a una familia de 2-ariletilaminas. Los agentes noradrenérgicos como fenilpropanolamina, (ACUTRIM®, DEXATRIM®), dietilpropion (TENUATE®), y fentermina (FASTIN®, IONAMIN®) están aprobados para el tratamiento a corto plazo de la obesidad. Considerando que el agente noradrenérgico y serotoninérgico sibutramina (MERIDIA®) es el único fármaco actualmente aprobado para el tratamiento a largo plazo de obesidad en la categoría de supresores del apetito. Sibutramina tiene una estructura principal de ciclobutanometilamina y esta estructura principal es la responsable principalmente de sus propiedades farmacológicas únicas.

35 En los últimos 10 años, se han publicado una serie de informes sobre el posible uso de sibutramina, bien sola o en combinación con otros agentes terapéuticos, para el tratamiento y/o prevención de una diversidad de enfermedades y/o trastornos además de la obesidad (véase, Montana, J. G., documento WO 2004/058237; Lulla, A. *et al.*, documento WO 2004/096202; Jerussi, T. P. *et al.*, documento WO 02/060424; Senanayake, C. H. *et al.*, documento WO 01/51453; Heal, D. J., documento WO 01/00205; Birch, A. M. *et al.*, documento WO 01/00187; Mueller, P., documento WO 00/32178; Bailey, C., documento WO 98/11884; Kelly, P., WO 98/13034). Para ejemplos: tratamiento de náuseas, émesis, y afecciones relacionadas; disfunciones cognitivas; trastornos de la alimentación; aumento de peso; síndrome del intestino irritable; trastornos obsesivo compulsivos; adhesión plaquetaria; apnea, trastornos afectivos tales como trastornos de déficit de atención, depresión, y ansiedad; trastornos de la función sexual masculina y femenina; síndrome de las piernas inquietas; osteoartritis; abuso de sustancias incluyendo adicción a la nicotina y cocaína; narcolepsia; dolor tal como dolor neuropático, neuropatía diabética y dolor crónico; migrañas; trastornos de la función cerebral; trastornos crónicos tales como síndrome premenstrual; e incontinencia.

En general, sibutramina tiene una serie de otros beneficios terapéuticos debido a sus propiedades farmacológicas únicas. Sin embargo, el uso terapéutico de sibutramina para el tratamiento de obesidad, y otras enfermedades y trastornos no se utiliza en la actualidad en su totalidad debido a ciertas limitaciones y efectos secundarios adversos asociados con el fármaco. Los principales efectos secundarios reportados, en algunos casos, potencialmente mortales, incluyen aumento de la tensión arterial y los efectos secundarios derivados de las interacciones fármaco-fármaco, por ejemplo, síndrome de serotonina. La mayoría de estos acontecimientos adversos están, en cierto grado, basados en el metabolismo. La sibutramina ejerce sus acciones farmacológicas principalmente a través de sus metabolitos de amina secundario (M_1) y primario (M_2). Sibutramina se metaboliza en el hígado principalmente por las isozimas de citocromo P450 (3A4), a metabolitos desmetilados, M_1 y M_2 . Estos metabolitos activos son metabolizados posteriormente por hidroxilación y conjugación a los metabolitos farmacológicamente inactivos, M_5 y M_6 . Las semividas de eliminación de los metabolitos primario y secundario terapéuticamente activos M_1 y M_2 son 14 y 16 horas, respectivamente. Es evidente a partir de una serie de informes de la bibliografía que el metabolismo mediado por el citocromo P450 y las largas semividas de los metabolitos activos (M_1 y M_2) son en cierto grado responsables de acontecimientos adversos tales como aumento de la tensión arterial y otros efectos secundarios derivados de interacciones fármaco-fármaco de sibutramina.

El documento WO2008/034142 describe cicloalquilmetilaminas, síntesis de cicloalquilmetilaminas y métodos de uso de cicloalquilmetilaminas para el tratamiento farmacológico de obesidad y patologías comórbidas relacionadas con la obesidad.

El documento WO2012/003501 describe derivados de cicloalquilmetilamina, síntesis de derivados de cicloalquilmetilamina y métodos de uso de derivados de cicloalquilmetilamina para el tratamiento farmacológico de obesidad y patologías comórbidas relacionadas con la obesidad.

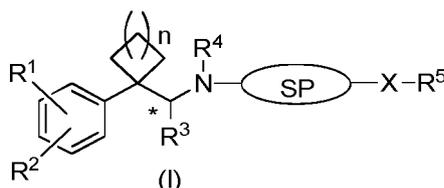
Por tanto, existe una necesidad y gran demanda de supresores del apetito de una siguiente generación más seguros y eficaces para el tratamiento de obesidad. Un fármaco ideal en esta clase tendría una potente actividad supresora del apetito, un efecto probado sobre la pérdida de grasa, sería bien tolerado durante la administración aguda y crónica y tendría efectos secundarios reducidos cuando se compara con sibutramina y fentermina.

Compendio de la invención

La presente invención está dirigida a composiciones de derivados novedosos de fenilcicloalquilmetilamina y al uso de las composiciones para el tratamiento de obesidad, y afecciones comórbidas relacionadas y depresión y afecciones comórbidas relacionadas. La presente invención proporciona métodos para sintetizar tales derivados de fenilcicloalquilmetilamina. La presente invención también proporciona derivados de fenilcicloalquilmetilamina y composiciones farmacéuticas de derivados de fenilcicloalquilmetilamina para su uso en el tratamiento o prevención de obesidad y enfermedades y/o trastornos comórbidos y para su uso en el tratamiento o prevención de depresión y enfermedades y/o trastornos comórbidos.

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

La presente descripción proporciona derivados de fenilcicloalquilmetilamina de Fórmula estructural (I):



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

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

SP es un separador, donde el separador es alquileo C_{1-6} , y donde uno o más de los carbonos del alquileo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con O, S, o NR^6 , donde R^6 es H o alquilo C_{1-6} ;

X es O, S, NR^6 o $S(O)(O)$;

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 y R^5 son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} , arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, acilalquiloxycarbonilo, aciloxialquiloxycarbonilo, acilalquiloxycarbonilamino, aciloxialquiloxycarbonilamino, alcoxi C_{1-6} , alcocarbonilo, alcocarbonilalcoxi, alcocarbonilalquilamino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio, amino, alquilamino, arilalquilamino, dialquilamino, arilalcoxi, arilalcoxicarbonilalcoxi, arilalcoxicarbonilalquilamino, ariloxycarbonilo, ariloxycarbonilalcoxi, ariloxycarbonilalquilamino, carboxi, carbamoilo, carbamato, carbonato, ciano, halo, heteroariloxycarbonilo, hidroxi,

fosfato, fosfonato, sulfato, sulfonato, o sulfonamida; opcionalmente R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ están sustituidos con los isótopos ²H (deuterio), ³H (tritio), ¹³C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³¹P, ³²P, ³⁵S y ³⁶Cl; y

“*” denota un carbono que puede ser ópticamente activo.

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

5 Descripción detallada

La presente invención proporciona compuestos, composiciones farmacéuticas y compuestos para su uso para el tratamiento farmacológico de obesidad y enfermedades y/o trastornos comórbidos relacionados. La presente invención también proporciona métodos para la síntesis de supresores del apetito novedosos.

Definiciones

10 Los compuestos de la invención pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por tanto, pueden existir como estereoisómeros, tales como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros o diastereoisómeros. Por consiguiente, las estructuras químicas representadas en el presente documento abarcarán todos los posibles enantiómeros y estereoisómeros de los compuestos ilustrados incluyendo la forma estereoisoméricamente pura (por ejemplo, geoméricamente pura, enantioméricamente pura o diastereoméricamente pura) y mezclas de enantiómeros y estereoisómeros. Las mezclas de enantiómeros y estereoisómeros pueden resolverse en sus componentes enantiómeros y estereoisómeros usando técnicas de separación o técnicas de síntesis quiral bien conocidas por los expertos en la técnica. Los compuestos de la invención pueden existir también en varias formas tautoméricas incluyendo la forma enol, la forma ceto y mezclas de las mismas. Por consiguiente, las estructuras químicas representadas en el presente documento abarcan todas las posibles formas tautoméricas de los compuestos ilustrados. Los compuestos de la invención también incluyen compuestos isotópicamente marcados donde uno o más átomos tienen una masa atómica diferente de la masa atómica del encontrado convencionalmente en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos de la invención incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, ²H, ³H, ¹³C, ¹⁵N, ¹⁸O, ¹⁷O, ³¹P, ³²P, ³⁵S, ¹⁸F y ³⁶Cl.

25 “Alquilo” se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente de cadena ramificada, lineal o cíclica saturado obtenido por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono sencillo de un alcano precursor. Grupos alquilo típicos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos; etilos; propilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo, ciclopropan-1-ilo, etc.; butilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metil-propan-1-ilo, 2-metil-propan-2-ilo, ciclobutan-1-ilo, etc. El término “alquilo C₁₋₆” abarca alquilo C₁, alquilo C₂, alquilo C₃, alquilo C₄, alquilo C₅ y alquilo C₆.

30 Preferiblemente, un grupo alquilo comprende de 1-20 átomos de carbono, más preferiblemente, de 1 a 10 átomos de carbono.

35 “Alcanilo” se refiere a un radical alquilo de cadena ramificada, lineal o cíclica saturado obtenido por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono sencillo de un alcano precursor. Grupos alcanilo típicos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, metanilo; etanilo; propanilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo (isopropilo), ciclopropan-1-ilo, etc.; butanilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo (sec-butilo), 2-metil-propan-1-ilo (isobutilo), 2-metil-propan-2-ilo (t-butilo), ciclobutan-1-ilo, etc.

40 “Alquenilo” se refiere a un radical alquilo de cadena ramificada, lineal o cíclica insaturado que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono obtenido por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono sencillo de un alcano precursor. El grupo puede estar en la conformación cis o trans alrededor del doble(s) enlace(s). Grupos alquenilo típicos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, etenilo; propenilos tales como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-2-en-2-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo, cicloprop-2-en-1-ilo; butenilos tales como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, etc.

“Alquilenilo se refiere a la eliminación de un átomo de hidrógeno de “alcanilo”.

45 El término “alquilenilo C₁₋₆” abarca alquilenilo C₁, alquilenilo C₂, alquilenilo C₃, alquilenilo C₄, alquilenilo C₅, alquilenilo C₆, y cualquier subintervalo de los mismos. Ejemplos de alquilenilos incluyen, sin imitación: metileno (-CH₂-, un alquilenilo C₁), etileno (-CH₂CH₂-, un alquilenilo C₂), propileno (-CH₂CH₂CH₂-, un alquilenilo C₃), y butileno (-CH₂CH₂CH₂CH₂-, un alquilenilo C₄).

50 “Alquinilo” se refiere a un radical alquilo de cadena ramificada, lineal o cíclica insaturado que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono obtenido por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono sencillo de un alquino precursor. Grupos alquenilo típicos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, etinilo; propinilos tales como prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butinilos tales como but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.

“Acilo” se refiere a un radical -C(O)R, donde R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se definen en el presente documento que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en el presente documento. Ejemplos

representativos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo, bencilcarbonilo.

5 “Aciloxialquiloxicarbonilo” se refiere a un radical $-C(O)OCR'R''OC(O)R'''$, donde R', R'', y R''' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se definen en el presente documento que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en el presente documento. Ejemplos representativos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos $-C(O)OCH_2OC(O)CH_3$, $-C(O)OCH_2OC(O)CH_2CH_3$, $-C(O)OCH(CH_3)OC(O)CH_2CH_3$, $-C(O)OCH(CH_3)OC(O)C_6H_5$.

10 “Acilalquiloxicarbonilo” se refiere a un radical $-C(O)OCR'R''C(O)R'''$, donde R', R'', y R''' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se definen en el presente documento que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en el presente documento. Ejemplos representativos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos $-C(O)OCH_2C(O)CH_3$, $-C(O)OCH_2C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)OCH(CH_3)C(O)CH_2CH_3$, $-C(O)OCH(CH_3)C(O)C_6H_5$.

15 “Aciloxialquiloxicarbonilamino” se refiere a un radical $-NRC(O)OCR'R''OC(O)R'''$, donde R, R', R'', y R''' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se definen en el presente documento que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en el presente documento. Ejemplos representativos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos $-NHC(O)OCH_2OC(O)CH_3$, $-NHC(O)OCH_2OC(O)CH_2CH_3$, $-NHC(O)OCH(CH_3)OC(O)CH_2CH_3$, $-NHC(O)OCH(CH_3)OC(O)C_6H_5$.

20

25 “Acilalquiloxicarbonilamino” se refiere a un radical $-NRC(O)OCR'R''C(O)R'''$, donde R, R', R'', y R''' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se definen en el presente documento que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en el presente documento. Ejemplos representativos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos $-NHC(O)OCH_2C(O)CH_3$, $-NHC(O)OCH_2C(O)CH_2CH_3$, $-NHC(O)OCH(CH_3)C(O)CH_2CH_3$, $-NHC(O)OCH(CH_3)C(O)C_6H_5$.

30 “Alquilamino” se refiere a un radical $-NHR$ donde R representa un grupo alquilo o cicloalquilo como se definen en el presente documento que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en el presente documento. Ejemplos representativos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, metilamino, etilamino, 1-metiletilamino, ciclohexilamino.

“Alcoxi” se refiere a un radical $-OR$ donde R representa un grupo alquilo o cicloalquilo como se definen en el presente documento que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en el presente documento. Ejemplos representativos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, ciclohexiloxi.

35 “Alcoxicarbonilo” se refiere a un radical $-C(O)$ -alcoxi donde alcoxi es como se define en el presente documento.

40 “Alcoxicarbonilalcoxi” se refiere a un radical $-OCR'R''C(O)$ -alcoxi donde alcoxi es como se define en el presente documento. De igual modo, donde R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se definen en el presente documento que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en el presente documento. Ejemplos representativos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos $-OCH_2C(O)OCH_3$, $-OCH_2C(O)OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)C(O)OCH_2CH_3$, $-OCH(C_6H_5)C(O)OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_2C_6H_5)C(O)OCH_2CH_3$, $-OC(CH_3)(CH_3)C(O)OCH_2CH_3$.

45 “Alcoxicarbonilalquilamino” se refiere a un radical $-NRCR'R''C(O)$ -alcoxi donde alcoxi es como se define en el presente documento. De igual modo, donde R, R', R'' y R''' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se definen en el presente documento que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en el presente documento. Ejemplos representativos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos $-NHCH_2C(O)OCH_3$, $-N(CH_3)CH_2C(O)OCH_2CH_3$, $-NHCH(CH_3)C(O)OCH_2CH_3$, $-NHCH(C_6H_5)C(O)OCH_2CH_3$, $-NHCH(CH_2C_6H_5)C(O)OCH_2CH_3$ y $-NHC(CH_3)(CH_3)C(O)OCH_2CH_3$.

50 “Alquilsulfonilo” se refiere a un radical $-S(O)_2R$ donde R es un grupo alquilo o cicloalquilo como se definen en el presente documento que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en el presente documento. Ejemplos representativos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo y butilsulfonilo.

55 “Alquilsulfinito” se refiere a un radical $-S(O)R$ donde R es un grupo alquilo o cicloalquilo como se definen en el presente documento que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en el presente documento. Ejemplos representativos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, metilsulfinito, etilsulfinito, propilsulfinito y butilsulfinito.

“Alquiltio” se refiere a un radical -SR donde R es un grupo alquilo o cicloalquilo como se definen en el presente documento que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se definen en el presente documento. Ejemplos representativos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos metiltio, etiltio, propiltio y butiltio.

- 5 “Ariilo” se refiere a un radical aromático monovalente obtenido por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono sencillo de un sistema de anillo aromático precursor. Grupos ariilo típicos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, grupos obtenidos de aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, flúor, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleideno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaptaleno. Preferiblemente, un grupo ariilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono, más preferiblemente, 6 a 12 átomos de carbono.

- 15 “Ariilalquilo” se refiere a un alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp^3 , está reemplazado con un grupo ariilo. Grupos ariilalquilo típicos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo. Cuando se deseen restos alquilo específicos, se usa la nomenclatura ariilalcanilo, ariilalquenilo y/o ariilalquinilo. Preferiblemente, un grupo ariilalquilo es ariilalquilo (C_6-C_{30}), por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo ariilalquilo es (C_1-C_{10}) y el resto ariilo es (C_6-C_{20}), más preferiblemente, un grupo ariilalquilo es ariilalquilo (C_6-C_{20}), por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo ariilalquilo es (C_1-C_8) y el resto ariilo es (C_6-C_{12}).

- 20 “Ariilalcoxi” se refiere a un radical -O-ariilalquilo donde ariilalquilo es como se definen en el presente documento que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se define en el presente documento.

- 25 “Ariilalcoxicarbonilalcoxi” se refiere a un radical -OCR'R"C(O)-ariilalcoxi donde ariilalcoxi es como se define en el presente documento. De igual modo, donde R' y R" son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, ariilo, ariilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se definen en el presente documento que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en el presente documento. Ejemplos representativos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos -OCH₂C(O)OCH₂C₆H₅, -OCH(CH₃)C(O)O CH₂C₆H₅, -OCH(C₆H₅)C(O)O CH₂C₆H₅, -OCH(CH₂C₆H₅)C(O)O CH₂C₆H₅, -OC(CH₃)(CH₃)C(O)OCH₂C₆H₅.

- 30 “Ariilalcoxicarbonilalquilamino” se refiere a un radical -NRCR'R"C(O)-ariilalcoxi donde ariilalcoxi es como se define en el presente documento. De igual modo, donde R, R', R' y R" son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, ariilo, ariilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se definen en el presente documento que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en el presente documento. Ejemplos representativos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos -NHCH₂C(O)OCH₂C₆H₅, -N(CH₃)CH₂C(O)OCH₂C₆H₅, -NHCH(CH₃)C(O)OCH₂C₆H₅, -NHCH(C₆H₅)C(O)OCH₂C₆H₅, -NHCH(CH₂C₆H₅)C(O)OCH₂C₆H₅, -NHC(CH₃)(CH₃)C(O)OCH₂C₆H₅.

- 35 “Ariiloxicarbonilo” se refiere a un radical -C(O)-O-ariilo donde ariilo es como se define en el presente documento, que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se define en el presente documento.

- 40 “Ariiloxicarbonilalcoxi” se refiere a un radical -OCR'R"C(O)-ariiloxi donde ariiloxi es como se define en el presente documento. De igual modo, donde R' y R" son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, ariilo, ariilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se definen en el presente documento que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en el presente documento. Ejemplos representativos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos -OCH₂C(O)OC₆H₅, -OCH(CH₃)C(O)OC₆H₅, -OCH(C₆H₅)C(O)OC₆H₅, -OCH(CH₂C₆H₅)C(O)OC₆H₅, -OC(CH₃)(CH₃)C(O)OC₆H₅.

- 45 “Ariiloxicarbonilalquilamino” se refiere a un radical -NRCR'R"C(O)-ariiloxi donde ariiloxi es como se define en el presente documento. De igual modo, donde R, R', R' y R" son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, ariilo, ariilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se definen en el presente documento que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en el presente documento. Ejemplos representativos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos -NHCH₂C(O)OC₆H₅, -N(CH₃)CH₂C(O)OC₆H₅, -NHCH(CH₃)C(O)OC₆H₅, -NHCH(C₆H₅)C(O)OC₆H₅, -NHCH(CH₂C₆H₅)C(O)OC₆H₅, -NHC(CH₃)(CH₃)C(O)OC₆H₅.

- 50 “Carbamoilo” se refiere al radical -C(O)NRR donde cada grupo R es independientemente, hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, ariilo, ariilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se definen en el presente documento que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en el presente documento.

- 55 “Carbamato” se refiere a un radical -NR'C(O)OR”, donde R' y R” son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, ariilo, ariilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se definen en el presente documento que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en el presente documento. Ejemplos representativos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, metilcarbamato

(-NHC(O)OCH₃), etilcarbamato (-NHC(O)OCH₂CH₃), bencilcarbamato (-NHC(O)OCH₂C₆H₅).

5 “Carbonato” se refiere a un radical -OC(O)OR, donde R es alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se definen en el presente documento que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en el presente documento. Ejemplos representativos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, metil carbonato (-C(O)OCH₃), ciclohexil carbonato (-C(O)OC₆H₁₁), fenil carbonato (-C(O)OC₆H₅), bencil carbonato (-C(O)OCH₂C₆H₅).

10 “Dialquilamino” se refiere a un radical -NRR' donde R y R' representan independientemente un grupo alquilo o cicloalquilo como se definen en el presente documento que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en el presente documento. Ejemplos representativos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos dimetilamino, metiletilamino, di-(1-metiletil)amino, (ciclohexil)(metil)amino, (ciclohexil)(etil)amino, (ciclohexil)(propil)amino.

“Halo” significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

15 “Heteroarilo” se refiere a un radical heteroaromático monovalente obtenido por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo sencillo de un sistema de anillo heteroaromático precursor. Grupos heteroarilo típicos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, grupos obtenidos de acridina, arsindol, carbazol, carbolina, cromano, cromeno, cinnolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno. Preferiblemente, el grupo heteroarilo varía de heteroarilo de 5-20 miembros, siendo particularmente preferido heteroarilo de 5-10 miembros. Grupos heteroarilo preferidos son aquellos derivados de tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, indol, piridina, quinolina, imidazol, oxazol y pirazina.

“Heteroariloxicarbonilo” se refiere a un radical -C(O)-OR donde R es heteroarilo como se define que puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se define en el presente documento.

25 “Heteroarilalquilo” se refiere a un alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o sp³, está reemplazado con un grupo heteroarilo. Preferiblemente, el radical heteroarilalquilo es un heteroarilalquilo de 6-30 miembros carbono, por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del heteroarilalquilo es de 1-10 miembros y el resto heteroarilo es un heteroarilo de 5-20 miembros, más preferiblemente un heteroarilalquilo de 6-20 miembros, por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del heteroarilalquilo es de 1-8 miembros y el resto heteroarilo es heteroarilo de 5-12 miembros.

30 “Isómero” se refiere a compuestos de la presente invención que poseen átomos de carbono asimétricos (centros ópticos) o dobles enlaces, se pretende los racematos, diastereoisómeros, enantiómeros o isómeros geométricos estén todos abarcados dentro del ámbito de la presente invención.

35 Tal como se usa en el presente documento, el término “paciente” abarca pacientes mamíferos. Ejemplos de mamíferos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, cualquier miembro de la clase mamífero: humanos, primates no humanos tales como chimpancés, y otros simios y especies de monos; animales de granja tales como vacas, caballos, cabras, cerdos, animales domésticos tales como conejos, perros y gatos; animales de laboratorio incluyendo roedores, tales como ratas, ratones y cobayos.

40 “Farmacéuticamente aceptable” significa aprobado o aprobable por la agencia reguladora del gobierno Federal o Estatal o listado en la Farmacopea de los Estados Unidos u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más en particular en seres humanos.

45 “Sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal de un compuesto de la invención, que es farmacéuticamente aceptable y posee la actividad farmacológica deseada del compuesto promotor. Tales sales incluyen: (1) sales de adición de ácidos, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etanodisulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido canfosulfónico, ácido 4-metilbencilo[2,2,2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido terc-butilacético, ácido laurilsulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto principal es reemplazado por un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo, o un ion aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina o N-metilglutamina.

55 “Vehículo farmacéuticamente aceptable” se refiere a un diluyente, adjuvante, excipiente o vehículo con el que se administra un compuesto de la invención.

“Fosfato” se refiere a un radical $-OP(O)(OR')(OR'')$, donde R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se definen en el presente documento que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en el presente documento.

5 “Fosfonato” se refiere a un radical $-P(O)(OR')(OR'')$, donde R' y R'' son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se definen en el presente documento que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en el presente documento.

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

15 “Grupo protector” se refiere a un grupo de átomos que cuando está unido a un grupo reactivo en una molécula enmascara, reduce o previene dicha reactividad. Ejemplos de grupos protectores pueden encontrarse en Green *et al.*, “Protective Groups in Organic Chemistry”, (Wiley, 2ª ed. 1991) y Harrison *et al.*, “Compendium of Synthetic Organic Methods”, vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996). Grupos protectores amino representativos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo (“CBZ”), terc-butoxicarbonilo (“Boc”), trimetilsililo (“TMS”), 2-trimetilsilil-etanosulfonilo (“SES”), tritilo y grupos tritilo sustituidos, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetiloxi-carbonilo (“Fmoc”), nitroveratriloxicarbonilo (“NVOC”). Grupos protectores hidroxilo representativos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, aquellos en los que el grupo hidroxilo está acilado o alquilado tal como bencilo, y trialkilsilil éteres y alil éteres.

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

25 “Separador” se refiere a un alquileo C_{1-6} en el que uno o más de los carbonos del alquileo C_{1-6} puede estar opcionalmente reemplazado con O, S, o NR^6 , donde R^6 puede ser H o alquilo C_{1-6} . El alquileo C_{1-6} está opcionalmente sustituido. En determinados aspectos, el alquileo C_{1-6} está opcionalmente sustituido con acilalquiloxicarbonilo, aciloxialquiloxicarbonilo, acilalquiloxicarbonilamino, aciloxialquiloxicarbonilamino, alcoxi, alcocixarbonilo, alcocixarbonilalcoxi, alcocixarbonilalquilamino, alquilsulfino, alquilsulfonilo, alquiltio, amino, alquilamino, arilalquilamino, dialquilamino, arilalcoxi, arilalcoxicarbonilalcoxi, arilalcoxicarbonilalquilamino, ariloxicarbonilo, ariloxicarbonilalcoxi, ariloxicarbonilalquilamino, carboxi, carbamoilo, carbamato, carbonato, ciano, halo, heteroariloxicarbonilo, hidroxilo, fosfato, fosfonato, sulfato, sulfonato, o sulfonamida.

30 “Sustituido” se refiere a un grupo en el que uno o más átomos de hidrógeno están cada uno reemplazados independientemente con el mismo o diferente sustituyente(s). Sustituyentes típicos incluyen, aunque sin quedar limitados a los mismos, $-X$, $-R^{54}$, $-O^-$, $=O$, $-OR^{54}$, $-SR^{54}$, $-S$, $=S$, $-NR^{54}R^{55}$, $=NR^{54}$, $-CX_3$, $-CF_3$, $-CN$, $-OCN$, $-SCN$, $-NO$, NO_2 , $=N_2$, $-N_3$, $-S(O)_2O^-$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2OR^{54}$, $-OS(O)_2O^{31}$, $-S(O)_2R^{54}$, $-P(O)(O-)_2$, $-P(O)(OR^{14})(O^{31})$, $-OP(O)(OR^{54})(OR^{55})$, $-C(O)R^{54}$, $-C(S)R^{54}$, $-C(O)OR^{54}$, $-C(O)NR^{54}R^{55}$, $-C(O)O^-$, $-C(S)OR^{54}$, $-NR^{56}C(O)NR^{54}R^{55}$, $-NR^{56}C(S)NR^{54}R^{55}$, $-NR^{57}C(NR^{56})NR^{54}R^{55}$ y $-C(NR^{56})NR^{54}R^{55}$, donde cada X es independientemente un halógeno; cada R^{54} , R^{55} , R^{56} y R^{57} es independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido.

40 “Sulfato” se refiere a un radical $-OS(O)(O)OR$, donde R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se definen en el presente documento que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en el presente documento.

45 “Sulfonamida” se refiere a un radical $-S(O)(O)NR'R''$, donde R' y R'' son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se definen en el presente documento que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en el presente documento u opcionalmente R' y R'' junto con el átomo al que están ambos unidos forman un anillo cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido. Ejemplos representativos incluyen pero sin limitarse a grupo azetidínico, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, 4-(NR'')-piperazinilo o imidazolilo donde dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes como se define en el presente documento. R''' es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se definen en el presente documento que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en el presente documento.

50 “Sulfonato” se refiere a un radical $-S(O)(O)OR$, donde R es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, como se definen en el presente documento que pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes como se define en el presente documento.

55 “Tio” significa el radical $-SH$.

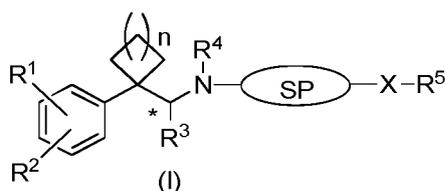
“Tratar” o “Tratamiento” de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una forma de realización, a aliviar la enfermedad o trastorno (es decir, detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas

clínicos de la misma). En otra forma de realización “tratar” o “tratamiento” se refiere a aliviar al menos un parámetro físico, que puede no ser discernible por el paciente. En otra forma de realización más, “tratar” o “tratamiento” se refiere a inhibir la enfermedad o trastorno, bien físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambas.

- 5 “Cantidad terapéuticamente eficaz” significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un paciente para tratar una enfermedad, es suficiente para efectuar tal tratamiento para la enfermedad. La “cantidad terapéuticamente eficaz” variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y la gravedad, y la edad, peso etc., del paciente a tratar, y puede determinarse por un experto en la técnica sin experimentación innecesaria.

Compuestos de la invención

- 10 La presente invención proporciona derivados de fenilcicloalquilmetilamina de Fórmula (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, donde:

n es 1;

SP es un separador, donde el separador es alquileno C₄;

- 15 X es O, S o S(O)(O);

R¹ y R² son independientemente H, alcoxi C₁₋₆ o halógeno;

R³ es isobutilo;

R⁴ es H;

R⁵ es alcanilo C₁₋₆;

- 20 opcionalmente R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ está sustituido con los isótopos ²H (deuterio), ³H (tritio), ¹³C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³¹P, ³²P, ³⁵S y ³⁶Cl; y

“*” denota un carbono que puede ser ópticamente activo.

Los compuestos de la invención descritos en el presente documento pueden tener una o más de las siguientes características o propiedades:

- 25 1. Los compuestos de la invención pueden tener propiedades inhibitoras del transportador de dopamina (DAT), del transportador de norepinefrina (NET) y del transportador de serotonina (SERT);
- 30 2. La biodisponibilidad oral de los compuestos es consistente con administración oral usando formulaciones orales farmacológicas convencionales; sin embargo, los compuestos y composiciones de los mismos, también pueden administrarse usando cualquier sistema de liberación que produzca niveles en sangre constantes y controlables en el tiempo.

En algunas formas de realización, la presente invención proporciona compuestos que tienen dos cuales quiera o más de las características o propiedades antes identificadas. En una forma de realización preferida los compuestos de la invención tienen las cuatro características o propiedades.

- 35 Modificaciones adicionales de los compuestos descritos en el presente documento pueden realizarse fácilmente por los expertos en la técnica. Así, análogos y sales de los compuestos ejemplificados están dentro del ámbito de la presente invención. Con el conocimiento de los compuestos de la presente invención los químicos expertos pueden usar procedimientos conocidos para sintetizar estos compuestos a partir de sustratos disponibles. Tal como se usa en la presente solicitud, el término “derivados” se refiere a compuestos que son sustancialmente los mismos que otro compuesto pero que puede haberse modificado, por ejemplo, añadiendo grupos laterales adicionales. El término
- 40 “derivados” tal como se usa en la presente solicitud también puede referirse a compuestos que son sustancialmente los mismos que otro compuesto pero que tienen sustitución atómica o molecular en ciertas localizaciones en el compuesto.

La presente invención pertenece además a compuestos enantioméricamente aislados, y a composiciones que comprenden los compuestos. Las formas enantioméricas aisladas de los compuestos de la invención están sustancialmente libres la una de la otra (es decir, en exceso enantiomérico). En otras palabras, las formas "R" de los compuestos están sustancialmente libres de las formas "S" de los compuestos y por tanto, en exceso enantiomérico de las formas "S". Por el contrario, las formas "S" de los compuestos están sustancialmente libres de las formas "R" de los compuestos y por tanto, en exceso enantiomérico de las formas "R". En una forma de realización de la invención, los compuestos enantioméricos aislados están al menos aproximadamente en un 80% de exceso enantiomérico. En una forma de realización preferida, los compuestos están al menos aproximadamente en un 90%, 95%, 97% o 99% de exceso enantiomérico.

10 Síntesis de los compuestos de la invención

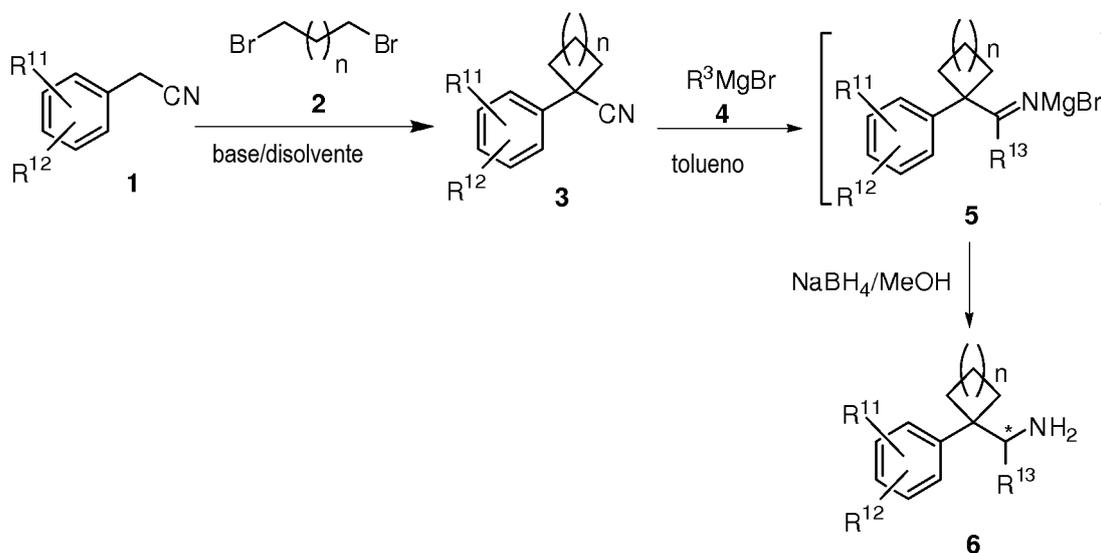
Los compuestos de la invención pueden obtenerse mediante métodos de síntesis ilustrados en el Esquema 1. Se han descrito en la técnica varios métodos para la síntesis de análogos de cicloalquilmetilamina (véanse, por ejemplo, la patente de Estados Unidos número 5,596,019; documento WO 2004/096202; documento WO 02/083631; documento WO 02/36540; WO 02/060424; Jeffery, J. E. *et al.*, J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1996, 2583-2589). Se conocen en la técnica otros métodos para sintetizar cicloalquilmetilaminas, que son fácilmente accesibles para el experto en la materia. Los materiales de partida e intermedios usados en la síntesis de las moléculas objetivo (Esquemas 1-8) están disponibles comercialmente o pueden prepararse por procedimientos establecidos (véase por ejemplo, Green *et al.*, "Protective Groups in Organic Synthesis," (Wiley, 4ª ed., 2006); Harrison *et al.*, "Compendium of Synthetic Organic Methods," vols. 1-8 (John Wiley y Sons, 1971-1996); "Beilstein Handbook of Organic Chemistry, Frankfurt, Alemania; Feiser *et al.*, "Reagents for Organic Synthesis," Volúmenes 1-45, Karger, 1991; Marzo, Advanced Organic Chemistry," Wiley Interscience, 4ª ed., 1992; Larock "Comprehensive Organic Transformations," Wiley-VCH Publishers, 2ª ed., 1999; Paquette, "Enciclopedia of Reagents for Organic Synthesis," John Wiley y Sons, 1ª ed., 1995).

Por consiguiente, materiales de partida útiles para preparar compuestos de la invención e intermedios de los mismos están disponibles comercialmente o pueden prepararse por procedimientos de síntesis bien conocidos. Otros métodos para la síntesis de cicloalquilmetilaminas descritas en el presente documento están descritos en la técnica o serán fácilmente evidentes para el experto a la vista de las referencias proporcionadas antes y pueden usarse para sintetizar los compuestos de la invención. Por consiguiente, los métodos presentados en los Esquemas en el presente documento son ilustrativos y no exhaustivos.

Métodos

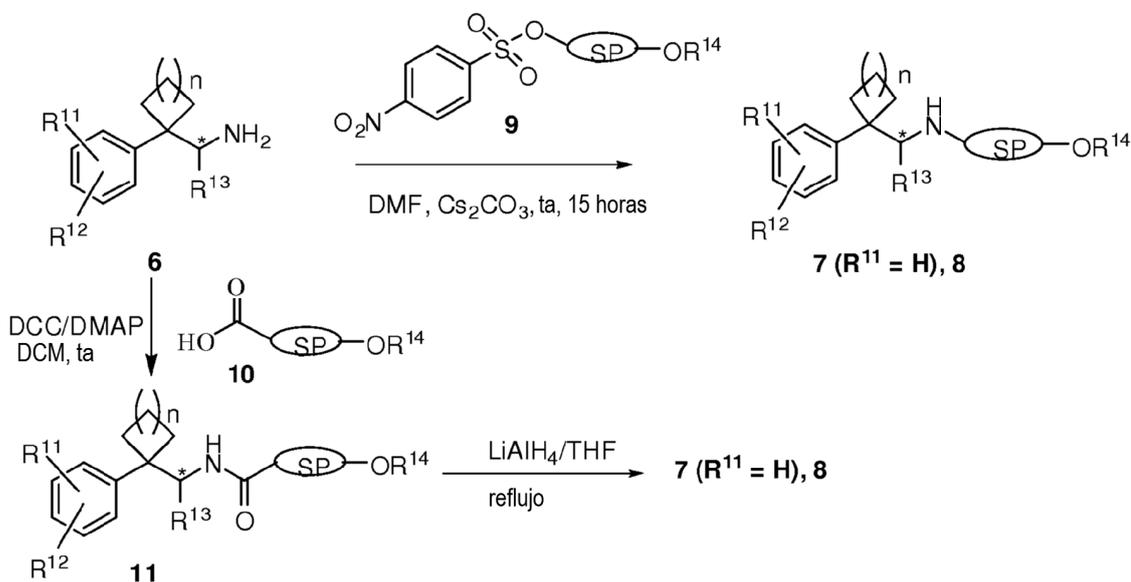
En un método, se preparan derivados de fenilcicloalquilmetilamina (7, 8) de Fórmula (I) como se describe en el Esquema 2. Los bloques de preparación (6) de fenilcicloalquilamina de partida se preparan modificando un procedimiento expuesto por Jeffery *et al.* (J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1996, 2583-2589) como se ilustra en el Esquema 1. El procedimiento típico implica reacción de un cicloalquitrilo (3) con un reactivo de Grignard apropiado (R^3MgBr) en presencia de tolueno a una temperatura de reflujo suave durante 10 a 24 horas seguido de tratamiento del intermedio con borohidruro de sodio en metanol o etanol para obtener la cicloalquilmetilamina (6) correspondiente. Los cicloalquitrilos (3) usados en la preparación de cicloalquilaminas (6) se adquieren de Sigma-Aldrich o se sintetizan a partir de los fenilacetitrilos (1) correspondientes usando química convencional. Las aminas (6) racémicas seleccionadas se separan en los correspondientes isómeros (R) y (S) ópticamente puros por un método de cristalización quiral convencional usando ácido tartárico ópticamente puro.

Esquema 1



Las fenilcicloalquilmetilaminas (6) se alquilan con ésteres de 4-nitrofenilsulfonilo (9) apropiados usando carbonato de cesio en N,N-dimetilformamida (DMF) como disolvente a temperatura ambiente para obtener los correspondientes derivados éter de cicloalquilmetilamina (7, 8) con rendimientos de moderados a buenos como se ilustra en el Esquema 2. Los bloques de preparación, ésteres de 4-nitrofenilsulfonilo (9) se sintetizan como se ilustra en el Esquema 6.

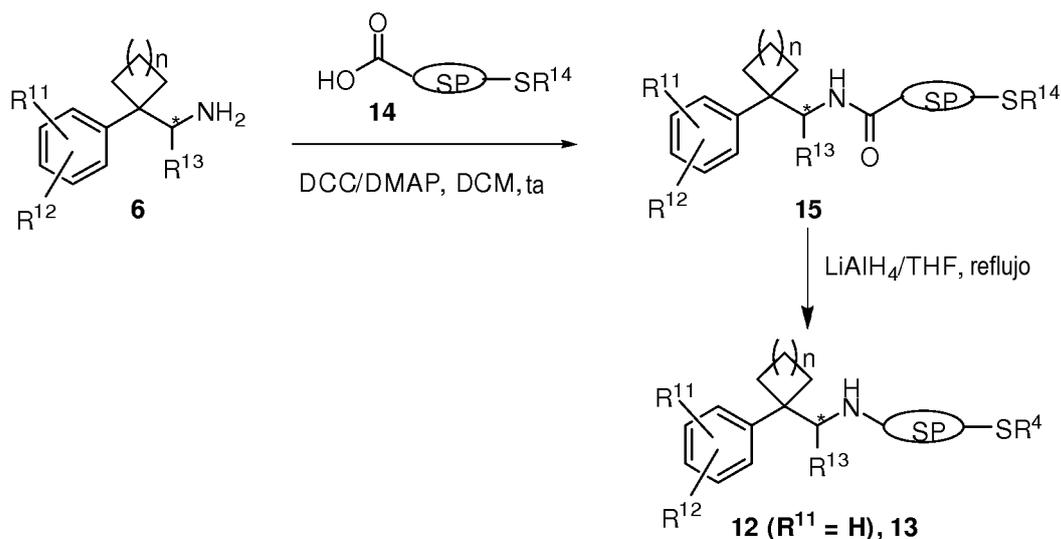
Esquema 2



En otro método, se preparan derivados éter de fenilcicloalquilmetilamina (7, 8) acoplado con ácidos alcoxilcicloalquilcarboxílicos (10) apropiados seguido de reducción de los intermedios amida (11) con hidruro de litio y aluminio (LAH) en THF anhidro en rendimientos moderados como se ilustra en el Esquema 2. Los ácidos alcoxilcicloalquilcarboxílicos (10) se preparan como se ilustra en el Esquema 7.

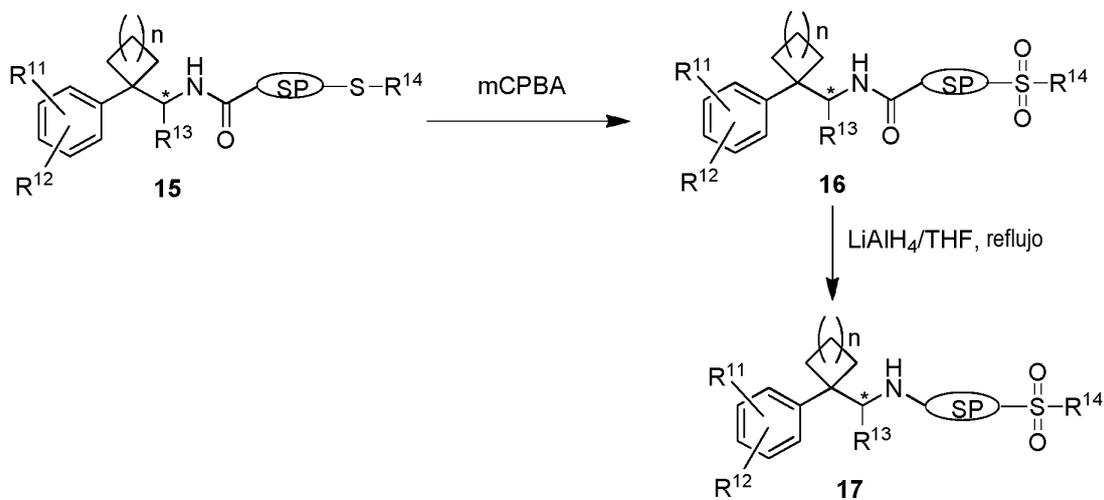
En otro método, se preparan derivados de fenilcicloalquilmetilamina (12, 13) de Fórmula (I) como se describe en el Esquema 3. Las fenilcicloalquilaminas (6) se acoplan con ácidos alquiltioalquilcarboxílicos (14) apropiados para obtener las amidas (15) que después de reducción con hidruro de litio y aluminio dan los correspondientes derivados tioéter de fenilcicloalquilmetilamina (12, 13). Los ácidos alquiltioalquilcarboxílicos (14) se sintetizan como se ilustra en el Esquema 8.

Esquema 3



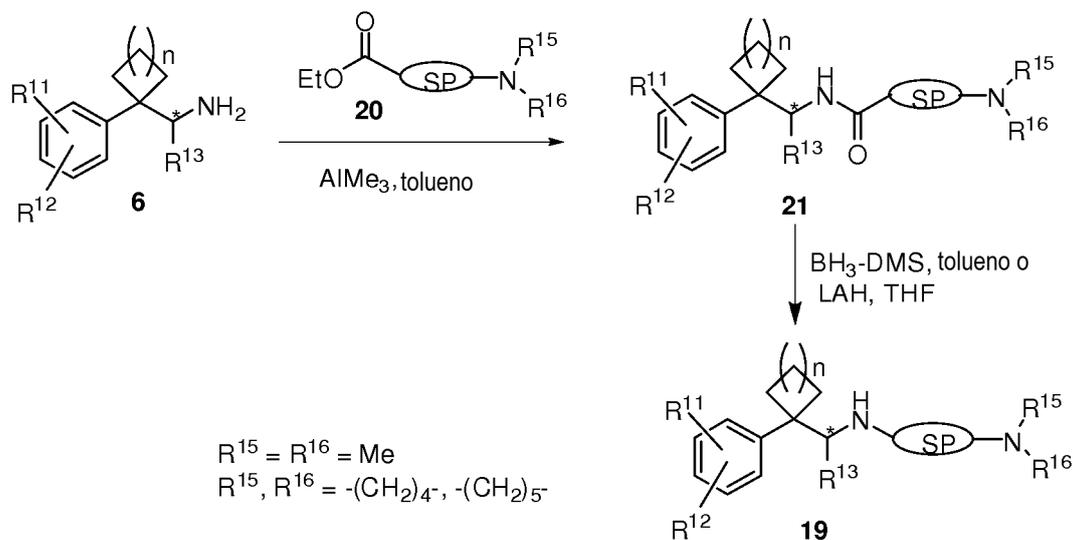
5 En otro método, se preparan derivados de fenilcicloalquilmetilamina (17) de Fórmula (I) como se describe en el Esquema 4. Las fenilcicloalquilaminas (15) se oxidan usando ácido m-cloroperbenzoico (mCPBA) para obtener las amidas (16) que después de reducción con hidruro de litio y aluminio dan los correspondientes derivados de fenilcicloalquilmetilamina (17).

Esquema 4



10 En otro método, se preparan derivados de fenilcicloalquilmetilamina (19) de Fórmula (I) como se describe en el Esquema 5. Las fenilcicloalquilaminas (6) se acoplan con ésteres de ácido alquilaminoalquilcarboxílico (20) apropiados en presencia de trimetilaluminio en tolueno para obtener las amidas (21) que después de reducción con solución de borano-dimetilsulfuro ($\text{BH}_3\text{-DMS}$) en tolueno o LAH en THF dan los derivados de fenilcicloalquilmetilamina (19) correspondientes.

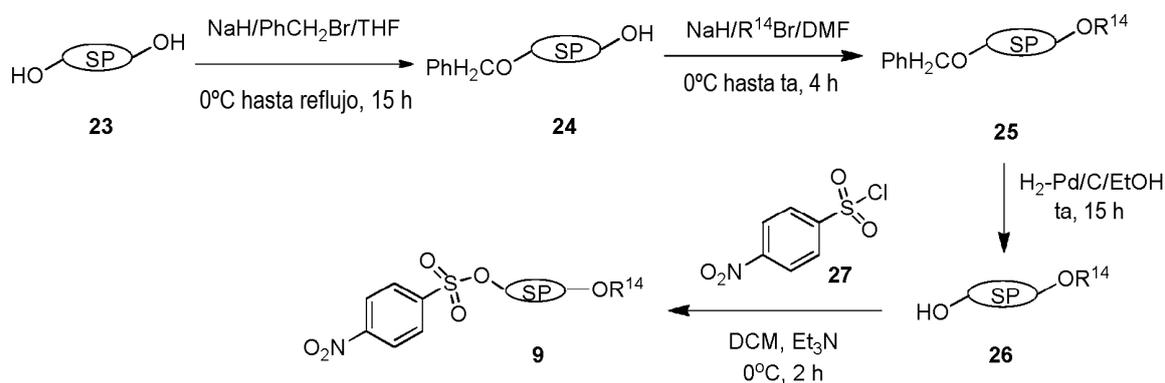
Esquema 5



5 Los derivados de (R)- y (S)-fenilcicloalquilmetilamina ópticamente puros que tienen la Fórmula I se preparan bien a partir de aminas (6) ópticamente puras correspondientes o sometiendo los derivados de fenilcicloalquilmetilamina (7, 8, 12, 13, 17 y 19) racémicos correspondientes usando técnicas de separación de HPLC quiral. Todos los derivados de fenilcicloalquilmetilamina (7, 8, 12, 13, 17 y 19) se convierten a sales hidrocruoro correspondientes tratando con solución de HCl 2N en éter bajo condiciones convencionales.

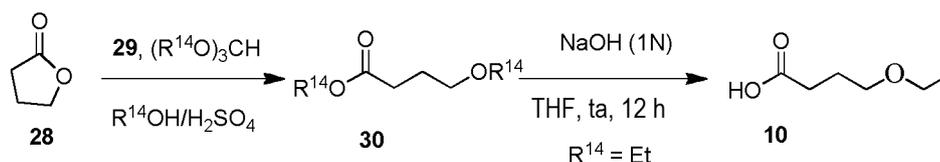
10 Los bloques de preparación éteres de p-nitrofenilsulfonilo (9) usados en la síntesis de derivados de fenilcicloalquilmetilamina se sintetizan en cuatro etapas como se ilustra en el Esquema 6. Los dioles (24) protegidos con mono-bencilo se sintetizan bencilando los dioles (23) correspondientes usando hidruro de sodio como base en tetrahidrofurano (THF) anhidro a 0°C seguido de reflujo de la mezcla de reacción con buenos rendimientos. Los alcoholes (24) protegidos con bencilo se alquilan con haluro de alquilo apropiado usando hidruro de sodio como base en N,N-dimetilformamida (DMF) anhidra para obtener los éteres (25). El grupo protector bencilo se separa bajo condiciones convencionales de hidrogenación para dar el alcohol (26) correspondiente que se hace reaccionar con cloruro de p-nitrofenilsulfonilo usando la base débil trietilamina en diclorometano como disolvente para obtener los éteres de p-nitrofenilsulfonilo (9) protegidos con buenos rendimientos generales.

Esquema 6



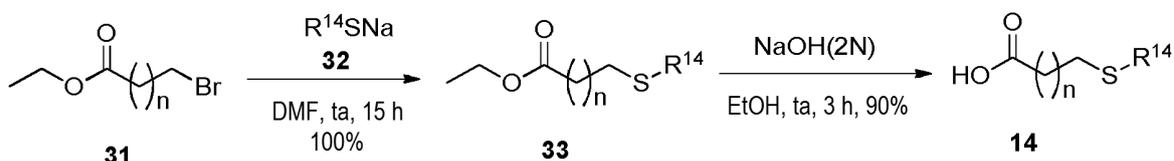
20 Los bloques de preparación de partida ácido 4-alcoxilalquilcarboxílico (10) se sintetizan en dos etapas como se ilustra en el Esquema 7. La gamma-butirolactona (28) se hace reaccionar con ortoformiato de etilo (29) en presencia de etanol y ácido sulfúrico para obtener el éster de ácido 4-etoxibutírico (30) correspondiente con buenos rendimientos. La saponificación del éster (30) bajo condiciones de reacción convencionales da el correspondiente ácido 4-etoxibutírico (10) con buen rendimiento.

Esquema 7



5 Los bloques de preparación de partida ácidos alquiltioalquilcarboxílico (14) se sintetizan en dos etapas como se ilustra en el Esquema 8. Los tiolatos de sodio (32) se alquilan con ácidos bromoalquilcarboxílico (31) en DMF anhidro para obtener los ésteres (33) que después de saponificación dan los ácidos alquiltioalquilcarboxílicos (14) correspondientes.

Esquema 8



10 Usos terapéuticos de compuestos de Fórmula (I)

En diversos aspectos, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I) para su uso en el tratamiento o prevención de obesidad, depresión y afecciones comórbidas asociadas en un paciente.

15 La presente invención proporciona compuestos para su uso en el tratamiento o prevención de obesidad y afecciones comórbidas asociadas. El término "afecciones comórbidas asociadas con obesidad" usado en este documento significa afecciones médicas conocidas por los expertos en la técnica por estar asociadas con obesidad. El término incluye, aunque no queda limitado a las siguientes: diabetes incluyendo diabetes mellitus no dependiente de insulina, tolerancia a la glucosa alterada, hipertensión, trombosis coronaria, ictus, depresión, ansiedad, psicosis (por ejemplo, esquizofrenia), discinesia tardía, adicción a medicamentos, abuso de medicamentos, trastornos cognitivos, enfermedad de Alzheimer, isquemia cerebral, comportamiento obsesivo-compulsivo, ataques de pánico, fobias sociales, trastornos de la alimentación como bulimia, anorexia, hábitos alimenticios de picoteo y compulsivos, síndromes lipídicos, hiperglucemia, hiperlipidemia y estrés en mamíferos particularmente humanos.

20 Además, los compuestos y composiciones de la presente invención pueden usarse en el tratamiento o prevención de enfermedades metabólicas y afecciones que se derivan de estas, o por ejemplo, falta de actividad de ejercicio, termogénesis y aumento de la tasa metabólica, disfunción sexual, apnea del sueño, síndrome premenstrual, incontinencia urinaria incluyendo incontinencia por estrés, trastornos de hiperactividad, hernia de hiato, esofagitis por reflujo, dolor, especialmente dolor neuropático, aumento de peso asociado con tratamiento farmacológico, síndrome de fatiga crónica, osteoartritis y gota, cánceres asociados con aumento de peso, disfunción menstrual, cálculos biliares, hipotensión ostostática e hipertensión pulmonar.

30 Los compuestos y composiciones de la presente invención pueden ser útiles para prevenir enfermedad cardiovascular, y reducir la adhesividad de las plaquetas, ayudar a perder peso después del embarazo, reducir el deseo de fumar y ayudar a perder peso después de dejar de fumar. La presente invención puede ser útil también para reducir los niveles de ácido úrico y niveles de lípidos en mamíferos, particularmente humanos.

35 De acuerdo con la invención, un compuesto y/o una composición que contiene un compuesto de Fórmula estructural (I) se administra a un paciente, preferiblemente un humano, que padece obesidad o enfermedades y/o trastornos comórbidos asociados. En determinadas formas de realización, los compuestos y/o composiciones de la invención se administran a un paciente, preferiblemente un humano, como medida preventiva contra diversas enfermedades o trastornos. Así, los compuestos y/o composiciones que contienen compuesto(s) de Fórmula estructural (I) pueden administrarse como una medida preventiva a un paciente que tiene una predisposición a obesidad o enfermedades y/o trastornos comórbidos asociados (véanse los documentos WO 2004/058237; WO 2004/096202; WO 02/060424; WO 01/51453; WO 01/00205; WO 01/00187; Mueller, P. Publicación de Solicitud Internacional N.º WO 00/32178; WO 98/11884; WO 98/13034).

Así, los expertos en la técnica pueden ensayar fácilmente y usar los compuestos y/o composiciones que contienen compuesto(s) de Fórmula (I) para tratar obesidad y enfermedades y/o trastornos comórbidos asociados.

Administración terapéutica/profiláctica

5 Los compuestos y/o composiciones de la invención pueden administrarse o aplicarse solos, o en combinación con otros agentes farmacéuticamente activos, a un paciente.

10 Los presentes compuestos y/o composiciones de la invención se administran preferiblemente por vía oral. Los compuestos y/o composiciones de la invención también pueden administrarse por cualquier otra vía conveniente, por ejemplo, por infusión o inyección rápida, por absorción a través de las capas epiteliales o mucocutáneas (por ejemplo, mucosa oral, rectal y mucosa intestinal, etc.). La administración puede ser sistémica o local. Se conocen diversos sistemas de administración (por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, etc.), que pueden usarse para administrar un compuesto y/o composición de la invención. Métodos de administración incluyen, pero sin quedar limitados a los mismos, intradérmico, intramuscular, intraperitoneal, intravenoso, subcutáneo, intranasal, epidural, oral, sublingual, intranasal, intracerebral, intravaginal, transdérmico, rectal, mediante inhalación, o de forma tópica, en particular en los oídos, nariz, ojos o piel.

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

20 En otra forma de realización, se pueden usar materiales poliméricos (véase "Medical Applications of Controlled Release," Langer and Wise (eds.), Wiley, Nueva York (1984); Ranger and Peppas, 1983, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol Chem. 23:61; véase también Levy *et al.*, 1985, Science 228:190; During *et al.*, 1989, Ann. Neurol. 25:351; Howard *et al.*, 1989, J. Neurosurg. 71:105). En una forma de realización preferida, se usan materiales poliméricos para administración con liberación sostenida. Polímeros preferidos incluyen carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxietilcelulosa (más preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa). Se han descrito en la técnica otros éteres de la celulosa preferidos (Bamba *et al.*, Int. J. Pharm., 1979, 2, 307).

25 En otra forma de realización, pueden usarse preparaciones con revestimiento entérico para administración con liberación sostenida oral. Materiales de revestimiento preferido incluyen polímero con una solubilidad dependiente del pH (es decir, liberación controlada por el pH), polímeros con una velocidad de hinchamiento, disolución o erosión baja o dependiente del pH (es decir, liberación controlada por el tiempo), polímeros que se degradan por enzimas (es decir, liberación controlada por enzimas) y polímeros que forman capas firmes que se destruyen por un aumento en la presión (es decir, liberación controlada por la presión).

30 Aun en otra forma de realización, se usan sistemas de liberación osmóticos para administración con liberación sostenida oral (Verma *et al.*, Drug Dev. Ind. Pharm., 2000, 26:695-708). En una forma de realización preferida, se usan sistemas de administración osmótica OROS® (Alza Corporation, Mountain View, CA) para dispositivos de administración con liberación sostenida oral (véase, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos números 3,845,770 y 3,916,899).

35 Aun en otra forma de realización, puede colocarse un sistema de liberación controlada en proximidad de la diana de los compuestos y/o composiciones de la invención, requiriendo de este modo solo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, en "Medical Applications of Controlled Release," *supra*, vol. 2, páginas 115-138 (1984)). También pueden usarse otros sistemas de liberación controlada descritos en Langer, 1990, Science 249:1527-1533.

40 Los compuestos y/o composiciones que contienen compuesto(s) de Fórmula (I) de la invención pueden escindirse química y/o enzimáticamente. Una o más enzimas presentes en el estómago, luz del intestino, tejido intestinal, sangre, hígado, cerebro o cualquier otro tejido adecuado de un mamífero puede escindir enzimáticamente los compuestos y/o composiciones de la invención.

45 Composiciones de la invención

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

50 Cuando se administran a un paciente, los compuestos de la invención y vehículos farmacéuticamente aceptables son preferiblemente estériles. Agua es un vehículo preferido cuando el compuesto de la invención se administra por vía intravenosa. También pueden emplearse soluciones salinas y soluciones de dextrosa acuosa y de glicerol como vehículos líquidos, en particular para soluciones inyectables. Vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados también incluyen excipientes tales como almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, creta, gel de sílice, estearato de magnesio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche descremada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol o agentes de tamponamiento del pH. Además, pueden usarse agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas pueden elaborarse por medio de procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación y emulsión, encapsulación, oclusión y liofilización. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de una forma convencional usando uno o más vehículos, diluyentes, excipientes o auxiliares fisiológicamente aceptables, que facilitan el procesado de compuestos de la invención en preparaciones que pueden usarse de forma farmacéutica. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida.

Las presentes composiciones pueden adoptar la forma de soluciones, suspensiones, emulsión, comprimidos, píldoras, pellas y cápsulas, cápsulas que contienen líquido, polvos, formulaciones de liberación sostenida, supositorios, emulsiones, aerosoles, pulverizaciones, suspensiones, o cualquier otra forma de uso adecuada. En una forma de realización, el vehículo farmacéuticamente aceptable es una cápsula (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos número 5,698,155). Otros ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables se han descrito en la técnica (véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Philadelphia College of Pharmacy and Science, 17ª Edición, 1985). Composiciones preferidas de la invención se formulan para administración oral, en particular, para administración con liberación sostenida oral.

Composiciones para administración oral pueden estar en la forma de comprimidos, grageas, suspensiones acuosas u oleosas, gránulos, polvos, emulsiones, cápsulas, jarabes o elixires, por ejemplo. Las composiciones administradas por vía oral pueden contener agentes opcionales, por ejemplo, edulcorantes tales como fructosa, aspartamo o sacarina; aromatizantes como menta, aceite de gaulteria, o agentes colorantes de cereza y agentes conservantes para proporcionar una preparación farmacéuticamente agradable. Cuando están en forma de comprimido o píldora, las composiciones pueden estar revestidas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal, por lo que se proporciona una acción sostenida a lo largo de un periodo de tiempo prolongado. Las membranas selectivamente permeables que rodean un compuesto de control osmóticamente activo también son adecuadas para compuestos administrados por vía oral de la invención. En estas últimas plataformas, el fluido del medio que rodea la cápsula es absorbido por el compuesto de control, que se hincha para desplazar el agente o composición de agente a través de una apertura. Estas plataformas de administración pueden proporcionar un perfil de administración de orden básicamente cero, en contraposición a los perfiles con picos y valles de formulaciones de liberación inmediata. También puede usarse un material retardante tal como monoestearato de glicerol o estearato de glicerol. Las composiciones orales pueden incluir los vehículos convencionales, tales como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio, etc. Tales vehículos son preferiblemente de grado farmacéutico.

Para preparaciones orales o líquidas tales como suspensiones, elixires y soluciones, vehículos, excipientes o diluyentes adecuados incluyen agua, solución salina, alquilenglicoles (por ejemplo, propilenglicol), polialquilenglicoles (por ejemplo, polietilenglicol), aceites, alcoholes, tampones ligeramente ácidos entre pH 4 y pH 6 (por ejemplo, acetato, citrato, ascorbato a entre aproximadamente 1 mM y aproximadamente 50 mM), etc. Adicionalmente, pueden añadirse agentes aromatizantes, conservantes, colorante y sales biliares.

También pueden contemplarse composiciones para administración por otras vías. Para administración bucal, las composiciones pueden adoptar la forma de comprimidos, grageas, etc., formuladas de forma convencional. Formulaciones de fármaco líquidas adecuadas para su uso con nebulizadores y dispositivos de pulverización de líquido y dispositivos de aerosol EHD incluirán típicamente un compuesto de la invención con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente el vehículo farmacéuticamente aceptable es un líquido tal como alcohol, agua, polietilenglicol o un perfluorocarbono. Opcionalmente, puede añadirse otro material para alterar las propiedades del aerosol de la solución o suspensión de compuestos de la invención. Preferiblemente, este material es líquido tal como alcohol, glicol, poliglicol o ácido graso. Otros métodos para formular soluciones o suspensiones de fármacos líquidas adecuadas para su uso en dispositivos de aerosol son conocidos por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos números 5,112,598 y 5,556,611). Un compuesto de la invención también puede formularse en composiciones rectales o vaginales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como cacao, manteca u otros glicéridos. Además de las formulaciones descritas antes, un compuesto de la invención puede formularse también como preparación de liberación lenta. Tales formulaciones de acción prolongada pueden administrarse por implante por ejemplo, subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, un compuesto de la invención puede formularse con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, por ejemplo, como una sal poco soluble.

Cuando un compuesto de la invención es ácido, este puede incluirse en cualquiera de las formulaciones antes descritas como el ácido libre, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato. Las sales farmacéuticamente aceptables retienen sustancialmente la actividad del ácido libre, pueden prepararse por reacción con bases y tienden a ser más solubles en otros disolventes próticos que la forma de ácido libre correspondiente.

Métodos de uso y dosis

Se describen en la presente solicitud métodos para tratar o prevenir la obesidad en un paciente, comprendiendo el método administrar a un paciente que necesita tal tratamiento una cantidad eficaz de uno cualquiera de los compuestos de Fórmula estructural (I).

La cantidad de un compuesto de la invención eficaz en el tratamiento de un trastorno o afección particular descrito en el presente documento dependerá de la naturaleza del trastorno o afección, y puede determinarse por métodos clínicos convencionales conocidos en la técnica como se ha descrito antes. Además, pueden emplearse opcionalmente ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar intervalos de dosis óptimos. La cantidad de un compuesto de la invención administrada depende, entre otros factores, del sujeto que se trata, y el peso del sujeto, la gravedad de la afección, el modo de administración y el criterio del médico encargado. Por ejemplo, la dosis puede administrarse en una composición farmacéutica mediante una administración única, mediante múltiples aplicaciones o por liberación controlada. En una forma de realización preferida, los compuestos de la invención se administran mediante administración oral con liberación sostenida. Preferiblemente, en esta forma de realización, los compuestos de la invención se administran dos veces al día (o preferiblemente, una vez al día). La dosificación puede repetirse de forma intermitente, puede proporcionarse sola o en combinación con otros fármacos, y puede continuar el tiempo requerido para el tratamiento eficaz del estado de enfermedad o trastorno.

Los compuestos de Fórmula estructural (I) pueden administrarse en el intervalo de 0,1-500 mg, preferiblemente 1-100 mg por día, administradas en una o más dosis, y más preferiblemente 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 35 mg, o 50 mg por día, y lo más preferiblemente 25 mg.

Los compuestos de la invención se ensayan preferiblemente *in vitro* e *in vivo*, para determinar la actividad terapéutica o profiláctica deseada, antes de su uso en seres humanos. También puede demostrarse que los compuestos de la invención son eficaces y seguros usando sistemas de modelos animales.

La dosis terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención descrito en el presente documento proporcionará beneficio terapéutico sin causar toxicidad sustancial. La toxicidad de compuestos de la invención puede determinarse usando procedimientos farmacéuticos convencionales y puede valorarse fácilmente por el técnico experto. La relación de dosis entre efecto tóxico y terapéutico es el índice terapéutico. La dosificación de un compuesto de la invención descrito en el presente documento está dentro de un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen una dosis eficaz con poca o nula toxicidad.

La invención se define adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos, que describen en detalle la preparación de compuestos y composiciones de la invención y ensayos de uso de compuestos y composiciones de la invención. Para los expertos en la técnica será evidente que pueden llevarse a cabo muchas modificaciones sin alejarse del ámbito de la invención, tanto en materiales como en métodos.

EJEMPLOS

En los siguientes ejemplos, las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si la abreviatura no está definida, esta tiene su significado generalmente aceptado.

CDI =	1,1'-Carbonildiimidazol
DCM =	Diclorometano
DMAP =	4-N,N-Dimetilaminopiridina
DMF =	N,N-Dimetilformamida
h =	Horas
HATU =	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
CL/EM =	Cromatografía de líquidos/espectroscopía de masas
M =	Molar
MTBE =	Metil terc-butil éter
ta =	Temperatura ambiente
TEA =	Trietilamina
THF =	Tetrahidrofurano
TFA =	Ácido trifluoroacético

45 Procedimiento general para la síntesis de fenilcicloalquilmetilamina 6 (Esquema 1)

A una solución agitada de reactivo de Grignard (solución 2M en éter, 0 065 mol) bajo atmósfera de nitrógeno se añadió, gota a gota, una solución de fenilcicloalquilcarbonitrilo (3) (0,026 mol) en 50 ml de tolueno a 0°C. A continuación se calentó lentamente la mezcla de reacción a 92°C durante 18 h. El progreso de la reacción se controló por cromatografía de película delgada (TLC). La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión

reducida. El residuo se diluyó con 30 ml de metanol anhidro y se enfrió a 0°C, y se añadió lentamente en varias porciones NaBH₄ (2,5 g). La mezcla resultante se agitó hasta conversión completa del intermedio imina a la amina correspondiente. Después de completarse la reacción, se eliminó el metanol por evaporación. El residuo se diluyó con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato de sodio saturado, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó bajo presión reducida dando la fenilciclobutilmetilamina (6) correspondiente que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de hexano y acetato de etilo. Los productos puros 6a-m dieron datos satisfactorios del espectro de RMN de ¹H y de masas.

Ejemplo 1

3-Metil-1-(1-(p-tolil)ciclopropil)butan-1-amina (6a). Aceite incoloro (1,66 g, 61%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,65-0,70 (m, 3H); 0,77-0,80 (m, 1H); 0,85 (d, J = 6,8 Hz, 6H); 0,98-1,11 (m, 2H); 1,22-1,30 (m, 2H); 1,70-1,77 (m, 1H); 2,10-1,13 (m, 1H); 2,28 (s, 3H); 7,09 (d, J = 8,0Hz, 2H); 7,20 (d, J = 8,0Hz, 2H). EM (IEP): m/z = 218,20 (M+H⁺).

Ejemplo 2

1-(1-(4-Clorofenil)ciclopropil)-3-metilbutan-1-amina (6b). Aceite incoloro (1,60 g, 60%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,65-0,70 (m, 3H); 0,77-0,80 (m, 1H); 0,85 (d, J = 6,8 Hz, 6H); 0,87-1,01 (m, 1H); 1,18-1,27 (m, 3H); 1,69-1,73 (m, 1H); 2,16 (d, J = 10,4Hz, 1H); 7,23-7,24 (m, 4H). EM (IEP): m/z = 238,20 (M+H⁺).

Ejemplo 3

1-(1-(4-Florofenil)ciclobutil)-3-metilbutan-1-amina (6c). Aceite incoloro (2,2 g, 70%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,58-0,65 (m, 1H); 0,84 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 0,88 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 1,15-1,21 (m, 1H); 1,67-1,70 (m, 1H); 1,80-1,86 (m, 1H); 1,93-1,98 (m, 1H); 2,12-2,18 (m, 1H); 2,28-2,37 (m, 3H); 2,97 (dd, J = 2,0Hz; 10,8Hz, 1H); 6,93- 7,08 (m, 3H); 7,12-7,16 (m, 1H).

Ejemplo 4

1-(1-(4-Clorofenil)ciclobutil)-3-metilbutan-1-amina (6d). Aceite incoloro (4,7 g, 72%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,84 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 0,88 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 1,13-1,23 (m, 2H); 1,66-1,68 (m, 1H); 1,79-1,84 (m, 1H); 1,90-1,96 (m, 1H); 2,15-2,16 (m, 1H); 2,25-2,33 (m, 3H); 2,98 (d, J = 10,8Hz, 1H); 7,06 (dd, J = 1,6; 8,4Hz, 2H); 7,24 (dd, J = 1,6; 8,4Hz, 2H).

Ejemplo 5

1-(1-(3,4-Diclorofenil)ciclobutil)-3-metilbutan-1-amina (6e). Aceite incoloro (3,6 g, 70%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,53-0,60 (m, 1H); 0,84 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 0,88 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 1,10-1,13 (m, 1H); 1,63-1,67 (m, 1H); 1,77-1,83 (m, 1H); 1,91-1,97 (m, 1H); 2,12-2,16 (m, 1H); 2,21-2,33 (m, 3H); 2,97 (d, J = 10,8Hz, 1H); 6,96 (dd, J = 2,0Hz; 8,4Hz, 1H); 7,19 (d, J = 2Hz; 1H); 7,32 (d, J = 8,4Hz, 1H).

Ejemplo 6

1-(1-(2,4-Diclorofenil)ciclobutil)-3-metilbutan-1-amina (6f). Aceite incoloro (1,5 g, 72%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,84 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 0,88 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 1,13-1,15 (m, 1H); 1,23-1,26 (m, 1H) 1,71-1,81 (m, 2H); 1,92-2,03 (m, 1H); 2,35-2,43 (m, 4H); 3,24 (dd, J = 2,0Hz; 10,8Hz, 1H); 7,02 (d, J = 8,4Hz, 1H); 7,16 (dd, J = 2Hz; 8,4Hz, 1H); 7,29 (d, J = 2,4Hz, 1H).

Ejemplo 7

1-(1-(3,4-Dimetoxifenil)ciclobutil)-3-metilbutan-1-amina (6g). Aceite incoloro (3,6 g, 70%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,53-0,60 (m, 1H); 0,84 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 0,88 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 1,10-1,13 (m, 1H); 1,63-1,67 (m, 1H); 1,77-1,83 (m, 1H); 1,91-1,97 (m, 1H); 2,12-2,16 (m, 1H); 2,21-2,33 (m, 3H); 2,97 (d, J = 10,8Hz, 1H); 3,87 (s, 6H); 6,77-6,82 (m, 3H).

Ejemplo 8

11-(1-(4-Etoxifenil)ciclobutil)-3-metilbutan-1-amina (6h). Aceite incoloro (1,06 g, 72%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,57-0,64 (m, 1H); 0,84 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 0,88 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 1,15-1,21 (m, 1H); 1,40 (t J = 6,8Hz, 3H); 1,67-1,69 (m, 1H); 1,79-1,84 (m, 1H); 1,90-1,96 (m, 1H); 2,14-2,16 (m, 1H); 2,27-2,36 (m, 3H); 2,98 (dd, J = 2,0 Hz; 10,8Hz, 1H); 4,02 (q, J = 6,8Hz, 2H); 6,83 (d, J = 8,4Hz, 2H); 7,05 (dd, J = 8,4Hz, 2H).

Ejemplo 9

3-Metil-1-(1-(4-(metiltio)fenil)ciclobutil)butan-1-amina (6i). Aceite incoloro (1,7 g, 34%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,56-0,62 (m, 1H); 0,83 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 0,88 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 1,04-1,06 (s ancho, 2H); 1,13-1,20 (m, 1H); 1,64-1,68 (m, 1H); 1,79-1,83 (m, 1H); 1,90-1,95 (m, 1H); 2,11-2,17 (m, 1H); 2,26-2,37 (m, 3H); 2,46 (s, 3H); 2,96 (d, J = 10,8Hz, 1H); 7,05 (d, J = 8,4Hz, 2H); 7,19 (d, J = 8,4Hz, 2H). EM (IEP): m/z = 264,20 (M+H⁺).

Ejemplo 10

3-Metil-1-(1-(p-tolil)ciclopentil)butan-1-amina (6j). Aceite incoloro (1,46 g, 60%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,68-0,78 (m, 1H); 0,83 (d, J = 6,8 Hz, 6H); 0,99 (s ancho, 2H); 1,20-1,24 (m, 1H); 1,50-1,56 (m, 2H); 1,58-1,68 (m, 3H); 1,72-1,78 (m, 1H); 1,84-1,91 (m, 1H); 2,02-2,08 (m, 2H); 2,28 (s, 3H); 2,73 (d, J = 10,8Hz, 1H); 7,09 (d, J = 8,0Hz, 2H); 7,20 (d, J = 8,0Hz, 2H). EM (IEP): m/z = 246,20 (M+H⁺).

Ejemplo 11

1-(1-(4-Metoxifenil)ciclopentil)-3-metilbutan-1-amina (6k). Aceite incoloro (1,43 g, 55%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,66-0,77 (m, 2H); 0,81 (d, J = 6,8 Hz, 6H); 0,97-1,02 (s ancho, 2H); 1,12-1,18 (m, 1H); 1,48-1,55 (m, 1H); 1,58-1,68 (m, 3H); 1,71-1,77 (m, 1H); 1,82-1,89 (m, 2H); 2,07-2,06 (m, 1H); 2,70 (d, J = 10,8Hz, 1H); 3,78 (s, 3H); 6,82 (d, J = 8,8Hz, 2H); 7,23 (d, J = 8,8Hz, 2H). EM (IEP): m/z = 262,20 (M+H⁺).

Ejemplo 12

3-Metil-1-(1-(p-tolil)ciclohexil)butan-1-amina (6l). Aceite incoloro (1,46 g, 60%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,63-0,76 (m, 1H); 0,77 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,83 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 1,17-1,32 (m, 5H); 1,37-1,66 (m, 6H); 2,24-2,36 (m, 4H); 2,52 (d, J = 10,4Hz, 1H); 7,09 (d, J = 8,0Hz, 2H); 7,20 (d, J = 8,0Hz, 2H). EM (IEP): m/z = 260,20 (M+H⁺).

Ejemplo 13

1-(1-(4-Clorofenil)ciclohexil)-3-metilbutan-1-amina (6m). Aceite incoloro (0,8 g, 32%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,60-0,66 (m, 1H); 0,75 (d, J = 6,8 Hz, 3H); 0,81 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,95-1,00 (s ancho, 2H); 1,11-2,25 (m, 5H); 1,41-1,62 (m, 5H); 2,20-2,30 (m, 2H); 2,53 (d, J = 10,8Hz, 1H); 7,22 (d, J = 8,8Hz, 2H); 7,27 (d, J = 8,8Hz, 2H). EM (IEP): m/z = 280,20 (M+H⁺).

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

A una solución agitada de carbonato de cesio (1,4 g, 5,0 eq) en 10 ml de DMF se añadió la fenilciclobutilmetilamina apropiada (6) (0,0009 mol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A continuación, se añadió durante un período de 5 minutos una solución de 4-nitrobenenosulfonato adecuado (0,0045 mol, 5 eq) en 5 ml de DMF. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El progreso de la reacción se controló por cromatografía en película delgada (TLC). La mezcla de reacción se filtró, se diluyó con 10 ml de acetato de etilo, se lavó con salmuera y se secó sobre Na₂SO₄, se evaporó dando los derivados éter de fenilciclobutilmetilamina (7, 8) que se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de hexano y acetato de etilo. Los productos puros (7, 8) dieron datos satisfactorios de espectros de RMN de ¹H y/o de masas. Los derivados éter (7, 8) racémicos seleccionados se sometieron a HPLC quiral para obtener los isómeros (R) y (S) ópticamente puros correspondientes. Condiciones de HPLC quiral: columna - CHIRAL PAK IA 4,6 × 250 mm, 5 μM; fase móvil - 0,1% DEA en hexano y etanol; método isocrático con caudal de 0,8 ml por minuto; volumen de inyección 1,00 ul; y tiempo de ejecución 20 min. Todos los derivados éter (7, 8) se convirtieron en las correspondientes sales HCl tratando los mismos con HCl 1N dioxano/agua seguido de liofilización. Las sales hidrocioruro de los derivados éter (7, 8) se probaron en ensayos farmacológicos *in vitro* de transportadores de monoamina (MATs).

35 Solo los Ejemplos 36-40, 46 y 47 están comprendidos en la invención.

Ejemplo 14

1-(1-(4-Etoxifenil)ciclobutil)-N-(2-metoxietil)-3-metilbutan-1-amina (7a). Aceite incoloro (100 mg, rendimiento del 28%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,57-0,66 (m, 1H); 0,83 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,88 (d, J = 6,8Hz, 3H); 1,08-1,12 (m, 1H); 1,41 (t, J = 9,2Hz, 3H); 1,59-1,68 (m, 1H); 1,71-1,89 (m, 2H); 2,16-2,38 (m, 4H); 2,73 (d ancho, J = 3,2Hz, 1H); 2,88 (t, J = 6,8Hz, 2H); 3,32 (s, 3H); 3,45 (t, J = 7,2Hz, 2H); 4,03 (q, J = 7,2Hz, 2H); 6,83 (d, J = 8,4Hz, 2H); 7,16 (d, J = 8,4Hz, 2H). EM (IEP): m/z = 320,61 (M+H⁺).

Ejemplo 15

N-(2-Etoxietil)-1-(1-(4-etoxifenil)ciclobutil)-3-metilbutan-1-amina (7b). Aceite incoloro (70 mg, rendimiento del 27%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,57-0,66 (m, 1H); 0,83 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,88 (d, J = 6,8Hz, 3H); 1,08-1,12 (m, 1H); 1,21 (t, J = 9,6Hz, 3H); 1,38-1,44 (m, 4H); 1,59-1,66 (m, 1H); 1,75-1,86 (m, 2H); 2,15-2,18 (m, 1H); 2,28-2,37 (m, 3H); 2,73 (d ancho, J = 11,6Hz, 1H); 2,73-2,92 (m, 2H); 3,43-3,50 (m, 3H); 4,03 (q, J = 7,2Hz, 2H); 6,83 (d, J = 8,4Hz, 2H); 7,16 (d, J = 8,4Hz, 2H). EM (IEP): m/z = 334,72 (M+H⁺).

Ejemplo 16

1-(1-(4-Etoxifenil)ciclobutil)-3-metil-N-(2-propoxietil)butan-1-amina (7c). Aceite incoloro (80 mg, rendimiento del 27%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,57-0,66 (m, 1H); 0,83 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,88 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,91-0,92 (m, 6H); 1,00-1,08 (m, 1H); 1,39-1,46 (m, 4H); 1,52-1,64 (m, 3H); 1,73-1,86 (m, 2H); 2,17-2,40 (m, 4H); 2,73 (s ancho, 1H); 2,88-2,94 (m, 2H); 3,36 (t, J = 6,8Hz, 2H); 3,48 (d, J = 10,8Hz, 2H); 4,03 (q, J = 7,2Hz, 2H); 6,83 (d, J = 8,4Hz, 2H); 7,16 (d, J = 8,4Hz, 1H). EM (IEP): m/z = 348,40 (M+H⁺).

Ejemplo 17

N-(2-Butoxietil)-1-(1-(4-etoxifenil)ciclobutil)-3-metilbutan-1-amina (7d). Aceite incoloro (100 mg, rendimiento del 27%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,57-0,66 (m, 1H); 0,83 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,88 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,92 (t, J = 9,6Hz, 3H); 1,08-1,12 (m, 1H); 1,32-1,44 (m, 5H); 1,49-1,64 (m, 3H); 1,78-1,86 (m, 1H); 2,04-2,15 (m, 1H); 2,26-2,39 (m, 2H); 2,73 (d ancho, J = 11,6Hz, 1H); 2,86-2,91 (m, 2H); 3,38-3,48 (m, 4H); 3,64 (t, J = 7,2Hz, 1H); 4,03 (q, J = 7,2Hz, 2H); 4,277 (t, J = 6,8Hz, 1H); 6,82 (d, J = 8,4Hz, 2H); 7,15 (d, J = 8,4Hz, 2H). EM (IEP): m/z = 362,57 (M+H⁺).

Ejemplo 18

1-(1-(4-Etoxifenil)ciclobutil)-N-(2-isobutoxietil)-3-metilbutan-1-amina (7e). Aceite incoloro (90 mg, rendimiento del 27%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,57-0,66 (m, 1H); 0,83 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,88 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,90-1,04 (m, 6H); 1,08-1,12 (m, 1H); 1,38-1,44 (m, 4H); 1,60-1,68 (m, 1H); 1,70-1,91 (m, 3H); 2,13-2,20 (m, 1H); 2,27-2,42 (m, 3H); 2,71 (d, J = 8,4Hz, 1H); 2,85-2,92 (m, 2H); 3,17 (d, J = 6,4Hz, 2H); 3,58 (t, J = 7,2Hz, 1H); 4,03 (q, J = 7,2Hz, 2H); 6,82 (d, J = 8,4Hz, 2H); 7,15 (d, J = 8,4Hz, 2H). EM (IEP): m/z = 362,57 (M+H⁺).

Ejemplo 19

N-(2-Etoxietil)-3-metil-1-(1-(4-(metiltio)fenil)ciclobutil)butan-1-amina (7f). Aceite incoloro (0,20 g, 20%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,60-0,66 (m, 1H); 0,82 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,87 (d, J = 6,8Hz, 3H); 1,06-1,09 (m, 1H); 1,17 (t, J = 7,2Hz, 3H); 1,61-1,60 (m, 1H); 1,70-1,77 (m, 1H); 1,82-1,88 (1H); 2,14-2,19 (m, 3H); 2,23-2,29 (m, 2H); 2,35-2,41 (m, 1H); 2,46 (s, 3H); 2,72 (d, J = 10Hz, 1H); 2,88 (t, J = 7,2Hz, 2H); 3,42-3,48 (m, 3H); 7,02 (d, J = 8,8Hz, 2H); 7,20 (d, J = 8,8Hz, 2H). EM (IEP): m/z = 336,20 (M+H⁺).

Ejemplo 20

N-(4-Etoxibutil)-3-metil-1-(1-(4-(metiltio)fenil)ciclobutil)butan-1-amina (7g). Aceite incoloro (0,21 g, 20%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,60-0,66 (m, 1H); 0,82 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,87 (d, J = 6,8Hz, 3H); 1,87 (t, J = 7,2Hz, 3H); 1,47-1,83 (m, 6H); 2,04-2,22 (m, 3H); 2,27-2,32 (m, 2H); 2,46 (s, 3H); 3,40-3,49 (m, 5H); 4,10-4,15 (m, 4H); 7,02 (d, J = 8,8Hz, 2H); 7,20 (d, J = 8,8Hz, 2H). EM (IEP): m/z = 364,20 (M+H⁺).

Ejemplo 21

1-(1-(4-Clorofenil)ciclobutil)-N-(2-etoxietil)-3-metilbutan-1-amina (7h). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,63-0,71 (m, 1H); 0,81 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,86 (d, J = 6,8Hz, 3H); 1,01-1,07 (m, 1H); 1,17 (t, J = 7,2Hz, 3H); 1,59-1,66 (m, 1H); 1,70-1,77 (m, 1H); 1,83-1,90 (m, 1H); 2,12-2,17 (m, 1H); 2,22-2,29 (m, 2H); 2,36-2,43 (m, 1H); 2,73 (dd, J = 2,4Hz; 10,0Hz, 1H); 2,88 (t, J = 5,6Hz, 2H); 3,43-3,48 (m, 4H); 7,16 (d, J = 8,4Hz, 2H); 7,23 (d, J = 8,4Hz, 2H). EM (IEP): m/z = 325,10 (M+H⁺).

Ejemplo 22

N-(2-Etoxietil)-1-(1-(4-fluorofenil)ciclobutil)-3-metilbutan-1-amina (7i). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,64-0,71 (m, 1H); 0,82 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,86 (d, J = 6,8Hz, 3H); 1,02-1,08 (m, 1H); 1,17 (t, J = 7,2Hz, 3H); 1,59-1,66 (m, 1H); 1,70-1,78 (m, 1H); 1,83-1,92 (m, 1H); 2,12-2,17 (m, 2H); 2,21-2,31 (m, 2H); 2,36-2,43 (m, 1H); 2,72 (dd, J = 2,4Hz; 10,0Hz, 1H); 2,88 (t, J = 5,6Hz, 2H); 3,43-3,44 (m, 4H); 6,95 (t, J = 8,8Hz, 2H); 7,18 (dd, J = 5,2Hz; 8,8Hz, 2H). EM (IEP): m/z = 308,67 (M+H⁺).

Ejemplo 23

N-(2-Etoxietil)-3-metil-1-(1-(p-tolil)ciclopropil)butan-1-amina (7j). Aceite incoloro (0,24 g, 22%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,46-0,50 (m, 1H); 0,67-0,72 (m, 1H); 0,75-0,79 (m, 1H); 0,80 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,83 (d, J = 6,8Hz, 3H); 1,04-1,13 (m, 1H); 1,16-1,20 (m, 4H); 1,23-1,31 (m, 1H); 1,70-1,76 (m, 1H); 1,94-1,98 (m, 1H); 2,30 (s, 3H); 2,75-2,80 (m, 1H); 3,21-3,27 (m, 1H); 3,45-3,54 (m, 4H); 7,06 (d, J = 7,2Hz, 2H); 7,20 (d, J = 7,2Hz, 2H). EM (IEP): m/z = 290,20 (M+H⁺).

Ejemplo 24

1-(1-(4-Clorofenil)ciclopropil)-N-(2-etoxietil)-3-metilbutan-1-amina (7k). Aceite incoloro (0,22 g, 24%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,47-0,52 (m, 1H); 0,65-0,71 (m, 1H); 0,75-0,89 (m, 7H); 1,02-1,09 (m, 1H); 1,18 (t, J = 7,2Hz, 3H); 1,19-1,27 (m, 1H); 1,44 (s ancho, 2H); 1,68-1,73 (m, 1H); 1,95-1,98 (m, 1H); 2,73-2,79 (m, 1H); 3,17-3,23 (m, 1H); 3,47-3,53 (m, 2H); 7,06 (d, J = 7,2Hz, 2H); 7,17 (d, J = 7,2Hz, 2H). EM (IEP): m/z = 310,20 (M+H⁺).

Ejemplo 25

N-(2-Etoxietil)-3-metil-1-(1-(p-tolil)ciclopropil)butan-1-amina (7l). Aceite incoloro (0,27 g, 22%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,60-0,75 (m, 1H); 0,75 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,78 (d, J = 6,8Hz, 3H); 1,06-1,21 (m, 1H); 1,18 (t, J = 7,2Hz, 3H); 1,26-1,47 (m, 3H); 1,57-1,65 (m, 3H); 1,72-1,80 (m, 1H); 1,84-2,00 (m, 3H); 2,34 (s, 3H); 2,54 (d, J = 8,4Hz, 1H); 2,78-2,85 (m, 1H); 2,86-2,90 (m, 1H); 3,15-3,49 (m, 4H); 6,81 (d, J = 8,8Hz, 2H); 7,26 (d, J = 8,8Hz, 2H). EM (IEP): m/z = 317,20 (M+H⁺).

Ejemplo 26

N-(2-Etoxietyl)-1-(1-(4-metoxifenil)ciclopentil)-3-metilbutan-1-amina (7m). Aceite incoloro (0,27 g, 22%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,60-0,75 (m, 1H); 0,75 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,78 (d, J = 6,8Hz, 3H); 1,06-1,21 (m, 1H); 1,18 (t, J = 7,2Hz, 3H); 1,26-1,47 (m, 3H); 1,57-1,65 (m, 3H); 1,72-1,80 (m, 1H); 1,84-2,00 (m, 3H); 2,51 (d, J = 8,4Hz, 1H); 2,78-2,85 (m, 1H); 2,86-2,90 (m, 1H); 3,15-3,45 (m, 4H); 3,77 (s, 3H); 6,81 (d, J = 8,8Hz, 2H); 7,26 (d, J = 8,8Hz, 2H). EM (IEP): m/z = 334,20 (M+H⁺).

Ejemplo 27

N-(4-etoxibutil)-3-metil-1-(1-(p-tolil)ciclohexil)butan-1-amina (7n). Aceite incoloro (0,18 g, 20%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,67-0,72 (m, 1H); 0,75 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,78 (d, J = 6,8Hz, 3H); 1,13-1,26 (m, 8H); 1,36-1,44 (m, 3H); 1,49-1,59 (m, 7H); 2,16 (d, J = 12,8Hz, 1H); 2,21-2,35 (m, 5H); 2,44-2,50 (m, 1H); 2,65-2,69 (m, 1H); 3,34-3,48 (m, 4H); 7,23 (d, J = 8,8Hz, 2H); 7,28 (d, J = 8,8Hz, 2H). EM (IEP): m/z = 360,20 (M+H⁺).

Ejemplo 28

1-(1-(4-Clorofenil)ciclohexil)-N-(4-etoxibutil)-3-metilbutan-1-amina (7o). Aceite incoloro (0,18 g, 20%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,58-0,65 (m, 1H); 0,75 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,78 (d, J = 6,8Hz, 3H); 1,07-1,13 (m, 1H); 1,56-1,26 (m, 6H); 1,38-1,63 (m, 10H); 2,13 (d, J = 14,0Hz, 1H); 2,21 (d, J = 10Hz, 1H); 2,28 (d, J = 13,6Hz, 1H); 2,45-2,51 (m, 1H); 2,68-2,74 (m, 1H); 3,36-3,48 (m, 4H); 7,23 (d, J = 8,8Hz, 2H); 7,28 (d, J = 8,8Hz, 2H). EM (IEP): m/z = 381,20 (M+H⁺).

Ejemplo 29

1-(1-(3,4-Diclorofenil)ciclobutil)-N-(2-etoxietil)-3-metilbutan-1-amina (8a). Aceite incoloro (87 mg, rendimiento del 27%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,61-0,68 (m, 1H); 0,84 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,89 (d, J = 6,8Hz, 3H); 1,03-1,04 (m, 1H); 1,08 (t, J = 7,2Hz, 3H); 1,62-1,63 (m, 1H); 1,75-1,78 (m, 1H); 1,88-1,91 (m, 1H); 2,21-2,38 (m, 4H); 2,75 (dd, J = 2,4Hz; 10,0Hz, 1H); 2,96-3,02 (m, 2H); 3,41 (q, J = 7,2Hz, 2H); 3,44 (t, J = 4,4Hz, 2H); 7,06 (dd, J = 2,4Hz; 8,4Hz, 1H); 7,31 (d, J = 2,0Hz, 1H); 7,34 (d, J = 8,4Hz, 1H). EM (IEP): m/z = 360,10 (M+H⁺).

Ejemplo 30

(R)-1-(1-(3,4-Diclorofenil)ciclobutil)-N-(2-metoxietil)-3-metilbutan-1-amina (8b). Aceite incoloro (60 mg, rendimiento del 28%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,64-0,71 (m, 1H); 0,84 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,88 (d, J = 6,8Hz, 3H); 1,04 (t, J = 12Hz, 1H); 1,53 (s ancho, 1H); 1,62-1,65 (m, 1H); 1,73-1,81 (m, 1H); 1,88-1,91 (m, 1H); 2,15-2,25 (m, 3H); 2,37-2,44 (m, 1H); 2,74 (d, J = 8,4Hz, 1H); 2,75-2,94 (m, 2H); 2,96 (s, 3H). 3,44 (t, J = 10,8Hz, 2H); 7,06 (d, J = 8,0Hz, 1H); 7,33 (s, 1H); 7,34 (d, J = 8,0Hz, 1H). EM (IEP): m/z = 346,03 (M+H⁺).

Ejemplo 31

(S)-1-(1-(3,4-Diclorofenil)ciclobutil)-N-(2-metoxietil)-3-metilbutan-1-amina (8c). Aceite incoloro (100 mg, rendimiento del 27%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,64-0,71 (m, 1H); 0,84 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,88 (d, J = 6,8Hz, 3H); 1,04 (t, J = 12Hz, 1H); 1,53 (s ancho, 1H); 1,62-1,65 (m, 1H); 1,73-1,81 (m, 1H); 1,88-1,91 (m, 1H); 2,15-2,25 (m, 3H); 2,37-2,44 (m, 1H); 2,74 (d, J = 8,4Hz, 1H); 2,75-2,94 (m, 2H); 2,96 (s, 3H). 3,44 (t, J = 10,8Hz, 2H); 7,06 (d, J = 8,0Hz, 1H); 7,33 (s, 1H); 7,34 (d, J = 8,0Hz, 1H). EM (IEP): m/z = 346,03 (M+H⁺).

Ejemplo 32

(R)-1-(1-(3,4-Diclorofenil)ciclobutil)-N-(3-propoxipropil)-3-metilbutan-1-amina (8d). Aceite incoloro (87 mg, rendimiento del 27%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,57-0,66 (m, 1H); 0,83 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,88 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,91 (t, J = 9,6Hz, 3H); 1,00-1,08 (m, 1H); 1,56-1,64 (m, 5H); 1,66-1,80 (m, 2H); 1,83-1,96 (m, 1H); 2,09-2,30 (m, 3H); 2,37-2,46 (m, 1H); 2,72-2,94 (m, 3H); 3,37 (t, J = 10,8Hz, 2H); 3,49 (t, J = 10,8Hz, 2H); 7,07 (dd, J = 3,2Hz, 11,2Hz, 1H); 7,32 (s, 1H); 7,33 (d, J = 8,4Hz, 1H). EM (IEP): m/z = 388,30 (M+H⁺).

Ejemplo 33

(S)-1-(1-(3,4-Diclorofenil)ciclobutil)-N-(3-propoxipropil)-3-metilbutan-1-amina (8e). Aceite incoloro (60 mg, rendimiento del 27%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,57-0,66 (m, 1H); 0,83 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,88 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,91 (t, J = 9,6Hz, 3H); 1,00-1,08 (m, 1H); 1,56-1,64 (m, 5H); 1,66-1,80 (m, 2H); 1,83-1,96 (m, 1H); 2,09-2,30 (m, 3H); 2,37-2,46 (m, 1H); 2,72-2,94 (m, 3H); 3,37 (t, J = 10,8Hz, 2H); 3,49 (t, J = 10,8Hz, 2H); 7,07 (dd, J = 3,2Hz, 11,2Hz, 1H); 7,32 (s, 1H); 7,33 (d, J = 8,4Hz, 1H). EM (IEP): m/z = 388,30 (M+H⁺).

Ejemplo 34

(R)-N-(3-Butoxipropil)-1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil)-3-metilbutan-1-amina (8f). Aceite incoloro (130 mg, rendimiento del 27%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,59-0,64 (m, 1H); 0,83 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,88 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,91 (t, J = 9,6Hz, 3H); 1,04-1,07 (m, 1H); 1,32-1,40 (m, 2H); 1,50-1,56 (m, 3H); 1,57-1,79 (m, 4H); 1,87-1,92 (m, 1H); 2,10-2,27 (m, 3H); 2,38-2,42 (m, 1H); 2,72-2,94 (m, 3H); 3,37 (t, J = 10,8Hz, 2H); 3,49 (t, J = 10,8Hz, 2H); 7,07

(dd, J = 2,0Hz, 8,0Hz, 1H); 7,32 (s, 1H); 7,33 (d, J = 8,0Hz, 1H). EM (IEP): m/z = 402,03 (M+H⁺).

Ejemplo 35

5 **(S)-N-(3-Butoxipropil)-1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil)-3-metilbutan-1-amina (8g)**. Aceite incoloro (130 mg, rendimiento del 27%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,59-0,64 (m, 1H); 0,83 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,88 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,91 (t, J = 9,6Hz, 3H); 1,04-1,07 (m, 1H); 1,32-1,40 (m, 2H); 1,50-1,56 (m, 3H); 1,57-1,79 (m, 4H); 1,87-1,92 (m, 1H); 2,10-2,27 (m, 3H); 2,38-2,42 (m, 1H); 2,72-2,94 (m, 3H); 3,37 (t, J = 10,8Hz, 2H); 3,49 (t, J = 10,8Hz, 2H); 7,07 (dd, J = 2,0Hz, 8,0Hz, 1H); 7,32 (s, 1H); 7,33 (d, J = 8,0Hz, 1H). EM (IEP): m/z = 402,03 (M+H⁺).

Ejemplo 36

10 **(R)-1-(1-(3,4-Diclorofenil)ciclobutil)-N-(4-metoxibutil)-3-metilbutan-1-amina (8h)**. Aceite incoloro (60 mg, rendimiento del 27%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,57-0,66 (m, 1H); 0,84 (d, J = 8,8Hz, 3H); 0,89 (d, J = 8,8Hz, 3H); 1,00-1,08 (m, 1H); 1,43-1,68 (m, 6H); 1,71-1,94 (m, 2H); 2,10-2,45 (m, 4H); 2,66-2,84 (m, 3H); 3,31 (s, 3H). 3,37 (t, J = 10,8Hz, 2H); 7,07 (dd, J = 3,2Hz, 11,6Hz, 1H); 7,32 (s, 1H); 7,34 (d, J = 11,6Hz, 1H). EM (IEP): m/z = 374,26 (M+H⁺).

Ejemplo 37

15 **(S)-1-(1-(3,4-Diclorofenil)ciclobutil)-N-(4-metoxibutil)-3-metilbutan-1-amina (8i)**. Aceite incoloro (60 mg, rendimiento del 27%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,57-0,66 (m, 1H); 0,84 (d, J = 8,8Hz, 3H); 0,89 (d, J = 8,8Hz, 3H); 1,00-1,08 (m, 1H); 1,43-1,68 (m, 6H); 1,71-1,94 (m, 2H); 2,10-2,45 (m, 4H); 2,66-2,84 (m, 3H); 3,31 (s, 3H). 3,37 (t, J = 10,8Hz, 2H); 7,07 (dd, J = 3,2Hz, 11,6Hz, 1H); 7,32 (s, 1H); 7,34 (d, J = 11,6Hz, 1H). EM (IEP): m/z = 374,26 (M+H⁺).

Ejemplo 38

20 **(R)-1-(1-(3,4-Diclorofenil)ciclobutil)-N-(4-etoxibutil)-3-metilbutan-1-amina (8j)**. Aceite incoloro (100 mg, rendimiento del 27%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,57-0,66 (m, 1H); 0,84 (d, J = 9,2Hz, 3H); 0,89 (d, J = 9,2Hz, 3H); 1,01-1,08 (m, 1H); 1,20 (t, J = 9,2Hz, 3H); 1,43-1,64 (m, 6H); 1,71-1,94 (m, 2H); 2,09-2,41 (m, 4H); 2,66-2,84 (m, 3H); 3,40-3,51 (m, 4H). 7,08 (dd, J = 2,8Hz, 10,8Hz, 1H); 7,32 (s, 1H); 7,34 (d, J = 10,8Hz, 1H). EM (IEP): m/z = 388,26 (M+H⁺).

Ejemplo 39

30 **(S)-1-(1-(3,4-Diclorofenil)ciclobutil)-N-(4-etoxibutil)-3-metilbutan-1-amina (8k)**. Aceite incoloro (100 mg, rendimiento del 27%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,57-0,66 (m, 1H); 0,84 (d, J = 9,2Hz, 3H); 0,89 (d, J = 9,2Hz, 3H); 1,01-1,08 (m, 1H); 1,20 (t, J = 9,2Hz, 3H); 1,43-1,64 (m, 6H); 1,71-1,94 (m, 2H); 2,09-2,41 (m, 4H); 2,66-2,84 (m, 3H); 3,40-3,51 (m, 4H). 7,08 (dd, J = 2,8Hz, 10,8Hz, 1H); 7,32 (s, 1H); 7,34 (d, J = 10,8Hz, 1H). EM (IEP): m/z = 388,26 (M+H⁺).

Ejemplo 40

35 **1-(1-(3,4-Diclorofenil)ciclobutil)-N-(4-isobutoxibutil)-3-metilbutan-1-amina (8l)**. Aceite incoloro (87 mg, rendimiento del 27%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,59-0,64 (m, 1H); 0,84 (d, J = 9,2Hz, 3H); 0,89 (d, J = 9,2Hz, 3H); 0,91 (s ancho, 6H); 1,01-1,07 (m, 1H); 1,45-1,63 (m, 6H); 1,66-1,92 (m, 3H); 2,10-2,31 (m, 2H); 2,37-2,49 (m, 2H); 2,68-2,82 (m, 3H); 3,16 (d, J = 6,4Hz, 2H); 3,40 (t, J = 6,4Hz, 2H); 7,08 (dd, J = 2,8Hz, 10,8Hz, 1H); 7,32 (s, 1H); 7,33 (d, J = 10,8Hz, 1H). EM (IEP): m/z = 416,26 (M+H⁺).

Ejemplo 41

40 **1-(1-(3,4-Diclorofenil)ciclobutil)-N-(2-etoxietil)propan-1-amina (8n)**. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,69-0,74 (m, 1H); 0,89 (d, J = 6,8Hz, 3H); 1,19 (t, J = 6,8Hz, 3H); 1,39-1,47 (m, 1H); 1,71-1,78 (m, 1H); 1,86-1,96 (m, 1H); 2,17-2,27 (m, 3H); 2,36-2,43 (m, 1H); 2,54 (dd, J = 2,4Hz; 10,0Hz, 1H); 2,79-2,85 (m, 1H); 2,88-2,94 (m, 1H); 3,43-3,49 (m, 4H); 7,06 (dd, J = 2,4Hz; 8,4Hz, 1H); 7,30 (s, 1H); 7,32 (d, J = 8,4Hz, 1H). EM (IEP): m/z = 332,60 (M+H⁺).

Ejemplo 42

45 **1-(1-(3,4-Dimetoxifenil)ciclobutil)-N-(2-metoxietil)-3-metilbutan-1-amina (8o)**. Aceite incoloro (100 mg, rendimiento del 27%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,72-0,78 (m, 1H); 0,84 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,88 (d, J = 6,8Hz, 3H); 1,06-1,12 (m, 1H); 1,60-1,68 (m, 1H); 1,77-1,91 (m, 2H); 2,13-2,20 (m, 1H); 2,28-2,40 (m, 3H); 2,72 (d ancho, J = 9,2Hz, 1H); 2,89 (t, J = 5,6Hz, 2H); 3,32 (s, 3H); 3,45 (t, J = 7,2Hz, 2H); 3,87 (s, 6H); 6,77-6,82 (m, 3H). EM (IEP): m/z = 336,70 (M+H⁺).

Ejemplo 43

50 **1-(1-(3,4-Dimetoxifenil)ciclobutil)-N-(2-etoxietil)-3-metilbutan-1-amina (8p)**. Aceite incoloro (88 mg, rendimiento del 27%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,72-0,78 (m, 1H); 0,84 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,88 (d, J = 6,8Hz, 3H); 1,06-

1,12 (m, 1H); 1,18 (t, J = 6,8Hz, 3H); 1,52 (s ancho, 1H); 1,62-1,67 (m, 1H); 1,77-1,89 (m, 2H); 2,15-2,18 (m, 1H); 2,29-2,32 (m, 2H); 2,36-2,40 (m, 1H); 2,72 (dd, J = 3,2Hz; 6,8Hz, 1H); 2,88 (t, J = 1,6Hz, 2H); 3,45-3,49 (m, 3H); 3,87 (s, 6H); 6,77-6,82 (m, 3H). EM (IEP): m/z = 350,80 (M+H⁺).

Ejemplo 44

5 **1-(1-(3,4-Dimetoxifenil)ciclobutil)-N-(3-metoxipropil)-3-metilbutan-1-amina (8q)**. Aceite incoloro (80 mg, rendimiento del 27%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,70-0,74 (m, 1H); 0,83 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,88 (d, J = 6,8Hz, 3H); 1,06-1,12 (m, 1H); 1,63-1,72 (m, 3H); 1,76-1,88 (m, 2H); 2,13-2,16 (m, 1H); 2,27-2,32 (m, 2H); 2,37-2,40 (m, 1H); 2,71 (dd, J = 2,4Hz; 9,6Hz, 1H); 2,80-2,84 (m, 2H); 3,32 (s, 3H); 3,45 (t, J = 6,4Hz, 2H); 3,87 (s, 6H); 6,76-6,82 (m, 3H). EM (IEP): m/z = 350,80 (M+H⁺).

10 Ejemplo 45

15 **1-(1-(3,4-Dimetoxifenil)ciclobutil)-N-(3-etoxipropil)-3-metilbutan-1-amina (8r)**. Aceite incoloro (100 mg, rendimiento del 27%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,70-0,74 (m, 1H); 0,83 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,88 (d, J = 6,8Hz, 3H); 1,08-1,12 (m, 1H); 1,19 (t, J = 6,8Hz, 3H); 1,63-1,72 (m, 3H); 1,76-1,88 (m, 2H); 2,13-2,16 (m, 1H); 2,27-2,32 (m, 2H); 2,37-2,40 (m, 1H); 2,71 (dd, J = 2,4Hz; 9,6Hz, 1H); 2,82 (t, J = 6,4Hz, 2H); 3,43-3,50 (m, 4H); 3,87 (s, 6H); 6,76-6,82 (m, 3H). EM (IEP): m/z = 364,62 (M+H⁺).

Ejemplo 46

20 **1-(1-(3,4-Dimetoxifenil)ciclobutil)-N-(4-metoxibutil)-3-metilbutan-1-amina (8s)**. Aceite incoloro (130 mg, rendimiento del 27%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,70-0,74 (m, 1H); 0,83 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,88 (d, J = 6,8Hz, 3H); 1,08-1,12 (m, 1H); 1,57-1,64 (m, 6H); 1,78-1,89 (m, 3H); 2,13-2,16 (m, 1H); 2,27-2,32 (m, 2H); 2,37-2,40 (m, 1H); 2,74 (s ancho, 1H); 3,27 (s ancho, 3H); 3,36 (t, J = 5,6Hz, 2H); 3,87 (s, 6H); 6,76-6,82 (m, 3H). EM (IEP): m/z = 364,62 (M+H⁺).

Ejemplo 47

25 **1-(1-(3,4-Dimetoxifenil)ciclobutil)-N-(4-etoxibutil)-3-metilbutan-1-amina (8t)**. Aceite incoloro (100 mg, rendimiento del 27%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,69-0,74 (m, 1H); 0,83 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,88 (d, J = 6,8Hz, 3H); 1,04-1,12 (m, 1H); 1,19 (t, J = 6,8Hz, 3H); 1,24-1,30 (m, 3H); 1,45-1,51 (m, 2H); 1,58-1,65 (m, 2H); 2,14-2,18 (m, 1H); 2,27-2,40 (m, 3H); 2,69-2,78 (m, 3H); 3,39-3,42 (m, 4H); 3,87 (s, 6H); 6,76-6,82 (m, 3H). EM (IEP): m/z = 378,20 (M+H⁺).

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

30 A una solución agitada de fenilcicloalquilmetilamina (6) (1eq), ácido alquiltioalquilcarboxílico (14) (1,2 eq) y DMAP (0,6 g, 1eq) en 20 ml de DCM a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno se añadió, gota a gota, una solución de dicitclohexilcarbodiimida (DCC) (1,4 g, 0,0070 mol, 1,2eq) en 10 ml de DCM. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. El progreso de la reacción se controló por Cromatografía de Película Delgada (TLC). La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice dando las amidas (15) correspondientes como sólido color blanco con un rendimiento de 70-90%. A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (LAH) (0,417 g, 35 4,2eq) en 20 ml de THF se añadió una solución de amida (15) (1 eq) en 20 ml de THF gota a gota a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y luego hasta reflujo durante 24 horas. El progreso de la reacción se controló por Cromatografía de Película Delgada (TLC). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se inactivó añadiendo 2,5 ml de agua, seguido de 4,5 ml de NaOH al 10% y finalmente 2 ml de agua. Después de agitar por un tiempo, se añadió éter. La masa se filtró a través de Celite, se lavó con acetato de etilo. Los filtrados reunidos se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de hexano y acetato de etilo como eluyentes para obtener los derivados tioéter puros (12, 13) correspondiente. Los tioéteres puros (12, 13) dieron datos de espectros de RMN de ¹H y de masas satisfactorios. Los derivados éter (12, 13) racémicos seleccionados se sometieron a HPLC quiral obteniendo los isómeros (R) y (S) ópticamente puros correspondiente usando condiciones similares a las descritas para los derivados éter (7, 8) en el 45 Esquema 2. Todos los derivados tioéter (12, 13) se convirtieron en las sales HCl correspondientes tratando los mismos con HCl 1N dioxano/agua, seguido de liofilización. Las sales hidrocioruro de los derivados tioéter (12, 13) se probaron en ensayos farmacológicos *in vitro* de transportadores de moamina (MATs).

Solo los Ejemplos 48, 49, 54-56 están comprendidos en la invención.

Ejemplo 48

50 **N-(4-(Etiltio)butil)-1-(1-(4-fluorofenil)ciclobutil)-3-metilbutan-1-amina (12a)**. Aceite incoloro (0,47g, rendimiento del 51%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,57-0,63 (m, 1H); 0,82 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,87 (d, J = 6,8Hz, 3H); 1,03-1,06 (m, 1H); 1,26 (t, J = 7,2Hz, 3H); 1,47-1,54 (m, 2H); 1,56-1,67 (m, 3H); 1,71-1,77 (m, 1H); 1,84-1,92 (m, 1H); 2,10-2,17 (m, 1H); 2,20-2,26 (m, 2H); 2,34-2,38 (m, 1H); 2,50-2,55 (m, 3H); 2,65-2,72 (m, 2H); 2,74-2,80 (m, 2H); 6,97 (dd, J = 8,4Hz; 11,6Hz, 1H); 7,06 (dd, J = 1,6 Hz; 7,6 Hz, 1H); 7,12-7,17 (m, 2H). EM (IEP): m/z = 352,20 (M+H⁺).

Ejemplo 49

5 **1-(1-(4-Clorofenil)ciclobutil)-N-(4-(etiltilio)butil)-3-metilbutan-1-amina (12b)**. Aceite incoloro (0,48g, rendimiento del 51%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,60-0,66 (m, 1H); 0,82 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,87 (d, J = 6,8Hz, 3H); 1,03-1,09 (m, 3H); 1,25 (t, J = 7,2Hz, 3H); 1,47-1,54 (m, 2H); 1,58-1,65 (m, 2H); 1,73-1,78 (m, 1H); 1,84-1,91 (m, 1H); 2,11-2,18 (m, 1H); 2,21-2,29 (m, 2H); 2,35-2,42 (m, 1H); 2,50-2,55 (m, 4H); 2,67-2,77 (m, 3H); 7,16 (d, J = 8,8Hz, 2H); 7,25 (d, J = 8,8Hz, 2H). EM (IEP): m/z = 369,20 (M+H⁺).

Ejemplo 50

10 **1-(1-(4-Etoxifenil)ciclobutil)-N-(2-(etiltilio)etil)-3-metilbutan-1-amina (12c)**. Aceite incoloro (0,37g, rendimiento del 52%) RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,69-0,75 (m, 1H); 0,82 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,87 (d, J = 6,8Hz, 3H); 1,05-1,11 (m, 1H); 1,26 (t, J = 7,2Hz, 3H); 1,40 (t, J = 7,2Hz, 3H); 1,54-1,66 (m, 2H); 1,72-1,74 (m, 1H); 1,82-1,88 (m, 1H); 2,03-2,18 (m, 1H); 2,25-2,36 (m, 2H); 2,52 (q, J = 7,6Hz, 2H); 2,61 (t, J = 6,8Hz, 2H); 2,70 (dd, J = 2,0Hz; 9,6Hz, 1H); 2,90 (t, J = 6,8Hz, 2H); 4,01 (q, J = 7,2Hz, 2H); 6,82 (d, J = 8,4Hz, 2H); 7,15 (d, J = 8,4Hz, 2H). EM (IEP): m/z = 350,20 (M+H⁺).

Ejemplo 51

15 **4-(Butiltio)-N-(1-(1-(4-etoxifenil)ciclobutil)propil)butan-1-amina (12d)**. Aceite incoloro (0,47g, rendimiento del 53%) RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,72-0,80 (m, 1H); 0,84-0,91 (m, 6H); 1,34-1,46 (m, 6H); 1,48-1,65 (m, 6H); 1,71-1,80 (m, 1H); 1,82-1,89 (m, 1H); 2,15-2,37 (m, 4H); 2,46-2,51 (m, 5H); 2,63-2,75 (m, 2H); 4,01 (q, J = 7,2Hz, 2H); 6,82 (d, J = 8,4Hz, 2H); 7,15 (d, J = 8,4Hz, 2H). EM (IEP): m/z = 378,20 (M+H⁺).

Ejemplo 52

20 **1-(1-(3,4-Diclorofenil)ciclobutil)-N-(2-(etiltilio)etil)-3-metilbutan-1-amina (13a)**. Aceite incoloro (0,41g, rendimiento del 53%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,60-0,67 (m, 1H); 0,82 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,87 (d, J = 6,8Hz, 3H); 1,03-1,06 (m, 2H); 1,26 (t, J = 7,2Hz, 3H); 1,55-1,61 (m, 1H); 1,70-1,74 (m, 1H); 1,80-1,86 (m, 1H); 2,08-2,14 (m, 1H); 2,18-2,23 (m, 2H); 2,30-2,35 (m, 1H); 2,43-2,50 (m, 2H); 2,53-2,60 (m, 2H); 2,68 (d, J = 10,0Hz, 1H); 2,81-2,91 (m, 2H); 7,04 (dd, J = 2,0Hz; 8,4Hz, 1H); 7,30 (d, J = 2,0Hz, 1H); 7,32 (d, J = 8,4Hz, 1H). EM (IEP): m/z = 376,20 (M+H⁺).

Ejemplo 53

25 **N-(2-(Butiltio)etil)-1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil)-3-metilbutan-1-amina (13b)**. Aceite incoloro (0,27g, rendimiento del 50%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,60-0,67 (m, 1H); 0,81-0,92 (m, 9H); 1,04-1,10 (m, 1H); 1,34-1,45 (m, 2H); 1,50-1,58 (m, 2H); 1,60-1,65 (m, 1H); 1,73-1,78 (m, 1H); 1,85-1,91 (m, 1H); 2,15-2,19 (m, 1H); 2,23-2,30 (m, 2H); 2,35-2,40 (m, 1H); 2,46-2,50 (m, 2H); 2,58-2,62 (m, 2H); 2,68 (dd, J = 2,4Hz; 10,0Hz, 1H); 2,85-2,93 (m, 2H); 7,04 (dd, J = 2,0Hz; 8,4Hz, 1H); 7,30 (d, J = 2,0Hz, 1H); 7,32 (d, J = 8,4Hz, 1H). EM (IEP): m/z = 403,20 (M+H⁺).

Ejemplo 54

35 **1-(1-(3,4-Diclorofenil)ciclobutil)-N-(4-(etiltilio)butil)-3-metilbutan-1-amina (13c)**. Aceite incoloro (0,37g, rendimiento del 52%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,57-0,63 (m, 1H); 0,82 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,87 (d, J = 6,8Hz, 3H); 1,03-1,06 (m, 1H); 1,26 (t, J = 7,2Hz, 3H); 1,47-1,54 (m, 2H); 1,56-1,67 (m, 3H); 1,71-1,77 (m, 1H); 1,84-1,92 (m, 1H); 2,10-2,17 (m, 1H); 2,20-2,26 (m, 2H); 2,34-2,38 (m, 1H); 2,50-2,55 (m, 3H); 2,65-2,72 (m, 2H); 2,74-2,80 (m, 2H); 7,04 (dd, J = 2,0Hz; 8,4Hz, 1H); 7,30 (d, J = 2,0Hz, 1H); 7,32 (d, J = 8,4Hz, 1H). EM (IEP): m/z = 403,20 (M+H⁺).

Ejemplo 55

40 **N-(4-(Butiltio)butil)-1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil)-3-metilbutan-1-amina (13d)**. Aceite incoloro (0,45g, rendimiento del 55%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,57-0,63 (m, 1H); 0,82 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,87 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,88 (t, J = 7,2Hz, 3H); 1,02-1,05 (m, 1H); 1,36-1,43 (m, 2H); 1,48-1,65 (m, 7H); 1,73-1,77 (m, 1H); 1,85-1,90 (m, 1H); 2,10-2,16 (m, 1H); 2,18-2,25 (m, 2H); 2,34-2,39 (m, 1H); 2,48-2,52 (m, 4H); 2,65-2,80 (m, 3H); 7,04 (dd, J = 2,0Hz; 8,4Hz, 1H); 7,30 (d, J = 2,0Hz, 1H); 7,32 (d, J = 8,4Hz, 1H). EM (IEP): m/z = 431,20 (M+H⁺).

Ejemplo 56

45 **1-(1-(2,4-Diclorofenil)ciclobutil)-N-(4-(etiltilio)butil)-3-metilbutan-1-amina (13e)**. Aceite incoloro (0,57g, rendimiento del 51%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,57-0,63 (m, 1H); 0,82 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,87 (d, J = 6,8Hz, 3H); 1,03-1,06 (m, 1H); 1,26 (t, J = 7,2Hz, 3H); 1,47-1,54 (m, 2H); 1,56-1,67 (m, 3H); 1,71-1,77 (m, 1H); 1,84-1,92 (m, 1H); 2,10-2,17 (m, 1H); 2,20-2,26 (m, 2H); 2,34-2,38 (m, 1H); 2,50-2,55 (m, 3H); 2,65-2,72 (m, 2H); 2,74-2,80 (m, 2H); 7,02 (d, J = 8,4Hz, 1H); 7,16 (dd, J = 2Hz; 8,4Hz, 1H); 7,29 (d, J = 2,4Hz, 1H). EM (IEP): m/z = 403,20 (M+H⁺).

Ejemplo 57

50 **1-(1-(3,4-Diclorofenil)ciclobutil)-N-(2-(etiltilio)etil)propan-1-amina (13f)**. Aceite incoloro (0,27g, rendimiento del 52%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,72-0,79 (m, 1H); 0,92 (t, J = 7,6Hz, 3H); 1,23 (t, J = 7,6Hz, 3H); 1,42-1,48 (m, 1H); 1,72-1,79 (m, 1H); 1,86-1,93 (m, 1H); 2,18-2,30 (m, 3H); 2,34-2,41 (m, 1H); 2,49-2,55 (m, 3H); 2,60-2,69 (m,

2H); 2,80-2,89 (m, 1H); 2,86-2,97 (m, 1H); 7,04 (dd, J = 2,0Hz; 8,4Hz, 1H); 7,30 (d, J = 2,0H, 1H); 7,32 (d, J = 8,4Hz, 1H). EM (IEP): m/z = 347,20 (M+H⁺).

Ejemplo 58

5 **4-(Butiltio)-N-(1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil)propil)butan-1-amina (13g)**. Aceite incoloro (0,37g, rendimiento del 50%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,69-0,83 (m, 1H); 0,84-0,91 (m, 6H); 1,03-1,05 (m, 1H); 1,34-1,41 (m, 4H); 1,51-1,65 (m, 6H); 1,72-1,77 (m, 1H); 1,85-1,92 (m, 1H); 2,17-2,30 (m, 2H); 2,34-2,41 (m, 1H); 2,45-2,50 (m, 4H); 2,62-2,68 (m, 1H); 2,72-2,78 (m, 1H); 7,04 (dd, J = 2,0Hz; 8,4Hz, 1H); 7,30 (d, J = 2,0H, 1H); 7,32 (d, J = 8,4Hz, 1H). EM (IEP): m/z = 403,20 (M+H⁺).

10 Procedimiento general para la síntesis de derivados alquilsulfonilo de fenilciclobutilmetilamina 17 (Esquema 4)

15 **Síntesis de derivados amida (16, Etapa 1)**: A una solución agitada de *m*-CPBA (ácido *m*-cloroperbenzoico) (0,94 g, 2,1eq) en 10 ml de THF se añadió a -30°C (hielo seco/acetona) gota a gota durante 30 minutos una solución de amida (15) (0,0026 mol) en 10 ml de THF. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de completarse la adición, se añadieron 3 ml de trietilamina (TEA) seguido de una solución de 10 ml de bicarbonato de sodio saturado. Se separó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de hexano y acetato de etilo como eluyentes obteniendo las amidas puras (16) correspondientes.

20 **Síntesis de derivados alquilsulfonilo (17, Etapa 2)**: A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (LAH) (0,3 g, 4,2eq) en 20 ml de THF anhidro se añadió amida (16) (1eq) en 10 ml de THF gota a gota a 0°C bajo atmósfera de nitrógeno. Después de completarse la adición, la mezcla de reacción se llevó hasta temperatura ambiente y luego a reflujo durante 15 horas. El progreso de la reacción se controló por Cromatografía de Película Delgada (TLC). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se inactivó añadiendo 5 ml de agua, seguido de 9 ml de NaOH al 10% y finalmente 4 ml de agua. Después de agitar por un tiempo, se añadió éter. La masa se filtró a través de Celite, se lavó con acetato de etilo. Los filtrados reunidos se evaporaron y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de hexano y acetato de etilo como eluyentes para obtener el derivado sulfonilo puro (17) correspondiente. Los derivados sulfonilo puros (17) dieron datos de espectros de RMN de ¹H y de masas satisfactorios. Todos los derivados sulfonilo (17) se convirtieron en las sales HCl correspondientes tratando los mismos con HCl 1N dioxano/agua, seguido de liofilización. Las sales hidrocioruro de los derivados alquilsulfonilo (17) se probaron en ensayos farmacológicos *in vitro* de transportadores de moamina (MATs).

30 Solo los Ejemplos 61 y 62 están comprendidos en la invención.

Ejemplo 59

35 **N-(1-(1-(3,4-Diclorofenil)ciclobutil)-3-metilbutil)-4-(etilsulfonil)butanamida (16a)**. Aceite incoloro (0,85g, rendimiento del 73%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,57-0,71 (m, 1H); 0,80 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,90 (d, J = 6,8Hz, 3H); 1,13-1,19 (m, 1H); 1,24 (t, J = 7,2Hz, 3H); 1,78-1,84 (m, 1H); 2,05-2,23(m, 5H); 2,25-2,32 (m, 2H); 2,37-2,47 (m, 2H); 2,96-3,07 (m, 4H); 4,47-4,53 (m, 1H); 4,93 (d, J = 10,4Hz, 1H); 6,94 (dd, J = 2,0Hz; 8,4Hz, 1H); 7,16 (d, J = 2,0H, 1H); 7,38 (d, J = 8,4Hz, 1H). EM (IEP): m/z = 449,20 (M+H⁺).

Ejemplo 60

40 **4-(Butilsulfonil)-N-(1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil)-3-metilbutil)butanamida (16b)**. Aceite incoloro (0,85g, rendimiento del 73%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,57-0,71 (m, 1H); 0,80 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,91 (t, J = 7,2Hz, 3H); 0,95 (d, J = 6,8Hz, 3H); 1,13-1,19 (m, 1H); 1,38-1,50 (m, 3H) 1,75-1,85 (m, 3H); 2,05-2,23 (m, 5H); 2,25-2,32 (m, 2H); 2,37-2,47 (m, 2H); 2,93-2,97 (m, 2H); 3,01-3,05 (m, 2H); 4,47-4,53 (m, 1H); 4,93 (d, J = 10,4Hz, 1H); 6,94 (dd, J = 2,0Hz; 8,4Hz, 1H); 7,16 (d, J = 2,0H, 1H); 7,38 (d, J = 8,4Hz, 1H). EM (IEP): m/z = 477,20 (M+H⁺).

Ejemplo 61

45 **1-(1-(3,4-Diclorofenil)ciclobutil)-N-(4-(etilsulfonil)butil)-3-metilbutan-1-amina (17a)**. Aceite incoloro (0,11g, rendimiento del 31%) RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,58-0,65 (m, 1H); 0,82 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,87 (d, J = 6,8Hz, 3H); 1,03-1,08 (m, 1H); 1,38 (t, J = 7,2Hz, 3H); 1,52-1,59 (m, 3H); 1,74-1,78 (m, 1H); 1,84-1,93 (m, 3H); 2,08-2,15 (m, 1H); 2,17-2,28 (m, 2H); 2,31-2,36 (m, 1H); 2,66-2,71 (m, 2H); 2,78-2,83 (m, 1H); 2,93-3,00 (m, 4H); 7,04 (dd, J = 2,0Hz; 8,4Hz, 1H); 7,30 (d, J = 2,0H, 1H); 7,32 (d, J = 8,4Hz, 1H). EM (IEP): m/z = 435,20 (M+H⁺).

Ejemplo 62

50 **N-(4-(Butilsulfonil)butil)-1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil)-3-metilbutan-1-amina (17b)**. Aceite incoloro (0,07g, rendimiento del 37%) RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,59-0,65 (m, 1H); 0,82 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,87 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,95 (t, J = 7,2Hz, 3H); 1,03-1,05 (m, 1H); 1,43-1,51 (m, 2H); 1,52-1,62 (m, 3H); 1,72-1,86 (m, 4H); 1,88-1,93 (m, 3H); 2,08-2,38 (m, 4H); 2,66-2,71 (m, 2H); 2,78-2,84 (m, 1H); 2,91-2,97 (m, 4H); 7,04 (dd, J = 2,0Hz; 8,4Hz, 1H); 7,30 (d, J = 2,0H, 1H); 7,32 (d, J = 8,4Hz, 1H). EM (IEP): m/z = 463,20 (M+H⁺).

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

Síntesis de amidas (21, Etapa 1): A una solución agitada de solución 2M de trimetilaluminio (4 ml, 0,008 mol) en tolueno se añadió gota a gota una solución de fenilcicloalquilamina (6) (0,0053 mol, 1eq) y éster (20) (0,0053 mol, 1eq) en tolueno bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C en un tubo sellado. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 5 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de completarse la reacción, la mezcla se concentró a vacío, se inactivó con hielo picado y se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). El extracto reunido se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se hizo pasar a través de una columna corta para obtener la amida pura (21). Las amidas (21a-d) se prepararon según este protocolo. Los ésteres de partida (20) se prepararon alquilando la pirrolidina y piperidina cíclicas con ésteres de ácido bromoalquilcarboxílico apropiados en condiciones convencionales usando trietilamina (TEA) como una base en DCM como disolvente con buenos rendimientos.

Las amidas (21e-f) se preparan acoplado ácido 4-N,N-dimetilbutanoico con fenilcicloalquilamina (6) usando HATU como agente de acoplamiento. A una solución agitada de amina (6) (1 eq), ácido 4-N,N-dimetilbutanoico (1 eq) y solución de HATU (2 eq) en DCM se añadió gota a gota una solución de N,N-diisopropiletilamina (DIEA) (3 eq) bajo atmósfera de nitrógeno a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de completarse la reacción, la mezcla se inactivó con agua y se extrajo con DCM, los extractos reunidos se secaron sobre Na₂SO₄, y luego se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de DCM y metanol como eluyentes obteniendo las amidas puras (21e-f). Las amidas (21a-f) dieron datos de espectros de RMN de ¹H y de masas (CL/EM) satisfactorios. Como ejemplo representativo, los datos de RMN de ¹H y de masas de la amida (21d) se proporcionan en el presente documento.

Síntesis de aminas (19, Etapa 2): Se añadió borano-DMS (1,5 eq) en THF gota a gota a una solución enfriada en hielo de amida (21) (1 eq) en THF. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 3h. Después de completarse la reacción, la masa de la reacción se inactivó con agua enfriada en hielo y luego se extrajo dos veces con EtOAc. Las fases orgánicas reunidas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. La capa orgánica se evaporó bajo presión reducida. El producto bruto estaba en forma de aducto o complejo de amina-borano. La forma de base libre del derivado de amina (19) se obtuvo tratando el complejo de amina-borano de acuerdo con los métodos descritos usando níquel Raney en metanol (Couturier, M. *et al*, Organic Letters, 2001, vol 3 (Nº 3), 465-467) o piperazina en metanol (Zhou, Q. *et al*, Organic letters 2011, vol 13 (Nº 3), 526-529). La forma de base libre bruta de los derivados de amina (19) se purificó por HPLC preparativa usando un gradiente de hexano y etanol como eluyentes obteniendo los derivados de amina puros (19), que no forman parte de la invención.

Ejemplo 63

N-(1-(1-(3,4-Dimetoxifenil)ciclobutil)-3-metilbutil)-4-(piperidin-1-il)butanamida (21d). Aceite incoloro (0,85g, rendimiento del 39%); RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0,73-0,76 (m, 6H); 0,85-0,98 (m, 2H); 1,39-1,59 (m, 8H); 1,71 (b, 3H); 1,83-1,89 (m, 2H); 2,11-2,17 (m, 6H); 2,27-2,49 (m, 4H); 3,73 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 4,19-4,25 (m, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,64 (sa, 1H), 6,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H); 7,30 (da, 1H, D₂O intercambiable); EM (IEP): m/z = 431,17

Ejemplo 64

1-(1-(3,4-Diclorofenil)ciclobutil)-3-metil-N-(4-(pirrolidin-1-il)butil)butan-1-amina (19a). Aceite incoloro (0,092g, rendimiento del 18,7%); RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0,61-0,67 (m, 1H); 0,85 (d, J = 7,2 Hz, 3H); 0,90 (d, J = 6,4 Hz, 3H); 1,04-1,10 (m, 1H); 1,36-1,43 (m, 3H); 1,56-1,62 (m, 2H); 1,67-1,78 (m, 2H); 1,80-1,90 (m, 4H); 1,95-2,30 (m, 4H); 2,67-2,84 (m, 7H); 3,21 (ta, 2H); 7,07 (dd, J = 2Hz, 8Hz, 1H), 7,31 (d, J = 2Hz, 1H); 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1H); EM (IEP): m/z = 411,16 (M+).

Ejemplo 65

1-(1-(3,4-Dimetoxifenil)ciclobutil)-3-metil-N-(4-(pirrolidin-1-il)butil)butan-1-amina (19b). Aceite incoloro (0,085g, rendimiento del 17,7%). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 0,69-0,75 (m, 1H); 0,84 (d, J = 6,6 Hz, 3H); 0,88 (d, J = 6,6 Hz, 3H); 1,07-1,14 (m, 1H); 1,35-1,48 (m, 5H); 1,80-1,86 (m, 6H); 2,14-2,17 (m, 2H); 2,30-2,35 (m, 2H); 2,67-2,77 (m, 7H); 3,19 (ta, 2H); 3,87 (s, 6H); 6,79-6,81 (m, 3H); EM (IEP): m/z = 403,23

Ejemplo 66

1-(1-(3,4-Diclorofenil)ciclobutil)-3-metil-N-(4-(piperidin-1-il)butil)butan-1-amina (19c). Aceite incoloro (0,015g, rendimiento del 15,6%); RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): δ 0,59-0,62 (m, 1H); 0,79 (d, J = 6,6 Hz, 3H); 0,84 (d, J = 6,6 Hz, 3H); 0,94-1,02 (m, 1H); 1,33-1,38 (m, 2H); 1,46-1,48 (m, 3H); 1,59-1,75 (m, 8H); 2,11-2,16 (m, 2H); 2,43-2,50 (m, 2H); 2,65-2,77 (m, 9H); 7,20 (dd, J = 5,1Hz; 8,4Hz, 1H); 7,42 (d, J = 1,8Hz, 1H); 7,51 (d, J = 8,1Hz, 1H). EM (IEP): m/z = 425,13 (M+).

Ejemplo 67

1-(1-(3,4-Dimetoxifenil)ciclobutil)-3-metil-N-(4-(piperidin-1-il)butil)butan-1-amina (19d). Aceite incoloro (0,060g, rendimiento del 15,5%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,61-0,67 (m, 1H); 0,85 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,97 (d, J = 6,8Hz,

3H); 1,07-1,14 (m, 1H); 1,22-1,28 (m, 2H); 1,33-1,47 (m, 3H); 1,58-1,71 (m, 2H); 1,61-1,67 (m, 2H); 1,73-2,30 (m, 6H); 2,35-2,42 (m, 1H); 2,67-2,84 (m, 8H); 3,23 (s ancho, 2H); 3,87 (s, 6H); 6,79-6,81 (m, 3H). EM (IEP): m/z = 417,20

Ejemplo 68

5 **N1-(1-(1-(3,4-diclorofenil)ciclobutil)-3-metilbutil)-N⁴,N⁴-dimetilbutano-1,4-diamina (19e)**. Aceite incoloro (0,045g, rendimiento del 11,6%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,59-0,65 (m, 1H); 0,80 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,84 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,95-1,02 (m, 1H); 1,22-1,28 (m, 1H); 1,33-1,47 (m, 3H); 1,59-1,71 (m, 4H); 1,81-1,87 (m, 2H); 1,73-2,30 (m, 3H); 2,35-2,42 (m, 2H); 2,36-2,58 (m, 6 H); 2,60-2,74 (m, 2H); 7,06 (dd, J = 2,0Hz; 8,4Hz, 1H); 7,31 (d, J = 2,0H, 1H); 7,35 (d, J = 8,4Hz, 1H). EM (IEP): m/z = 386,20

Ejemplo 69

10 **N1-(1-(1-(3,4-dimetoxifenil)ciclobutil)-3-metilbutil)-N⁴,N⁴-dimetilbutano-1,4-diamina (19f)**. Aceite incoloro (0,08g, rendimiento del 20%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 0,59-0,65 (m, 1H); 0,80 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,84 (d, J = 6,8Hz, 3H); 0,95-1,02 (m, 1H); 1,22-1,28 (m, 1H); 1,33-1,47 (m, 3H); 1,59-1,71 (m, 4H); 1,81-1,87 (m, 2H); 1,73-2,30 (m, 3H); 2,35-2,42 (m, 2H); 2,36-2,58 (m, 6 H); 2,60-2,74 (m, 2H); 3,87 (s, 6H); 6,79-6,81 (m, 3H). EM (IEP): m/z = 377,20

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

15 **Síntesis de monobenciloxi carbinoles (24, Etapa 1)**: A una suspensión agitada de NaH (3,5 g, 1,04eq) en THF seco (50 ml) se añadió diol (23) (3eq) durante 0,5 h a 0°C. Después de completarse la adición, la mezcla se llevó a reflujo y se añadió gota a gota bromuro de bencilo (10 ml, 0,084 mol, 1eq). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 12 h. El progreso de la reacción se controló por cromatografía en película delgada (TLC). Después de completarse la
20 reacción, se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, y se diluyó con éter. Los extractos reunidos se secaron sobre MgSO₄, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se hizo pasar a través de una columna corta de gel de sílice usando un gradiente de hexano y acetato de etilo como eluyentes obteniendo el monobenciloxicarbinol (24) puro como un aceite incoloro en rendimientos moderados.

25 **Síntesis de alcoxilquilbencil éteres (25, Etapa 2)**: A una suspensión agitada de NaH (0,75 g, 1,5eq) en DMF seco (20 ml) se añadió monobenciloxicarbinol (24) (1eq) en 10 ml de DMF a 0°C. Después de completarse la adición, la mezcla se agitó durante 1h y luego se añadió gota a gota una solución de bromuro o yoduro de alquilo apropiado (2eq). La mezcla de reacción se agitó durante 15 h y el progreso de la reacción se controló por cromatografía en película delgada (TLC). Después de completarse la reacción, la mezcla se diluyó con 25 ml de agua, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de hexano y acetato de etilo como eluyentes obteniendo los correspondientes alcoxilquil bencil éteres (25) como aceite incoloro.
30

35 **Sulfonatos de alcoxilquilo (9, Etapa 3)**: A una suspensión agitada de Pd/C (10%) (activado)(0,8 g) en etanol (10 ml) se añadió solución de alcoxilquil bencil éter (25) (0,001 mol) en 10 ml de etanol. La mezcla de reacción se mantuvo bajo presión de hidrógeno durante 15 h. El progreso de la reacción se controló por cromatografía en película delgada (TLC). Después de completarse la reacción, la mezcla se filtró a través de Celite, se lavó con acetato de etilo y la solución filtrada se concentró bajo presión reducida. El residuo se hizo pasar a través de una columna corta de gel de sílice usando un gradiente de hexano y dietil éter como eluyentes obteniendo el carbinoléter (26) correspondiente como aceite incoloro. El carbinoléter (26) se trató con cloruro de 4-nitrosulfonilo en presencia de una base débil trietilamina (TEA) en DCM a 0°C hasta 5°C. El progreso de la reacción se controló por TLC. Después de completarse
40 la reacción, la mezcla se lavó con agua, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de hexano y acetato de etilo como eluyentes obteniendo los sulfonatos de alcoxilquilo (9).

Ejemplo 70

45 **4-Nitrobenzenosulfonato de 2-etoxietilo (9a)**. Sólido blanco (1,87g, rendimiento del 93%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,08 (t, J = 7,2Hz, 3H); 3,41(q, J = 7,2Hz, 2H); 3,61 (t, J = 4,4Hz, 2H); 4,28 (t, J = 4,4 Hz, 2H); 8,16 (d, J = 8,8Hz, 2H); 8,37 (d, J = 8,8Hz, 2H).

Ejemplo 71

4-Nitrobenzenosulfonato de 2-metoxietilo (9b). Sólido blanco (1,87g, rendimiento del 93%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 3,28 (s, 3H); 3,59 (t, J = 4,4Hz, 2H); 4,30 (t, J = 4,4 Hz, 2H); 8,13 (d, J = 8,8Hz, 2H); 8,40 (d, J = 8,8Hz, 2H).

Ejemplo 72

50 **4-Nitrobenzenosulfonato de 2-etoxibutilo (9c)**. Sólido blanco (1,87g, rendimiento del 93%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 1,08 (t, J = 6,8Hz, 3H); 1,59-1,63 (m, 2H); 1,76-1,83 (m, 2H); 3,37-3,45 (m, 4H); 4,19 (t, J = 6,4Hz, 2H); 8,11 (d, J = 8,8Hz, 2H); 8,40 (d, J = 8,8Hz, 2H).

Ejemplo 73

4-Nitrobenzenosulfonato de 2-nitroxibutilo (9d). Sólido blanco (1,87g, rendimiento del 93%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,57-1,63 (m, 2H); 1,72-1,82 (m, 2H); 3,28 (s, 3H); 3,33-3,44 (m, 3H); 4,10 (t, J = 6,4Hz, 2H); 8,11 (d, J = 8,8Hz, 2H); 8,40 (d, J = 8,8Hz, 2H).

5 **Ejemplo 74**

4-Nitrobenzenosulfonato de 4-propoxibutilo (9e). Sólido blanco (1,87g, rendimiento del 93%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,84 (t, J = 7,2Hz, 3H); 1,44-1,51 (m, 2H); 1,91-1,97 (m, 2H); 3,28 (t, J = 6,8Hz, 2H); 3,43 (t, J = 5,6Hz, 2H); 4,26 (t, J = 6,4Hz, 2H); 8,11 (d, J = 8,8Hz, 2H); 8,40 (d, J = 8,8Hz, 2H).

Ejemplo 75

10 **4-Nitrobenzenosulfonato de 4-butoxibutilo (9f).** Sólido blanco (1,87g, rendimiento del 93%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,88 (t, J = 7,2Hz, 3H); 1,25-1,31 (m, 2H); 1,41-1,47 (m, 2H); 1,94 (t, J = 6,0Hz, 2H); 3,31 (t, J = 6,4Hz, 2H); 3,42 (t, J = 5,6Hz, 2H); 4,26 (t, J = 6,4Hz, 2H); 8,11 (d, J = 8,8Hz, 2H); 8,40 (d, J = 8,8Hz, 2H).

Ejemplo 76

15 **4-Etoxibutanoato de etilo (30) (Esquema 7).** Se añadió ácido sulfúrico 0,25 ml (0,0045 mmol, 0,035eq) a una solución enfriada en hielo de γ -butirolactona (28) (11,2 g, 0,13009 mmol, 1,0eq), ortoformiato de trietilo (29) (41,1 ml, 0,2497 mmol, 1,92eq) en 100 ml de etanol. La mezcla se calentó a 50°C durante 12 horas mientras se controlaba la reacción por TLC. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y la mayor parte del disolvente se evaporó bajo presión reducida. La mezcla de reacción concentrada se inactivó con solución saturada fría de NaHCO_3 y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo vacío proporcionando 20 g (95%) de 4-etoxibutanoato de etilo (30) como aceite amarillo claro. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,16-1,28 (m, 6H); 1,87-1,91 (m, 2H); 2,39 (t, J = 9,6Hz, 2H); 3,42-3,50 (m, 2H); 3,57-3,64 (m, 2H); 4,13 (q, J = 6Hz, 2H).

Ejemplo 77

25 **Ácido 4-etoxibutanoico (10) (Esquema 7).** A una solución agitada enfriada en hielo de 4-etoxibutanoato de etilo (30) (~1 g) en 10 ml de tetrahidrofurano (THF) se añadió solución acuosa de NaOH (0,62 g en 7 ml de H_2O) y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, mientras se controlaba la reacción por TLC. La mayor parte del disolvente se evaporó bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua (10 ml). La fase acuosa se acidificó con solución 1N de HCl (pH ~ 2) y luego se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 3). Los extractos orgánicos reunidos se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron bajo vacío proporcionando 0,6 g (73,14) de ácido 4-etoxibutanoico como aceite amarillo claro. RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,20 (t, J = 9,2Hz, 3H); 1,87-1,95 (m, 2H); 2,47 (t, J = 10Hz, 2H); 3,48 (q, J = 9,2Hz, 4H).

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

35 A una solución agitada de alcanotiolato de sodio (32) (1 eq) en DMF anhidro (10 ml) a 0°C se añadió éster de ácido bromoalquilcarboxílico (31) (1 eq) durante 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 15h a temperatura ambiente. El progreso de la reacción se controló por cromatografía en película delgada (TLC). La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con solución saturada de NaHCO_3 (la fase acuosa se inactivó con lejía). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro dando el éster de ácido alquiltioetercarboxílico correspondiente (33) que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de hexano y acetato de etilo y se aisló como aceite incoloro.

40 **Ejemplo 78**

4-(Etiltio)butanoato de etilo (33a). Aceite incoloro (6,87g, rendimiento del 100%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,20-1,26 (m, 6H); 1,84-1,92 (m, 2H); 2,40 (t, J = 9,6Hz, 2H); 2,47-2,55 (m, 4H); 4,12 (q, J = 7,2Hz, 2H).

Ejemplo 79

45 **2-(Etiltio)acetato de etilo (33b).** Aceite incoloro (5,87g, rendimiento del 90%), RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,20-1,29 (m, 6H); 2,63 (q, J = 7,6Hz, 2H); 3,19(s, 2H); 4,15 (q, J = 7,2Hz, 2H).

Ejemplo 80

4-(Butiltio)butanoato de etilo (33c). Aceite incoloro (14,12g, rendimiento del 100%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,89 (t, J = 7,6Hz, 3H); 1,22 (t, J = 7,6Hz, 3H); 1,34-1,36 (m, 2H); 1,48-1,54 (m, 2H); 1,87-1,90 (m, 2H); 2,39 (t, J = 7,6Hz, 2H); 2,44-2,51 (m, 4H); 4,10 (q, J = 7,6Hz, 2H)

50 **Ejemplo 81**

2-(Butiltio)acetato de etilo (33d). Aceite incoloro (5,80 g, rendimiento del 100%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,89 (t, J = 6,8Hz, 3H); 1,26 (t, J = 7,2Hz, 3H); 1,36-1,41 (m, 2H); 1,52-1,61 (m, 2H); 2,61 (t, J = 7,6Hz, 2H); 3,18 (s, 2H); 4,15 (q, J = 7,2Hz, 2H)

Procedimiento general para la síntesis de ácidos alquiltioéter carboxílicos (14) (Esquema 8)

5 A una solución agitada de éster de ácido alquiltioétercarboxílico (33) (0,1 mol, 1 eq) en etanol (20 ml) se añadió NaOH acuoso 2N (1,5eq) gota a gota en la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30min (el progreso de la reacción se controló por TLC). Después de completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró en un evaporador rotatorio y el residuo se enfrió en un baño de hielo. Se introdujeron en el matraz unos trozos de hielo picado y se neutralizó con HCl 1N. El producto se extrajo con acetato de etilo (20 x 20 ml). Los extractos reunidos se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporaron a 0°C en un evaporador rotatorio. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexano como eluyente obteniendo los ácidos alquiltioéter carboxílicos puros (14).

Ejemplo 82

15 **Ácido 4-(etiltilio)butanoico (14a).** Aceite incoloro (2,01 g, rendimiento del 90%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,26 (t, J = 7,6Hz, 3H); 1,84-1,92 (m, 2H); 2,40 (t, J = 9,6Hz, 2H); 2,47-2,55 (m, 4H); 10,92 (s ancho, 1H).

Ejemplo 83

Ácido 2-(butiltio)acético (14b). Aceite incoloro (0,77g, rendimiento del 77%), RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,89 (t, J = 7,6Hz, 3H); 1,37-1,43 (m, 2H); 1,54-1,60 (m, 2H); 2,65 (t, J = 7,6Hz, 2H); 3,23 (s, 2H); 10,00 (s ancho, 1H).

Ejemplo 84

20 **Ácido 2-(etiltilio)acético (14c).** Aceite incoloro (4,76g, rendimiento del 85%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1,26 (t, J = 7,6Hz, 3H); 2,65 (q, J = 7,6Hz, 2H); 3,22 (s, 2H); 10,92 (s ancho, 1H).

Ejemplo 85

25 **Ácido 4-(butiltio)butanoico (14d).** Aceite incoloro (3,64g, rendimiento del 80%). RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 0,89 (t, J = 7,6Hz, 3H); 1,35-1,41 (m, 2H); 1,50-1,56 (m, 2H); 1,88-1,93 (m, 2H); 2,47-2,50 (m, 4H); 2,55 (t, J = 7,2Hz, 2H); 10,89 (s ancho, 1H).

Ejemplo 86

Resultados farmacológicos *in vitro*:

30 Las actividades inhibitorias de transportadores de monoamina de cicloalquilmetilaminas seleccionadas de Fórmula (I) se exponen en el presente documento. Los compuestos se evaluaron usando protocolos de ensayo de unión a radioligando bien establecidos (Galli, A. *et al.*, J. Exp. Biol. 1995, 198, 2197-2212; Giros, B. *et al.*, Trends Pharmacol. Sci. 1993, 14, 43-49; Gu, H. *et al.*, J. Biol. Chem. 1994, 269(10), 7124-7130; Shearman, L. P. *et al.*, Am. J. Physiol., 1998, 275(6 Pt 1), C1621-1629; Wolf, W. A. *et al.*, J. Biol. Chem. 1992, 267(29), 20820-20825). Para los ensayos *in vitro* se seleccionaron las proteínas recombinantes humanas transportador de dopamina (DAT), de norepinefrina (NET) y de serotonina (SERT). Los ensayos de unión a radioligando se llevaron a cabo a 11 concentraciones de prueba diferentes de 0,1 nM a 1 μM .

Los Ejemplos 20, 29, 32, 50 y 57 son ejemplos de referencia. Los ensayos se llevaron a cabo por duplicado y los datos cuantitativos se exponen como K_i en la Tabla

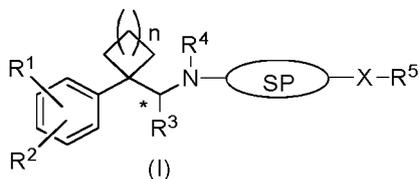
Ejemplo	Compuesto	DAT Ki (nM)	NET Ki (nM)	SERT Ki (nM)
20	7g	92,02	37,21	2,99
29	8a	2,38	46,72	1,40
32	8d	5,45	72,05	3,80
36	8h	2,39	12,69	1,19

ES 2 726 807 T3

Ejemplo	Compuesto	DAT Ki (nM)	NET Ki (nM)	SERT Ki (nM)
38	8j	1,16	11,01	0,80
49	12b	67,56	51,87	18,77
50	12c	115,70	1422	3,31
54	13c	23,93	17,07	14,84
55	13d	104,20	51,03	65,33
57	13f	49,19	119	224
61	17a	29,45	44,72	38,40

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula estructural (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

5 n es 1;

SP es alquileo C₄;

X es O, S o S(O)(O);

R¹ y R² son independientemente H, alcoxi C₁₋₆, o halógeno;

R³ es isobutilo;

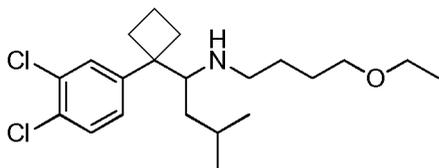
10 R⁴ es H;

R⁵ es alcanilo C₁₋₆;

opcionalmente R¹, R², R³, R⁴ y R⁵ están sustituidos con los isótopos ²H (deuterio), ³H (tritio), ¹³C, ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁸O, ¹⁸F, ³¹P, ³²P, ³⁵S y ³⁶Cl; y

“*” denota un carbono que puede ser ópticamente activo.

15 2. Un compuesto de fórmula según la reivindicación 1:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto según la reivindicación 1 o 2, que es la forma R en exceso enantiomérico de al menos aproximadamente 95% sobre la forma S, o una forma R pura.

20 4. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 que es la forma S en exceso enantiomérico de al menos aproximadamente 95% sobre la forma R, o una forma S pura.

5. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para su uso en el tratamiento o prevención de obesidad en un paciente mamífero.

25 6. El compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 para su uso en el tratamiento o prevención de depresión en un paciente mamífero.

7. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

8. Una composición farmacéutica según la reivindicación 7 para su uso en el tratamiento o prevención de obesidad en un paciente mamífero.

30 9. Una composición farmacéutica según la reivindicación 7 para su uso en el tratamiento o prevención de depresión en un paciente mamífero.