



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 996 835**

⑮ Int. Cl.:

C07D 491/056 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/351 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- ⑥ Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.07.2017** PCT/US2017/044517
⑦ Fecha y número de publicación internacional: **01.02.2018** WO18023072
⑨ Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2017** E 17835385 (0)
⑩ Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2024** EP 3494119

④ Título: **Compuestos y composiciones y usos de los mismos**

⑩ Prioridad:

29.07.2016 US 201662368526 P

⑤ Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
13.02.2025

⑦ Titular/es:

SUMITOMO PHARMA AMERICA, INC. (50.00%)
84 Waterford Drive
Marlborough, Massachusetts 01752, US y
PGI DRUG DISCOVERY LLC (50.00%)

⑦ Inventor/es:

HANANIA, TALEEN, G.;
HEFFERNAN, MICHELE, L.R.;
JONES, PHILIP, GLYN y
XIE, LINGHONG

⑦ Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 996 835 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

Compuestos y composiciones y usos de los mismos

5 CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0001] La invención se refiere a los compuestos de 1-aminometilisocromo y composiciones farmacéuticas que los contienen para el tratamiento de enfermedades y trastornos del sistema nervioso central. Dichas enfermedades y trastornos incluyen depresión, trastorno bipolar, dolor, esquizofrenia, trastorno obsesivo compulsivo, psicoestimulación, 10 adicción, trastorno social, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, un trastorno de ansiedad, autismo, un deterioro cognitivo o un síntoma neuropsiquiátrico como apatía, depresión, ansiedad, deterioro cognitivo, psicosis, agresión, agitación, control de impulsos y alteración del sueño en enfermedades neurológicas como las enfermedades de Alzheimer y Parkinson.

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

[0002] Las enfermedades y trastornos del sistema nervioso central afectan a una amplia gama de la población con diferente gravedad. Las enfermedades y trastornos neurológicos y psiquiátricos incluyen la depresión mayor, la esquizofrenia, el trastorno bipolar, el trastorno obsesivo compulsivo (TOC), el trastorno de pánico y el trastorno de estrés 20 postraumático (TEPT), entre otros. Estas enfermedades y trastornos afectan los pensamientos, el estado de ánimo, el comportamiento y las interacciones sociales de una persona y pueden perjudicar significativamente el funcionamiento diario. Véase, por ejemplo, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4.^a edición, American Psychiatric Association (2000) ("DSM-IV-TR"); Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5.^a edición, American Psychiatric 25 Association (2013) ("DSM-5"). Además, los síntomas neuropsiquiátricos como la apatía, la depresión, la ansiedad, el deterioro cognitivo, la psicosis, la agresión, la agitación, el control de los impulsos y la alteración del sueño se reconocen ahora como deficiencias fundamentales de las enfermedades y trastornos neurológicos como las enfermedades de Alzheimer y Parkinson.

[0003] Si bien existen medicamentos para algunos aspectos de estas enfermedades, sigue existiendo la necesidad de 30 tratamientos efectivos para diversas enfermedades y trastornos neurológicos y psiquiátricos. Por ejemplo, si bien se utilizan estabilizadores del estado de ánimo como el litio y el valproato, antidepresivos y fármacos antipsicóticos para tratar los trastornos del estado de ánimo, se necesitan medicamentos más efectivos. Y los antipsicóticos actuales pueden tener éxito en el tratamiento de los síntomas positivos de la esquizofrenia, pero funcionan menos bien para los síntomas 35 negativos y cognitivos. Además, los antidepresivos actuales suelen ser efectivos solo para una proporción de sujetos que sufren depresión. Además, a pesar del hecho de que los síntomas conductuales y psiquiátricos de las enfermedades neurológicas como la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer son razones importantes para la institucionalización de sujetos, existen pocos medicamentos para tratarlos.

40 El documento US4021451 se refiere a un proceso aplicable a la preparación de una amplia variedad de nuevos heterociclos policíclicos que tienen un anillo de pirano recién formado. Se dice que los nuevos heterociclos son útiles para preparar derivados que tienen actividades antiinflamatorias, antibacterianas o antifúngicas.

DE2624693 se refiere a derivados isocrómanos y a un proceso para su producción.

45 GB1552004 se refiere a derivados isocrómanos.

JPH0570453A se refiere a un derivado de aminometilisocromo expresado mediante una fórmula definida en el mismo, que se dice que tiene una potente acción antagonista sobre el tromboxano A2 y es útil para tratar la trombosis, el tromboembolismo y la isquemia o como agentes antiasmáticos y antialérgicos.

50 El documento WO9638435A1 se refiere a nuevos compuestos que tienen una fórmula definida en el mismo y a sales, ésteres y amidas farmacéuticamente aceptables de los mismos. Se dice que los compuestos son útiles para tratar trastornos neurológicos, psicológicos y cardiovasculares relacionados con la dopamina, así como en el tratamiento del deterioro cognitivo, el trastorno por déficit de atención y el abuso de sustancias y otros trastornos de conducta adictiva.

60 El documento WO2005111025A1 se refiere a compuestos de una fórmula definida en dicho documento, un esteroisómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, así como a un método para tratar trastornos neurológicos relacionados con la dopamina seleccionados del grupo que consiste en trastornos neurológicos, psicológicos, cardiovasculares, cognitivos o de atención, abuso de sustancias y comportamiento adictivo, o una combinación de los mismos, comprendiendo el método administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos descritos.

65 El documento WO2011069063A2 se refiere a compuestos multicíclicos, métodos para su síntesis, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y métodos para su uso. Se dice que los compuestos se

proporcionan para su uso en el tratamiento, prevención y/o gestión de diversos trastornos neurológicos, incluidos, entre otros, la psicosis y la esquizofrenia.

5 LISA A. BONNER ET AL, "Mapping the Catechol Binding Site in Dopamine D₁ Receptors: Synthesis and Evaluation of Two Parallel Series of Bicyclic Dopamine Analogues", CHEMMEDCHEM, DE, (20110606), vol. 6, no. 6, páginas 1024-1040, se relaciona con una nueva clase de análogos de dopamina isocromanos, que se dice que tienen una selectividad >100 veces mayor para receptores tipo D₁ que para receptores tipo D₂.

10 BRUNO MACCHIA ET AL, "Conformationally restrained analogs of sympathomimetic catecholamines. Synthesis, conformational analysis and adrenergic activity of isochroman derivatives", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, US, (19931001), vol. 36, no. 21, páginas 3077-3086, se refiere a análogos conformacionalmente restringidos de catecolaminas simpaticomiméticas.

15 DA NINNO MP ET AL, "Synthesis and dopaminergic activity of 3-substituted 1-(aminomethyl)-3,4-dihydro-5,6-dihydroxy-1H-2-benzopyrans: Characterization of an auxiliary binding region in the D1 receptor", Journal of Medicinal Chemistry, American Chemical Society, EE. UU., (19910101), vol. 34, n.º 8, páginas 2561-2569, se relaciona con la síntesis y actividad dopamínégica de 1-(aminometil)-3,4-dihidro-5,6-dihidroxi-1H-2-benzopiranos 3-sustituidos.

20 NOZAWA, TATSUTSUGU ET AL, "Benzopyran derivatives as inhibitors for the formation of active oxygen", CAPLUS, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, EE. UU., se relaciona con derivados de benzopirano como inhibidores para la formación de oxígeno activo.

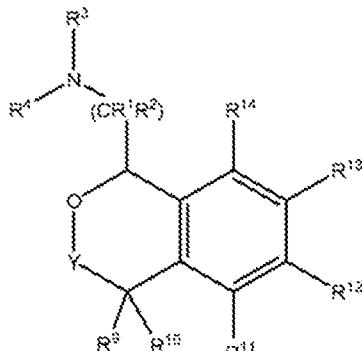
25 KUWAR, ASHOK ET AL, Catecholamines in a semi-rigid framework: synthesis and biological activities of N-substituted 1-aminomethyl-5,6- and 6,7-dihydroxyisochromans", CAPLUS, CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, EE. UU., se relaciona con 1-aminometil-5,6- y 6,7-dihidroxiisocromanos N-sustituidos.

30 El documento US3438995 se refiere a compuestos benzoheterocíclicos sustituidos con diazaheterociclos, a saber, isocromanos, ftalanos y los compuestos tio correspondientes sustituidos en la posición 1 por un grupo 2-imidazolinilo, 2-tetrahidropirimidinilo o 2-tetrahidrodiazepinilo. Se dice que los compuestos son útiles como aceleradores de caucho, antioxidantes, inhibidores de corrosión, depresores del sistema nervioso central y antiinflamatorios.

35 El documento US4500543 se refiere a 1-aminometil-ftalanos representados por una fórmula definida en el mismo y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, así como a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

40 [0004] La invención se define por las reivindicaciones adjuntas. En particular, la invención se refiere a un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
en donde:

60 Y es -C(R⁵R⁶)-;

R¹ y R² se eligen independientemente entre H, hidrocarburo alifático (C₁-C₈) y cicloalquilo (C₃-C₈), en donde el hidrocarburo alifático (C₁-C₈) está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), amino, alquilamino (C₁-C₆) y dialquilamino (C₁-C₆);

o, tomados juntos, R¹ y R² pueden formar cicloalquilo (C₃-C₈);

R³ es hidrógeno y R⁴ es hidrógeno o metilo;

R⁵ y R⁶ son ambos hidrógeno;

5 R^9 y R^{10} se eligen independientemente entre H, halógeno, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆);
 R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ se eligen independientemente entre H, fluoro, cloro, yodo, ciano e hidrocarburo alifático (C₁-C₈).
 con la condición de que al menos uno de R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ sea distinto de hidrógeno.

10 [0005] En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 [0006] En otro aspecto, la invención se refiere a un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica de la invención, para su uso en un método para tratar una enfermedad o trastorno neurológico o psiquiátrico en un sujeto que lo necesita.

15 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0007]

20 Las figuras 1a y 1b muestran los efectos de un compuesto de referencia (no de la invención) y un compuesto representativo de la invención, respectivamente, en ratones en una prueba de natación forzada.

Las figuras 2a a 2b muestran los efectos de un compuesto de referencia (no de la invención) y un compuesto representativo de la invención, respectivamente, sobre la inhibición del HLA inducido por PCP.

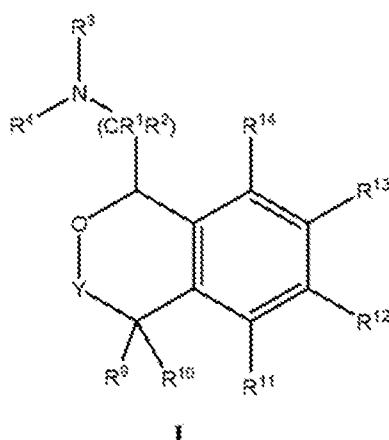
25 25 La figura 3a muestra el efecto de un compuesto de referencia (no de la invención), sobre ratones en un ensayo de hiperlocomoción inducida por anfetamina y las figuras 3b a 3d muestran los efectos de compuestos representativos de la invención, sobre ratones en un ensayo de hiperlocomoción inducida por anfetamina.

30 30 Las figuras 4a a 4c muestran los efectos de compuestos representativos de la invención en ratones en una prueba de suspensión de cola de ratón.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

35 [0008] La invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas. Los compuestos o composiciones de la invención se describen en el presente documento para su uso en métodos de tratamiento de enfermedades, trastornos o deficiencias neurológicas o psiquiátricas. En algunas formas de realización, la enfermedad o trastorno neurológico o psiquiátrico es depresión, trastorno bipolar, dolor, esquizofrenia, trastorno obsesivo compulsivo, psicoestimulación, adicción, trastorno social, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, un trastorno de ansiedad, un trastorno del movimiento, epilepsia, autismo, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson o deficiencias cognitivas. En una forma de realización, la enfermedad o trastorno es depresión, en particular depresión resistente al tratamiento (DRT), trastorno depresivo mayor (TDM), depresión unipolar, depresión bipolar o depresión asociada con otra enfermedad o trastorno. En algunas formas de realización, las deficiencias en enfermedades o trastornos neurológicos como las enfermedades de Alzheimer y Parkinson incluyen síntomas neuropsiquiátricos como apatía, depresión, ansiedad, deterioro cognitivo, psicosis, agresión, agitación, trastornos del control de impulsos y/o trastornos del sueño.

45 [0009] La invención se refiere a compuestos de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
 en donde:

Y es $-\text{C}(\text{R}^5\text{R}^6)-$;

5 R¹ y R² se eligen independientemente entre H, hidrocarburo alifático (C₁-C₈) y cicloalquilo (C₃-C₆), en donde el hidrocarburo alifático (C₁-C₈) está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, alcoxi (C₁-C₆), amino, alquilamino (C₁-C₆) y dialquilamino (C₁-C₆);

o, tomados juntos, R¹ y R² pueden formar cicloalquilo (C₃-C₆);

R³ es hidrógeno y R⁴ es hidrógeno o metilo.

R⁵ y R⁶ son ambos hidrógenos;

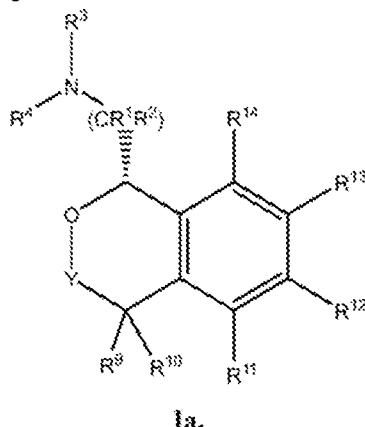
10 R⁹ y R¹⁰ se eligen independientemente entre H, halógeno, hidroxilo, alquilo (C₁-C₆), haloalquilo (C₁-C₆) y alcoxi (C₁-C₆);

R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ se eligen independientemente entre H, fluoro, cloro, yodo, ciano e hidrocarburo alifático (C₁-C₈).

con la condición de que:

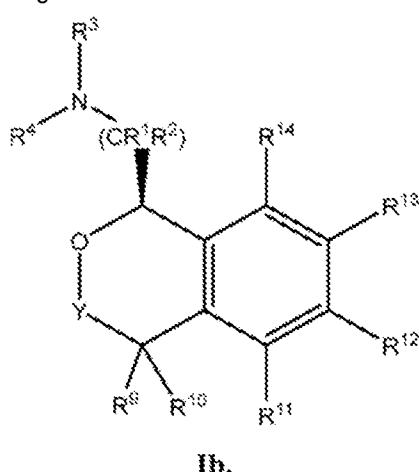
al menos uno de R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ es distinto de hidrógeno.

15 [0010] En una forma de realización, la configuración es de fórmula Ia:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0011] En una forma de realización, la configuración es de fórmula Ib:

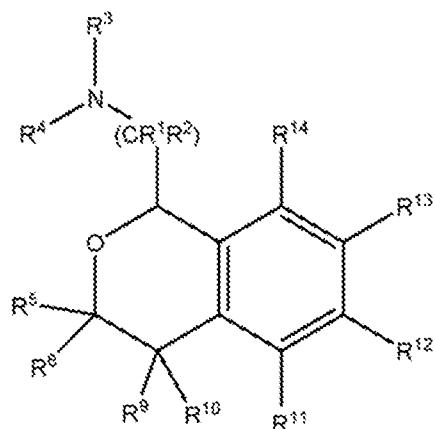


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 [0012] En la invención, Y es $-\text{C}(\text{R}^5\text{R}^6)-$, y los compuestos son de fórmula II:

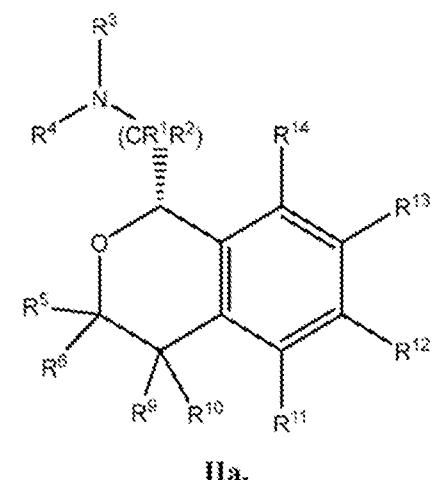
60

65



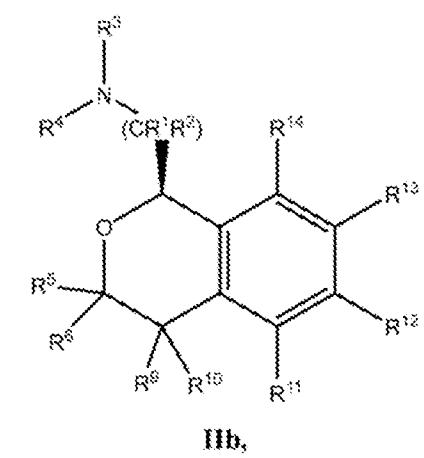
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0013] En una forma de realización, la configuración es de fórmula **IIIa**:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0014] En una forma de realización, la configuración es de fórmula **IIIb**:



65 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0015] En algunas formas de realización, R¹ es hidrógeno. En algunas formas de realización, R² es hidrógeno o metilo.

[0016] En algunas formas de realización, R³ es hidrógeno. En algunas formas de realización, R⁴ es hidrógeno o metilo.

5 [0017] En la invención, R⁵ y R⁶ son ambos hidrógeno.

[0018] En algunas formas de realización, R⁹ y R¹⁰ se eligen independientemente entre H, fluoro y metilo.

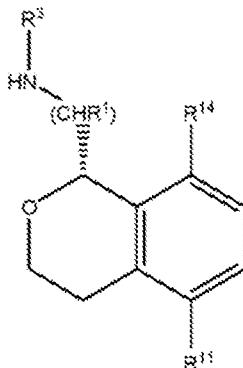
10 [0019] En algunas formas de realización, R¹ es hidrógeno; R² es hidrógeno o metilo; R³ es hidrógeno y R⁴ es hidrógeno o metilo.

15 [0020] En algunas formas de realización, uno de R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ es fluoro, cloro, metilo o ciano y los tres restantes son H. En algunas de estas formas de realización, R¹² y R¹³ son H, uno de R¹¹ y R¹⁴ se elige entre fluoro, cloro, metilo y ciano, y el otro de R¹¹ y R¹⁴ es H. En otras formas de realización más, dos de R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son fluoro, cloro, metilo o ciano y los dos restantes son H. En algunas de estas formas de realización, R¹² y R¹³ son H, y R¹¹ y R¹⁴ se eligen entre fluoro, cloro, metilo y ciano.

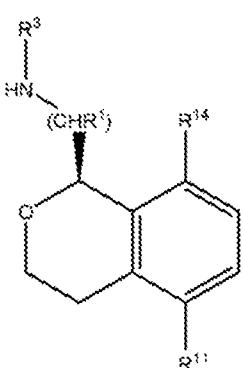
20 [0021] En algunas formas de realización, R¹ es hidrógeno; R² es hidrógeno o metilo; R³ es hidrógeno; R⁴ es hidrógeno o metilo; R⁹ y R¹⁰ son hidrógeno. En algunas de estas formas de realización, R¹² y R¹³ son H, uno de R¹¹ y R¹⁴ se elige entre fluoro, cloro, metilo y ciano, y el otro de R¹¹ y R¹⁴ es H. En otras de estas formas de realización, R¹² y R¹³ son H, y R¹¹ y R¹⁴ se eligen entre fluoro, cloro, metilo y ciano. En algunas de estas formas de realización, R¹⁴ se elige entre fluoro, cloro, metilo y ciano.

25 [0022] En algunas formas de realización, R¹ es hidrógeno; R² es hidrógeno o metilo; R³ es hidrógeno; R⁴ es hidrógeno o metilo; R⁹ y R¹⁰ son hidrógeno; y R¹⁴ se elige entre fluoro, cloro, metilo y ciano, y R¹¹, R¹² y R¹³ son H.

[0023] En algunas formas de realización, C(1) del isocromano es de configuración absoluta:



[0024] En otras formas de realización, C(1) del isocromano es de configuración absoluta:

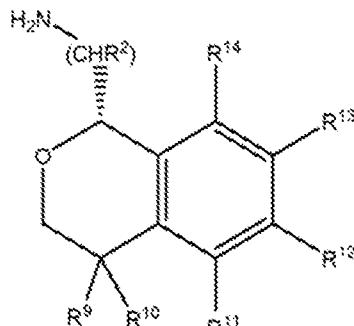


60 [0025] En algunas formas de realización, R¹ es hidrógeno y R² es hidrógeno o metilo. En algunas de estas formas de realización, R⁴ es hidrógeno; y R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente hidrógeno, metilo o fluoro.

65 [0026] En algunas formas de realización, R¹ es hidrógeno; R² es hidrógeno o metilo; R³ y R⁴ son ambos hidrógeno; R⁹ y R¹⁰ se seleccionan cada uno de hidrógeno, metilo y fluoro; R¹¹ es hidrógeno, fluoro, cloro o metilo; y R¹² es hidrógeno o fluoro. En algunas de estas formas de realización, R¹³ es hidrógeno o fluoro, y R¹⁴ se selecciona de hidrógeno, metilo y fluoro. En algunas de estas formas de realización, R² es metilo. En algunas de estas formas de realización, R⁹ y R¹⁰ son

ambos hidrógeno. En algunas de estas formas de realización, solo uno de R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ es distinto de hidrógeno. En algunas formas de realización, C(1) del isocromano tiene configuración absoluta:

5

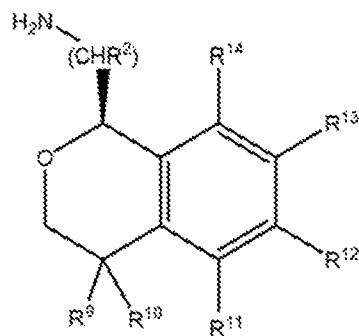


10

15

[0027] En otras formas de realización, C(1) del isocromano es de configuración absoluta:

20



25

30

35

[0028] En una forma de realización, se proporcionan compuestos de fórmula (I) que tienen una pureza enantiomérica superior al 90 %. En otra forma de realización, se proporcionan compuestos de fórmula I que tienen una pureza enantiomérica superior al 95 %.

40

[0029] En una forma de realización de la invención, se proporciona un compuesto según la fórmula (I), en donde dicho compuesto es:

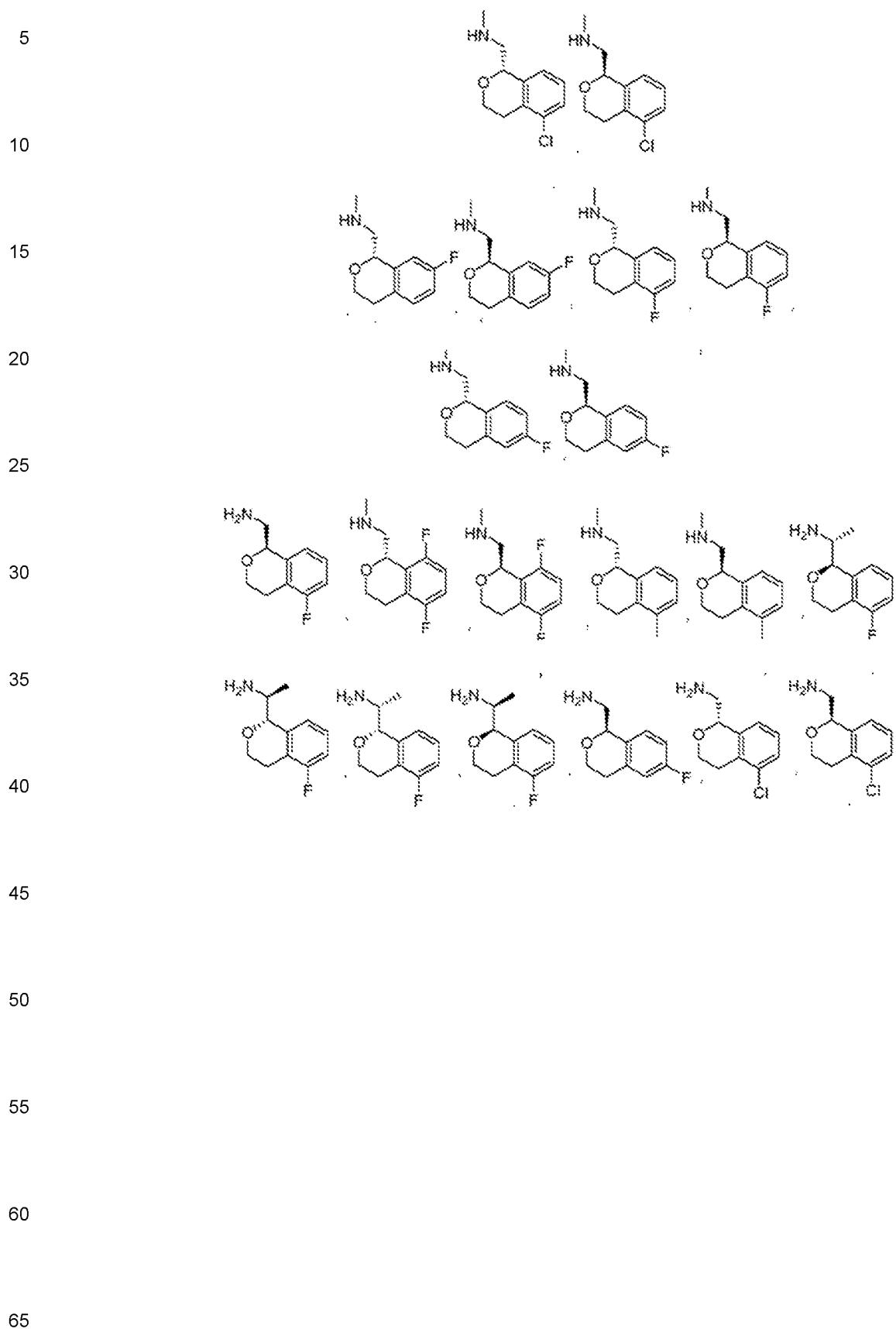
45

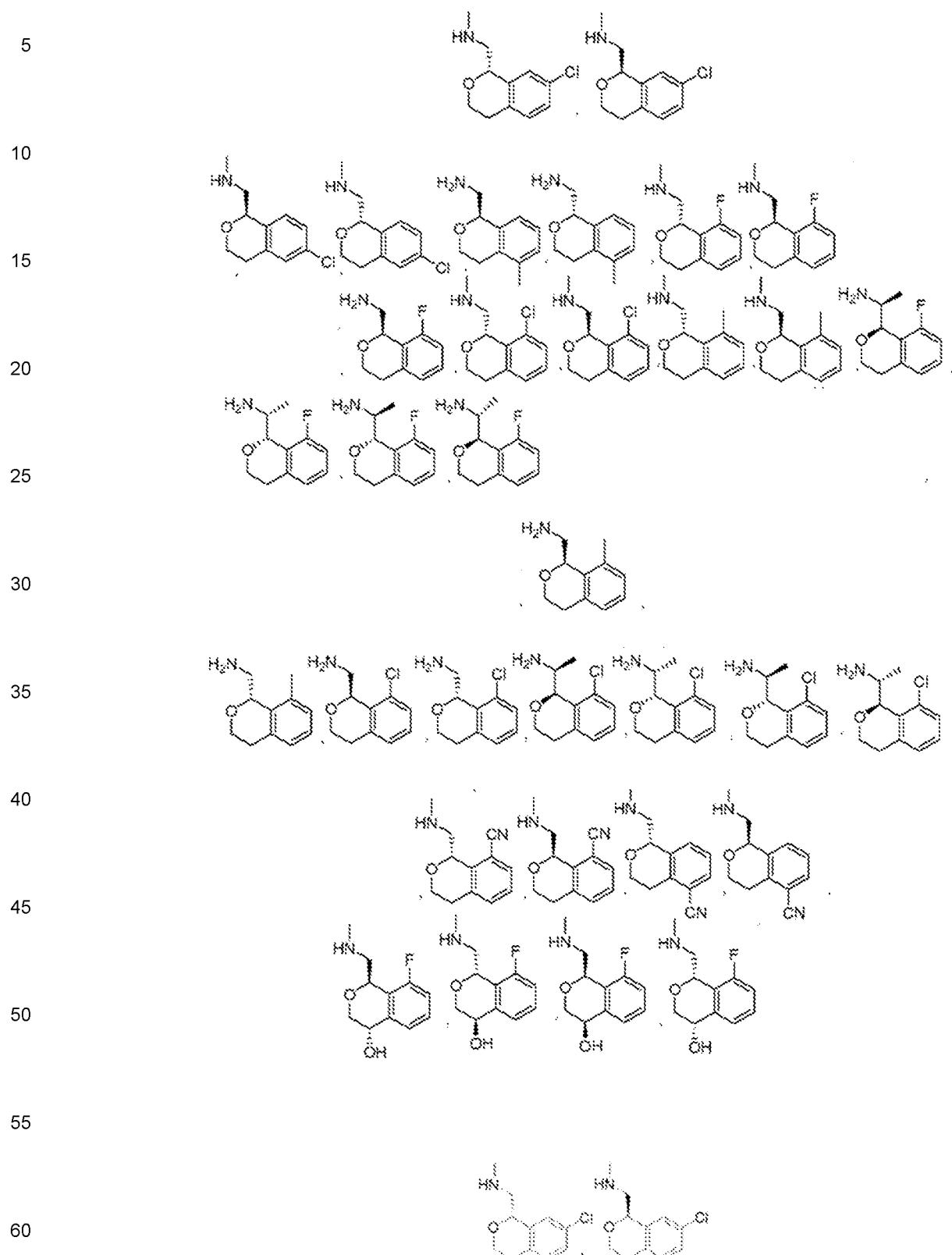
50

55

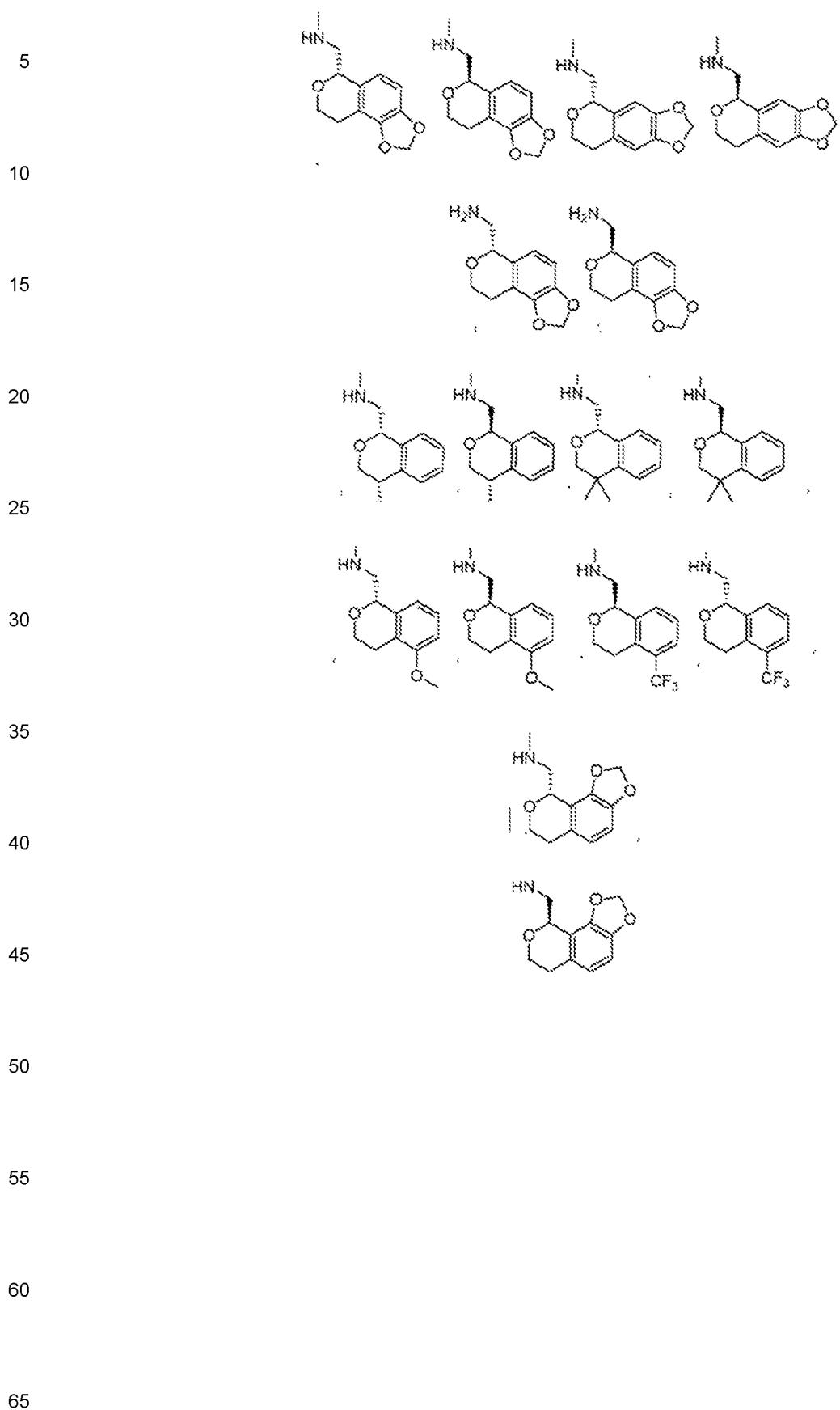
60

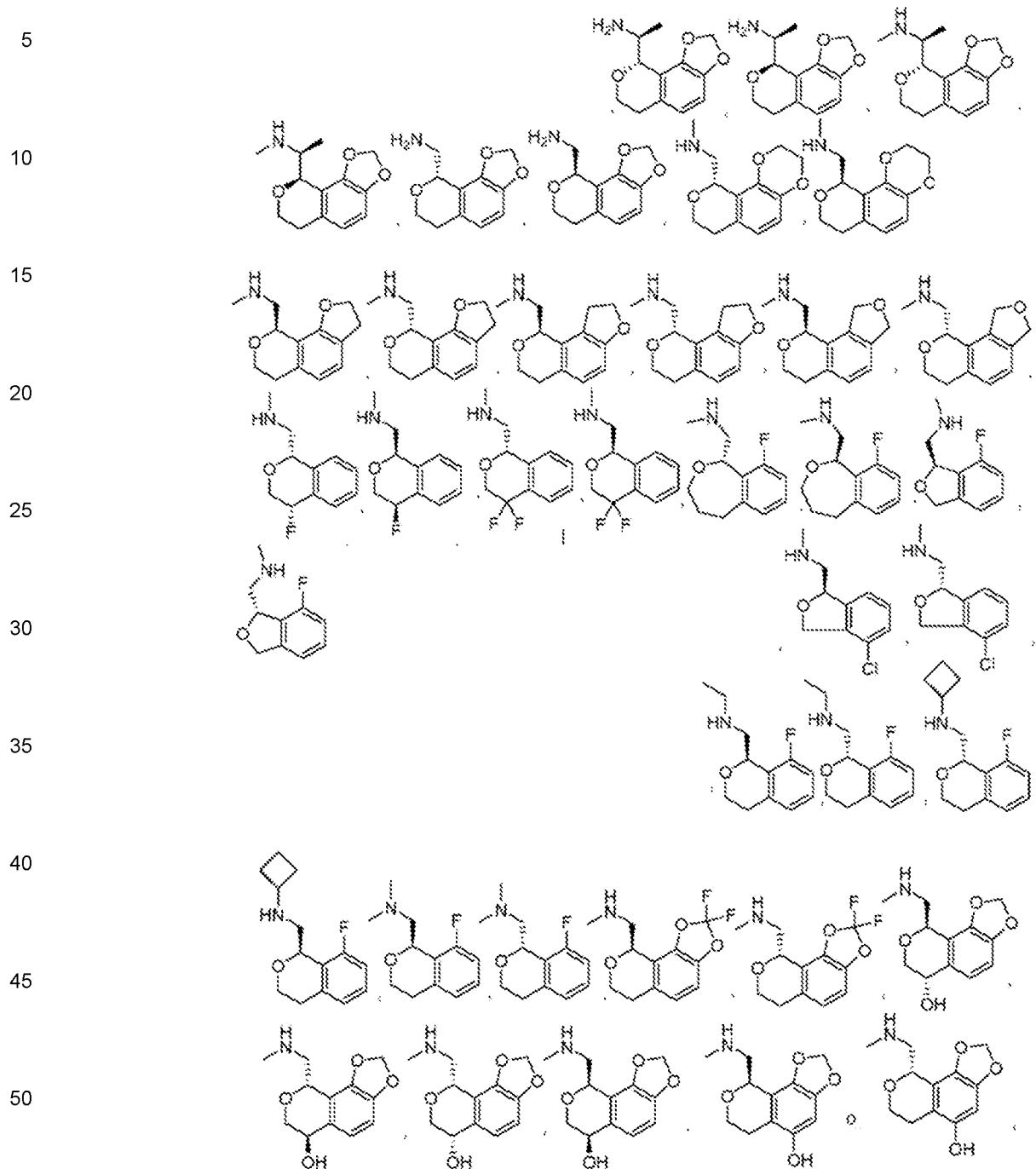
65





65 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
Los siguientes compuestos también se proporcionan como referencia, pero no caen dentro del alcance de la invención, con la excepción de los reivindicados en la reivindicación 25 adjunta.



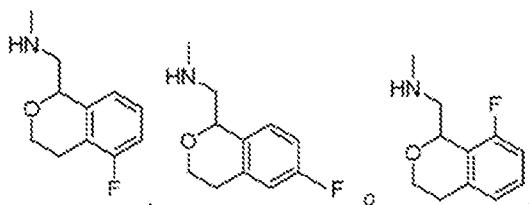


[0030] En una forma de realización, se proporciona un compuesto según la fórmula I, en donde dicho compuesto es:

60

65

5

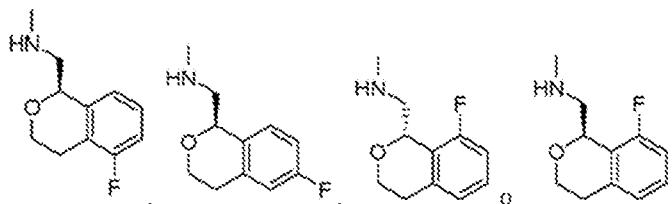


10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0031] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto según la fórmula (I), en donde dicho compuesto es:

15

20



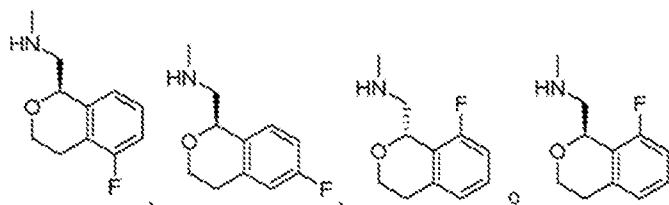
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25

[0032] En otra forma de realización, se proporciona un compuesto según la fórmula (I), en donde dicho compuesto es:

30

35



y tiene una pureza enantiomérica superior al 90 %. En otra forma de realización, dicho compuesto tiene una pureza enantiomérica superior al 95 %.

Compuestos y composiciones y definiciones:

40

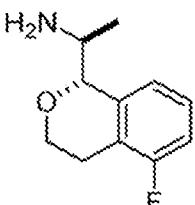
45

[0033] Los compuestos y composiciones de esta invención incluyen aquellos descritos en general anteriormente, y se ilustran adicionalmente mediante las clases, subclases y especies divulgadas en este documento. Tal como se utilizan en este documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario. En el primer número de cada volumen del Journal of Organic Chemistry aparece una lista completa de abreviaturas utilizadas por los químicos orgánicos (es decir, personas con conocimientos ordinarios en la materia). Las definiciones que aparecen en la misma, que se presentan normalmente en una tabla titulada "Lista estándar de abreviaturas", son las definiciones utilizadas en este documento.

50

55

[0034] Las representaciones gráficas de compuestos racémicos, ambisalemicos y escalémicos o enantioméricamente puros utilizadas en el presente documento son una versión modificada de las denominaciones tomadas de Maehr J. Chem. Ed. 62, 114-120 (1985): las líneas simples no proporcionan información sobre la estereoquímica y transmiten solo conectividad; las cuñas sólidas y discontinuas se utilizan para indicar la configuración absoluta de un elemento quiral; las líneas sólidas y discontinuas en negrita son descriptores geométricos que indican la configuración relativa mostrada pero que no necesariamente indican carácter racémico; y los contornos de cuña y las líneas punteadas o discontinuas indican compuestos enantioméricamente puros de la estereoquímica relativa indicada de configuración absoluta indeterminada. Por ejemplo, la representación gráfica:



60

65

indica una relación *trans* entre los dos centros quirales, es decir, una o ambas de las dos representaciones siguientes:

5

10

15

20

25

30

35

40

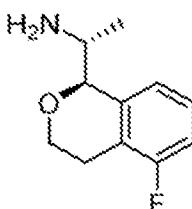
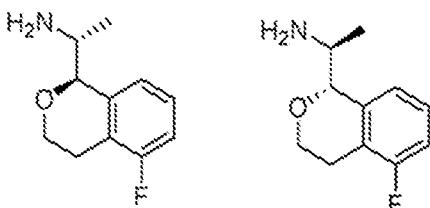
45

50

55

60

65



en cualquier proporción, desde enantiómeros puros hasta racematos, siendo la representación:

indica un único enantiómero con la configuración absoluta representada, por ejemplo, *((R)-1-((R)-5-fluoroisocroman-1-yl)etan-1-amina* en la ilustración anterior. En el texto que describe la estereoquímica de los ejemplos, se utiliza la convención de Chemical Abstracts. Por lo tanto, "*(R)-1-((R)-5-rel...*" indica que los dos centros quirales están en esa relación relativa, que se representaría en un diagrama estructural mediante líneas sólidas en negrita y discontinuas, mientras que "*(R)-1-((R)-5-...*" sin "*rel*" indica un único enantiómero de esa configuración absoluta, que se representaría en un diagrama estructural mediante cuñas sólidas y discontinuas.

[0035] El "exceso enantiomérico" o "% de exceso enantiomérico" de una composición se puede calcular utilizando la ecuación que se muestra a continuación. En el ejemplo que se muestra a continuación, una composición contiene 90 % de un enantiómero, por ejemplo, el enantiómero S, y 10 % del otro enantiómero, por ejemplo, el enantiómero R. $ee = (90-10)/100 = 80\%$.

[0036] Por lo tanto, se dice que una composición que contiene 90 % de un enantiómero y 10 % del otro enantiómero tiene un exceso enantiomérico de 80 %. Algunas composiciones descritas en este documento contienen un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente 50 %, 75 %, 90 %, 95 % o 99 % del enantiómero S. En otras palabras, las composiciones contienen un exceso enantiomérico del enantiómero S sobre el enantiómero R. En otras formas de realización, algunas composiciones descritas en este documento contienen un exceso enantiomérico de al menos aproximadamente 50 %, 75 %, 90 %, 95 % o 99 % del enantiómero R. En otras palabras, las composiciones contienen un exceso enantiomérico del enantiómero R sobre el enantiómero S.

[0037] Por ejemplo, un isómero/enantiómero puede, en algunas formas de realización, proporcionarse sustancialmente libre del enantiómero correspondiente, y también puede denominarse "ópticamente enriquecido", "enantioméricamente enriquecido", "enantioméricamente puro" y "no racémico", como se usan indistintamente en el presente documento. Estos términos se refieren a composiciones en las que el porcentaje en peso de un enantiómero es mayor que la cantidad de ese enantiómero en una mezcla de control de la composición racémica (por ejemplo, mayor que 1:1 en peso). Por ejemplo, una preparación enantioméricamente enriquecida del enantiómero S, significa una preparación del compuesto que tiene más de aproximadamente el 50 % en peso del enantiómero S con respecto al enantiómero R, tal como al menos aproximadamente el 75 % en peso, además tal como al menos aproximadamente el 80 % en peso. En algunas formas de realización, el enriquecimiento puede ser mucho mayor que aproximadamente el 80 % en peso, proporcionando una preparación "sustancialmente enantioméricamente enriquecida", "sustancialmente enantioméricamente pura" o "sustancialmente no racémica", que se refiere a preparaciones de composiciones que tienen al menos aproximadamente el 85 % en peso de un enantiómero en relación con otro enantiómero, tal como al menos aproximadamente el 90 % en peso, y además tal como al menos el 95 % en peso. En ciertas formas de realización, el compuesto proporcionado en el presente documento está compuesto por al menos aproximadamente el 90 % en peso de un enantiómero. En otras formas de realización, el compuesto está compuesto por al menos aproximadamente el 95 %, 98 %, o 99 % en peso de un enantiómero.

- 5 [0038] En algunas formas de realización, el compuesto es una mezcla racémica de isómeros (S) y (R). En otras formas de realización, se proporciona en el presente documento una mezcla de compuestos en la que los compuestos individuales de la mezcla existen predominantemente en una configuración isomérica (S) o (R). Por ejemplo, la mezcla de compuestos tiene un exceso de (S)-enantiomérico mayor que aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 %, aproximadamente 99,5 % o más. En otras formas de realización, la mezcla de compuestos tiene un exceso de (S)-enantiomérico de más de aproximadamente 55 % a aproximadamente 99,5 %, más de aproximadamente 60 % a aproximadamente 99,5 %, más de aproximadamente 65 % a aproximadamente 99,5 %, más de aproximadamente 70 % a aproximadamente 99,5 %, más de aproximadamente 75 % a aproximadamente 99,5 %, más de aproximadamente 80 % a aproximadamente 99,5 %, más de aproximadamente 85 % a aproximadamente 99,5 %, más de aproximadamente 90 % a aproximadamente 99,5 %, más de aproximadamente 95 % a aproximadamente 99,5 %, más de aproximadamente 96 % a aproximadamente 99,5 %, más de aproximadamente 97 % a aproximadamente 99,5 %, más de aproximadamente 98 % a aproximadamente 99,5 %, más de aproximadamente 99 % a aproximadamente 99,5 %, más de aproximadamente 99,5 %, o más.
- 10 [0039] En otras formas de realización, la mezcla de compuestos tiene una pureza (R)-enantiomérica de más de aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 %, aproximadamente 99,5 % o más. En algunas otras formas de realización, la mezcla de compuestos tiene un exceso de (R)-enantiomérico de más de aproximadamente 55 % a aproximadamente 99,5 %, más de aproximadamente 60 % a aproximadamente 99,5 %, más de aproximadamente 65 % a aproximadamente 99,5 %, más de aproximadamente 70 % a aproximadamente 99,5 %, más de aproximadamente 75 % a aproximadamente 99,5 %, más de aproximadamente 80 % a aproximadamente 99,5 %, más de aproximadamente 85 % a aproximadamente 99,5 %, más de aproximadamente 90 % a aproximadamente 99,5 %, más de aproximadamente 95 % a aproximadamente 99,5 %, más de aproximadamente 96 % a aproximadamente 99,5 %, más de aproximadamente 97 % a aproximadamente 99,5 %, más de aproximadamente 98 % a aproximadamente 99,5 %, más de aproximadamente 99 % a aproximadamente 99,5 % o más.
- 15 [0040] En otras formas de realización, la mezcla de compuestos contiene entidades químicas idénticas excepto por sus orientaciones estereoquímicas, a saber, isómeros (S) o (R). Por ejemplo, si un compuesto divulgado en este documento tiene una unidad --CH(R)--, y R no es hidrógeno, entonces el --CH(R)-- está en una orientación estereoquímica (S) o (R) para cada una de las entidades químicas idénticas. En algunas formas de realización, la mezcla de entidades químicas idénticas es una mezcla racémica de isómeros (S) y (R). En otra forma de realización, la mezcla de entidades químicas idénticas (excepto por sus orientaciones estereoquímicas), contiene predominantemente isómeros (S) o predominantemente isómeros (R). Por ejemplo, los isómeros (S) en la mezcla de entidades químicas idénticas están presentes en aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 %, aproximadamente 99,5 % o más, en relación con los isómeros (R). En algunas formas de realización, los isómeros (S) en la mezcla de entidades químicas idénticas están presentes en un exceso de (S)-enantiomérico de más de aproximadamente 55 % a aproximadamente 99,5 %, más de aproximadamente 60 % a aproximadamente 99,5 %, más de aproximadamente 65 % a aproximadamente 99,5 %, más de aproximadamente 70 % a aproximadamente 99,5 %, más de aproximadamente 75 % a aproximadamente 99,5 %, más de aproximadamente 80 % a aproximadamente 99,5 %, más de aproximadamente 85 % a aproximadamente 99,5 %, más de aproximadamente 90 % a aproximadamente 99,5 %, más de aproximadamente 95 % a aproximadamente 99,5 %, más de aproximadamente 96 % a aproximadamente 99,5 %, más de aproximadamente 97 % a aproximadamente 99,5 %, más de aproximadamente 98 % a aproximadamente 99,5 %, más de aproximadamente 99 % a aproximadamente 99,5 % o más.
- 20 [0041] En otra forma de realización, los isómeros (R) en la mezcla de entidades químicas idénticas (excepto por sus orientaciones estereoquímicas), están presentes en aproximadamente 55 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 90 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 %, aproximadamente 99,5 %, o más, en relación con los isómeros (S). En algunas formas de realización, los isómeros (R) en la mezcla de entidades químicas idénticas (excepto por sus orientaciones estereoquímicas), están presentes en un exceso de (R)-enantiomérico mayor que aproximadamente 55 % a aproximadamente 99,5 %, mayor que aproximadamente 60 % a aproximadamente 99,5 %, mayor que aproximadamente 65 % a aproximadamente 99,5 %, mayor que aproximadamente 70 % a aproximadamente 99,5 %, mayor que aproximadamente 75 % a aproximadamente 99,5 %, mayor que aproximadamente 80 % a aproximadamente 99,5 %, mayor que aproximadamente 85 % a aproximadamente 99,5 %, mayor que aproximadamente 90 % a aproximadamente 99,5 %, mayor que aproximadamente 95 % a aproximadamente 99,5 %, mayor que aproximadamente 96 % a aproximadamente 99,5 %, mayor que aproximadamente 97 % a aproximadamente 99,5 %, mayor que aproximadamente 98 % a aproximadamente 99,5 %, mayor que aproximadamente 99 % hasta aproximadamente el 99,5 %, o más.
- 25 [0042] Hidrocarbilo se refiere a cualquier sustituyente compuesto de hidrógeno y carbono como los únicos constituyentes elementales. Hidrocarburo C₁ a C₂₀ incluye, por ejemplo, alquilo, cicloalquilo, policicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo y

combinaciones de los mismos. Los ejemplos incluyen bencilo, fenetilo, ciclohexilmetilo, adamantilo, alcanforilo y naftiletilo. Los hidrocarburos aromáticos incluyen benceno (fenilo), naftaleno (naftilo), antraceno, etc. Los hidrocarburos alifáticos son hidrocarburos que no son aromáticos; pueden ser saturados o insaturados, cílicos, lineales o ramificados, o combinaciones de los mismos. Los hidrocarburos alifáticos incluyen, por ejemplo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, cicloalquinilo y combinaciones de los mismos. Los ejemplos no limitantes de hidrocarburos alifáticos incluyen isopropilo, 2-butenilo, 2-butinilo, ciclopentilo, ciclopropilmetilo, norbornilo y similares.

5 [0043] A menos que se especifique lo contrario, se pretende que alquilo (o alquileno) incluya estructuras de hidrocarburos saturados lineales o ramificados y combinaciones de las mismas. Alquilo se refiere a grupos alquilo de 1 a 20 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono, más preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, *n*-butilo, *s*-butilo, *t*-butilo y similares.

10 [0044] El cicloalquilo es un subconjunto de hidrocarburos e incluye grupos de hidrocarburos cílicos de entre 3 y 8 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, norbornilo y similares.

15 [0045] A menos que se especifique lo contrario, el término "carbociclo" pretende incluir sistemas de anillo en los que los átomos del anillo son todos carbonos pero de cualquier estado de oxidación. Por lo tanto, el carbociclo (C_3 - C_{10}) se refiere a sistemas tanto aromáticos como no aromáticos, incluidos sistemas como el ciclopropano, el benceno y el ciclohexeno; el carbopolíctico (C_8 - C_{12}) se refiere a sistemas como el norbornano, la decalina, el indano y el naftaleno. El carbociclo, si 20 no se limita a otra cosa, se refiere a monociclos, biciclos y policiclos, incluidas las estructuras puente.

25 [0046] Heterociclo significa un residuo de carbociclo alifático o aromático en el que de uno a cuatro carbonos se reemplaza por un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en N, O y S. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar oxidados opcionalmente, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar cuaternizado opcionalmente. A menos que se especifique lo contrario, un heterociclo puede ser no aromático (heteroalifático) o aromático (heteroarilo). Heterociclo, si no se limita de otra manera, se refiere a monociclos, biciclos y policiclos, incluidas las estructuras con puentes. Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero no se limitan a, pirrolidina, pirazol, pirrol, indol, quinolina, isoquinolina, tetrahidroisoquinolina, benzofurano, benzodioxano, benzodioxol (comúnmente denominado metilendioxifenilo, cuando aparece como sustituyente), tetrazol, morfolina, tiazol, piridina, piridazina, pirimidina, tiofeno, furano, oxazol, oxazolina, 30 isoxazol, atropina, dioxano, tetrahidrofurano y similares. Los ejemplos de residuos de heterociclo incluyen piperazinilo, piperidinilo, pirazolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, quinuclidinilo, isotiazolidinilo, benzimidazolilo, tiadiazolilo, benzopiranilo, benzotiazolilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, tienilo (también históricamente llamado tiofenilo), benzotienilo, tiamorfolinilo, oxadiazolilo, triazolilo, dihidrofurilo, dioxol, dihidrodioxina y tetrahidroquinolinilo.

35 [0047] Hidrocarbilo se refiere a grupos de entre 1 y 20 átomos de carbono, preferiblemente de entre 1 y 10 átomos de carbono, más preferiblemente de entre 1 y 6 átomos de carbono unidos a la estructura original a través de un oxígeno. Alcoxi es un subconjunto de hidrocarbilo e incluye grupos de configuración lineal o ramificada. Los ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi y similares. Alcoxi inferior se refiere a grupos que contienen de uno a cuatro carbonos. El término "halógeno" significa átomos de fluoro, cloro, bromo o yodo.

40 [0048] El término "halógeno" significa fluoro, cloro, bromo o yodo. En una forma de realización, el halógeno puede ser fluoro o cloro. En otra forma de realización, el halógeno es fluoro.

45 [0049] A menos que se especifique lo contrario, acilo se refiere a formilo y a grupos de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8 átomos de carbono de una configuración lineal, ramificada, cílica, saturada, insaturada y aromática y combinaciones de los mismos, unidos a la estructura original a través de una funcionalidad carbonilo. Los ejemplos incluyen acetilo, benzoilo, propionilo, isobutirilo y similares. Acilo inferior se refiere a grupos que contienen de uno a cuatro carbonos. El oxígeno con doble enlace, cuando se hace referencia a él como un sustituyente, se denomina en sí mismo "oxo".

50 [0050] Como se utiliza en el presente documento, el término "opcionalmente sustituido" puede utilizarse indistintamente con "no sustituido o sustituido". El término "sustituido" se refiere al reemplazo de uno o más átomos de hidrógeno en un grupo específico con un radical específico. Por ejemplo, alquilo, arilo, cicloalquilo, heterociclico, etc. sustituidos se refieren a alquilo, arilo, cicloalquilo o heterociclico en el que uno o más átomos de H en cada residuo se reemplazan con halógeno, haloalquilo, hidrocárbilo, acilo, alcoxialquilo, hidroxi alquilo inferior, carbonilo, fenilo, heteroarilo, bencenosulfonilo, hidroxi, hidrocarbilo, haloalcoxi, oxaalquilo, carboxi, aloxicarbonilo[-C(=O)O-alquilo], aloxicarbonilamino [HNC(=O)O-alquilo], aminocarbonilo (también conocido como carboxamido) [-C(=O)NH₂], alquilaminocarbonilo [-C(=O)NH-alquilo], dialquilaminocarbonilo [-C(=O)N(alquilo)₂], ciano, acetoxi, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, (alquil)(aril)aminoalquilo, alquilaminoalquilo (incluido cicloalquilaminoalquilo), dialquilaminoalquilo, dialquilaminoalcoxi, heterociclicalcoxi, mercapto, alquiltio, sulfóxido, sulfona, sulfonilamino, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo, acilaminoalquilo, acilaminoalcoxi, acilaminoalcoxi, acilamino, amidino, arilo, bencilo, heterociclico, heterociclicalquilo, fenoxi, benciloxi, heteroariloxi, hidroxiimino, alcoxiimino, oxaalquilo, aminosulfonilo, tritilo, amidino, guanidino, ureido, benciloxifenilo y benciloxi. "Oxo" también se incluye entre los sustituyentes a los que se hace referencia en "opcionalmente sustituido"; Los expertos en la materia comprenderán que, debido a que oxo es un radical divalente, existen circunstancias en las que no será apropiado como sustituyente (por ejemplo, en fenilo). En una forma de realización, se reemplazan 1, 2 o 3 átomos de hidrógeno con un radical especificado. En el caso de alquilo y cicloalquilo, se pueden reemplazar más de tres átomos de hidrógeno con

fluoro; de hecho, todos los átomos de hidrógeno disponibles se podrían reemplazar con fluoro. En formas de realización particulares, los sustituyentes son halógeno, halo(C₁-C₄)hidrocarbilo, halo(C₁-C₄)hidrocarbiloxi, ciano, tiocianato, (C₁-C₄)hidrocarbilsulfinilo, (C₁-C₄)hidrocarbilo-sulfonilo, aminosulfonilo, nitro, acetilo y acetamido. Los sustituyentes preferidos son halógeno, alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₄), fluoroalcoxi (C₁-C₄), hidroxi, amino, alquilamino (C₁-C₄), dialquilamino (C₁-C₄), acilamino (C₁-C₄), fluoroalquilo (C₁-C₄) y fluoroalcoxi (C₁-C₄).

5 [0051] Los sustituyentes Rⁿ generalmente se definen cuando se introducen y mantienen esa definición a lo largo de la especificación y las reivindicaciones.

10 [0052] Como se utiliza en el presente documento, y como lo entendería el experto en la materia, la expresión "un compuesto" -a menos que se limite expresamente más- pretende incluir sales de ese compuesto. Así, por ejemplo, la expresión "un compuesto de fórmula I" como se describió anteriormente, que contiene un residuo de amina básica -NR³R⁴, incluiría sales -NHR³R⁴ + X⁻ donde X⁻ es cualquier contráion. En una forma de realización particular, el término "compuesto de fórmula I" se refiere al compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; este término se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, incluso si no se indica explícitamente. A menos que se indique o se describa de otro modo, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas estereoisoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y cis-trans isoméricas) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace (Z) y (E), y conformacionales (Z) y (E). Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y cis-trans isoméricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Además, a menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en este documento también pretenden incluir compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido con ¹³C o ¹⁴C están dentro del alcance de esta invención. Además de los usos terapéuticos, dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos.

30 [0053] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que, dentro del alcance del criterio médico sólido, son adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similares indebidas, y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, SM Berge et al., describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas y farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros métodos utilizados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, pivalato, propionato, estearato, sales de succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Aunque se preferirán los contraíones farmacéuticamente aceptables para preparar formulaciones farmacéuticas, otros aniones son bastante aceptables como intermediarios sintéticos. Por lo tanto, X puede ser aniones farmacéuticamente indeseables, como yoduro, oxalato, trifluorometanosulfonato y similares, cuando dichas sales son intermediarios químicos.

45 [0054] A menos que se especifique lo contrario, la palabra "incluye" (o cualquier variación de la misma, por ejemplo, "incluir", "incluyendo", etc.) tiene la intención de ser abierta. Por ejemplo, "A incluye 1, 2 y 3" significa que A incluye, pero no se limita a, 1, 2 y 3.

50 [0055] A menos que se especifique lo contrario, la frase "tal como" tiene la intención de ser abierta. Por ejemplo, "A puede ser un halógeno, tal como cloro o bromo" significa que A puede ser, pero no se limita a, cloro o bromo.

55 [0056] Según otra forma de realización, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de esta invención (o su sal farmacéuticamente aceptable) y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, la cantidad de compuesto en las composiciones de esta invención es tal que es eficaz para tratar, prevenir y/o gestionar diversas enfermedades, trastornos y/o síntomas neurológicos y/o psiquiátricos en un sujeto. En algunas formas de realización, una composición de esta invención se formula para su administración a un sujeto que necesita dicha composición. En algunas formas de realización, una composición de esta invención se formula para su administración oral a un sujeto.

60 [0057] Como se utiliza en el presente documento, el término "sujeto" al que se contempla la administración incluye, pero no se limita a, seres humanos (es decir, un hombre o una mujer de cualquier grupo de edad, por ejemplo, un sujeto

pediátrico (por ejemplo, un lactante, un niño, un adolescente) o un sujeto adulto (por ejemplo, un adulto joven, un adulto de mediana edad o un adulto mayor) y/u otros primates (por ejemplo, monos cynomolgus, monos rhesus); mamíferos, incluidos mamíferos comercialmente relevantes como ganado, cerdos, caballos, ovejas, cabras, gatos y/o perros; y/o aves, incluidas aves comercialmente relevantes como pollos, patos, gansos, codornices y/o pavos.

5

[0058] En ciertas formas de realización, se proporciona en el presente documento una composición (por ejemplo, una composición farmacéutica) que comprende un compuesto descrito en el presente documento y un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable. En algunas formas de realización, se proporciona en el presente documento un método para tratar enfermedades y trastornos neurológicos o psiquiátricos en un sujeto que lo necesite en un sujeto, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto o una composición farmacéutica descritos en el presente documento. Los ejemplos de vehículos y excipientes son bien conocidos por los expertos en la materia y se describen en detalle en, por ejemplo, Ansel, Howard C., et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Filadelfia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; y Rowe, Raymond C. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Las formulaciones también pueden incluir uno o más tampones, agentes estabilizadores, surfactantes, agentes humectantes, agentes lubricantes, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, antioxidantes, agentes opacificantes, deslizantes, auxiliares de procesamiento, colorantes, edulcorantes, agentes perfumantes, agentes saborizantes, diluyentes y otros aditivos conocidos para proporcionar una presentación elegante del fármaco (es decir, un compuesto de la presente invención o composición farmacéutica del mismo) o ayudar en la fabricación del producto farmacéutico (es decir, medicamento).

10

15

20

[0059] Las composiciones de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, por inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, sublingual, vaginal o mediante un reservorio implantado. El término "parenteral" como se utiliza en el presente documento incluye la inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intraleucocitaria, intramuscular, intramuscular, intramuscular, intraarticular, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intrahepática, intralesional e intracranial o técnicas de infusión. Preferiblemente, las composiciones de esta invención se pueden administrar por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Las composiciones de esta invención se pueden administrar por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de esta invención pueden ser suspensiones acuosas u oleaginosas. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica utilizando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable, incluidas cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas.

25

30

35

40

45

55

[0060] La cantidad de compuestos de la presente invención que se pueden combinar con los materiales portadores para producir una composición en una forma de dosificación única variará dependiendo de una variedad de factores, incluyendo el huésped tratado y el modo particular de administración. También debe entenderse que una dosis específica y un régimen de tratamiento para cualquier sujeto particular dependerá de una variedad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos y el criterio del médico tratante y la gravedad de la enfermedad particular que se está tratando. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición también dependerá del compuesto particular en la composición.

50

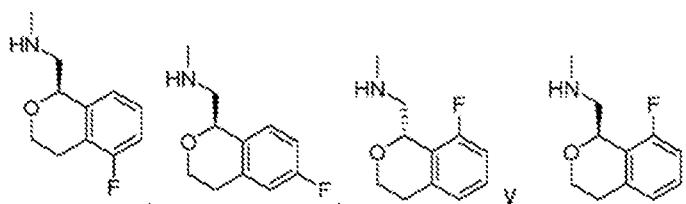
60

[0061] Como se utilizan en el presente documento, los términos "tratamiento", "tratar" y "tratando" se refieren a revertir, aliviar, retrasar la aparición o inhibir el progreso de una enfermedad o trastorno, o uno o más síntomas de los mismos, como se describe en el presente documento. En algunas formas de realización, el tratamiento puede administrarse después de que se hayan desarrollado uno o más síntomas. En otras formas de realización, el tratamiento puede administrarse en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento puede administrarse a un individuo susceptible antes de la aparición de los síntomas (por ejemplo, a la luz de un historial de síntomas y/o a la luz de factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también puede continuarse después de que los síntomas se hayan resuelto, por ejemplo, para prevenir o retrasar su recurrencia.

65

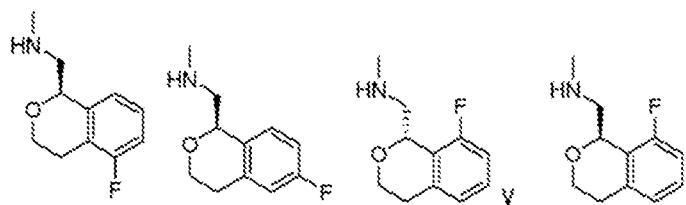
[0062] En algunas formas de realización, la invención proporciona un compuesto de la invención (o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición que comprende un compuesto de esta invención (o su sal farmacéuticamente aceptable), para su uso en un método para tratar una enfermedad o trastorno neurológico o psiquiátrico en un sujeto, comprendiendo el método administrar al sujeto una cantidad eficaz del compuesto (o su sal farmacéuticamente aceptable), o composición. Las enfermedades y trastornos neurológicos y/o psiquiátricos pueden presentar una variedad de síntomas psiquiátricos y conductuales, que incluyen apatía, depresión, ansiedad, deterioro cognitivo, psicosis, agresión, agitación, control deficiente de los impulsos y alteraciones del sueño.

- [0063] En una forma de realización, la enfermedad o trastorno neurológico o psiquiátrico es trastorno bipolar, ansiedad, depresión, enfermedad de Alzheimer con agitación, enfermedad de Alzheimer con agresión o enfermedad de Alzheimer con agitación-agresión.
- 5 [0064] En una forma de realización, la enfermedad o trastorno neurológico o psiquiátrico es trastorno bipolar, ansiedad, depresión, demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Alzheimer con agitación, enfermedad de Alzheimer con agresión o enfermedad de Alzheimer con agitación-agresión, un trastorno neurocognitivo, un trastorno neurocognitivo con síntomas conductuales y psicológicos.
- 10 [0065] En una forma de realización, la enfermedad o trastorno neurológico o psiquiátrico son síntomas conductuales y psicológicos de un trastorno neurocognitivo que incluye demencia y enfermedad de Alzheimer. Los síntomas conductuales y psicológicos incluyen alteraciones en la percepción, contenido del pensamiento, estado de ánimo o comportamientos que incluyen delirios (creencias angustiantes), alucinaciones, agitación (molestia fácil, repetición de preguntas, discusión o queja, acaparamiento, caminar de un lado a otro, gritos inapropiados, llantos, sonidos disruptivos, rechazo a la atención al salir del hogar), agresión (física o verbal), depresión o disforia, ansiedad (preocupación, seguimiento), apatía o indiferencia, desinhibición (comportamiento socialmente inapropiado, comportamiento sexualmente inapropiado, irritabilidad o labilidad, alteración motora (actividades repetitivas sin propósito, deambulación, hurgar, comportamientos nocturnos (despertarse y levantarse por la noche), impulsividad, déficits de atención, disfunción ejecutiva.
- 15 [0066] En este documento se utilizaron ensayos para identificar tratamientos candidatos representativos. Los ejemplos de tratamientos candidatos incluyen, sin limitación, el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer con agitación, la enfermedad de Alzheimer con agresión y la enfermedad de Alzheimer con agitación-agresión. La agresión y la agitación son síntomas comunes en enfermedades y trastornos neurológicos y psiquiátricos. La agresión y la agitación se han asociado con hiperactividad en regiones cerebrales subcorticales, que se pueden modelar en animales utilizando psicoestimulantes (por ejemplo, PCP, anfetamina). Por ejemplo, los psicoestimulantes inducen actividad hiperlocomotriz (HLA) en animales. Se ha demostrado que los antipsicóticos (por ejemplo, haloperidol, clozapina y risperidona) reducen la HLA inducida por psicoestimulantes y son eficaces contra la agitación en la enfermedad de Alzheimer. Otros fármacos que se utilizan fuera de indicación o que actualmente se encuentran en fase de estudio en ensayos clínicos para la agitación en la enfermedad de Alzheimer son los estabilizadores del estado de ánimo, como el litio (que también disminuye el HLA inducido por anfetaminas) y los antidepresivos (por ejemplo, el citalopram). Los antidepresivos demuestran actividad en ensayos como la prueba de nado forzado y la prueba de suspensión de la cola. Por lo tanto, los ensayos mencionados anteriormente fueron útiles para identificar posibles tratamientos para la agitación en la enfermedad de Alzheimer y la agitación/agresión en otras enfermedades y trastornos neurológicos y psiquiátricos.
- 20 [0067] En una forma de realización, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar un trastorno bipolar en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método la etapa de administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva del compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 [0068] En una forma de realización, se proporciona un compuesto de acuerdo con la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar la ansiedad en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el paso de administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 [0069] En una forma de realización, se proporciona un compuesto seleccionado entre:



- 60 [0070] En una forma de realización, un compuesto seleccionado entre:
- 65

5

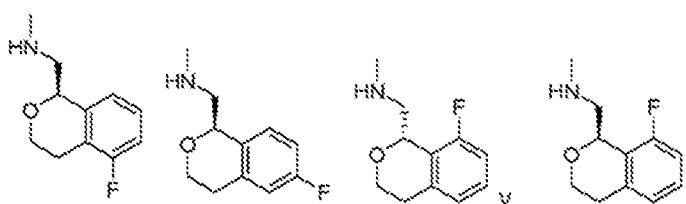


10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se proporciona para su uso en un método de tratamiento del trastorno bipolar en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método el paso de administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 [0071] En una forma de realización de la invención, un compuesto seleccionado de

20

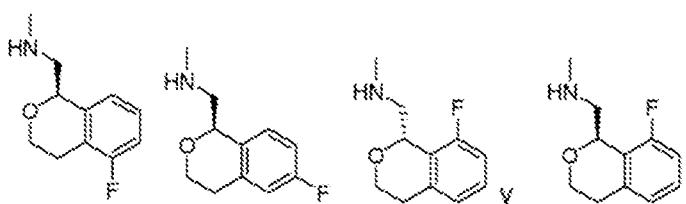


25

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se proporciona para su uso en un método para tratar la ansiedad en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método el paso de administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 [0072] En una forma de realización de la invención, un compuesto seleccionado de

35

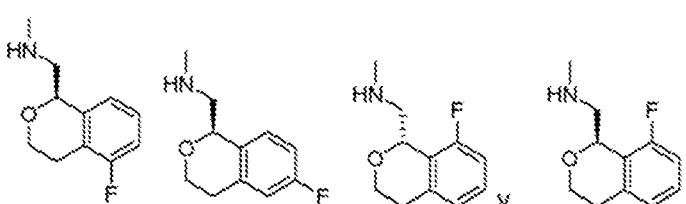


40

45 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se proporciona para su uso en un método para tratar la depresión en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método el paso de administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0073] En una forma de realización de la invención, un compuesto seleccionado entre:

50



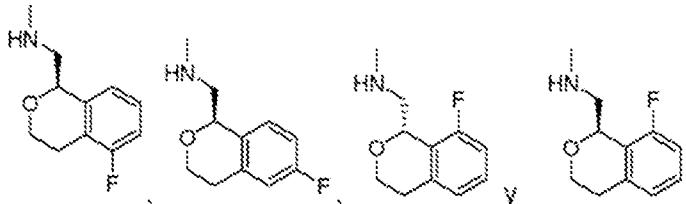
55

60 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se proporciona para su uso en un método para tratar la enfermedad de Alzheimer con agitación en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método el paso de administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[0074] En una forma de realización de la invención, un compuesto seleccionado entre:

65

5



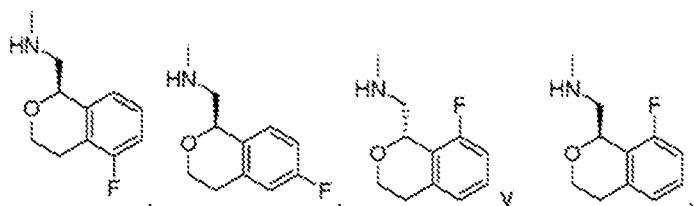
10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se proporciona para su uso en un método para tratar la enfermedad de Alzheimer con agresión en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método el paso de administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15

[0075] En una forma de realización de la invención, un compuesto seleccionado entre:

20



25

30

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se proporciona para su uso en un método para tratar la enfermedad de Alzheimer con agresión por agitación en un sujeto que lo necesita, comprendiendo el método el paso de administrar a dicho sujeto una cantidad efectiva del compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35

40

45

50

55

60

65

[0076] En algunas formas de realización, la enfermedad o trastorno neurológico o psiquiátrico se selecciona entre una psicosis, incluyendo esquizofrenia (paranoide, desorganizada, catatónica o indiferenciada), trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizaafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una afeción médica general y trastorno psicótico inducido por sustancias o fármacos (p. ej., fenciclidina, ketamina y otros anestésicos disociativos, anfetamina y otros psicoestimulantes y cocaína), psicosis asociada a trastornos afectivos, psicosis reactiva breve, psicosis esquizaafectiva, trastornos del "espectro de la esquizofrenia" como trastornos esquizoides o esquizotípicos de la personalidad, o enfermedades asociadas a la psicosis (como depresión mayor, trastorno maníaco depresivo (bipolar), enfermedad de Alzheimer y síndrome de estrés postraumático), incluidos los síntomas positivos, negativos y cognitivos de la esquizofrenia y otras psicosis; trastornos cognitivos, incluyendo demencia (demencia semántica, demencia frontotemporal, demencia con características depresivas, demencia subcortical persistente, demencia con cuerpos de Lewy, complejo de demencia parkinsonismo-ELA y demencia asociada con la enfermedad de Alzheimer, isquemia, demencia multiinfarto, trauma, problemas vasculares, accidente cerebrovascular, enfermedad por VIH, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Down, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, hipoxia perinatal o abuso de sustancias), delirio, trastornos amnésicos o deterioro cognitivo relacionado con la edad; trastornos de ansiedad, incluyendo trastorno de estrés agudo, agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo compulsivo, ataque de pánico, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático, trastorno de ansiedad por separación, fobia social, fobia específica, trastorno de ansiedad inducida por sustancias y ansiedad debido a una condición médica general; trastornos relacionados con sustancias y conductas adictivas (incluidos delirio inducido por sustancias, demencia persistente, trastorno amnésico persistente, trastorno psicótico o trastorno de ansiedad; tolerancia, dependencia o abstinencia de sustancias, incluido alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, nicotina, opioides, fenciclidina, sedantes, hipnóticos o ansiolíticos); trastornos alimentarios como obesidad, bulimia nerviosa, pica y trastornos alimentarios compulsivos; trastornos bipolares, incluido el trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno bipolar y trastornos relacionados inducidos por sustancias/medicamentos, trastorno bipolar y relacionado debido a otra afeción médica, otro trastorno bipolar y relacionado especificado y trastornos bipolares y relacionados no especificados, trastornos depresivos que incluyen depresión unipolar, depresión estacional y depresión posparto, depresión atípica, depresión catatónica, depresión en la tercera edad, depresión endógena, depresión melancólica, depresión perinatal, depresión situacional, depresión crónica, síndrome premenstrual (SPM) y trastorno disfórico premenstrual (TDP), trastornos del estado de ánimo debidos a una afeción médica general y trastornos del estado de ánimo inducidos por sustancias; trastornos de atención, aprendizaje y desarrollo como trastorno generalizado del desarrollo incluido el trastorno autista, trastornos de atención que incluyen trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y trastorno de conducta, trastornos como autismo y trastornos del espectro autista (incluidos síndrome de Asperger, trastorno generalizado del desarrollo, síndrome de Rett y síndrome del cromosoma X frágil), depresión, olvido benigno, trastornos del aprendizaje infantil, trastornos específicos del aprendizaje, trastornos del desarrollo intelectual y traumatismo craneoencefálico cerrado; trastornos y síntomas del movimiento, incluidos temblores, discinesia, distonía, tics, disfonía, ataxia, mioclonia, temblor esencial, discinesia tardía,

- 5 síndrome de piernas inquietas, síndrome de Tourette, atrofia multisistémica, esclerosis múltiple, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson y parkinsonismos atípicos; epilepsia; incontinencia urinaria; daño neuronal, incluido daño ocular, retinopatía o degeneración macular del ojo, tinnitus, deterioro y pérdida de audición y edema cerebral; emesis; y trastornos del sueño, incluidos insomnio, alteración del sueño, desfase horario, hipersomnia, cataplejía, apnea del sueño, apnea obstructiva del sueño, trastorno de conducta del sueño REM, síndrome de piernas inquietas, trastorno del movimiento periódico de las extremidades, trastornos del ritmo circadiano del sueño, trastorno de la fase de sueño retrasada, sonambulismo, terrores nocturnos, enuresis, trastorno de conducta del sueño de movimientos oculares rápidos, trastorno del sueño por trabajo a turnos, somnolencia diurna excesiva, trastorno de sueño-vigilia no de 24 horas, parálisis del sueño y narcolepsia.
- 10 10 [0077] En algunas formas de realización, la enfermedad o trastorno neurológico o psiquiátrico es la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la depresión, el deterioro cognitivo, el accidente cerebrovascular, la esquizofrenia, el síndrome de Down o el síndrome de alcoholismo fetal. En algunas formas de realización, el trastorno neurológico o psiquiátrico es la enfermedad de Alzheimer. En algunas formas de realización, el trastorno neurológico o psiquiátrico es la enfermedad de Parkinson. En algunas formas de realización, el trastorno neurológico o psiquiátrico es la depresión. En algunas formas de realización, el trastorno neurológico o psiquiátrico es el deterioro cognitivo. En algunas formas de realización, el deterioro cognitivo es la disfunción cognitiva asociada con la depresión, por ejemplo, el trastorno depresivo mayor. En algunas formas de realización, el trastorno neurológico o psiquiátrico es el accidente cerebrovascular. En algunas formas de realización, el trastorno neurológico o psiquiátrico es la esquizofrenia. En algunas formas de realización, el trastorno neurológico o psiquiátrico es el síndrome de Down. En algunas formas de realización, el trastorno neurológico o psiquiátrico es el síndrome de alcoholismo fetal.
- 15 20 [0078] En algunas formas de realización, la enfermedad o trastorno neurológico o psiquiátrico es trastorno bipolar. Los trastornos bipolares (incluidos tanto el trastorno bipolar I como el bipolar II) son trastornos psiquiátricos graves que tienen una prevalencia de aproximadamente el 2 % de la población y afectan a ambos sexos por igual. Es una afección con recaídas y remisiones que se caracteriza por ciclos entre estados de ánimo elevados (es decir, maníacos) y depresivos, lo que la distingue de otros trastornos como el trastorno depresivo mayor y la esquizofrenia. El trastorno bipolar I se define por la aparición de un episodio maníaco completo, aunque la mayoría de las personas experimentan una depresión significativa. Los síntomas de manía incluyen estado de ánimo elevado o irritable, hiperactividad, grandiosidad, disminución de la necesidad de dormir, pensamientos acelerados y, en algunos casos, psicosis. Los episodios depresivos se caracterizan por anhedonia, estado de ánimo triste, desesperanza, baja autoestima, disminución de la concentración y letargo. El trastorno bipolar II se define como la aparición de un episodio depresivo mayor y un episodio hipomaníaco (manía menos grave), aunque los sujetos pasan considerablemente más tiempo en el estado depresivo. Otras afecciones relacionadas incluyen el trastorno ciclotímico.
- 25 30 35 [0079] En algunas formas de realización, la enfermedad o trastorno neurológico o psiquiátrico es esquizofrenia. La esquizofrenia es un trastorno de origen desconocido, que suele aparecer por primera vez en la edad adulta temprana y está marcado por características tales como síntomas psicóticos, progresión y desarrollo fáscicos, y/o deterioro en el comportamiento social y la capacidad profesional. Los síntomas psicóticos característicos son trastornos del contenido del pensamiento (por ejemplo, contenidos múltiples, fragmentarios, incoherentes, inverosímiles o simplemente delirantes, o ideas de persecución) y de la mentalidad (por ejemplo, pérdida de asociación, vuelo de la imaginación, incoherencia hasta incomprensibilidad), así como trastornos de la perceptibilidad (por ejemplo, alucinaciones), emociones (por ejemplo, emociones superficiales o inadecuadas), autopercepciones, intenciones, impulsos y/o relaciones interhumanas, y trastornos psicomotores (por ejemplo, catatonia). Otros síntomas también están asociados con este trastorno. La esquizofrenia se clasifica en subgrupos: el tipo paranoide, caracterizado por delirios y alucinaciones y ausencia de trastorno del pensamiento, comportamiento desorganizado y aplanamiento afectivo; el tipo desorganizado, también llamado "esquizofrenia hebefrénica", en el que el trastorno del pensamiento y el aplanamiento afectivo están presentes juntos; el tipo catatónico, en el que son evidentes alteraciones psicomotoras prominentes y los síntomas pueden incluir estupor catatónico y flexibilidad cérea; y el tipo indiferenciado, en el que hay síntomas psicóticos pero no se cumplen los criterios para los tipos paranoide, desorganizado o catatónico. Los síntomas de la esquizofrenia normalmente se manifiestan en tres amplias categorías: síntomas positivos, negativos y cognitivos. Los síntomas positivos son aquellos que representan un "exceso" de experiencias normales, como alucinaciones y delirios. Los síntomas negativos son aquellos en los que el sujeto sufre una falta de experiencias normales, como anhedonia y falta de interacción social. Los síntomas cognitivos se relacionan con el deterioro cognitivo en los esquizofrénicos, como la falta de atención sostenida y los déficits en la toma de decisiones.
- 40 45 50 55 [0080] En algunas formas de realización, la enfermedad o trastorno neurológico o psiquiátrico es un trastorno de ansiedad. Los trastornos de ansiedad se caracterizan por miedo, preocupación e inquietud, generalmente generalizados y desenfocados como una reacción exagerada a una situación. Los trastornos de ansiedad difieren en las situaciones o tipos de objetos que inducen miedo, ansiedad o comportamiento de evitación, y la ideación cognitiva asociada. La ansiedad se diferencia del miedo en que la ansiedad es una respuesta emocional a una amenaza futura percibida mientras que el miedo está asociado con una amenaza inmediata percibida o real. También difieren en el contenido de los pensamientos o creencias asociados. Los ejemplos de trastornos de ansiedad incluyen trastorno de ansiedad por separación, mutismo selectivo, fobia específica, trastorno de ansiedad social (fobia social), trastorno de pánico, específico de ataques de pánico, agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad inducido por sustancias/medicamentos, trastorno de ansiedad debido a otra afección médica, trastorno de ansiedad por enfermedad,

trastorno de comunicación social (pragmático), otro trastorno de ansiedad especificado y trastorno de ansiedad no especificado; trastornos relacionados con factores de estrés, incluido el trastorno de apego reactivo, el trastorno de compromiso social desinhibido, el trastorno de estrés postraumático (TEPT), el trastorno de estrés agudo y los trastornos de adaptación.

5

[0081] El deterioro cognitivo incluye una disminución de las funciones cognitivas o de los dominios cognitivos, por ejemplo, memoria de trabajo, atención y vigilancia, aprendizaje y memoria verbal, aprendizaje y memoria visual, razonamiento y resolución de problemas (por ejemplo, función ejecutiva, velocidad de procesamiento y/o cognición social). En particular, el deterioro cognitivo puede indicar déficits en la atención, pensamiento desorganizado, pensamiento lento, dificultad para comprender, poca concentración, deterioro de la resolución de problemas, mala memoria, dificultades para expresar pensamientos y/o dificultades para integrar pensamientos, sentimientos y comportamiento, o dificultades para extinguir pensamientos irrelevantes.

10

[0082] En algunas formas de realización, la enfermedad o trastorno neurológico o psiquiátrico implica un déficit en la cognición (los dominios cognitivos según se definen en el DSM-5 son: atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, percepción-motora, cognición social). En algunas formas de realización, el trastorno neurológico o psiquiátrico está asociado con un déficit en la señalización de dopamina. En algunas formas de realización, el trastorno neurológico o psiquiátrico está asociado con la disfunción de los ganglios basales. En algunas formas de realización, el trastorno neurológico o psiquiátrico está asociado con la actividad locomotora desregulada. En algunas formas de realización, el trastorno neurológico o psiquiátrico está asociado con el deterioro del funcionamiento de la corteza prefrontal.

15

[0083] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar uno o más síntomas de una enfermedad o trastorno neurológico y/o psiquiátrico proporcionado en el presente documento. Dichas enfermedades o trastornos incluyen trastornos del estado de ánimo, incluyendo trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, manía, trastorno ciclotímico, trastorno bipolar y trastornos relacionados inducidos por sustancias/medicamentos, trastorno bipolar y trastornos relacionados debido a otra afección médica, otro trastorno bipolar y trastornos relacionados especificados y trastornos bipolares y trastornos relacionados no especificados; trastornos psicóticos, incluyendo esquizofrenia, trastorno del espectro de la esquizofrenia, esquizofrenia aguda, esquizofrenia crónica, esquizofrenia NOS, trastorno de personalidad esquizoide, trastorno de personalidad esquizotípica, trastorno delirante, psicosis, trastorno psicótico, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una enfermedad médica, psicosis inducida por fármacos (p. ej., cocaína, alcohol, anfetamina), trastorno esquizoafectivo, agitación, agresión, delirio, catalepsia, catatonia, trastorno de identidad disociativo, trastorno de personalidad paranoide, depresión psicótica, trastorno de personalidad esquizotípico, trastorno desintegrativo infantil (síndrome de Heller), psicosis desintegrativa, amnesia disociativa, trastorno de síntomas somáticos, psicosis de Parkinson, psicosis excitativa, síndrome de Tourette y psicosis orgánica o NOS; trastornos depresivos, incluido el trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo, el trastorno depresivo mayor (TDM) (incluido el episodio depresivo mayor), la distimia, el trastorno depresivo persistente (distimia), la depresión resistente al tratamiento, el trastorno disfórico premenstrual, el trastorno depresivo inducido por sustancias o medicamentos, el trastorno depresivo debido a otra afección médica, otro trastorno depresivo especificado y trastorno depresivo no especificado; trastornos de ansiedad; y otros trastornos, incluido el abuso o dependencia de sustancias (p. ej., nicotina, alcohol, cocaína), adicción, trastorno por juegos de Internet, trastornos alimentarios, trastorno de conducta, convulsiones, vértigo, epilepsia, agitación, agresión, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, discinesias, enfermedad de Huntington, demencia, disforia premenstrual, trastorno por déficit de atención (TDA) y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH)), síndrome hiperactivo, autismo, trastorno del espectro autista, trastorno obsesivo compulsivo, dolor, fibromialgia, migraña, deterioro cognitivo, trastorno del movimiento, síndrome de piernas inquietas (SPI), esclerosis múltiple, esclerosis múltiple progresiva primaria, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, discinesias, esclerosis múltiple, trastorno del sueño, apnea del sueño, narcolepsia, somnolencia diurna excesiva, desfase horario, efecto secundario somnoliento de los medicamentos, insomnio, disfunción sexual, hipertensión, emesis, enfermedad de Lesche-Nyhan, enfermedad de Wilson enfermedad de Parkinson, síndrome de Rett y corea de Huntington. En algunas formas de realización, los trastornos neurológicos y/o psiquiátricos incluyen agitación y agresión.

20

[0084] En algunas formas de realización, la agitación y la agresión están asociadas con la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y/o el autismo.

25

[0085] En algunas formas de realización, las enfermedades o trastornos neurológicos y/o psiquiátricos son trastorno obsesivo-compulsivo y trastornos relacionados (por ejemplo, trastorno dismórfico corporal, trastorno de acumulación, tricotilomanía, trastorno de excoriación).

30

[0086] En algunas formas de realización, las enfermedades o trastornos neurológicos y/o psiquiátricos son trastornos disruptivos, de control de impulsos y de conducta, incluyendo trastorno negativista desafiante, trastorno explosivo intermitente, trastorno de conducta, trastorno de personalidad antisocial, piromanía, cleptomanía, otros trastornos disruptivos, de control de impulsos y de conducta especificados, trastornos disruptivos, de control de impulsos y de conducta no especificados.

35

40

45

50

55

60

65

- [0087] Los trastornos depresivos incluyen trastorno depresivo mayor y distimia, y están asociados con estado de ánimo deprimido (tristeza), falta de concentración, insomnio, fatiga, alteraciones del apetito, culpa excesiva y pensamientos de suicidio.
- 5 [0088] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar uno o más síntomas que incluyen depresión (por ejemplo, trastorno depresivo mayor o distimia); trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional; déficit cognitivo; trastorno relacionado con el sueño (por ejemplo, apnea del sueño, insomnio, narcolepsia, cataplejía) incluidos los trastornos del sueño que son producidos por afecciones psiquiátricas; síndrome de fatiga crónica; ansiedades (por ejemplo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico); trastorno obsesivo compulsivo; síntomas vasomotores posmenopáusicos (por ejemplo, sofocos, sudores nocturnos); enfermedad neurodegenerativa (p. ej., enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis lateral primaria, atrofia muscular progresiva, parálisis bulbar (atrofia) progresiva, parálisis pseudobulbar, enfermedades de atrofia muscular espinal (p. ej., AME tipo I, también llamada enfermedad de Werdnig-Hoffmann, AME tipo II, AME tipo 15 III, también llamada enfermedad de Kugelberg-Welander, y enfermedad de Kennedy, también llamada atrofia muscular espinobulbar progresiva), enfermedad de Hallervorden-Spatz, enfermedad de Seitelberger (distrofia neuroaxonal infantil), adrenoleucodistrofia, enfermedad de Alexander, ataxia cerebelosa autosómica dominante (ACAD), insuficiencia autonómica pura (síndrome de Bradbury-Eggleston), síndrome CADASII, y trastornos de lipofuscinosis ceroidea neuronal como la enfermedad de Batten (Spielmeyer-Vogt-Sjögren)); trastorno maníaco; trastorno distímico; y obesidad.
- 20 [0089] En algunas formas de realización, un trastorno depresivo está asociado con una tendencia suicida aguda o ideación suicida. La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos ha adoptado una advertencia en forma de "recuadro negro" que indica que los antidepresivos pueden aumentar el riesgo de pensamiento y comportamiento suicida en algunos niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 24 años) con un trastorno depresivo como el TDM. En 25 algunas formas de realización, un compuesto proporcionado no aumenta el riesgo de pensamiento y/o comportamiento suicida en niños, adolescentes y/o adultos jóvenes con un trastorno depresivo, por ejemplo, con TDM. En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un método para tratar uno o más síntomas de un trastorno depresivo (por ejemplo, TDM) en niños, adolescentes y/o adultos jóvenes sin aumentar el riesgo de pensamiento y/o comportamiento suicida.
- 30 [0090] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar uno o más síntomas que incluyen demencia senil, enfermedad de Alzheimer de aparición temprana, demencia de tipo Alzheimer, cognición, pérdida de memoria, amnesia/síndrome amnésico, alteraciones de la conciencia, coma, disminución de la atención, trastorno del habla, agnosia, afasia, apraxia, deterioro cognitivo leve (DCL), olvido benigno, trastorno neurocognitivo leve, trastorno neurocognitivo mayor, trastorno neurocognitivo debido a enfermedad (p. ej., enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad priónica, lesión cerebral traumática, VIH o SIDA), enfermedad de Binswanger (leuocencefalopatía subcortical) y síndrome de Capgras.
- 40 [0091] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar uno o más síntomas de dolor, por ejemplo, dolor neuropático, sensibilización que acompaña al dolor neuropático o dolor inflamatorio. En algunas formas de realización, el dolor es dolor neuropático, incluyendo neuralgia posherpética (o posherpes zóster), distrofia simpática refleja/causalgia o traumatismo nervioso, dolor de miembro fantasma, síndrome del túnel carpiano y neuropatía periférica (como neuropatía diabética o neuropatía que surge del consumo crónico de alcohol). En algunas formas de realización, el dolor es dolor agudo, dolor nociceptivo, dolor de artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, dolor en las articulaciones, dolor musculosquelético, dolor de espalda, dorsalgia, herpes zóster, dolor de cadera, dolor visceral, dolor de cabeza, dolor de cabeza tensional, dolor de cabeza tensional agudo, dolor de cabeza tensional crónico, cefalea en racimos crónica, migraña común, migraña clásica, cefalea en racimos, cefalea mixta, cefalea postraumática, cefalea por fatiga visual, cefalea neuralgiforme unilateral de corta duración (SUNCT), síndrome SUNCT, herpes zóster, herpes zóster agudo, culebrilla, neuralgia posherpética (culebrilla), causalgia, dolor central, síndrome de dolor central, dolor de espalda crónico, neuralgia, síndrome de dolor neuropático, neuropatía, neuropatía diabética, neuropatía relacionada con la diabetes, dolor nervioso relacionado con la diabetes, fibrosis, neuropatía periférica causada por quimioterapia, enfermedad de los nervios periféricos, neuropatía periférica, dolor nervioso, traumatismo nervioso, sensibilización que acompaña al dolor neuropático, síndrome de dolor regional complejo, neuropatía por compresión, dolor craneofacial, dolor articular crónico, dolor crónico de rodilla, síndrome de dolor crónico, dolor por cáncer, neuralgia del trigémino, tic doloroso, causalgia simpática refleja, neuropatía periférica dolorosa, lesión del nervio espinal, aracnoiditis, dolor espinal, síndrome de Bernhardt-Roth (meralgia parestésica), síndrome del túnel carpiano, síndrome del líquido cefalorraquídeo, enfermedad de Charcot-Marie-tooth, neuropatía motora y sensorial hereditaria, atrofia muscular peronea, síndrome de tics en racimo, síndromes de dolor coccígeo, síndrome compartimental, enfermedad degenerativa del disco, cirugía de espalda fallida síndrome, trastorno de penetración/dolor genitopélvico, gota, dolor inflamatorio, radiculopatía lumbar, neuroma (cicatriz dolorosa), dolor asociado con esclerosis múltiple, trastornos del suelo pélvico, dolor del miembro fantasma, síndrome del piriforme, dolor psicógeno, síndrome de dolor radicular, síndrome de Raeder, dolor referido, síndrome de distrofia simpática refleja, ciática, dolor ciático, escoliosis, hernia discal, dolor somático, estenosis espinal, síndrome de la persona rígida/síndrome del hombre rígido, dolor de muñón, dolor mantenido simpáticamente, síndrome de Tolosahunt, latigazo cervical o dolor asociado con la enfermedad de Lyme.

- 5 [0092] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar uno o más síntomas que incluyen obesidad; migraña o dolor de cabeza migrañoso; y disfunción sexual, en hombres o mujeres, incluyendo sin limitación disfunción sexual causada por factores psicológicos y/o fisiológicos, disfunción eréctil, eyaculación precoz, sequedad vaginal, falta de excitación sexual, incapacidad para obtener el orgasmo y disfunción psicosexual, incluyendo sin limitación, deseo sexual inhibido, excitación sexual inhibida, orgasmo femenino inhibido, orgasmo masculino inhibido, dispareunia funcional, vaginismo funcional y disfunción psicosexual atípica.
- 10 [0093] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para suprimir el movimiento ocular rápido (REM) durante el sueño y su equivalente diurno.
- 15 [0094] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para suprimir o eliminar el REM patológico o excesivo durante la noche o el equivalente diurno.
- 20 [0095] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar uno o más síntomas que incluyen cataplejía (ataques transitorios involuntarios repentinos de debilidad muscular o parálisis mientras está despierto); alteración del sueño nocturno/fragmentación del sueño asociada con narcolepsia u otras afecciones; parálisis del sueño asociada con narcolepsia u otras afecciones; alucinaciones hipnagógicas e hipnapómicas asociadas con narcolepsia u otras afecciones; y somnolencia diurna excesiva asociada con narcolepsia, apnea del sueño o trastorno del trabajo por turnos y otras afecciones médicas como cáncer, síndrome de fatiga crónica y fibromialgia.
- 25 [0096] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar uno o más síntomas de enfermedades o trastornos del movimiento, incluyendo acinesias, síndromes acinéticos-rígidos, discinesias y distonías. Los ejemplos de acinesias y síndromes rígidos-acinéticos incluyen la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por fármacos, parkinsonismo postencefálico, parkinsonismo secundario, síndromes de Parkinson plus, parkinsonismo atípico, parkinsonismo idiopático, parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistémica, degeneración corticobasal, complejo de demencia parkinsonismo-ELA y calcificación de los ganglios basales, parkinsonismo inducido por medicamentos (como parkinsonismo inducido por neurolépticos, síndrome maligno neuroléptico, distonía aguda inducida por neurolépticos, acatisia aguda inducida por neurolépticos, discinesia tardía inducida por neurolépticos y temblor postural inducido por medicamentos), síndrome de Gilles de la Tourette, epilepsia, espasmos musculares y trastornos asociados con espasticidad o debilidad muscular, incluidos temblores. Entre los ejemplos de discinesias se incluyen la disquinesia inducida por fármacos (p. ej., L-DOPA), el temblor (como el temblor en reposo, el temblor postural o el temblor intencional), la corea (como la corea de Sydenham, la enfermedad de Huntington, la corea hereditaria benigna, la neuroacantocitosis, la corea sintomática, la corea inducida por fármacos y el hemibalismo), las mioclonías (incluidas las mioclonías generalizadas y focales), los tics (incluidos los tics simples, los tics complejos y los tics sintomáticos). Entre los ejemplos de distonías se incluyen la distonía generalizada, la distonía idiopática, la distonía inducida por fármacos, la distonía sintomática, la distonía paroxística, la distonía focal, el blefaroespasio, la distonía oromandibular, la disfonía espasmódica, la tortícolis espasmódica, la distonía axial, el calambre del escritor distónico y la distonía hemipléjica. Otros ejemplos de enfermedades o trastornos del movimiento incluyen el trastorno del movimiento estereotipado, el trastorno motor persistente (crónico), el trastorno del movimiento inducido por medicamentos, los trastornos del movimiento psicógeno, el trastorno del movimiento inducido por sustancias/medicamentos, los trastornos del movimiento extrapiramidal, los trastornos del movimiento hipercinético, los trastornos del movimiento hipocinético, la hemiplejia alternante, el síndrome de Angelman, la enfermedad de Hallervorden-Spatz, la ataxia, la ataxia cerebelosa dentada, la ataxia telangiectasia (síndrome de Louis-Bar), la ataxia de Friedreich, la ataxia espinal hereditaria, la esclerosis espinal hereditaria, la enfermedad de Machado-Joseph, la ataxia espinocerebelosa, la ataxia mioclónica progresiva, la atetosis, el balismo, el blefaroespasio (espasmos oculares), la parálisis cerebral, la distonía tardía, la discinesia tardía, la distonía de torsión idiopática, la distonía de torsión, la distonía focal, la distonía familiar idiopática, la distonía idiopática distonía no familiar, distonía cervical (tortícolis espasmódica), distonía primaria, distonía orofacial, trastorno del desarrollo de la coordinación, atrofia muscular bulboespinal (enfermedad de Kennedy), síndrome de Shy-Drager y síndrome de la persona rígida (hombre rígido).
- 50 [0097] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método para tratar uno o más síntomas de epilepsia y/o convulsiones, incluyendo epilepsia abdominal, convulsión de ausencia, epilepsia adquirida, afasia epileptiforme adquirida, síndrome de Aicardi, enfermedad de Alpers, síndrome de Alpers-Huttenlocher, síndrome de Angelman, epilepsia focal benigna, epilepsia focal benigna de la infancia, hipertensión intracranial benigna, epilepsia rolándica benigna (BRE), trastorno CDKL5, epilepsia de ausencia infantil, ataxia cerebelosa dentada, síndrome de Doose, síndrome de Dravet, convulsión focal discognitiva, epilepsia con convulsiones de gran mal, epilepsia con ausencias mioclónicas, hemiplejia epiléptica, convulsiones febriles, convulsión focal, epilepsia del lóbulo frontal, convulsiones tónico-clónicas generalizadas, epilepsia genética, síndrome de deficiencia de Glut1, hamartoma hipotalámico, epilepsia idiopática, epilepsia, epilepsia generalizada idiopática, epilepsias relacionadas con la localización idiopática, epilepsia parcial idiopática, convulsión

idiopática, epilepsia de ausencia juvenil, epilepsia mioclónica juvenil, enfermedad de Lafora, epilepsia mioclónica progresiva de Lafora, síndrome de Landau-Kleffner, síndrome de Lassueur-Graham-Little, síndrome de Lennox, síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia refractaria al tratamiento médico, esclerosis del lóbulo mesial-temporal, convulsión mioclónica, epilepsia neonatal, epilepsia del lóbulo occipital, síndrome de Ohtahara, síndrome de Panayiotopoulos, epilepsia del lóbulo parietal, epilepsia PCDH19, epilepsia fotosensible, epilepsias mioclónicas progresivas, encefalitis de Rasmussen, síndrome de Rasmussen, epilepsia refractaria, trastorno convulsivo, estado epiléptico, síndrome de Sturge-Weber, epilepsia generalizada sintomática, epilepsia parietal sintomática epilepsia, síndrome de identificación relacionado con TBCK, epilepsia del lóbulo temporal, convulsiones del lóbulo temporal, convulsiones tónico-clónicas, síndrome de West, temblor, temblor cerebeloso, temblor de salida cerebeloso, temblor intencional, temblor esencial, temblor esencial benigno, temblor parkinsoniano y temblor postural inducido por medicamentos.

5 [0098] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno neurológico y/o psiquiátrico descrito en el presente documento, que comprende administrar un compuesto de la invención junto con uno o más agentes farmacéuticos. Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen fármacos antiParkinson, fármacos anti-Alzheimer, antidepresivos, 15 antipsicóticos, antiisquémicos, depresores del SNC, anticolinérgicos, nootrópicos, medicación para la epilepsia, medicación para la atención (p. ej., TDA/TDAH), medicación para estimular el sueño, medicación para estimular la vigilia y medicación para el dolor. En algunas formas de realización, los agentes farmacéuticos adecuados son ansiolíticos.

10 [0099] Los fármacos antiparkinson adecuados incluyen terapia de reemplazo de dopamina (por ejemplo, L-DOPA, carbidopa, inhibidores de la COMT como entacapona o tolcapona), agonistas de la dopamina (por ejemplo, agonistas D1, 20 agonistas D2, agonistas D1/D2 mixtos, bromocriptina, pergolida, cabergolina, ropinirol, pramipexol, piribedil o apomorfina en combinación con domperidona), antagonistas de la histamina H2, inhibidores de la monoaminoxidasa (como selegilina, rasagilina, safinamida y trancipromina), ciertos antipsicóticos atípicos como pimavanserina (un antipsicótico 25 atípico no dopamínérigo y agonista inverso del receptor de serotonina 5-HT2A) y amantadina.

30 [0100] En algunas formas de realización, los compuestos de la invención se pueden usar en combinación con levodopa (con o sin un inhibidor selectivo de la descarboxilasa extracerebral tal como carbidopa o benserazida), anticolinérgicos tales como biperideno (opcionalmente como su clorhidrato o sal de lactato) y clorhidrato de trihexifenidilo (benzhexilo), 35 inhibidores de la COMT tales como entacapona o tolcapona, inhibidores de la MAO A/B, antioxidantes, antagonistas del receptor de adenosina A2a, agonistas colinérgicos, antagonistas del receptor NMDA, antagonistas del receptor de serotonina y agonistas del receptor de dopamina tales como alentemol, bromocriptina, fenoldopam, lisurida, naxagolida, pergolida y pramipexol. Se apreciará que el agonista de la dopamina puede estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, bromhidrato de alentemol, mesilato de bromocriptina, mesilato de fenoldopam, clorhidrato de naxagolida y mesilato de pergolida. La lisurida y el pramipexol se utilizan comúnmente en forma no salina.

40 [0101] Los fármacos anti-Alzheimer adecuados incluyen inhibidores de la beta-secretasa, inhibidores de la gamma-secretasa, inhibidores de la colinesterasa como donepezil, galantamina o rivastigmina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, AINE como ibuprofeno, vitamina E y anticuerpos anti-amiloide. En algunas formas de realización, un fármaco anti-Alzheimer es memantina.

45 [0102] Los antidepresivos y ansiolíticos adecuados incluyen inhibidores de la recaptación de norepinefrina (incluidos tricíclicos de amina terciaria y tricíclicos de amina secundaria), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa (RIMA), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), antagonistas del factor liberador de corticotropina (CRF), antagonistas del receptor α -adrenérgico, antagonistas del receptor de neuroquinina-1, antidepresivos atípicos, benzodiazepinas, agonistas o antagonistas de 5-HT1A, especialmente agonistas parciales de 5-HT1A y antagonistas del factor liberador de corticotropina (CRF).

50 [0103] Los agentes antidepresivos y ansiolíticos específicos adecuados incluyen amitriptilina, clomipramina, doxepina, imipramina y trimipramina; amoxapina, desipramina, citalopram, escitalopram, maprotilina, nortriptilina y protriptilina; fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina; isocarboxazida, fenelzina, trancipromina y selegilina; moclobemida: venlafaxina; desvenlafaxina, duloxetina; aprepitant; bupropión, vilazodona, mirtazapina, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina; alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam y prazepam; buspirona, flesinoxan, gepirona e ipsapirona, reboxetina, vortioxetina, clorazepato y ketamina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas formas de realización, agentes antidepresivos y ansiolíticos adecuados son tianeptina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

60 [0104] Los agentes antipsicóticos y estabilizadores del estado de ánimo adecuados incluyen antagonistas D2, antagonistas 5HT2A, antipsicóticos atípicos, litio y anticonvulsivos.

65 [0105] Los agentes antipsicóticos y estabilizadores del estado de ánimo adecuados específicos incluyen clorpromazina, flufenazina, haloperidol, amisulprida, perfenazina, tioridazina, trifluoperazina, aripiprazol, asenapina, clozapina, olanzapina, paliperidona, brexpiprazol, paliperidona, cariprazina, pimavanserina, iloperidona, lumateperona, MIN-101, quetiapina, risperidona, ziprasidona, lurasidona, flupentixol, levomepromazina, periciazina, perfenazina, pimozida,

proclorperazina, zuclopentixol, olanzapina y fluoxetina, litio, carbamazepina, lamotrigina, ácido valproico, iloperidona, tiotixeno, gabapentina, tiagabina y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5 [0106] Los medicamentos adecuados para la epilepsia incluyen levetiracetam, oxcarbazepina, clobazam, retigabina, zonisamida, felbamato, acetato de esclicarbazepina, lacosamida, carbamazepina, tiagabina, metsuximida, progabida, ácido valproico, lamotrigina, brivaracetam, rufinamida, topiramato y perampanel.

10 [0107] Los medicamentos de atención adecuados incluyen metilfenidato, atomoxetina, guanfacina, D-anfetamina, lisdexamfetamina, metilanfetamina y clonidina.

15 [0108] Los medicamentos adecuados para promover el sueño incluyen ramelteón, triazolam, zopiclona, eszopiclona, zolpidem, temazepam y trazodona.

[0109] Los medicamentos adecuados para promover la vigilia incluyen modafinilo, D-anfetamina, cafeína y armodafinilo.

15 [0110] Los analgésicos adecuados incluyen dextrometorfano, tapentadol, buprenorfina, codeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, morfina, naloxegol, oxicodona, tramadol, gabapentilo, difluprednato, pregabalina, ácido acetilsalicílico, bromfenaco, diclofenaco, diflunisal, indometacina, ketorolaco, meoxicam y naproxeno.

20 [0111] En algunas formas de realización, los compuestos y composiciones de la invención pueden usarse en combinación con otras terapias. Las terapias adecuadas incluyen psicoterapia, terapia cognitivo-conductual, terapia electroconvulsiva, estimulación magnética transcraneal, estimulación del nervio vago y estimulación cerebral profunda.

25 [0112] La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de la afección, el agente en particular, su modo de administración y similares. Los compuestos y composiciones de la invención se formulan preferiblemente en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. La expresión "forma de unidad de dosificación" como se utiliza en el presente documento se refiere a una unidad físicamente discreta de agente apropiada para el sujeto que se va a tratar. Sin embargo, se entenderá que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención será decidido por el médico tratante dentro del alcance de un juicio médico sólido.

30 [0113] Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar a seres humanos y otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como por medio de polvos, ungüentos o gotas), bucal, sublingual, como un aerosol oral o nasal, o similar, dependiendo de la gravedad de la infección que se esté tratando. En algunas formas de realización, los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral o parenteral a niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y preferiblemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal del sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.

40 [0114] En algunas formas de realización, se puede administrar una combinación de dos o más agentes terapéuticos junto con los compuestos de la invención. En algunas formas de realización, se puede administrar una combinación de tres o más agentes terapéuticos con los compuestos de la invención.

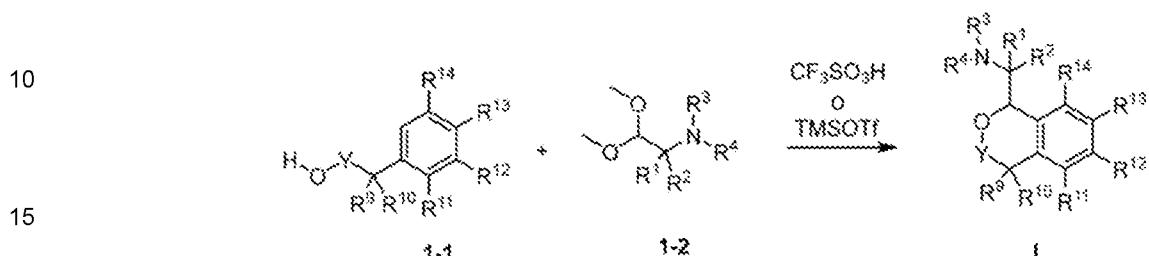
45 [0115] Otros ejemplos de agentes con los que también se pueden combinar los compuestos y composiciones de esta invención incluyen: vitaminas y suplementos nutricionales, antieméticos (por ejemplo, antagonistas del receptor 5-HT3, antagonistas de la dopamina, antagonistas del receptor NK1, antagonistas del receptor de histamina, cannabinoides, benzodiazepinas o anticolinérgicos), agentes para tratar la esclerosis múltiple (EM) tales como interferón beta (por ejemplo, Avonex® y Rebif®, dalfampridina, alemtuzumab), Copaxone® y mitoxantrona; tratamientos para la enfermedad de Huntington tales como tetrabenazina; tratamientos para el asma tales como albuterol y Singulair®; agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides, bloqueadores del TNF, IL-1 RA, azatioprina y sulfasalazina; agentes inmunomoduladores e inmunosupresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato de mofetilo, interferones, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina y sulfasalazina; factores neurotróficos tales como inhibidores de la acetilcolinesterasa, inhibidores de la MAO, interferones, anticonvulsivos, bloqueadores de los canales iónicos, riluzol, agentes para tratar enfermedades cardiovasculares tales como betabloqueantes, inhibidores de la ECA, diuréticos, 50 nitratos, bloqueadores de los canales de calcio y estatinas, fibratos, inhibidores de la absorción de colesterol, secuestradores de ácidos biliares y niacina; agentes para tratar enfermedades hepáticas tales como corticosteroides, colestiramina, interferones y agentes antivirales; agentes para tratar trastornos sanguíneos tales como corticosteroides, agentes antileucémicos y factores de crecimiento; agentes para tratar trastornos de inmunodeficiencia tales como gammaglobulina; y agentes antidiabéticos como biguanidas (metformina, fenformina, buformina), tiazolidinedionas (rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona), sulfonilureas (tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, clorpropamida, glipizida, gliburida, glimepirida, gliclazida), meglitinidas (repaglinida, nateglinida), inhibidores de la alfa-glucosidasa (miglitol, acarbose), miméticos de incretina (exenatida, liraglutida, taspoglutida), análogos de péptidos inhibidores gástricos, inhibidores de DPP-4 (vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina), análogos de amilina (pramlintida) e insulina y análogos de insulina.

- [0116] En algunas formas de realización, un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es administrado en combinación con un agente antisentido, un anticuerpo monoclonal o policlonal o un agente terapéutico de ARNi.
- 5 [0117] Esos agentes adicionales pueden administrarse por separado de una composición que contiene un compuesto de la invención, como parte de un régimen de dosificación múltiple. Alternativamente, esos agentes pueden ser parte de una única forma de dosificación, mezclados junto con un compuesto de esta invención en una única composición. Si se administran como parte de un régimen de dosificación múltiple, los dos agentes activos pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente o dentro de un período de tiempo entre sí, normalmente dentro de un período de cinco horas entre sí.
- 10 [0118] Tal como se utiliza en el presente documento, el término "combinación", "combinado" y términos relacionados se refieren a la administración simultánea o secuencial de agentes terapéuticos de acuerdo con esta invención. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención se puede administrar con otro agente terapéutico de forma simultánea o secuencial en formas de dosificación unitarias separadas o juntos en una única forma de dosificación unitaria. En consecuencia, la presente invención proporciona una única forma de dosificación unitaria que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un agente terapéutico adicional y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 15 [0119] La cantidad de un compuesto de la invención y de un agente terapéutico adicional (en aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional como se describió anteriormente) que se puede combinar con los materiales portadores para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y del modo particular de administración. Preferiblemente, las composiciones de esta invención deben formularse de manera que se pueda administrar una dosis de entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto de la invención.
- 20 [0120] En aquellas composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional, dicho agente terapéutico adicional y el compuesto de esta invención pueden actuar sinérgicamente. Por lo tanto, la cantidad de agente terapéutico adicional en dichas composiciones será menor que la requerida en una monoterapia que utilice únicamente ese agente terapéutico. En dichas composiciones se puede administrar una dosis de entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal/día del agente terapéutico adicional.
- 25 [0121] La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de esta invención no será mayor que la cantidad que normalmente se administraría en una composición que comprende ese agente terapéutico como el único agente activo. Preferiblemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones descritas en la presente oscilará entre aproximadamente el 50 % y el 100 % de la cantidad normalmente presente en una composición que comprende ese agente como el único agente terapéuticamente activo.
- 30 [0122] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona un medicamento que comprende al menos un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, adyuvante o portador farmacéuticamente aceptable.
- 35 [0123] En algunas formas de realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno neurológico y/o psiquiátrico.
- 40
- 45 **EJEMPLOS**
- [0124] Como se muestra en los ejemplos a continuación, en algunas formas de realización, los compuestos se preparan de acuerdo con los siguientes procedimientos. Se apreciará que, aunque los métodos generales describen la síntesis de ciertos compuestos de la presente invención, los siguientes métodos, y otros métodos conocidos por los expertos en la materia, se pueden aplicar a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de ellos, como se describe en el presente documento.
- 50
- 55 **Esquemas generales**
- [0125] Los esquemas que se muestran a continuación proporcionan métodos sintéticos ejemplares para la preparación de los compuestos proporcionados en el presente documento. Un experto en la materia entenderá que se pueden emplear métodos similares para preparar los compuestos proporcionados en el presente documento. En otras palabras, un experto en la materia reconocerá que se pueden emplear ajustes adecuados en reactivos, grupos protectores, condiciones de reacción, secuencias de reacción, métodos de purificación y condiciones de separación quiral para preparar una forma de realización deseada. Las reacciones se pueden escalar hacia arriba o hacia abajo para adaptarse a la cantidad de material que se va a preparar.
- 60
- 65 [0126] En una forma de realización, el compuesto de fórmula (I) se puede preparar siguiendo los Esquemas 1-10 utilizando materiales de partida adecuados conocidos en la técnica y/o disponibles de una fuente comercial. En una forma de

realización, los materiales de partida de los Esquemas 1-10 se pueden preparar a partir de compuestos disponibles comercialmente utilizando procedimientos y condiciones conocidos en la técnica.

Esquema 1

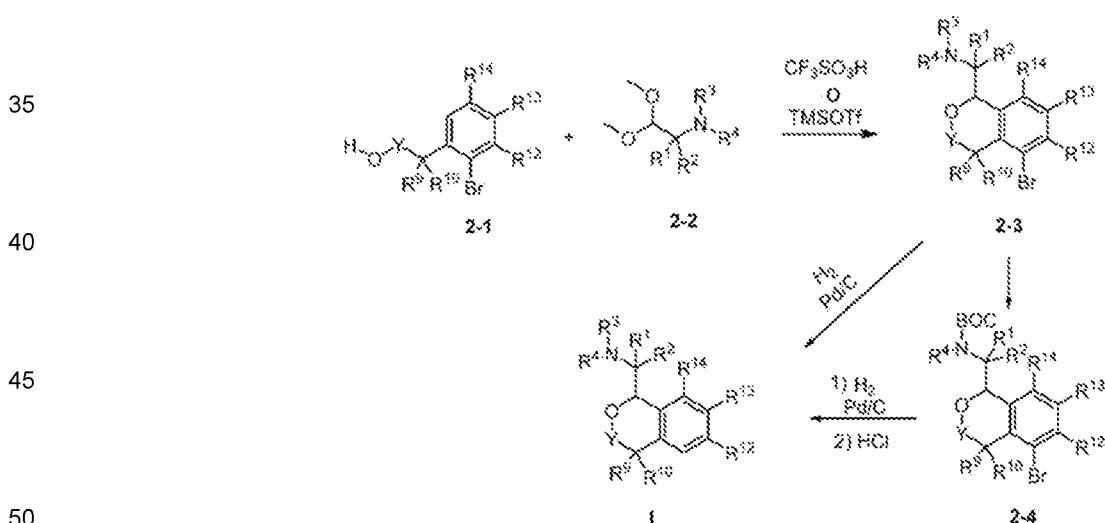
5



[0127] En una forma de realización, un benceno sustituido con hidroxialquilo adecuado (1-1) se hace reaccionar con una 2,2-dialcoxietanamina adecuada o una 2,2-dialcoxietanamina protegida en *N* (1-2) en presencia de un ácido o un ácido de Lewis tal como ácido trifluorometanosulfónico o trifluorometanosulfonato de trimetilsililo para producir el producto ciclado (I) (Esquema 1), que se puede separar utilizando HPLC quiral para proporcionar enantiómeros individuales de fórmula (I). En algunos casos, para facilitar la purificación de I, el I crudo se protegió en *N* con un grupo protector BOC haciendo reaccionar I con dicarbonato de di-*terc*-butilo. Después de la purificación, el grupo BOC se eliminó en condiciones ácidas para proporcionar el compuesto de fórmula (I). Los estereoisómeros de I se separan utilizando HPLC/HPLC quiral para proporcionar enantiómeros individuales (I).

Esquema 2

30

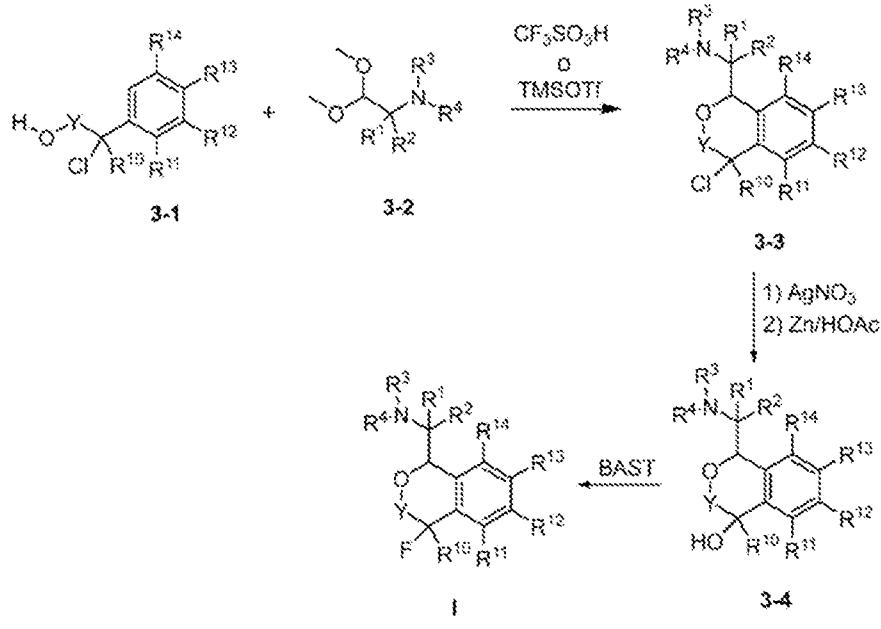


[0128] En otra forma de realización, un benceno 1-hidroxialquil 2-bromo-sustituido adecuado (**2-1**) se hace reaccionar con una 2,2-dialcoxi-etanamina adecuada o 2,2-dialcoxi-etanamina N-protégida (**2-2**) en presencia de un ácido o un ácido de Lewis tal como ácido trifluorometanosulfónico o trifluorometanosulfonato de trimetilsilicio para producir el producto ciclado (**2-3**) (Esquema 2). La hidrodeshalogenación catalizada por Pd-C de **2-3** proporciona el compuesto **I**, que se puede separar utilizando HPLC quiral para proporcionar enantiómeros individuales de fórmula (**I**). En algunos casos, **2-3** se N-protecta primero con un grupo BOC seguido de hidrodeshalogenación y desprotección para proporcionar el compuesto **I**, que se puede separar utilizando HPLC quiral para proporcionar enantiómeros individuales de fórmula (**I**).

60

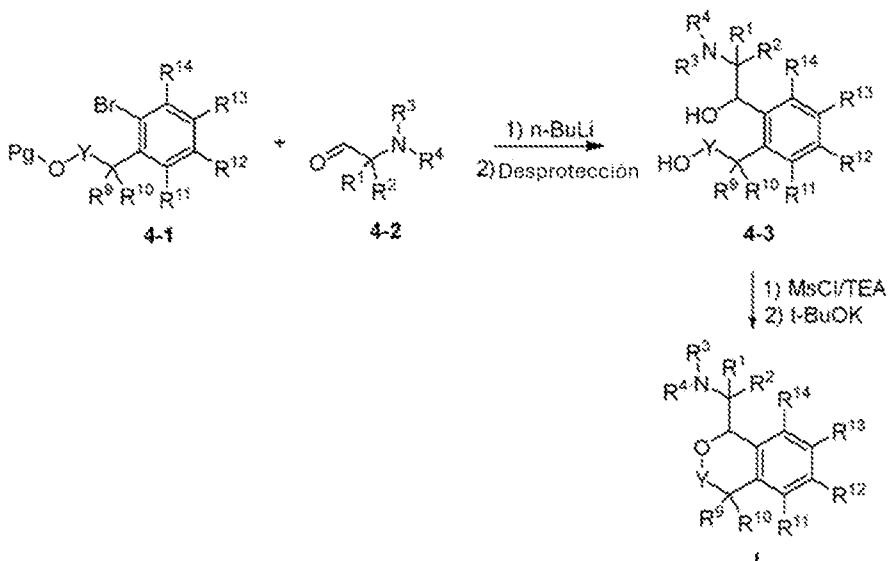
65

Esquema 3



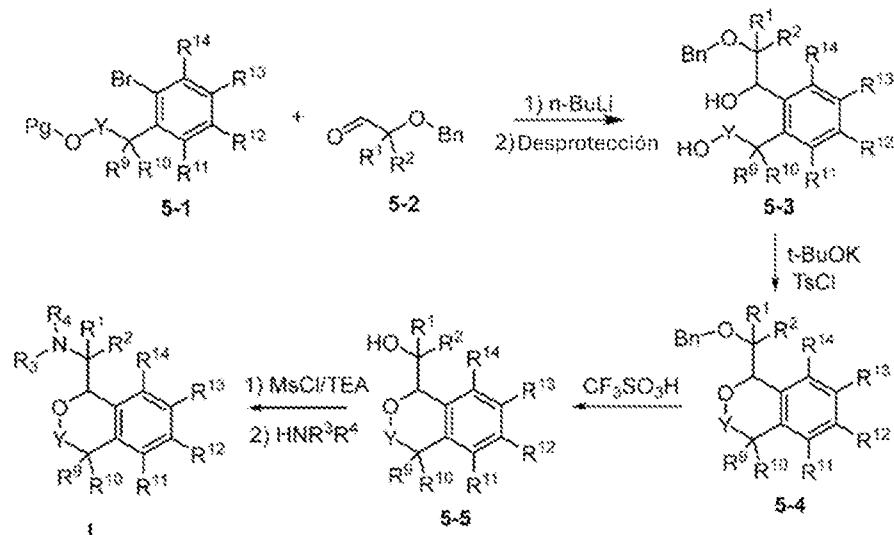
[0129] En otra forma de realización, un benceno sustituido con hidroxi-1-cloro-alquilo adecuado (**3-1**) se hace reaccionar con una 2,2-dialcoxi-etanamina adecuada o una 2,2-dialcoxi-etanamina protegida en N (**3-2**) en presencia de un ácido o un ácido de Lewis tal como ácido trifluorometanosulfónico o trifluorometanosulfonato de trimetilsililo para producir el producto ciclado (**3-3**, o **I** donde $R^9 = Cl$) (Esquema 3). El tratamiento de **3-3** con nitrato de plata seguido de polvo de cinc en ácido acético proporciona el compuesto hidroxílico **3-4**, o **I** donde $R^9 = OH$, que se convierte en el compuesto **I** ($R^9 = F$) con un reactivo fluorante tal como BAST. Los estereoisómeros de **I** se separan utilizando HPLC/HPLC quirial para proporcionar enantiómeros individuales de fórmula (**I**).

Esquema 4



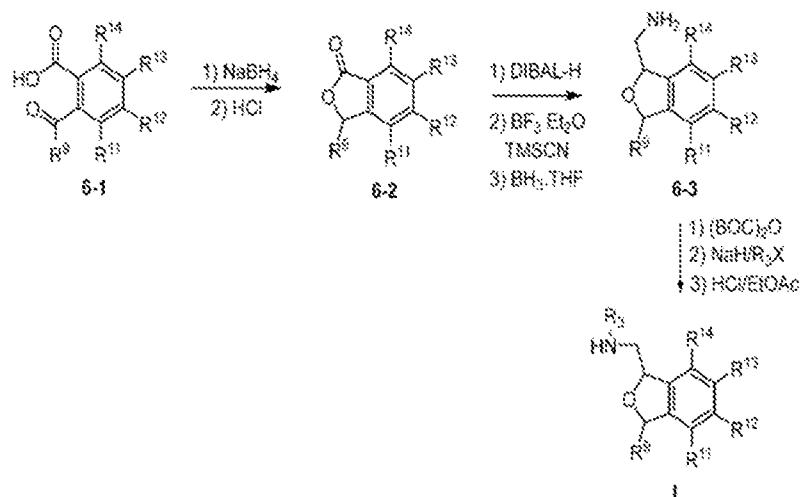
[0130] En otra forma de realización, un bromobenceno sustituido con hidroxialquilo protegido con O adecuado (**4-1**) se trata con un reactivo de litio tal como *n*-BuLi, seguido de la reacción con un aminoacetaldehído o un aminoacetaldehído protegido con *N* (**4-2**) y luego la eliminación del grupo protector de O para dar el compuesto **4-3** (Esquema 4). El tratamiento de **4-3** con cloruro de metanosulfonilo y TEA, seguido de la reacción con *t*-BuOK proporciona el compuesto **I**, que se separa utilizando HPLC quirial para proporcionar enantiómeros individuales de fórmula (**I**)

Esquema 5



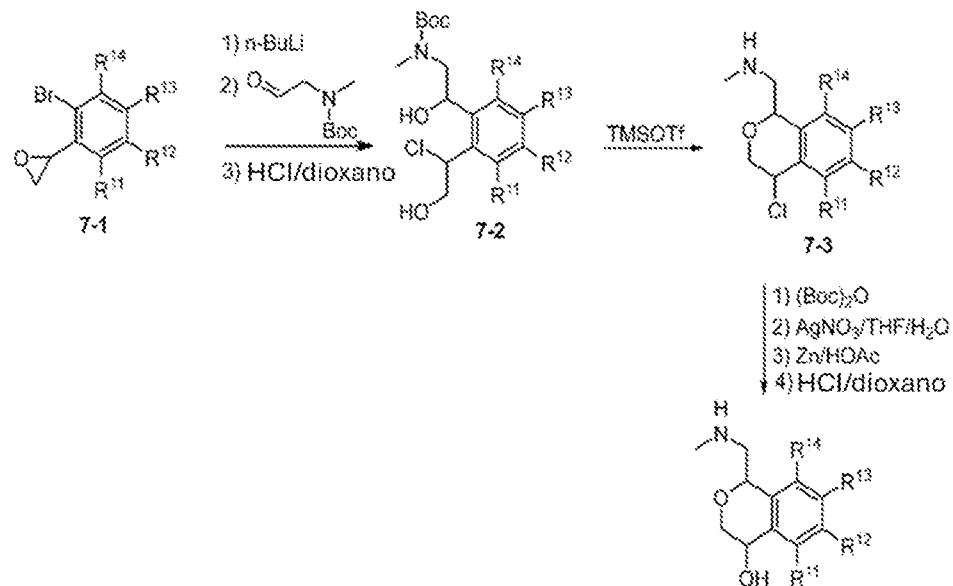
25 [0131] En otra forma de realización, un bromobenceno sustituido con hidroxialquilo protegido con O adecuado (5-1) se
 trata con un reactivo de litio tal como *n*-BuLi, seguido de la reacción con un hidroxiacetaldehído protegido con O adecuado
 (5-2) y luego la eliminación selectiva del grupo protector de O (Pg) para dar el compuesto 5-3 (Esquema 5). Tratamiento
 de 5-3 con cloruro de 4-toluenosulfonilo de alquilo y el *t*-BuOK proporcionan el compuesto ciclado 5-4, que se hace
 30 reaccionar con ácido trifluorometanosulfónico para eliminar el grupo protector bencilo y obtener el compuesto 5-5. El
 compuesto I se produce tratando 5-5 con MsCl/TEA, seguido de una reacción con una amina adecuada. El I se separa
 utilizando HPLC quiral para proporcionar enantiómeros individuales de fórmula (I).

Esquema 6



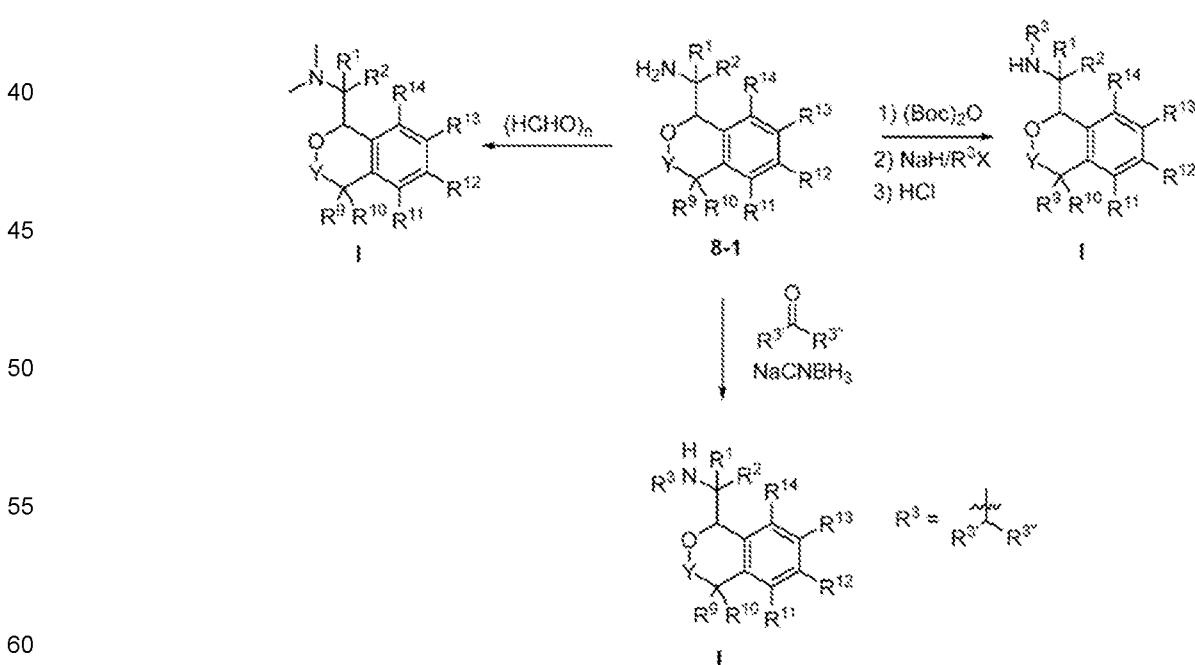
[0132] En otra forma de realización, un ácido benzoico sustituido con 2-acilo adecuado (**6-1**) se hace reaccionar con borohidruro de sodio, seguido de cierre de anillo en presencia de un ácido para dar isobenzofuran-1(3H)-ona (**6-2**). La isobenzofuran-1(3H)-ilmetanamina (**6-3**) se preparó utilizando metodologías estándar a través del intermedio isobenzofuran-1(3H)-carbonitrilo. La reacción de **6-3** con dicarbonato de di-*terc*-butilo, seguida de alquilación y desprotección, dio el compuesto **I**. Los estereoisómeros de **I** se separan utilizando HPLC/HPLC quiral para proporcionar enantiómeros individuales (**I**).

Esquema 7



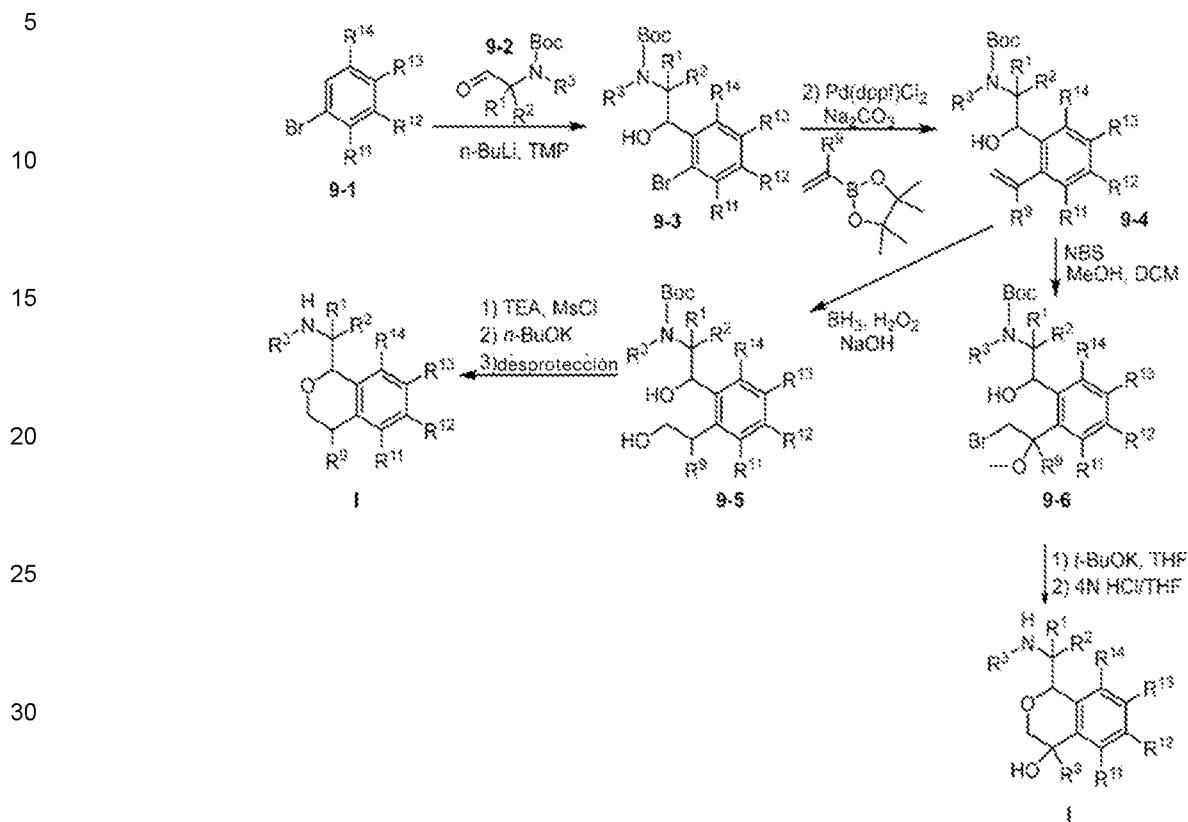
[0133] En otra forma de realización, un 2-(2-bromofenil)oxirano adecuado (**7-1**) se hace reaccionar con *n*-BuLi y metil(2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo, seguido de tratamiento con HCl para formar el intermedio **7-2**. El tratamiento de **7-2** con trifluorometanosulfonato de TMS produce 1-(4-cloroisocroman-1-il)-*N*-metilmelanamina (**7-3**, o **I** donde R⁹ = Cl). El tratamiento de **7-3** protegido con Boc con nitrato de plata seguido de polvo de cinc en ácido acético convierte el cloruro en el hidróxido correspondiente. La eliminación del grupo protector Boc proporciona el compuesto **I**. Los estereoisómeros de **I** se separan utilizando HPLC/HPLC quiral para proporcionar enantiómeros individuales (**I**).

Esquema 8



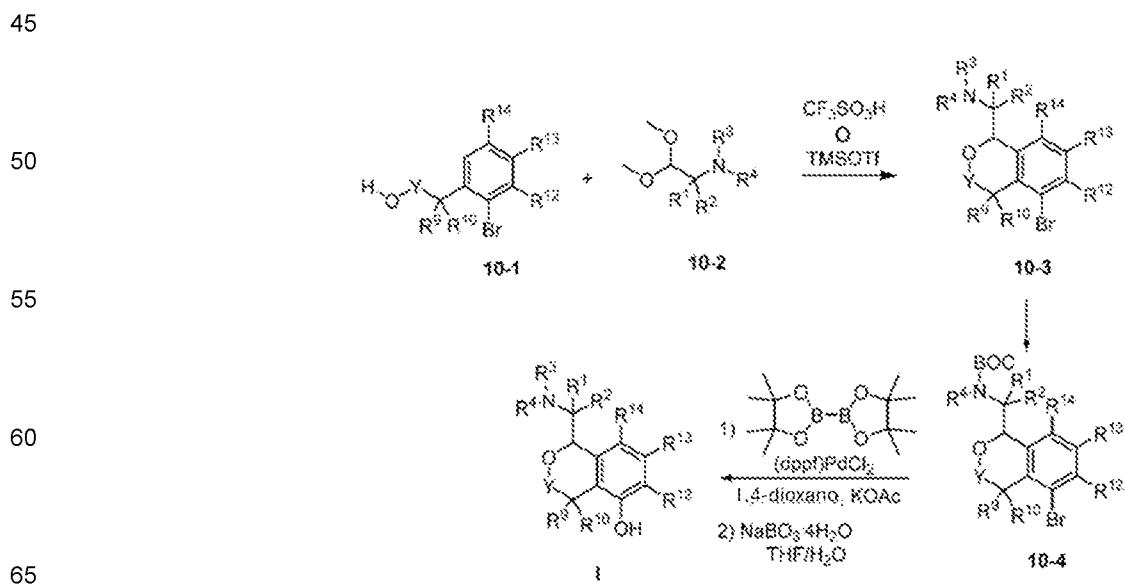
[0134] En otra forma de realización, un compuesto I (8-1) no sustituido en N adecuado se puede alquilar para dar compuestos de fórmula I mediante alquilación directa con un haluro de alquilo a través de su intermedio protegido con Boc o mediante aminación reductora utilizando una cetona o un aldehído. Los estereoisómeros de I se separan utilizando HPLC/HPLC quiral para proporcionar enantiómeros individuales (I).

Esquema 9



[0135] En otra forma de realización, un bromuro de arilo adecuado (9-1) se hace reaccionar con *n*-BuLi y un aminoacetaldehído protegido por *N* adecuado 9-2 para formar el intermedio 9-3. El acoplamiento de 9-3 con un vinil-1,3,2-dioxaborolano adecuado tal como 3,3,4,4-tetrametil-1-vinilborolano proporciona 9-4. La hidroboración-oxidación de 9-4 produce 9-5. La mesilación, ciclización y luego desprotección con BOC proporciona el compuesto I. Alternativamente, la bromación de 9-4 produce 9-6, que se cicla y se desprotege para producir I. Los estereoisómeros de I se separan utilizando HPLC/HPLC quiral para proporcionar enantiómeros individuales (I).

Esquema 10



[0136] En otra forma de realización, un benceno 1-hidroxialquil 2-bromo-sustituido adecuado (**10-1**) se hace reaccionar con una 2,2-dialcoxi-etanamina adecuada o una 2,2-dialcoxi-etanamina protegida en *N* (**10-2**) en presencia de un ácido o un ácido de Lewis tal como ácido trifluorometanosulfónico o trifluorometanosulfonato de trimetilsililo para producir el producto ciclado (**10-3**) (Esquema 10). La protección de **10-3** seguida de borilación catalizada por Pd y luego tratamiento con perborato de sodio proporciona el compuesto **I**, que puede separarse utilizando HPLC quiral para proporcionar enantiómeros individuales de fórmula (**I**). En algunos casos, **2-3** primero se *N*-protege con un grupo BOC seguido de hidrodeshalogenación y desprotección para proporcionar el compuesto **I**, que puede separarse utilizando HPLC quiral para proporcionar enantiómeros individuales de fórmula (**I**).

5

10 Ejemplos 1-114

[0137] Los compuestos representativos de la invención se prepararon en los siguientes Ejemplos utilizando los esquemas generales anteriores y los procedimientos siguientes.

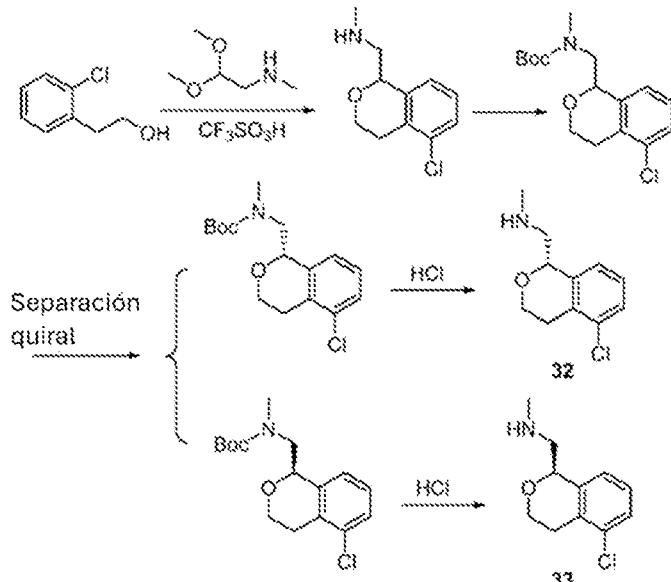
15

Procedimiento general A:

1.1 Preparación de (*S*)-1-(5-cloroisocroman-1-*il*)-*N*-metilmelanamina (**32**) y (*R*)-1-(5-cloroisocroman-1-*il*)-*N*-metilmelanamina (**33**)

20 [0138]

25



30

35

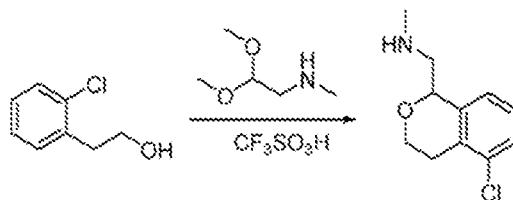
40

45

(a). 1-(5-cloroisocroman-1-*il*)-*N*-metilmelanamina

50 [0139]

55



60

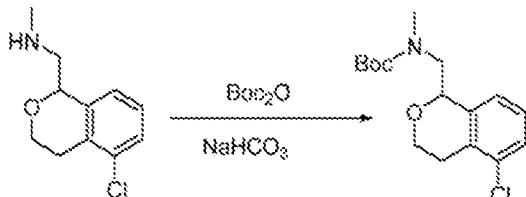
[0140] A una solución de 2-(2-clorofenil)etanol (3 g, 19,1 mmol) en diclorometano (15 mL) se añadió 2,2-dimetoxi-*N*-metiletanamina (4,55 g, 25,4 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (8,4 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió ácido trifluorometanosulfónico (8,4 mL) nuevamente a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h adicionales. La mezcla se neutralizó con hidróxido de sodio 2N (ac.) a pH=8, se extrajo

con diclorometano (3×150 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y luego se concentró para dar el producto crudo que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

(b) *(5-cloroisocroman-1-il)metil(metil)carbamato de terc-butilo*

5

[0141]



10

15

20

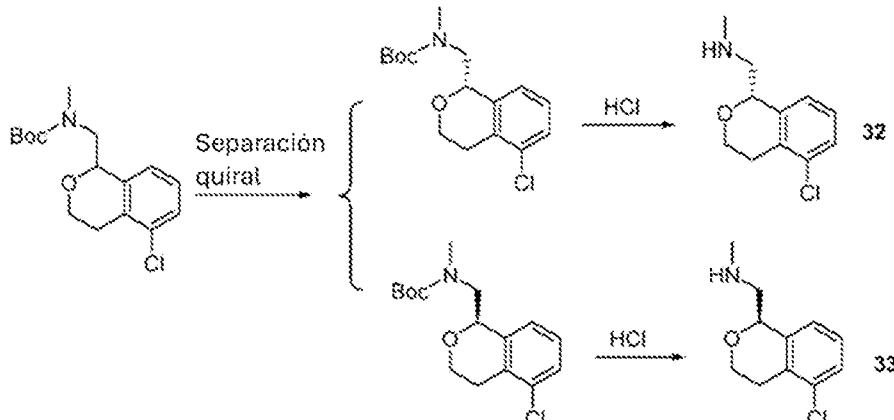
25

[0142] A una solución de 1-(5-cloroisocroman-1-il)-N-metilmetanamina (9,31 g, 44 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (19,2 g, 88,0 mmol) y bicarbonato de sodio (11,0 g, 132 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez completada, la mezcla se extrajo con diclorometano (80 mL x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el producto crudo que se purificó por 25 chromatografía en columna (petróleo: acetato de etilo = 10:1) para dar ((5-cloroisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de terc-butilo (13 g) como un aceite amarillo.

(c). *(S)-1-(5-cloroisocroman-1-il)-N-metilmetanamina (32) y (R)-1-(5-cloroisocroman-1-il)-N-metilmetanamina (33)*

25

[0143]



30

35

40

45

[0144] El ((5-cloroisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de terc-butilo (1 g) se separó por HPLC quirial: Cl 20 x 250 mm, Suma (Dacel), fase móvil: $\text{CO}_2/\text{IPA}\{0,2\% \text{ de amoníaco (7 M metanal)}\} = 85/15$, caudal: 80 g/min, contrapresión: 100 bar, tiempo de ciclo: 4,7 min para dar (S)-((5-cloroisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de terc-butilo (350 mg) y (R)-((5-cloroisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de terc-butilo (350 mg) como un aceite incoloro.

50

55

[0145] A una solución de (S)-((5-cloroisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de terc-butilo (320 mg, 1,02 mmol) en acetato de etilo (1 mL) se añadió HCl/MeOH (733 mg, 20,4 mmol) a 0°C . La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada, la mezcla se concentró para dar la sal de HCl de **32** (0,22 g) en forma de un sólido blanco. ESI: $m/z = 212 [\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,39 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,11-5,09 (m, 1H), 4,31-4,27 (m, 1H), 3,91-3,86 (m, 1H), 3,64 (dd, $J = 12,5, 3,0$ Hz, 1H), 3,36 - 3,34 (m, 1H), 2,98 - 2,85 (m, 2H), 2,79 (s, 3H).

60

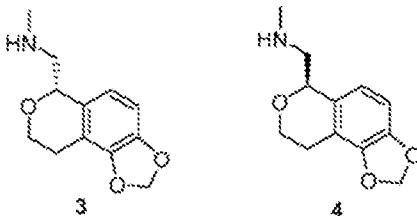
65

[0146] A una solución de (R)-((5-cloroisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de terc-butilo (320 mg, 1,02 mmol) en acetato de etilo (10 mL) se añadió HCl/MeOH (733 mg, 20,4 mmol) a 0°C . La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada, la mezcla se concentró para dar la sal de HCl de **33** (0,22 g) en forma de un sólido blanco. ESI: $m/z = 212 [\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD) δ 7,39 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,29 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,11-5,09 (m, 1H), 4,31-4,27 (m, 1H), 3,91-3,86 (m, 1H), 3,64 (dd, $J = 12,9, 3,0$ Hz, 1H), 3,36 - 3,34 (m, 1H), 2,96 - 2,85 (m, 2H), 2,79 (s, 3H).

65

1.2 *Preparación de (S)-1-(8,9-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-j]isocromen-6-il)-N-metilmetanamina (3) y (R)-1-(8,9-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isocromen-6-il)-N-metilmetanamina (4) (ejemplos de referencia)*

[0147]



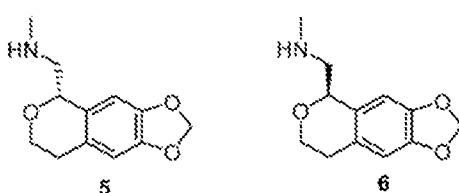
[0148] (S)-1-(8,9-dihidro-6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isocromen-6-il)-*N*-metilmetanamina (**3**) y (R)-1-(8,9-dihidro-6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isocromen-6-il)-*N*-metil-metanamina (**4**) se preparó utilizando el Procedimiento general A y el Esquema 1 comenzando con 2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-4-il)etan-1-ol y 2,2-dimetoxi-*N*-metiletanamina.

[0149] (S)-1-(8,9-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isocromen-6-il)-N-metilmetanamina (**3**): MS (ESI): m/z 222,1 (M+1)+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6, sal HCl) δ 8,87 (sa, 1 H), 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 3,2 Hz, 2 H), 5,00 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,05-4,10 (m, 1 H), 3,72-3,78 (m, 1 H), 3,48-3,45 (m, 1 H), 3,21-3,15 (m, 1 H), 2,61-2,71 (m, 2 H), 2,57 (s, 3 H).

[0150] (R)-1-(8,9-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isocromen-6-il)-N-metil-metanamina (4): MS (ESI): m/z 222,1 (M+1)+. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d6, sal HCl) δ 8,66 (s, 1 H), 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,02 (d, J = 3,2 Hz, 2 H), 5,01 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 3,72-3,78 (m, 1 H), 4,05-4,10 (m, 1 H), 3,48-3,45 (m, 1H), 3,21-3,15 (m, 1H), 2,61-2,75 (m, 2 H), 2,57 (s, 3 H).

1.3 Preparación de (S)-1-(7,8-dihidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isocromen-5-il)-N-metilmetanamina (5) y (R)-1-(7,8-dihidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isocromen-5-il)-N-metilmetanamina (6) (ejemplos de referencia)

01511

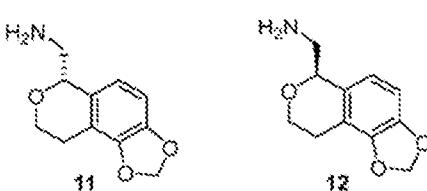


[0152] (S)-1-(7,8-dihidro-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]isocromen-5-il)-*N*-metilmelanamina (**5**) y (R)-1-(7,8-dihidro-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]isocromen-5-il)-*N*-metilmelanamina (**6**) se preparó utilizando el Procedimiento general A y el Esquema 1 comenzando con 2-(benzof[*d*]1,3dioxol-5-il)etanol y 2,2-dimetoxy-*N*-metiletanamina.

45 **[0153]** (S)-1-(7,8-dihidro-5H-[1,3]dioxolo[4,5-g]isocromen-5-il)-N-metilmetanamina (**5**): MS ESI: $m/z=222$ [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, sal HCl) δ 6,70 (s, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,93 (d, $J = 1,2$ Hz, 2H), 4,97 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 4,18-4,13 (m, 1H), 3,81 ~ 3,75 (m, 1H), 3,54 ~ 3,50 (dd, $J_1 = 12,9$, $J_2 = 2,8$ Hz, 1H), 3,28~3,25 (m, 1H), 2,91 ~ 2,87 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,8 ~ 2,62 (m, 1H).

[0154] (*R*)-1-(7,8-dihidro-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]isocromen-5-*il*)-*N*-metilmetanamina (**6**): MS (ESI): m/z =222[M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,58 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,90 ~ 5,89 (m, 2H), 4,79 ~ 4,77 (d, *J* = 6,4Hz, 1H), 4,11 ~ 4,07 (m, 1H), 3,76~3,70(m, 1H), 2,96 ~ 2,81 (m, 3H), 2,61-2,57 (m, 1H), 2,48 (s, 3H).

[1,3]di



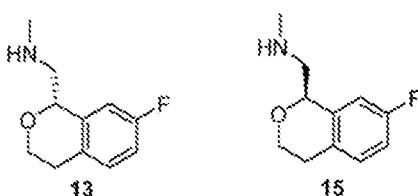
[0156] (S)-(8,9-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isocromen-6-il)metanamina **11** y (R)-(8,9-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isocromen-6-il)metanamina **12** se preparó utilizando el Procedimiento general A y el Esquema 1 comenzando con 2-(benzo[*d*][1,3]dioxol-4-il)etanol y 2,2-dimetoxietanamina en presencia de trifluorometanosulfonato de trimetilsililo en lugar de ácido trifluorometanosulfónico.

[0157] (S)-(8,9-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-f]isocromen-6-il)metanamina (**11**): MS (ESI): m/z=208[M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, sal de HCl) δ 6,76 ~ 6,74 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,69 ~ 6,67 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,979 (s, 2H), 4,95 ~ 4,93 (dd, *J*₁ = 8,6, *J*₂ = 2,2 Hz, 1H), 4,23 ~ 4,18 (m, 1H), 3,83 ~ 3,76 (m, 1H), 3,49 ~ 3,45 (dd, *J*₁ = 13,1, *J*₂ = 3,1 Hz, 1H), 3,20 ~ 3,15 (m, 1H), 2,84 ~ 2,80 (m, 1H), 2,73 ~ 2,68 (dt, *J*₁ = 16,6, *J*₂ = 3,5 Hz, 1H).

[0158] (*R*)-(8,9-dihidro-6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*f*]isocromen-6-*il*)metanamina (**12**): MS (ESI): m/z =208[M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, sal de HCl) δ 6,76 ~ 6,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,70 ~ 6,68 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,977 (s, 2H), 4,96 ~ 4,93 (dd, J ₁ = 8,6, J ₂ = 2,2 Hz, 1H), 4,23 ~ 4,18 (m, 1H), 3,83 ~ 3,76 (m, 1H), 3,50 ~ 3,46 (dd, J ₁ = 13,1, J ₂ = 3,1 Hz, 1H), 3,20 ~ 3,15 (m, 1H), 2,84 ~ 2,80 (m, 1H), 2,73 ~ 2,68 (dt, J ₁ = 16,6, J ₂ = 3,5 Hz, 1H).

1.5 Preparación de (S)-1-(7-fluoroisocroman-1-il)-N-metilmelanamina (13) y (R)-1-(7-fluoroisocroman-1-il)-N-metilmelanamina (15)

〔0159〕



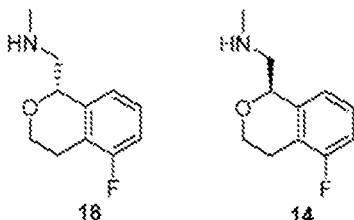
[0160] La (S)-1-(7-fluoroisocroman-1-il)-N-metilmetanamina (**13**) y la (R)-1-(7-fluoroisocroman-1-il)-N-metilmetanamina (**15**) se prepararon utilizando el Procedimiento general A y el Esquema 1 comenzando con 2-(4-fluorofenil)etanol y 2,2-dimetoxy-N-metiletanamina.

[0161] (S)-1-(7-fluoroisocroman-1-il)-N-metilmetanamina (**13**): MS (ESI) m/z=196[M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, sal HCl) δ 7,25 ~ 7,23 (m, 1H), 7,03~6,98(m, 2H), 5,09 ~ 5,07(m, 1H), 4,245 ~ 4,21 (m, 1H), 3,86 ~ 3,82 (m, 1H), 3,63 ~ 3,60 (dd, *J*₁ = 12,9, *J*₂ = 3,2 Hz, 1H), 3,35 ~ 3,32 (m, 1H), 3,03 ~ 2,95 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,74-2,72 (m, 1H).

[0162] (R)-1-(7-fluoroisocroman-1-il)-N-metilmelanamina (**15**): MS (ESI): m/z=196[M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, sal HCl) δ 7,26 ~ 7,23 (m, 1H), 7,04~7,01(m, 2H), 5,09 ~ 5,07(m, 1H), 4,245 ~ 4,21 (m, 1H), 3,87 ~ 3,82 (m, 1H), 3,63 ~ 3,60 (dd, *J*₁ = 12.9, *J*₂ = 3.2 Hz, 1H), 3,356 ~ 3,34 (m, 1H), 3,03 ~ 2,95 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,74 ~ 2,72 (m 1H).

1. 6 Preparación de (S)-1-(5-fluoroisocroman-1-il)-N-metilmetanamina (18) y (R)-1-(5-fluoroisocroman-1-il)-N-metilmetanamina (14)

01631



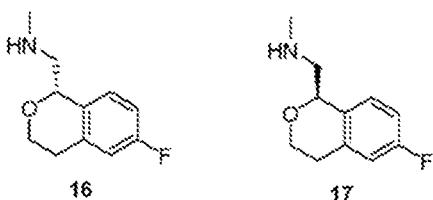
[0164] La (S)-1-(5-fluoroisocroman-1-il)-N-metilmelanamina (**18**) y la (R)-1-(5-fluoroisocroman-1-il)-N-metilmelanamina (**14**) se prepararon utilizando el Procedimiento general A y el Esquema 1 comenzando con 2-(2-fluorofenil)etanol y 2,2-dimetoxi-N-metiletanamina.

[0165] (S)-1-(S-fluoroisocroman-1-il)-N-metil-metanamina (**18**): MS (ESI): m/z 196[M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, sal HCl) δ 7,31-7,26 (m, 1H), 7,07 - 7,01 (m, 2H), 5,11-5,09 (m, 1H), 4,28-4,23 (m, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,66-3,62 (m, 1H), 3,37 - 3,30 (m, 1H), 2,89 - 2,83 (m, 2H), 2,77 (s, 3H).

[0166] (*R*)-1-(5-fluoroisocroman-1-il)-*N*-metilmetanamina (**14**): MS (ESI): $m/z = 196[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, CD_3OD , sal HCl) δ 7,31-7,26 (m, 1H), 7,06-7,02 (m, 2H), 5,10 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,28-4,23 (m, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,63 (dd, $J = 12,9, 3,2$ Hz, 1H), 3,37-3,33 (m, 1H), 2,96-2,79 (m, 2H), 2,77 (s, 3H).

5 1. 7 Preparación de (S)-1-(6-fluoroisocroman-1-il)-N-metilmelanamina (16) y (R)-1-(6-fluoroisocroman-1-il)-N-metilmelanamina (17)

[0167]



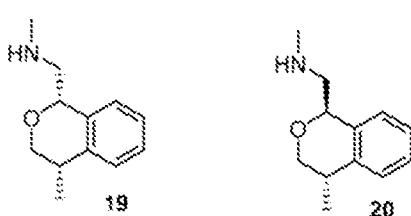
[0168] La (S)-1-(6-fluoroisocroman-1-il)-N-metilmetanamina (**16**) y la (R)-1-(6-fluoroisocroman-1-il)-N-metilmetanamina (**17**) se prepararon utilizando el Procedimiento general A y el Esquema 1 comenzando con 2-(3-fluorofenil)etanol y 2,2-dimetoxi-N-metiletanamina.

[0169] (S)-1-(6-fluoroisocroman-1-il)-N-metilmelanamina (**16**): MS (ESI): m/z=196[M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, sal HCl) δ 7,25-7,21(m, 1H), 7,03~6,97(m, 2H), 5,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,23 ~ 4,18(m, 1H), 3,87 ~ 3,81(m, 1H), 3,61~3,57(m, 1H), 3,31~3,27(m, 1H), 3,06~2,98(m, 1H), 2,81~2,76(m, 4H).

[0170] *(R)*-1-(6-fluoroisocroman-1-ii)-*N*-metilmetanamina (**17**): MS (ESI): m/z=196[M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, sal HCl) δ 7,27-7,21(m, 1H), 7,02~6,97(m, 2H), 5,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,23 ~ 4,18(m, 1H), 3,87-3,81(m, 1H), 3,62~3,58(m, 1H), 3,31~3,27(m, 1H), 3,06~2,98(m, 1H), 2,81~2,75(m, 4H).

1.8 Preparación de *N*-metil-1-((1*S*,4*S*)-4-metilisocroman-1-il)metanamina (19) y *N*-metil-1-((1*R*,4*S*)-4-metilisocroman-1-il)metanamina (20) (ejemplos de referencia)

[0171]



[0172] *N*-metil-1-((1*S*,4*S*)-4-metilisocroman-1-il)metanamina (**19**) y *N*-metil-1-((1*R*,4*S*)-4-metilisocroman-1-il)metanamina (**20**) se prepararon utilizando el Procedimiento general A y el Esquema 1 comenzando con (*S*)-2-fenilpropan-1-ol y 2,2-dimetoxy-*N*-metiletanamina.

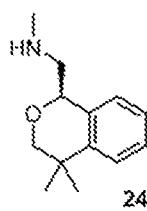
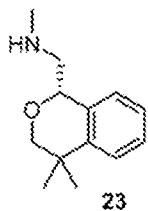
[0173] *N*-metil-1-((1*S*,4*S*)-4-metilisocroman-1-il)metanamina (**19**): MS (ESI) m/z: 192 (M+H)+. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD, sal HCl) δ 7,30 - 7,25 (m, 3H), 7,18 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,05 (dd, J = 9,4, 3,1 Hz, 1H), 3,99-3,92 (m, 2H), 3,68-3,65 (m, 1H), 3,31 - 3,27 (m, 1H), 2,92 - 2,86 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 1,39 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

[0174] *N*-metil-1-((1*R*,4*S*)-4-metilisocroman-1-il)metanamina (**20**): MS (ESI) m/z: 192[M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD, sal HCl) δ 7,38 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,33-7,25 (m, 2H), 7,18 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,12 (dd, J = 9,5, 2,9 Hz, 1H), 4,16 (dd, J = 11,3, 4,8 Hz, 1H), 3,60 - 3,51 (m, 2H), 3,35-3,32 (m, 1H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,29 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

1.9 Preparación de (S)-1-(4,4-dimetilisocroman-1-il)-N-metilmetanamina (23) y (R)-1-(4,4-dimetilisocroman-1-il)-N-metilmetanamina (24) (ejemplos de referencia)

[0175]

5



10

[0176] (S)-1-(4,4-dimethylisocroman-1-yl)-N-methylmethanamine (**23**) y la (R)-1-(4,4-dimethylisocroman-1-yl)-N-methylmethanamine (**24**) se prepararon utilizando el Procedimiento general A y el Esquema 1 comenzando con 2-metil-2-fenilpropan-1-ol y (2,2-dimetoxietil)(metil)carbamato de *terc*-butilo.

15

[0177] (S)-1-(4,4-dimethylisocroman-1-yl)-N-methylmethanamine (**23**): MS (ESI) m/z: 206[M+H]⁺, RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, sal HCl): δ 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,34 - 7,12 (m, 3H), 5,11 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,68 - 3,55 (m, 2H), 3,31 - 3,27 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).

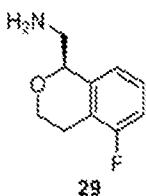
20

[0178] (R)-1-(4,4-dimethylisocroman-1-yl)-N-methylmethanamine (**24**): MS (ESI) m/z: 206[M+H]⁺, RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, sal HCl): δ 7,46 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,34 - 7,12 (m, 3H), 5,11 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 3,81 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,68 - 3,55 (m, 2H), 3,31 - 3,27 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,26 (s, 3H).

1.10 Preparación de (R)-(5-fluoroisocroman-1-yl)metanamina (**29**)

25 [0179]

30



35

[0180] La (R)-(5-fluoroisocroman-1-yl)metanamina (**29**) se preparó utilizando el Procedimiento general A y el Esquema 1 comenzando con 2-(2-fluorofenil)etanol y 2,2-dimetoxietanamina.

40

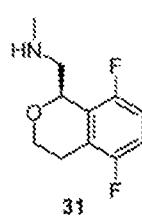
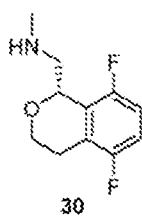
[0181] (R)-(5-fluoroisocroman-1-yl)metanamina (**29**): MS (ESI) m/z: 182[M+H]⁺, RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD, sal HCl) δ 7,32 ~ 7,27 (m, 1H), 7,06~7,03(m, 2H), 5,04 ~ 5,02(m, 1H), 4,28 ~ 4,24 (m, 1H), 3,87 ~ 3,82 (m, 1H), 3,57 ~ 3,54 (dd, J = 13,1, J₂ =3,2 Hz, 1H), 3,26 ~ 3,21 (m, 1H), 2,90 ~ 2,87 (m, 1H), 2,83 ~ 2,80 (m, 1H).

45

1.11 Preparación de (S)-1-(8-difluoroisocroman-1-yl)-N-methylmethanamina (**30**) y (R)-1-(8-difluoroisocroman-1-yl)-N-methylmethanamina (**31**)

[0182]

50



55

60

[0183] La (S)-1-(8-difluoroisocroman-1-yl)-N-methylmethanamina (**30**) y la (R)-1-(8-difluoroisocroman-1-yl)-N-methylmethanamina (**31**) se prepararon utilizando el Procedimiento general A y el Esquema 1 comenzando con 2-(2,5-difluorofenil)etanol y 2,2-dimetoxi-N-metiletanamina.

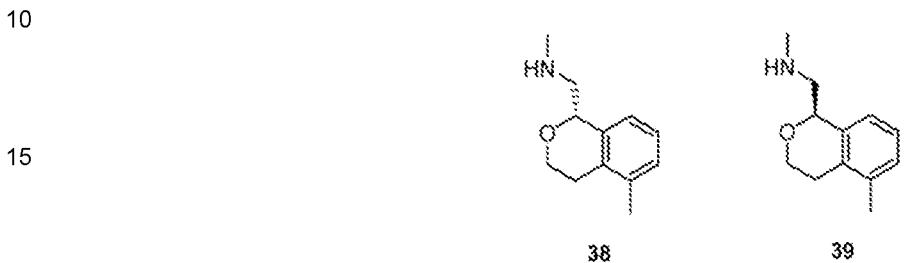
65

[0184] (S)-1-(8-difluoroisocroman-1-yl)-N-methylmethanamina (**30**): MS (ESI) m/z: 214[M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD, sal HCl) δ 7,15-7,05 (m, 2H), 5,27-5,25 (m, 1H), 4,22 - 4,17 (m, 1H), 3,92-3,87 (m, 1H), 3,59-3,56 (m, 1H), 3,50 - 3,42 (m, 1H), 2,85 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,80 (s, 3H).

[0185] *(R)-1-(5,8-difluoroisocroman-1-il)-N-metilmetanamina (31):* MS (ESI) m/z: 214[M+H]⁺, RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD, sal HCl), δ 7,15-7,05 (m, 2H), 5,26-5,25 (m, 1H), 4,22 - 4,17 (m, 1H), 3,92-3,87 (m, 1H), 3,59-3,56 (m, 1H), 3,47 - 3,43 (m, 1H), 2,87-2,84 (m, 2H), 2,80 (s, 3H).

5 **1.12 Preparación de (S)-N-metil-1-(5-metilisocroman-1-il)metanamina (38) y (R)-N-metil-1-(5-metilisocroman-1-il)metanamina (39)**

[0186]



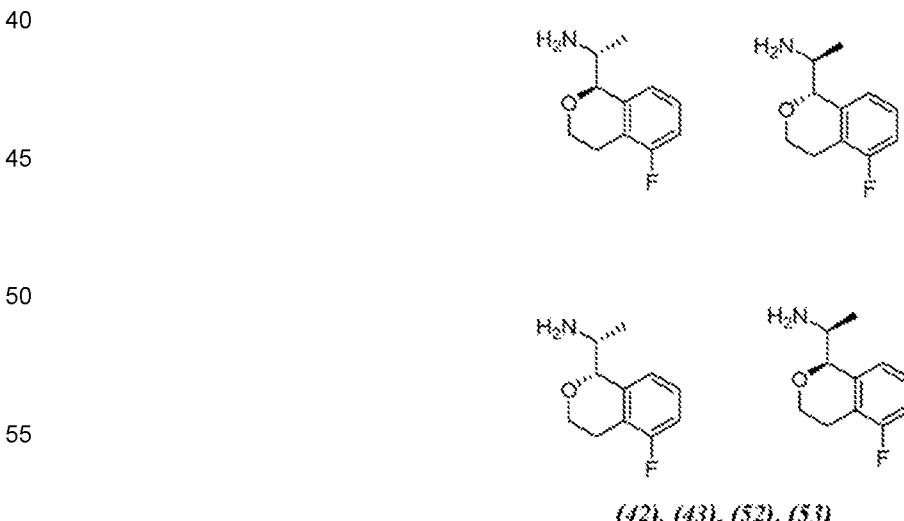
[0187] La (S)-N-metil-1-(5-metilisocroman-1-il)metanamina (38) y la (R)-N-metil-1-(5-metilisocroman-1-il)metanamina (39) se prepararon utilizando el Procedimiento general A y el Esquema 1 comenzando con 2-(o-tolil)etan-1-ol y 2,2-dimetoxi-N-metiletanamina.

25 [0188] (S)-N-metil-1-(5-metilisocroman-1-il)metanamina (38): MS (ESI) m/z: 192[M+H]⁺, RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, sal HCl) δ 7,18 - 7,12 (m, 2H), 7,04 - 7,02 (m, 1H), 5,09-5,06 (m, 1H), 4,28-4,23 (m, 1H), 3,89-3,83 (m, 1H), 3,61-3,57 (m, 1H), 3,31 - 3,26 (m, 1H), 2,85 - 2,81 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,72-2,67 (m, 1H), 2,27 (s, 3H).

30 [0189] (R)-N-metil-1-(5-metilisocroman-1-il)metanamina (39): MS (ESI) m/z: 192[M+H]⁺, RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, sal HCl) δ 7,18 - 7,12 (m, 2H), 7,05 - 7,03 (m, 1H), 5,09-5,07 (m, 1H), 4,28-4,23 (m, 1H), 3,89-3,83 (m, 1H), 3,61-3,57 (m, 1H), 3,31 - 3,26 (m, 1H), 2,88 - 2,81 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,72-2,66 (m, 1H), 2,27 (s, 3H).

35 **1.13 Preparación de los compuestos (42), (43), (52) y (53): ((R)-1-((R)-5-fluoroisocroman-1-il)etan-1-amina, ((S)-1-((S)-5-fluoroisocroman-1-il)etan-1-amina, (R)-1-((S)-5-fluoroisocroman-1-il)etan-1-amina y (S)-1-((R)-5-fluoroisocroman-1-il)etan-1-amina, orden desconocido**

[0190]



60 [0191] ((R)-1-((R)-5-fluoroisocroman-1-il)etan-1-amina, ((S)-1-((S)-5-fluoroisocroman-1-il)etan-1-amina, (R)-1-((S)-5-fluoroisocroman-1-il)etan-1-amina y (S)-1-((R)-5-fluoroisocroman-1-il)etan-1-amina se prepararon utilizando el Procedimiento general A y el Esquema 1 comenzando con 2-(2-fluorofenil)etan-1-ol y (1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo. Se sintetizaron y caracterizaron los cuatro estereoisómeros.

[0192] (42): MS (ESI) m/z: 196 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD, sal HCl) δ 7,36-7,32 (m, 1H), 7,16 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,09-7,06 (m, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,36-4,33 (m, 1H), 3,98-3,94 (m, 1H), 3,80-3,75 (m, 1H), 2,94-2,80 (m, 2H), 1,55-1,54 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

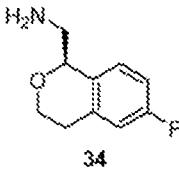
5 [0193] (43): MS (ESI) m/z: 196 (M+H)⁺, RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD, sal HCl) δ 7,36-7,32 (m, 1H), 7,15-7,14 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,09-7,06 (m, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,36-4,33 (m, 1H), 3,98-3,94 (m, 1H), 3,80-3,75 (m, 1H), 2,94-2,80 (m, 2H), 1,55-1,54 (d, J = 7 Hz, 3H).

10 [0194] (53): MS (ESI) m/z: 196 (M+1)⁺, RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, sal HCl) δ 7,33-7,28 (m, 1H), 7,07-7,02 (m, 2H), 5,07 (s, 1H), 4,38-4,33 (m, 1H), 4,01-3,96 (m, 1H), 3,79-3,72 (m, 1H), 2,88-2,79 (m, 2H), 1,05-1,04 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

[0195] (52): MS (ESI) m/z: 196 (M+1)⁺, RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, sal HCl) δ 7,33-7,28 (m, 1H), 7,07 - 7,02 (m, 2H), 5,07 (s, 1H), 4,37-4,33 (m, 1H), 4,00-3,96 (m, 1H), 3,79-3,72 (m, 1H), 2,87-2,79 (m, 2H), 1,05 - 0,98 (m, 3H).

15 **1.14 (R)-(6-fluoroisocroman-1-il)metanamina (34)**

[0196]



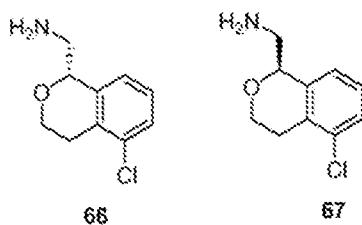
25

[0197] La (R)-(6-fluoroisocroman-1-il)metanamina (34) se preparó utilizando el Procedimiento general A y el Esquema 1 comenzando con 2-(3-fluorofenil)etanol.

30 [0198] (R)-(6-fluoroisocroman-1-il)metanamina (34): (ESI)m/z=182[M+H]⁺, RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD, sal HCl): 7,25 ~ 7,23 (m, 1H), 7,03 ~ 7,00 (m, 2H), 5,01 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,23 ~ 4,19 (m, 1H), 3,87 ~ 3,82 (m, 1H), 3,51 ~ 3,55 (m, 1H), 3,23 ~ 3,19 (m, 1H), 3,07 ~ 3,00 (m, 1H), 2,81 ~ 2,76 (m, 1H).

35 **1.15 Preparación de (S)-(5-cloroisocroman-1-il)metanamina (66) y (R)-(5-cloroisocroman-1-il)metanamina (67)**

[0199]



[0200] (S)-(5-cloroisocroman-1-il)metanamina (66) y (R)-(5-cloroisocroman-1-il)metanamina (67) se prepararon utilizando el Procedimiento general A y el Esquema 1 comenzando con 2-(2-clorofenil)etan-1-ol y 2,2-dimetoxietanamina.

50

[0201] (S)-(5-cloroisocroman-1-il)metanamina (66): MS (ESI) m/z: 198[M+H]⁺, RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, sal HCl) δ 7,39 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,04-5,02 (m, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,26 - 3,21 (m, 1H), 2,99 - 2,84(m, 2H).

55

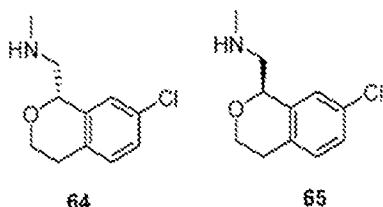
[0202] (R)-(5-cloroisocroman-1-il)metanamina (67): MS (ESI) m/z: 198[M+H]⁺, RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, sal HCl) δ 7,39 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 8 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,03-5,01 (m, 1H), 4,30-4,25 (m, 1H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,26 - 3,21 (m, 1H), 2,97 - 2,84(m, 2H).

60

1.16 Preparación de (S)-1-(7-cloroisocroman-1-il)-N-metilmetanamina (64) y (R)-1-(7-cloroisocroman-1-il)-N-metilmetanamina (65)

[0203]

65



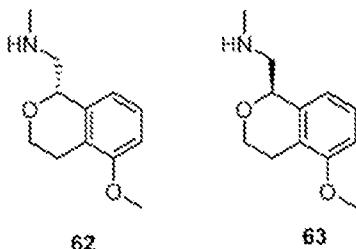
- 10 **[0204]** (*S*)-1-(7-cloroisocroman-1-*il*)-*N*-metilmelanamina (**64**) y (*R*)-1-(7-cloroisocroman-1-*il*)-*N*-metilmelanamina (**65**) se prepararon utilizando el Procedimiento general A y el Esquema 1 comenzando con 2-(4-clorofenil)etan-1-ol y 2,2-dimetoxi-*N*-metiletanamina.

[0205] (S)-1-(7-cloroisocroman-1-ii)-N-metilmetanamina (64): MS (ESI) m/z: 212[M+H]⁺, RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, sal HCl) δ 7,30-7,22 (m, 3H), 5,08-5,06 (m, 1H), 4,26-4,21 (m, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,64-3,60 (m, 1H), 3,37 - 3,32 (m, 1H), 3,04 - 2,96 (m, 1H), 2,80-2,72 (m, 4H).

[0206] *(R)-1-(7-cloroisocroman-1-yl)-N-metilmetanamina (65):* MS (ESI) m/z: 212[M+H]⁺, RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, sal HCl) δ 7,30-7,22 (m, 3H), 5,08-5,06 (m, 1H), 4,26-4,20 (m, 1H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,64-3,60 (m, 1H), 3,37 - 3,32 (m, 1H), 3,04 - 2,96 (m, 1H), 2,80-2,74 (m, 4H).

1.17 Preparación de (S)-1-(5-metoxiisocroman-1-il)-N-metilmetanamina (62) y (R)-1-(5-metoxiisocroman-1-il)-N-metilmetanamina (63) (ejemplos de referencia)

- 25 [0207]



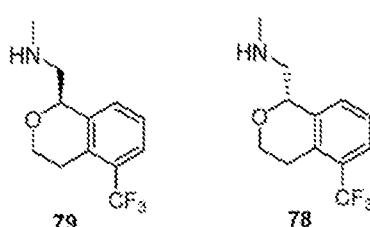
- [0208] (S)-1-(5-metoxiisocroman-1-il)-N-metilmetanamina (**62**) y (R)-1-(5-metoxiisocroman-1-il)-N-metilmetanamina (**63**) se prepararon utilizando el Procedimiento general A y el Esquema 1 comenzando con 2-(2-metoxifenil)etan-1-ol y 2,2-dimetoxi-N-metiletanamina.

[0209] (S)-1-(5-metoxiisocroman-1-il)-N-metilmetanamina (**62**): MS (ESI) m/z: 208[M+H]⁺, RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD, sal HCl) δ 7,25 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,07-5,04 (m, 1H), 4,26-4,21 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,84-3,79 (m, 1H), 3,62-3,58 (m, 1H), 3,32 - 3,29 (m, 1H), 2,79-2,77 (m, 5H).

[0210] *R*)-1-(5-methoxyisocroman-1-*i*l)-*N*-methylmetanamina (**63**): MS (ESI) m/z: 208[M+H]⁺, RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, sal HCl) δ 7,25 (t, J = 8 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,06-5,04 (m, 1H), 4,26-4,21 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,84-3,79 (m, 1H), 3,62-3,58 (m, 1H), 3,32 - 3,28 (m, 1H), 2,79-2,77 (m, 5H).

50 1.18 Preparación de (R)-N-metil-1-(5-(trifluorometil)isocroman-1-il)-metanamina (79) y (S)-N-metil-1-(5-(trifluorometil)isocroman-1-il)-metanamina (78) (ejemplos de referencia)

[0211]



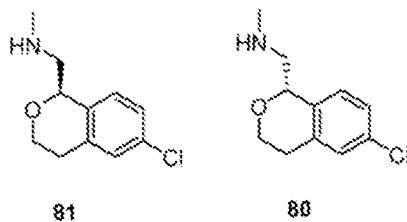
- [0212] (R)-N-metil-1-(5-(trifluorometil)isocroman-1-il)-metanamina (**79**) y (S)-N-metil-1-(5-(trifluorometil)isocroman-1-il)-metanamina (**78**) se prepararon utilizando el Procedimiento general A y el Esquema 1 comenzando con 2-(2-(trifluorometil)fenil)etanol y 2,2-dimetoxi-N-metiletanamina.

[0213] (*R*)-*N*-metil-1-(5-(trifluorometil)isocroman-1-il-metanamina (**79**): MS(ESI) m/z = 246[M+H]⁺. RMN 1 H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 7,67 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,46 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,22- 5,20 (m, 1 H), 4,28- 4,23 (m, 1 H), 3,91-3,85 (m, 1 H), 3,68-3,64 (m, 1 H), 3,40-3,35 (m, 1 H), 3,16-3,08 (m, 1 H), 3,01-2,97 (m, 1 H), 2,80 (s, 3 H).

[0214] (S)-N-metil-1-(5-(trifluorometil)isocroman-1-il)-metanamina (**78**): MS(ESI) $m/z = 246[\text{M}+\text{H}]^+$. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,67 (d, $J = 7,2$ Hz, 1 H), 7,53 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,46 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 5,22- 5,20 (m, 1 H), 4,28- 4,23 (m, 1 H), 3,91-3,85 (m, 1 H), 3,68-3,64 (m, 1 H), 3,40-3,35 (m, 1 H), 3,16-3,08 (m, 1 H), 3,01-2,97 (m, 1 H), 2,80 (s, 3 H).

10 **1.19 Preparación de (R)-1-(6-cloroisocroman-1-il)-N-metilmetanamina (81) y (S)-1-(6-cloroisocroman-1-il)-N-metilmetanamina (80)**

[0215]



25 [0216] (R)-1-(6-cloroisocroman-1-il)-N-metilmelanamina (**81**) y (S)-1-(6-cloroisocroman-1-il)-N-metilmelanamina (**80**) se prepararon utilizando el Procedimiento general A y el Esquema 1 comenzando con 2-(3-clorofenil)etanol y 2,2-dimetoxi-N-metiletanamina.

[0217] (*R*)-1-(6-cloroisocroman-1-il)-N-metilmetanamina (**81**): MS (ESI): $m/z = 212$ $[M+H]^+$.

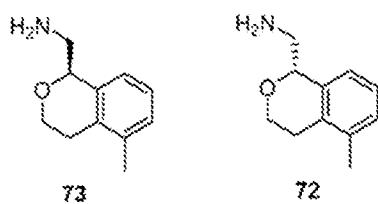
[0218] RMN ^1H (400 MHz, D₂O-d2): δ 7,21-7,18 (m, 2 H), 7,07-7,05 (m, 1 H), 5,07-5,04 (m, 1 H), 4,07-4,02 (m, 1 H), 3,79-3,73 (m, 1 H), 3,45-3,35 (m, 2 H), 2,89-2,81 (m, 1 H), 2,72-2,70 (m, 1 H), 2,65 (s, 3 H).

[0219] (S)-1-(6-cloroisocroman-1-il)-N-metilmelanamina (**80**): MS (ESI): $m/z = 212$ $[M+H]^+$.

[0220] RMN ^1H (400 MHz, D₂O-d₂): δ 7,20-7,18 (m, 2 H), 7,07-7,05 (m, 1 H), 5,06-5,04 (m, 1 H), 4,07-4,02 (m, 1 H), 3,79-3,73 (m, 1 H), 3,45-3,35 (m, 2 H), 2,89-2,81 (m, 1 H), 2,72-2,70 (m, 1 H), 2,65 (s, 3 H).

1.20 Preparación de (*R*)-(5-metilisocroman-1-il)metanamina (73) y (*S*)-(5-metilisocroman-1-il)metanamina (72)

10221



[0222] (R)-(5-metilisocroman-1-il)metanamina (**73**) y (S)-(5-metilisocroman-1-il)metanamina (**72**) se prepararon utilizando el Procedimiento general A y el Esquema 1 comenzando con 2-(o-tolil)etanol y 2,2-dimetoxi-etanamina.

[0223] (R)-(5-metilisocroman-1-il)metanamina (**73**): (ESI)m/z: 178[M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 7,19-7,13 (m, 2 H), 7,04-7,02 (m, 1 H), 4,28-4,23 (m, 1 H), 3,90-3,84 (m, 1 H), 3,54-3,50 (dd, *J* = 3,2, 13,2 Hz, 1 H), 3,22-3,16 (dd, *J* = 9,2, 13,2 Hz, 1 H), 2,90-2,82 (m, 1 H), 2,73-2,67 (m, 1 H).

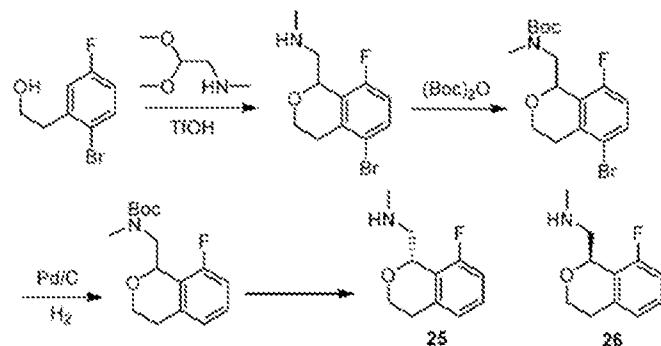
60 **[0224]** (S)-(5-metilisocroman-1-il)metanamina (**72**): (ESI) m/z: 178[M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOD-*d*₄) δ 7,19-7,13 (m, 2 H), 7,04-7,02 (m, 1 H), 4,28-4,23 (m, 1 H), 3,90-3,84 (m, 1 H), 3,54-3,50 (dd, *J* = 3,2, 13,2 Hz, 1 H), 3,22-3,16 (dd, *J* = 9,2, 13,2 Hz, 1 H), 2,90-2,82 (m, 1 H), 2,73-2,67 (m, 1 H).

2. Procedimiento general B

2.1 Preparación de (S)-1-(8-fluoroisocroman-1-il)-N-metilmelanamina (25) y (R)-1-(8-fluoroisocroman-1-il)-N-metilmelanamina (26)

[0225]

5

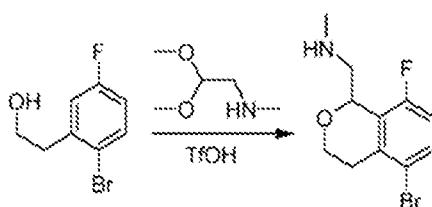


20

(a). 1-(5-bromo-8-fluoroisocroman-1-il)-N-metilmelanamina

[0226]

25



30

35

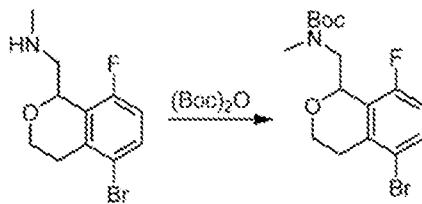
[0227] A una solución de 2-(2-bromo-4-fluorofenil)etanol (8 g, 36,5 mmol) en DCM (10 mL) se añadió 2,2-dimetoxi-N-metiletanamina (6,51 g, 54,7 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (32,7 g, 218 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada, se añadió agua para extinguir la reacción y se añadió hidróxido de sodio (1 N, acuoso) hasta pH 10-11. La solución resultante se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

(b) (5-bromo-8-fluoroisocroman-1-il)metil (metil)carbamato de *terc*-butilo

40

[0228]

45



50

55

[0229] A una solución de 1-(5-bromo-8-fluoroisocroman-1-il)-N-metilmelanamina (8 g, 29,1 mmol) en agua (150 mL) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (9,50 g, 43,6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Al finalizar, la mezcla se extrajo con DCM (100 mL x 2). Las capas orgánicas se secaron y se concentraron para dar el crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluido de PE a PE: EA = 20:1) para dar el compuesto deseado (9,26 g) como un aceite incoloro.

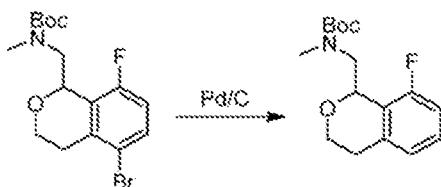
(c) (8-fluoroisocroman-1-il)metil (metil)carbamato de *terc*-butilo

60

[0230]

65

5

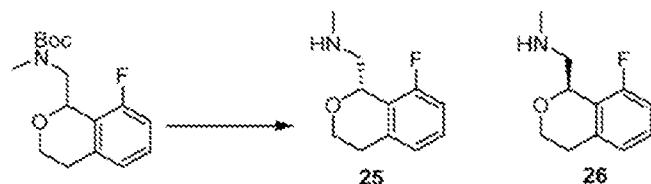


10 [0231] A una solución de ((5-bromo-8-fluoroisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (9,26 g, 24,7 mmol) en metanol (100 mL) se añadió Pd/C (2,59 g, 24,7 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h en una atmósfera de H₂. Al finalizar, la mezcla se filtró y se concentró. El crudo se disolvió en EA (100 mL), se lavó con agua (100 mL x 2), se secó y se concentró para dar el producto crudo (6,7 g), que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

15 (d). (S)-1-(8-fluoroisocroman-1-il)-N-metilmetanamina (**25**) y (R)-1-(8-fluoroisocroman-1-il)-N-metilmetanamina (**26**)

20 [0232]

20



25

30 [0233] A una solución de ((8-fluoroisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (6,7 g, 22,6 mmol) en AE (20 mL) se le añadió HCl/AE (3 M, 30 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Al finalizar, se eliminó el disolvente y el residuo se disolvió en DCM (50 mL). La solución se neutralizó con hidróxido de sodio (15 %, ac.), se lavó con agua (50 mL) y salmuera (50 mL), se secó y se concentró para obtener la mezcla racémica del producto deseado (3,6 g) en forma de un aceite. La mezcla se separó por HPLC quiral {Columna: AY-H (250 x 4,6 mm ± 5 um) y Fase Móvil: *n*-Hexano (0,1 % DEA): etanol (0,1 % DEA) = 90:10} para dar (R)-1-(8-fluoroisocroman-1-il)-N-metilmetanamina (1,25 g, **26**) como un aceite y (S)-1-(8-fluoroisocroman-1-il)-N-metilmetanamina (1,01 g, **25**) como un aceite.

35 [0234] A una solución de (S)-1-(8-fluoroisocroman-1-il)-N-metilmetanamina (1,01 g, **25**) en acetato de etilo (20 mL) se añadió HCl en acetato de etilo (3 M, 2 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se eliminó el disolvente. El residuo se lavó con acetato de etilo (30 mL), se filtró y se secó para dar la sal de HCl de (S)-1-(8-fluoroisocroman-1-il)-N-metilmetanamina (**25**).

40 [0235] A una solución de (R)-1-(8-fluoroisocroman-1-il)-N-metilmetanamina (1,25 g, **26**) en acetato de etilo (20 mL) se añadió HCl en acetato de etilo (3 M, 2 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y se eliminó el disolvente. El residuo se lavó con acetato de etilo (30 mL), se filtró y se secó para dar la sal de HCl de (R)-1-(8-fluoroisocroman-1-il)-N-metilmetanamina (**26**).

45 [0236] (S)-1-(8-fluoroisocroman-1-il)-N-metilmetanamina (1,01 g, **25**): MS (ESI): m/z=196 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, sal HCl) δ 7,34 ~ 7,28 (m, 1H), 7,08 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04 ~ 6,99 (m, 1H), 5,26 ~ 5,24 (m, 1H), 4,19 - 4,14 (m, 1H), 3,89 ~ 3,83 (m, 1H), 3,59-3,54 (m, 1H), 3,43 ~ 3,37(m, 1H), 2,96 ~ 2,93 (m, 1H), 2,89 ~ 2,84 (m, 1H), 2,77 (s, 3H).

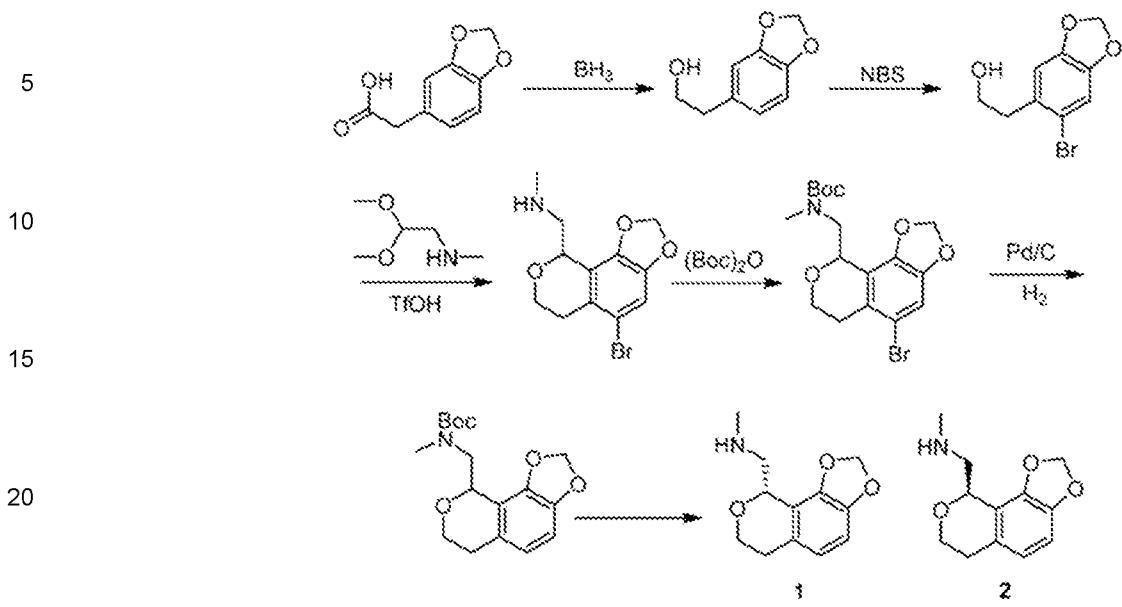
50 [0237] (R)-1-(8-fluoroisocroman-1-il)-N-metilmetanamina (1,25 g, **26**): MS (ESI): m/z=196 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, sal HCl) δ 7,34 ~ 7,29 (m, 1H), 7,08 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04 ~ 6,99 (m, 1H), 5,26-5,24 (m, 1H), 4,19 - 4,14 (m, 1H), 3,89 ~ 3,83 (m, 1H), 3,59 ~ 3,54 (m, 1H), 3,43 ~ 3,37(m, 1H), 2,96 ~ 2,93 (m, 1H), 2,89 ~ 2,84 (m, 1H), 2,78 (s, 3H).

55 **2.2 Preparación de (S)-1-(6,9-dihidro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)-N-metilmetanamina (1) y (R)-1-(6,9-dihidro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)-N-metilmetanamina (2) (ejemplos de referencia)**

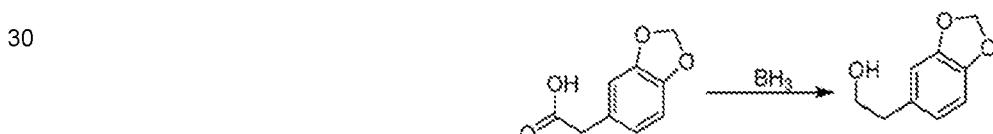
53 [0238]

60

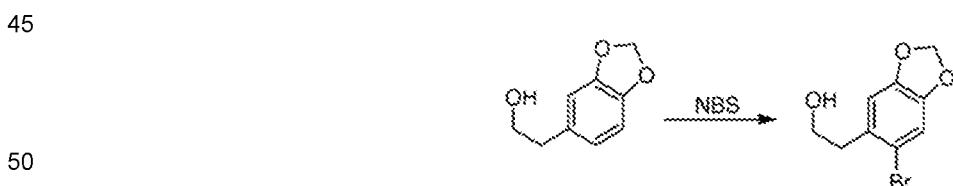
65



[0239]



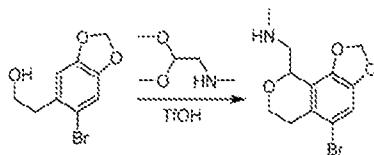
[0241]



(c) 1-(5-bromo-6,9-dihidro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)-N-metilmetanamina

60 [0243]

5

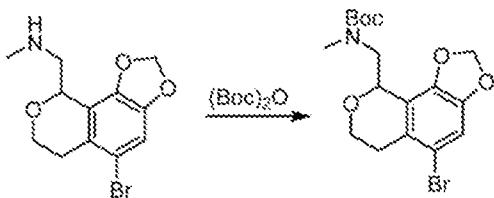


[0244] A una solución de 2-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etan-1-ol (8,76 g, 35,75 mmol) en DCM (50 mL), se le añadieron 2,2-dimetoxi-N-metiletanamina (5,10 g, 42,8 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (26,7 g, 178 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó (~16 h). Una vez completada, se añadió agua helada para extinguir la reacción y se añadió hidróxido de sodio (1 N, ac.) hasta pH 9~10. La solución resultante se extrajo con DCM, se secó y se concentró. El material crudo (pureza ~ 95 %) se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. MS(ESI): m/z 300,302 [M, M+2]⁺

15 (d). ((5-bromo-6,9-dihidro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

[0245]

20

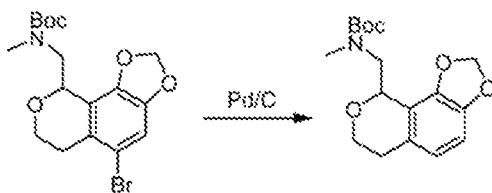


[0246] A una solución de 1-(5-bromo-6,9-dihidro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)-N-metilmelanamina (9,2 g, 30,6 mmol) en DCM (100 mL) se le añadió Et₃N (3,09 g, 30,6 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (9,34 g, 42,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, la mezcla se lavó con agua, se secó y se concentró. El aceite resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (eluido de PE: EA=100:0 a 85:15) para dar el compuesto deseado (12,0 g, 29,9 mmol, Rendimiento: 98 %) como un aceite incoloro. MS(ESI): m/z 300,302 [M-100, M-100+2]⁺.

35 (e). ((6,9-dihidro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

[0247]

40



45

[0248] A una solución de ((5-bromo-6,9-dihidro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (12,0 g, 29,9 mmol) en metanol (100 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h en una atmósfera de H₂. Al finalizar, la mezcla se filtró y se concentró. El crudo se disolvió en EA, se lavó con agua, se secó y se concentró para dar el producto crudo, que se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. MS(ESI): m/z 266,222[M-56+1, M-100+1]⁺

(f). (S)-1-(6,9-dihidro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)-N-metilmelanamina (1) y (R)-1-(6,9-dihidro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)-N-metilmelanamina (2)

55

[0249]

60



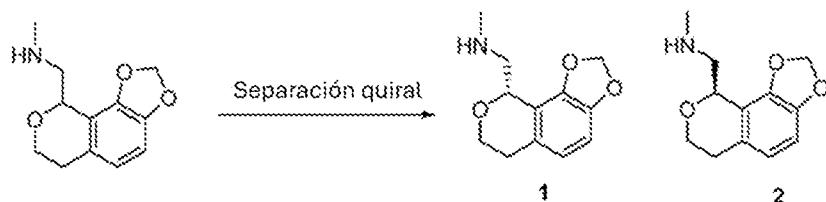
65

[0250] A una solución de ((6,9-dihidro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (14 g, 43,5 mmol) en EtOAc (50 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Al finalizar, la mezcla se filtró y el

residuo se disolvió en agua, se neutralizó con NH₄OH (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x 2), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró hasta secar para obtener la mezcla racémica del producto deseado (7,31 g, 76 %) como un sólido blanco.

5

10

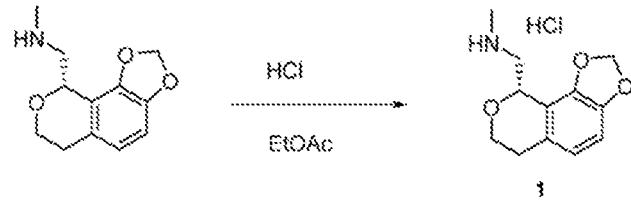


15 [0251] La mezcla racémica (7,31 g) se separó por HPLC quirala {Columna: Chiralpak IC (250 ± 4,6 mm, 5 um) y fase móvil: *n*-hexano (0,1 % DEA): etanol (0,1 % DEA) = 80:20}.

20 [0252] (S)-1-(6,9-dihidro-7*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*h*]isocromen-9-*il*)-*N*-metilmetanamina (**1**) (3,0 g, Rendimiento: 41 %) como un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,68-6,70 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,62 ~ 6,60 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 5,97 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,89 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,94-4,97 (dd, *J*₁ = 8,4, *J*₂ = 2,2 Hz, 1H), 4,06-4,11 (m, 1H), 3,72-3,78 (m, 1H), 3,15-3,19 (dd, *J*₁ = 12,6, *J*₂ = 2,8 Hz, 1H), 2,94 ~ 2,99 (m, 1H), 2,82 ~ 2,86 (m, 1H), 2,65 ~ 2,70 (m, 1H), 2,50 (s, 3H).

25 [0253] (R)-1-(6,9-dihidro-7*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*h*]isocromen-9-*il*)-*N*-metilmetanamina (**2**) (3,0 g, Rendimiento: 41 %) como un aceite. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,69 ~ 6,71 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,62 ~ 6,60 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,98 ~ 6,97 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 5,90 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 4,95 ~ 4,98 (dd, *J*₁ = 8,4, *J*₂ = 2,3 Hz, 1H), 4,07 ~ 4,12 (m, 1H), 3,73 ~ 3,79 (m, 1H), 3,16 ~ 3,19 (dd, *J*₁ = 12,6, *J*₂ = 2,8 Hz, 1H), 2,94 ~ 3,0 (m, 1H), 2,83 ~ 2,87 (m, 1H), 2,66 ~ 2,71 (m, 1H), 2,51 (s, 3H).

30

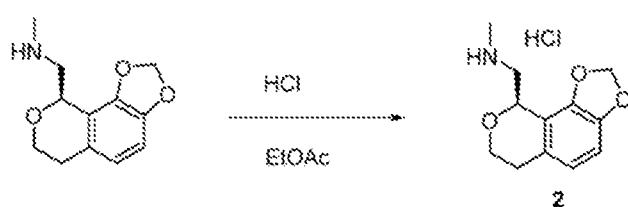


35

[0254] A una solución de (S)-1-(7,9-dihidro-6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*h*]isocromen-9-*il*)-*N*-metilmetanamina (**1**) (3,0 g) en EtOAc (50 mL) se añadió HCl/EA (4 M, 5,5 mL) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Una vez completada, se eliminó el disolvente y el residuo fue la sal clorhidrato del compuesto deseado (**1**, 3,26 g, Rendimiento: 93 %) como un sólido blanco. HPLC quirala: Columna Chiralpak IC (250 × 4,6 mm, 5 um; Fase móvil: *n*-Hexano (0,1 % DEA):EtOH (0,1 % DEA) = 80:20; Temp = 40 °C; Velocidad de flujo = 1,0 mL/min; Tiempo de ret = 7,17 min; Enantiopureza: 100 % ee. MS(ESI): *m/z* 222[M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 6,78 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,74 ~ 2,68 (m, 1H).

45

50

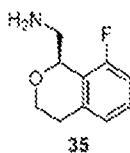


[0255] A una solución de (R)-1-(7,9-dihidro-6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*h*]isocromen-9-*il*)-*N*-metilmetanamina (**2**) (3,0 g) en EtOAc (50 mL) se añadió HCl/EA (4 M, 5,5 mL) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Una vez completada, se eliminó el disolvente y el residuo fue la sal clorhidrato del compuesto deseado (**2**, 3,26 g, Rendimiento: 93 %) como un sólido blanco. HPLC quirala: Columna Chiralpak IC (250 3 4,6 mm, 5 um; Fase móvil: *n*-Hexano (0,1 % DEA):EtOH (0,1 % DEA) = 80:20; Temp = 40 °C; Velocidad de flujo = 1,0 mL/min; Tiempo de ret = 6,18 min; Enantiopureza: 100 % ee. MS(ESI): *m/z* 222[M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD): δ 6,78 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,10 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,82 (m, 1H), 3,67 (m, 1H), 3,41 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,74 ~ 2,68 (m, 1H).

2.3 Preparación de (*R*)-(8-fluoroisocroman-1-*il*)metanamina (35)

[0256]

65

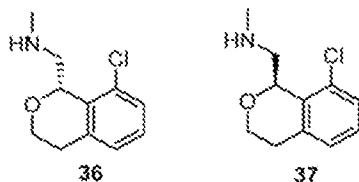


[0257] (R)-(8-fluoroisocroman-1-il)metanamina (**35**) se preparó utilizando el Procedimiento general B y el Esquema 2 comenzando con 2-(5-bromo-2-fluorofenil)etanol y 2,2-dimetoxietanamina.

10 [0258] (R)-(8-fluoroisocroman-1-il)metanamina (**35**): MS (ESI) m/z 182[M+H]⁺, RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD, sal HCl): 7,34 ~ 7,30 (m, 1 H), 7,09 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,04 ~ 7,00 (m, 1 H), 5,19-5,18 (m, 1 H), 4,18 ~ 4,14 (m, 1 H), 3,89 ~ 3,85 (m, 1 H), 3,51 (d, J = 13 Hz, 1 H), 3,33-3,27 (m, 1 H), 2,99-2,94 (m, 1 H), 2,89 ~ 2,84 (m, 1 H).

15 2.4 Preparación de (*S*)-1-(8-cloroisocroman-1-il)-N-metilmelanamina (**36**) y (*R*)-1-(8-cloroisocroman-1-il)-N-metilmelanamina (**37**)

[0259]



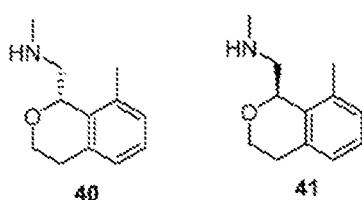
[0260] (*S*)-1-(8-chloroisocroman-1-il)-N-metilmelanamina (**36**) y (*R*)-1-(8-chloroisocroman-1-il)-N-metilmelanamina (**37**) se prepararon utilizando el Procedimiento general B y el Esquema 2 comenzando con 2-(2-bromo-5-clorofenil)etanol y 2,2-dimetoxy-N-metiletanamina.

30 [0261] (*S*)-1-(8-chloroisocroman-1-il)-N-metilmelanamina (**36**): MS (ESI): m/z=212[M+H]⁺. RMN ¹H(400 MHz, CD₃OD, sal HCl): 7,33 ~ 7,28 (m, 2 H), 7,23 (d, J = 6,4Hz, 1 H), 5,27 (dd, J = 2,4, 9,6 Hz, 1 H), 4,17-4,11 (m, 1 H), 3,91-3,86 (m, 1 H), 3,64 (dd, J = 3,2, 13,6 Hz, 1 H), 3,44 (dd, J = 10,0, 13,2 Hz, 1 H), 2,94 ~ 2,90 (m, 2 H), 2,80(s, 3 H).

35 [0262] (*R*)-1-(8-chloroisocroman-1-il)-N-metilmelanamina (**37**): MS (ESI): m/z=212[M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, sal de HCl): 7,34 ~ 7,28 (m, 2 H), 7,23 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 5,28 (dd, J = 2,8, 10,4Hz, 1 H), 4,17 ~ 4,11 (m, 1 H), 3,91 ~ 3,86 (m, 1 H), 3,64 (dd, J = 2,8, 13,2 Hz, 1 H), 3,44 (dd, J = 10,0, 12,8 Hz, 1 H), 2,94 ~ 2,90 (m, 2 H), 2,80(s, 3 H).

40 2.5 Preparación de (*S*)-N-metil-1-(8-metilisocroman-1-il)metanamina (**40**) y (*R*)-N-metil-1-(8-metilisocroman-1-il)metanamina (**41**)

[0263]



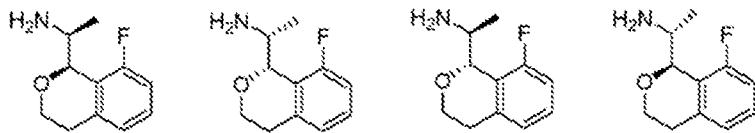
[0264] (*S*)-N-metil-1-(8-metilisocroman-1-il)metanamina (**40**) y (*R*)-N-metil-1-(8-metilisocroman-1-il)metanamina (**41**) se prepararon utilizando el Procedimiento general B y el Esquema 2 comenzando con 2-(2-bromo-5-metilfenil)etanol y 2,2-dimetoxy-N-metiletanamina.

55 [0265] (*S*)-N-metil-1-(8-metilisocroman-1-il)metanamina (**40**): MS (ESI): m/z=192[M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD, sal HCl): 7,19 ~ 7,16 (m, 1 H), 7,10 ~ 7,04 (m, 2 H), 5,26-5,24 (m, 1 H), 4,17 ~ 4,14 (m, 1 H), 3,84 ~ 3,80 (m, 1 H), 3,38 ~ 3,35 (m, 1 H), 3,33 ~ 3,27 (m, 1 H), 2,89 ~ 2,88 (m, 2 H), 2,80(s, 3 H), 2,33(s, 3 H).

60 [0266] (*R*)-N-metil-1-(8-metilisocroman-1-il)metanamina (**41**): MS (ESI): m/z=192[M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, sal HCl): 7,19 ~ 7,16 (m, 1 H), 7,10 ~ 7,04 (m, 2 H), 5,26-5,25 (m, 1 H), 4,17 ~ 4,14 (m, 1 H), 3,84 ~ 3,80 (m, 1 H), 3,38 ~ 3,35 (m, 1 H), 3,33 ~ 3,27 (m, 1 H), 2,89 ~ 2,88 (m, 2 H), 2,80(s, 3 H), 2,33(s, 3 H).

2.6 Preparación de los compuestos (48), (49), (50) y (51): (S)-1-((R)-8-fluoroisocroman-1-il)etan-1-amina, (R)-1-((S)-8-fluoroisocroman-1-il)etan-1-amina, (S)-1-((S)-8-fluoroisocroman-1-il)etan-1-amina y (R)-1-((R)-8-fluoroisocroman-1-il)etan-1-amina, orden desconocido

5 [0267]



15 [0268] ((S)-1-((R)-8-fluoroisocroman-1-il)etan-1-amina, (R)-1-((S)-8-fluoroisocroman-1-il)etan-1-amina, (S)-1-((S)-8-fluoroisocroman-1-il)etan-1-amina y (R)-1-((R)-8-fluoroisocroman-1-il)etan-1-amina se prepararon utilizando el Procedimiento general B y el Esquema 2 comenzando con 2-(2-bromo-5-fluorofenil)etanol y (1-oxopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo. Se sintetizaron y caracterizaron los cuatro estereoisómeros.

20 [0269] (48): EM (ESI): m/z=196 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, sal HCl) δ 7,35 ~ 7,29 (dd, J₁ = 13,7, J₂ = 7,9 Hz, 1H), 7,10 ~ 7,08 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04 ~ 6,99 (dd, J₁ = 10,9, J₂ = 8,5 Hz, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,31 ~ 4,27 (m, 1H), 4,09 ~ 4,00 (m, 1H), 3,74 ~ 3,68 (td, J₁ = 11,6, J₂ = 2,4 Hz, 1H), 3,11 ~ 2,98 (m, 1H), 2,75 ~ 2,71 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 1,06 ~ 1,05 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

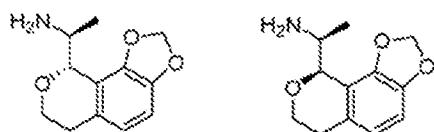
25 [0270] (49): EM (ESI): m/z=196 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, sal HCl) δ 7,35 ~ 7,29 (dd, J₁ = 13,7, J₂ = 7,9 Hz, 1H), 7,10 ~ 7,08 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04 ~ 6,99 (dd, J₁ = 10,9, J₂ = 8,5 Hz, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,31 ~ 4,27 (m, 1H), 4,09 ~ 4,00 (m, 1H), 3,74 ~ 3,68 (td, J₁ = 11,6, J₂ = 2,4 Hz, 1H), 3,11 ~ 2,98 (m, 1H), 2,75 ~ 2,71 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 1,06 ~ 1,05 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

30 [0271] (50): EM (ESI): m/z=196 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,35~7,31 (dd, J₁ = 13,8, J₂ = 7,8 Hz, 1H), 7,13 ~ 7,01 (m, 2H), 5,07 (s, 1H), 4,34 ~ 4,28 (dd, J₁ = 11,0, J₂ = 5,0 Hz, 1H), 3,95 ~ 3,93 (m, 1H), 3,74 ~ 3,67 (td, J₁ = 11,3, J₂ = 2,3 Hz, 1H), 3,13 ~ 3,05 (m, 1H), 2,75 ~ 2,71 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 1,51 ~ 1,50 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

35 [0272] (51): EM (ESI): m/z=196 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,35~7,31 (dd, J₁ = 13,8, J₂ = 7,8 Hz, 1H), 7,13 ~ 7,01 (m, 2H), 5,07 (s, 1H), 4,34 ~ 4,28 (dd, J₁ = 11,0, J₂ = 5,0 Hz, 1H), 3,95 ~ 3,93 (m, 1H), 3,74 ~ 3,67 (td, J₁ = 11,3, J₂ = 2,3 Hz, 1H), 3,13 ~ 3,05 (m, 1H), 2,75 ~ 2,71 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 1,51 ~ 1,50 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

40 2.7 Preparación de los compuestos (55) y (54): (S)-1-((S)-6,9-dihidro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)etan-1-amina y (S)-1-((R)-6,9-dihidro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)etan-1-amina (ejemplos de referencia), orden desconocida

[0273]



45 [0274] ((S)-1-((S)-6,9-dihidro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)etan-1-amina y (S)-1-((R)-6,9-dihidro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)etan-1-amina se prepararon utilizando el Procedimiento general B y el Esquema 2 comenzando con 2-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etanol y (1-oxopropan-2-il)carbamato de (S)-*terc*-butilo. Se sintetizaron y caracterizaron estos dos estereoisómeros.

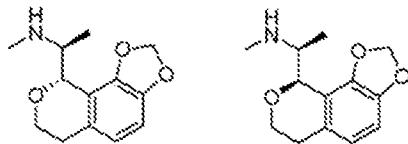
50 [0275] (55): EM (ESI): m/z = 222 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, sal HCl): δ 6,82 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,74 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,05-5,97 (m, 2 H), 4,91 (s, 1 H), 4,29-4,25 (m, 1 H), 4,17-4,13 (m, 1 H), 3,77-3,71 (m, 1 H), 3,06-2,98 (m, 1 H), 2,66 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 1,52 (d, J = 7,2 Hz, 3H).

55 [0276] (54): EM (ESI): m/z = 222 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, sal HCl): δ 6,80-6,71 (m, 2 H), 6,01-5,94 (m, 2 H), 5,09 (s, 1 H), 4,30-4,25 (m, 1 H), 4,16 (s, 1 H), 3,77-3,71 (m, 1 H), 3,00-2,92 (m, 1 H), 2,66 (d, J = 15,6 Hz, 1 H), 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 3 H).

60 2.8 Preparación de los compuestos (57) y (56): (S)-1-((S)-6,9-dihidro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)-N-metiletan-1-amina y (S)-1-((R)-6,9-dihidro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)-N-metiletan-1-amina (ejemplos de referencia), orden desconocido

[0277]

5



10 [0278] (S)-1-((S)-6,9-dihidro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)-N-metiletan-1-amina y (S)-1-((R)-6,9-dihidro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)-N-metiletan-1-amina se prepararon utilizando el Procedimiento general B y el Esquema 2 comenzando con 2-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etanol y *terc-butilo* (S)-metil(1-oxopropan-2-il)carbamato. Se sintetizaron y caracterizaron estos dos estereoisómeros.

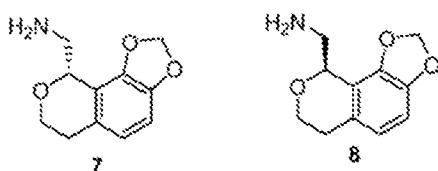
15 [0279] (57): EM (ESI): $m/z = 236$ [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, sal de HCl): δ 6,84 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,76 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,06-5,97 (m, 2 H), 4,96 (s, 1 H), 4,31-4,27 (m, 1 H), 4,10-4,05 (m, 1 H), 3,79-3,73 (m, 1 H), 3,07-2,99 (m, 1 H), 2,69 (d, $J = 16,0$ Hz, 1 H), 2,59 (s, 3 H), 1,55 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H).

20 [0280] (56): EM (ESI): $m/z = 236$ [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, sal de HCl): δ 6,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,74 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,01-5,95 (m, 2 H), 5,23 (s, 1 H), 4,29-4,25 (m, 1 H), 4,03-3,97 (m, 1 H), 3,79-3,73 (m, 1 H), 3,01-2,93 (m, 1 H), 2,81 (s, 3 H), 2,67 (d, $J = 16,4$ Hz, 1 H), 1,14 (d, $J = 6,8$ Hz, 3 H).

25 **2.9 Preparación de (S)-(6,9-dihidro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)metanamina (7) y (R)-(6,9-dihidro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)metanamina (8) (ejemplos de referencia)**

[0281]

30



35 [0282] (S)-(6,9-dihidro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)metanamina (7) y (R)-(6,9-dihidro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)metanamina (8) se preparó utilizando el Procedimiento general B y el Esquema 2 comenzando con 2-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etanol y 2,2-dimetoxietanamina.

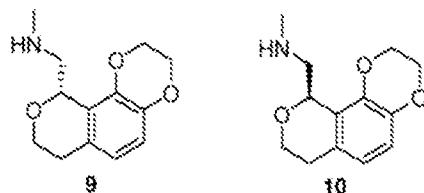
40 [0283] (S)-(6,9-dihidro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)metanamina (7): MS (ESI): $m/z = 208$ [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, sal HCl) δ 6,78 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,71 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 6,00 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 5,95 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 5,05 ~ 5,02 (m, 1 H), 4,19 ~ 4,14 (m, 1 H), 3,84 ~ 3,78 (m, 1 H), 3,61-3,56 (m, 1 H), 3,31 ~ 3,26 (m, 1 H), 2,95 ~ 2,87 (m, 1 H), 2,73 ~ 2,67 (m, 1 H).

45 [0284] (R)-(6,9-dihidro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)metanamina (8): MS (ESI): $m/z = 208$ [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, sal HCl) δ 6,78 (d, $J = 7,8$ Hz, 1 H), 6,71 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 6,00 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 5,95 (d, $J = 1,2$ Hz, 1 H), 5,05 ~ 5,02 (m, 1 H), 4,19 ~ 4,14 (m, 1 H), 3,84 ~ 3,78 (m, 1 H), 3,61-3,56 (m, 1 H), 3,31 ~ 3,26 (m, 1 H), 2,95 ~ 2,87 (m, 1 H), 2,73 ~ 2,67 (m, 1 H).

50 **2.10 Preparación de (S)-N-metil-1-(2,3,7,-tetrahidro-8H-[1,4]dioxina[2,3-h]isocromen-5-il)metanamina (9) y (R)-N-metil-1-(2,3,7,-tetrahidro-8H-[1,4]dioxina[2,3-h]isocromen-5-il)metanamina (10) (ejemplos de referencia)**

[0285]

55



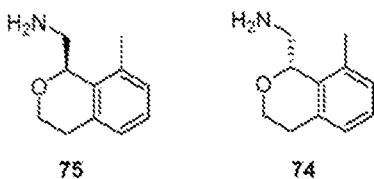
60 [0286] (S)-N-metil-1-(2,3,7,10-tetrahidro-8H-[1,4]dioxina[2,3-h]isocromen-10-il)metanamina (9) y (R)-N-metil-1-(2,3,7,10-tetrahidro-8H-[1,4]dioxina[2,3-h]isocromen-10-il)metanamina (10) se preparó utilizando el Procedimiento general B y el Esquema 2 comenzando con 2-(7-bromo-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-6-il)etanol y 1,3-dimetoxi-N-metilpropan-2-amina.

[0287] (S)-N-metil-1-(2,3,7,10-tetrahidro-8H-[1,4]dioxino[2,3-*h*]isocromen-10-il)metanamina (**9**): MS (ESI): m/z=236 (M+H)+. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD, sal HCl): δ 6,78-6,80(d,J=9,0 Hz, 1 H), 6,69-6,71 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 4,93-5,11 (m, 1 H), 4,34-4,39 (m, 1 H), 4,22-4,29(m,3 H),4,06-4,11 (m, 1 H), 3,78-3,82 (m, 1 H), 3,61-3,64 (m, 1H), 3,32-3,38 (m, 1 H), 2,71-2,83 (m, 5H).

[0288] (R)-Nmetil-1-(2,3,7,10-tetrahidro-8H-[1,4]dioxino[2,3-h]isocromen-10-il)metanamina (10): MS (ESI): m/z = 236 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CD₃OD, sal HCl): δ 6,79-6,80(d,J=8,9 Hz, 1 H), 6,69-6,71 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 4,93-5,13 (m, 1 H), 4,34-4,39 (m, 1 H), 4,21-4,29(m,3 H),4,06-4,11 (m, 1 H), 3,78-3,82 (m, 1 H), 3,61-3,64 (m, 1H), 3,32-3,38 (m, 1 H), 2,71-2,84 (m, 5 H).

2.11 Preparación de (R)-(8-metilisocroman-1-il)metanamina (75) y (S)-(8-metilisocroman-1-il)metanamina (74)

[0289]



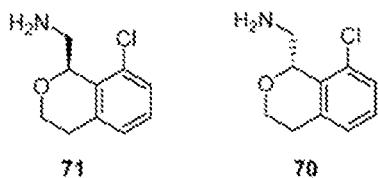
[0290] (R)-(8-metilisocroman-1-il)metanamina (**75**) y (S)-(8-metilisocroman-1-il)-metanamina (**74**) se prepararon utilizando el Procedimiento general B y el Esquema 2 comenzando con 2-(2-bromo-5-metilfenil)etanol y 1,3-dimetoxi *N*-metil-propan-2-amina.

[0291] (R)-(8-metilisocroman-1-il)metanamina (**75**): EM (ESI): m/z = 178 (M+H)+. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄): δ 7,18 (t, *J* = 14,8 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* 1 = 7,2 Hz, *J* 2 = 7,2 Hz, 2H), 5,18-5,15 (m, 1H), 4,16-4,10 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,28-3,21 (m, 1H), 3,18-3,15 (m, 1H), 2,90-2,87 (m, 2H), 2,31 (s, 3H).

[0292] (S)-(8-metilisocroman-1-il)-metanamina (**74**): MS (ESI): $m/z = 178$ [$M + H$]⁺. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 7,18 (t, *J* = 14,8 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* 1 = 7,2 Hz, *J*₂ = 7,2 Hz, 2H), 5,18-5,15 (m, 1H), 4,16-4,10 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,28-3,21 (m, 1H), 3,18-3,15 (m, 1H), 2,90-2,87 (m, 2H), 2,31 (s, 3H).

2.12 Preparación de (*R*)-(8-cloroisocroman-1-il)metanamina (71) v. (*S*)-(8-cloroisocroman-1-il)metanamina (70)

[0293]



[0294] (R)-(8-cloroisocroman-1-il)metanamina (**71**) y (S)-(8-cloroisocroman-1-il)-metanamina (**70**) se prepararon utilizando el Procedimiento general B y el Esquema 2 comenzando con 2-(2-bromo-5-clorofenil)etanol y 1,3-dimetoxi *N*-metil-propan-2-amina.

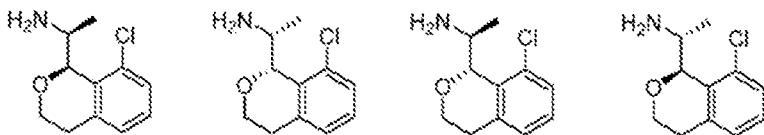
[0295] (*R*)-(8-cloroisocroman-1-il)metanamina (**71**): MS (ESI): $m/z=198$ ($M+H$)⁺. RMN 1H (400 MHz, metanol- d_4): δ 7,33-7,27 (m, 2 H), 7,23-7,21 (m, 1 H), 5,22-5,18 (m, 1 H), 4,16-4,10 (m, 1 H), 3,93-3,87 (m, 1 H), 3,61-3,56 (m, 1 H), 3,31-3,28 (m, 1 H), 3,25-3,27 (m, 2 H).

55 **[0296]** (S)-(8-chloroisocroman-1-il)-metanamina (**70**): MS (ESI): $m/z = 198$ $[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, metanol d_4): δ 7,33-7,27 (m, 2 H), 7,23-7,21 (m, 1 H), 5,22-5,18 (m, 1 H), 4,16-4,10 (m, 1 H), 3,93-3,87 (m, 1 H), 3,60-3,57 (m, 1 H), 3,32-3,28 (m, 1 H), 2,98-2,97 (m, 2 H).

60 2.13 Preparación de los compuestos (88), (89), (90) y (91): (S)-1-((R)-8-cloroisocroman-1-il)etan-1-amina, (R)-1-((S)-8-cloroisocroman-1-il)etan-1-amina, (S)-1-((S)-8-cloroisocroman-1-il)etan-1-amina y (R)-1-((R)-8-cloroisocroman-1-il)etan-1-amina, orden desconocido.

102971

5



10 [0298] ((S)-1-((R)-8-chloroisocroman-1-il)etan-1-amina, (R)-1-((S)-8-chloroisocroman-1-il)etan-1-amina, (S)-1-((S)-8-chloroisocroman-1-il)etan-1-amina y (R)-1-((R)-8-chloroisocroman-1-il)etan-1-amina se prepararon utilizando el Procedimiento general B y el Esquema 2 comenzando con 2-(2-bromo-5-clorofenil)etanol y (1-oxopropan-2-il)carbamato de *t*-butilo.

15 [0299] (88): MS(ESI) m/z = 212 [M+1]⁺. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 7,37-7,23 (m, 3 H), 5,33 (s, 1 H), 4,30-4,25 (m, 2 H), 3,63 (t, *J* = 26,2 Hz, 1 H), 3,05 (t, *J* = 26,4 Hz, 1 H), 2,73 (d, *J* = 16 Hz, 1 H), 1,00 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H).

20 [0300] (89): EM (ESI) m/z = 212 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 7,37-7,23 (m, 3 H), 5,33 (s, 1 H), 4,30-4,25 (m, 2 H), 3,63 (t, *J* = 26,2 Hz, 1 H), 3,05 (t, *J* = 26,4 Hz, 1 H), 2,73 (d, *J* = 16 Hz, 1 H), 1,00 (d, *J* = 6,4 Hz, 3 H).

25 [0301] (90): MS(ESI) m/z = 212 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 7,38 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,32 (t, *J* = 15,2 Hz, 1 H), 7,24 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 5,12 (s, 1 H), 4,30-4,26 (m, 1 H), 4,09-4,07 (m, 1 H), 3,63 (t, *J* = 24,8 Hz, 1 H), 3,34-3,08 (m, 1 H), 2,72 (d, *J* = 16,4 Hz, 1 H), 1,51 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H).

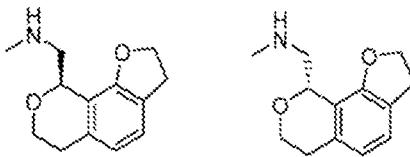
30 [0302] (91): MS(ESI) m/z = 212 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 7,38 (d, *J* = 8 Hz, 1 H), 7,32 (t, *J* = 15,2 Hz, 1 H), 7,24 (d, *J* = 7,6 Hz, 1 H), 5,12 (s, 1 H), 4,30-4,26 (m, 1 H), 4,09-4,07 (m, 1 H), 3,63 (t, *J* = 24,8 Hz, 1 H), 3,34-3,08 (m, 1 H), 2,72 (d, *J* = 16,4 Hz, 1 H), 1,51 (d, *J* = 6,8 Hz, 3 H).

35 2.14 *Preparación de los compuestos (105) y (106): (R)-N-metil-1-(2,3,6,9-tetrahidro-7H-furo[3,2-*h*]isocromen-9-il)metanamina y (S)-N-metil-1-(2,3,6,9-tetrahidro-7H-furo[3,2-*h*]isocromen-9-il)metanamina (ejemplos de referencia)*

[0303]

35

40



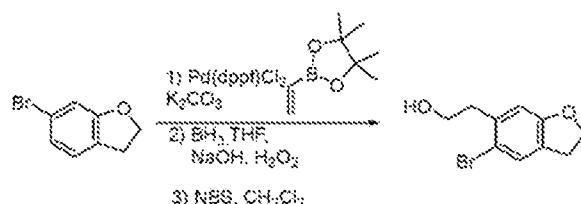
(105), (106)

45 [0304] (R)-N-metil-1-(2,3,6,9-tetrahidro-7H-furo[3,2-*h*]isocromen-9-il)metanamina y (S)-N-metil-1-(2,3,6,9-tetrahidro-7H-furo[3,2-*h*]isocromen-9-il)metanamina se preparó utilizando el Procedimiento general B y el Esquema 2 comenzando con 2-(5-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)etan-1-ol y 2,2-dimetoxi-N-metiletan-1-amina.

50 (a). 2-(5-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)etan-1-ol

[0305]

55



60

65 [0306] A una solución de 6-bromo-2,3-dihidrobenzofuran (3,8 g, 19,0 mmol) en 1,4-dioxano/H₂O (100 mL/25 mL) se añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (5,85 g, 38,0 mmol), K₂CO₃ (5,24 g, 38,0 mmol) y Pd(dppf)Cl₂ (2,77 g, 3,80 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 105 °C y se agitó a esa temperatura hasta que se completó la reacción (~ 16 h). La reacción se concentró, se diluyó con agua y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice, eluyendo

con éter de petróleo: EtOAc = 20:1 para proporcionar 6-vinil-2,3-dihidrobenzofurano como un aceite marrón, 2,6 g, rendimiento = 79,4%.

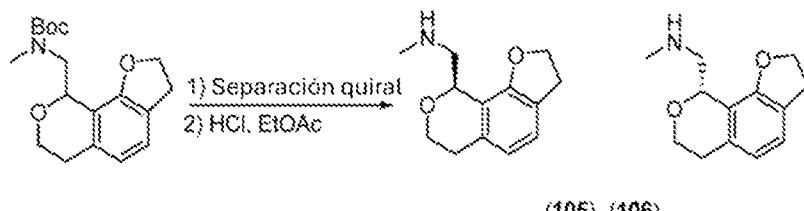
5 [0307] A una solución de 6-vinil-2,3-dihidrobenzofurano (2,5 g, 17,1 mmol) en THF (20 mL) se añadió BHs THF (17,1 mL, 1,0 M, 17,1 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se extinguío con la adición de agua. Se añadió una solución de hidróxido de sodio en agua seguida de la adición de H₂O₂. La mezcla fue exotérmica y luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se extrajo con EtOAc, y la capa orgánica separada se lavó con solución de FeSO₄ 1N y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró, luego se purificó por cromatografía para dar 2-(2,3-dihidrobenzofuran-6-il)etan-1-ol como un sólido blanco. MS (ESI): *m/z* 165 [M+H]⁺.

10

15 [0308] A una solución de 2-(2,3-dihidrobenzofuran-6-il)etanol (2,2 g, 13,3 mmol) en DCM (30 mL) se añadió NBS (2,58 g, 14,6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó (~2 h). Una vez completada, la mezcla se lavó con solución de Na₂SO₃, salmuera y luego se secó. El residuo se purificó mediante cromatografía de sílice, eluyendo con éter de petróleo: EtOAc=5:1 para proporcionar 2-(5-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-6-il)etan-1-ol como un sólido blanco, 2,8 g, rendimiento = 87 %. MS (ESI): *m/z* 225,227 [M-18]⁺.

(b). Separación quiral, desprotección y formación de sales (106)

20 [0309]



30 [0310] Metil((3,6,7,9-tetrahidro-2H-furo[3,2-*h*]isocromen-9-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (1,4g, 4,38 mmol) se separó en sus enantiómeros metil((3,6,7,9-tetrahidro-2H-furo[3,2-*h*]isocromen-9-il)metil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo y metil((3,6,7,9-tetrahidro-2H-furo[3,2-*h*]isocromen-9-il)metil)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo por SFC-200 (Thar, Waters) utilizando AD 20 x 250 mm, 5 um (Dacet) y fase móvil CO₂/MeOH (0,2 % metanol en amoniaco) = 90/10, Velocidad de flujo = 140 g/min; Contrapresión = 100 Bar; Tiempo de ciclo de inyecciones en la pila = 2,5 min.

35

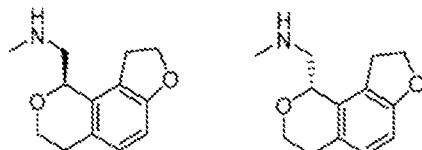
[0311] HPLC quiral para determinación de ee: Columna AY-H (250*4,6 mm, 5 um; Fase móvil: *n*-hexano (0,1 % DEA): EtOH (0,1 % DEA) = 80:20; Temperatura = 40 °C; Velocidad de flujo = 1,0 mL/min.

40 [0312] Compuesto 105: Tiempo de ret. = 7,471 min; Enantiopureza: 99,7 % ee. MS (ESI): *m/z* 220[M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 7,13 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 5,07-5,05 (m, 1H), 4,68-4,54 (m, 2H), 4,18-4,13 (m, 1H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,70-3,67 (m, 1H), 3,39-3,32 (m, 1H), 3,21 (t, 2H), 2,96-2,89 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,76-2,72 (m, 1H).

45 [0313] Compuesto 106: Tiempo de ret. = 6,274 min; Enantiopureza: 100 % ee. MS (ESI): *m/z* 220[M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 7,13 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 5,07-5,05 (m, 1H), 4,68-4,54 (m, 2H), 4,18-4,13 (m, 1H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,70-3,67 (m, 1H), 3,39-3,32 (m, 1H), 3,21 (t, 2H), 2,96-2,89 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,76-2,72 (m, 1H).

50 **2.15 Preparación de los compuestos (107) y (108): (*R*)-*N*-metil-1-(3,4,8,9-tetrahidro-1*H*-furo[2,3-*h*]isocromen-1-il)metanamina y (*S*)-*N*-metil-1-(3,4,8,9-tetrahidro-1*H*-furo[2,3-*h*]isocromen-1-il)metanamina (ejemplos de referencia)**

[0314]



60 (107), (108)

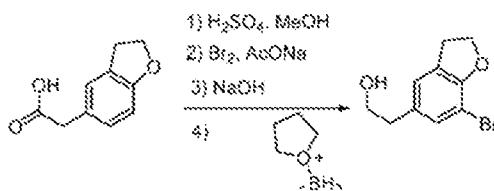
65 [0315] (*R*)-*N*-metil-1-(3,4,8,9-tetrahidro-1*H*-furo[2,3-*h*]isocromen-1-il)metanamina y (*S*)-*N*-metil-1-(3,4,8,9-tetrahidro-1*H*-furo[2,3-*h*]isocromen-1-il)metanamina se preparó utilizando el Procedimiento general B y el Esquema 2 comenzando con 2-(7-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etan-1-ol y 2,2-dimetoxi-*N*-metiletan-1-amina.

(a). 2-(7-bromo-2,3-dihidrobenzofuranil)etan-1-ol

[0316]

5

10



[0317] A una solución de ácido 2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)acético (4 g, 22,4 mmol) en metanol (40 mL) se añadió ácido sulfúrico (219 mg, 2,24 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 70 °C y se agitó a esa temperatura durante 2 h. La mezcla se concentró y al residuo se le añadió acetato de etilo (50 mL). La solución se lavó con salmuera, después la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar 2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)acetato de metilo (4,0 g, rendimiento: 93 %) como un aceite amarillo. MS(ESI): *m/z* 193 [M+H]⁺.

[0318] A una solución de 2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)acetato de metilo (4 g, 20,8 mmol) en AcOH (40 mL) se le añadió acetato de sodio (1,70 g, 20,8 mmol) y bromo (4,31 g, 27,0 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc . La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, después se secó sobre Na_2SO_4 anhídrico, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash (éter de petróleo/ EtOAc = 5/1) para proporcionar 2-(7-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)acetato de metilo (4,60 g, 16,9 mmol) como un aceite amarillo. MS(ESI): *m/z* 271 [M+H]⁺. RMN ¹H (CDCl_3) δ 7,17 (s, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 4,65 (t, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 3,70 (s, 3 H), 3,52 (s, 2 H), 3,30 (t, *J* = 8,8 Hz, 2 H).

[0319] A una solución de 2-(7-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)acetato de metilo (9,0 g, 33,1 mmol) en $\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (2/1) (100 mL) se añadió hidróxido de sodio (3,97 g, 99,3 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A continuación, la mezcla se concentró para eliminar el THF. El residuo se acidificó con HCl 2 M (ac) a pH = 2. La mezcla se extrajo con EtOAc y los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhídrico, se filtraron y se concentraron *al vacío* para proporcionar ácido 2-(7-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)acético (8,10 g, rendimiento: 95 %) como un sólido amarillo. MS(ESI): *m/z* 257 [M+H]⁺. RMN ¹H (CDCl_3) δ 7,18 (s, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 4,66 (t, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 3,53 (s, 2 H), 3,30 (t, *J* = 8,8 Hz, 2 H).

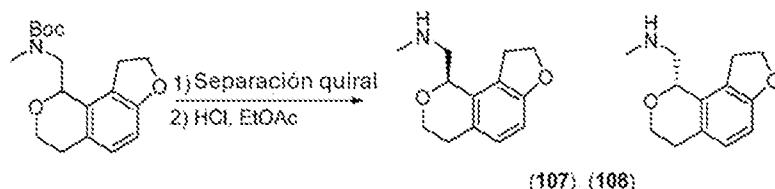
[0320] A una solución de ácido 2-(7-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)acético (4,0 g, 15,5 mmol) en THF (10 mL) se añadió $\text{BH}_3\text{-THF}$ (31,0 mL, 31,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua (10 mL) lentamente para extinguir la reacción. La mezcla se extrajo con EtOAc y los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhídrico, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna flash (éter de petróleo/ EtOAc = 5/1) para proporcionar 2-(7-bromo-2,3-dihidrobenzofuran-5-il)etanol (3,55 g, rendimiento: 47 %) como un aceite amarillo. MS(ESI): *m/z* 225 [M-OH]⁺.

(b) Separación quiral, desprotección y formación de sales.

[0321]

45

50



[0322] *Terc*-butilmetil((3,4,8,9-tetrahidro-1H-furo[2,3-h]isocromen-1-il)metil)carbamato (1 g, 3,13 mmol) se separó en sus enantiómeros mediante SFC-80 (Thar, Waters) utilizando una columna: IC 20 x 250 mm, 10 um (Daicel) y fase móvil: CO_2/IPA (0,2 % de metanol en amoníaco) = 80/20; Velocidad de flujo = 80 g/min; Contrapresión = 100 bar.

[0323] HPLC quiral para determinación de ee: Columna AY-H (250*4,6 mm, 5 um; Fase móvil: *n*-hexano (0,1 % DEA): EtOH (0,1 % DEA) = 90:10; Temperatura = 40 °C; Velocidad de flujo = 1,0 mL/min.

60

[0324] Sal de clorhidrato del compuesto **107**: Tiempo de ret. = 12,37 min; Enantiopureza: 100 % ee. MS(ESI): *m/z* 220 [M+H]⁺. RMN ¹H ($\text{metanol-}d_4$) δ 6,97 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 5,11 (dd, *J* = 2,5/9,5 Hz, 1 H), 4,67-4,64 (m, 1 H), 4,52-4,47 (m, 1 H), 4,17-4,13 (m, 1 H), 3,84-3,80 (m, 1 H), 3,45-3,42 (m, 1 H), 3,36-3,32 (m, 1 H), 3,25-3,20 (m, 1 H), 3,18-3,13 (m, 1 H), 2,90-2,86 (m, 1 H), 2,85 (s, 3 H), 2,85-2,73 (m, 1 H).

65

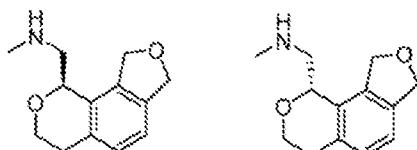
[0325] Sal de clorhidrato del compuesto **108**: Tiempo de ret. = 11,53 min; Enantiopureza: 99,7 % ee. MS(ESI): *m/z* 220 [M+H]⁺. RMN ¹H ($\text{metanol-}d_4$) δ 6,97 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 6,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1 H), 5,11 (dd, *J* = 2,5/9,5 Hz, 1 H),

4,67-4,64 (m, 1H), 4,52-4,47 (m, 1H), 4,17-4,13 (m, 1H), 3,84-3,80 (m, 1H), 3,45-3,42 (m, 1H), 3,36-3,32 (m, 1H), 3,25-3,20 (m, 1H), 3,18-3,13 (m, 1H), 2,90-2,86 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,85-2,73 (m, 1H).

5 **2.16 Preparación de los compuestos (109) y (110): (R)-N-metil-1-(1,6,7,9-tetrahidro-3H-furo[3,4-h]isocromen-9-il)metanamina y (S)-N-metil-1-(1,6,7,9-tetrahidro-3H-furo[3,4-h]isocromen-9-il)metanamina (ejemplos de referencia), orden desconocido**

[0326]

10

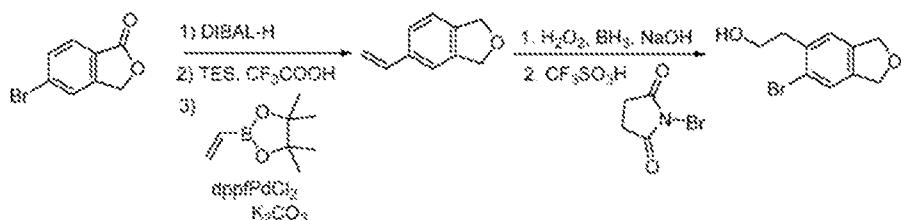


(109), (110)

20

[0327] (R)-N-metil-1-(1,6,7,9-tetrahidro-3H-furo[3,4-h]isocromen-9-il)metanamina y (S)-N-metil-1-(1,6,7,9-tetrahidro-3H-furo[3,4-h]isocromen-9-il)metanamina se preparó utilizando el Procedimiento general B y el Esquema 2 comenzando con 2-(6-bromo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etanol y 2,2-dimetoxi-N-metiletan-1-amina(a). 2-(6-bromo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etanol-1-ol

25



30

[0328] A una solución de 5-bromo-1,3-dihidroisobenzofuran-1(3H)-ona (21,3 g, 100 mmol) en DCM (200 mL) se añadió hidruro de diisobutilaluminio (184 g, 130 mmol) a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C hasta que se completó la reacción (~ 2 h). Se añadieron 10 mL de agua y 10 mL de NaOH 4 M (ac.), luego se añadieron 40 mL de agua, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se filtró, el filtrado se concentró. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna flash (éter de petróleo:EtOAc 100:0 a 80:20) para proporcionar 5-bromo-1,3-dihidroisobenzofuran-1-ol (13 g, 60,4mol) como un sólido blanco. Espectrometría de masas (ESI): *m/z* 196,9 [M+16+1]⁺.

40

[0329] A una solución de 5-bromo-1,3-dihidroisobenzofuran-1-ol (12 g, 105 mmol) en DCM (10 mL) se le añadió trietilsilano (32 g, 278 mmol) y ácido 2,2,2-trifluoroacético (12,6 g, 111 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se concentró. Se añadió NaOH acuoso 3 M (40 mL) al recipiente de reacción y la mezcla bifásica resultante se transfirió a un embudo de decantación. Las capas se separaron y la fase acuosa se lavó con EtOAc (2 x 25 mL). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado (2 x 50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna flash con un gradiente de elución de EtOAc (0 %) y éter de petróleo (100 %) a EtOAc (20 %) y éter de petróleo (80 %) para proporcionar 5-bromo-1,3-dihidroisobenzofuran-1-ol (10,2 g, 51,2 mmol) como un sólido blanco. MS (ESI): *m/z* 200 (M+H)⁺.

50

[0330] A una solución de 5-bromo-1,3-dihidroisobenzofuran-1-ol (12 g, 105 mmol) en DCM (10 mL) se le añadió K₂CO₃ (10,9 g, 79,2 mmol), 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (9,14 g, 59,4 mmol) y 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (2,89 g, 3,96 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C y se agitó a esa temperatura durante 12 h. Se añadieron EtOAc y H₂O. Las capas se separaron y la fase acuosa se lavó con EtOAc. Los compuestos orgánicos combinados se saturaron con NaCl acuoso y se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna flash (éter de petróleo: EtOAc 100:0 a 90:10) para proporcionar 5-vinil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-ol (4,50 g, 30,7 mmol) como un aceite incoloro. MS(ESI): *m/z* 147 [M+H]⁺.

60

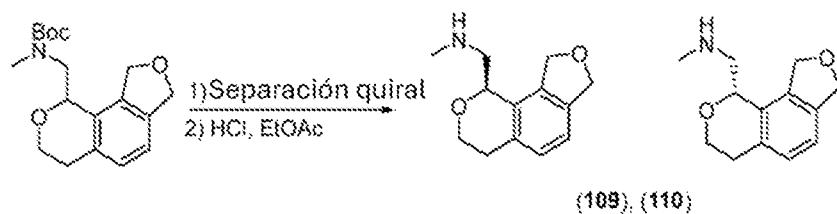
[0331] A una solución de 5-vinil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-ol (4,50 g, 30,7 mmol) en THF (10 mL) se añadió BH₃·THF (83 mg, 600 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se extinguío con la adición de agua y luego se añadió hidróxido de sodio (4 g, 100 mmol) seguido de la adición de H₂O₂ (3,4 g, 1000 mmol). La mezcla fue exotérmica y luego se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se lavó con solución de FeSO₄, se añadió EtOAc (50 mL), las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con EtOAc. Los orgánicos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado y se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna flash (éter de petróleo: EtOAc 100:0 a 80:20) para proporcionar 2-(1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etanol (2,80 g, 17,0 mmol) como un aceite incoloro. MS(ESI): *m/z* 165 [M+H]⁺.

[0332] A una solución de 2-(1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etanol (656 mg, 4 mmol) en DCM (10 mL) se añadió 1-bromopirrolidin-2,5-diona (711 mg, 4,00 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (3,00 g, 20,0 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió agua helada (10 mL). Se añadió NaOH sólido para ajustar a pH = 14, después se separaron las capas y la fase acuosa se lavó con DCM. Los orgánicos combinados se lavaron con NaCl acuoso saturado y se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna flash (éter de petróleo a EtOAc 100:0 a 80:20) para proporcionar 2-(6-bromo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)etanol (1,10 g, 4,52 mmol) como un aceite incoloro. MS(ESI): *m/z* 227. [M-17+H]⁺.

10

(b) Separación quiral, desprotección y formación de sales.

[0333]



[0334] Metil((3,6,7,9-tetrahidro-1*H*-furo[3,4-*h*]isocromen-9-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (1 g, 3,13 mmol) se separó en sus enantiómeros metil((3,6,7,9-tetrahidro-1*H*-furo[3,4-*h*]isocromen-9-il)metil)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (400 mg, 1,25 mmol) y metil((3,6,7,9-tetrahidro-1*H*-furo[3,4-*h*]isocromen-9-il)metil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (400 mg, 1,25 mmol) por SFC-80 (Thar, Waters) utilizando Columna: IC 20 x 250 mm, 10 μ m (Daicel) y fase móvil: CO₂/MeOH (0,2 % Metanol Amoniaco) = 87/13. Velocidad de flujo = 80 g/min; Contrapresión = 100 bar; Tiempo de ciclo de inyecciones en la pila: 6,5 min.

30 [0335] HPLC quiral para determinación de ee: Columna AY-H (100*4,6 mm, 5 um; Codisolvente: EtOH (0,1 % de metanol en amoniaco); Temperatura = 44 °C; Velocidad de flujo = 1,0 ml /min.

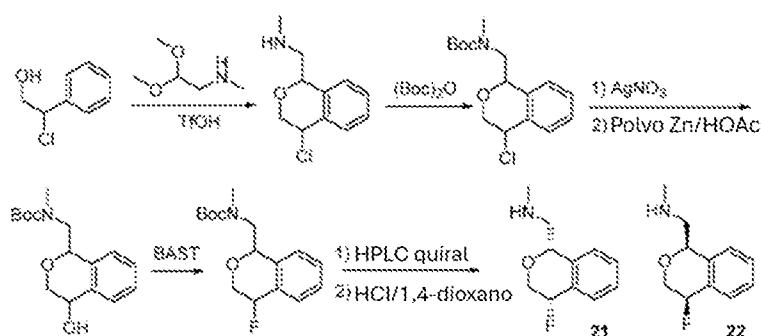
[0336] Sal de clorhidrato del compuesto **109**; Tiempo de ret. = 1,02 min; Enantiopureza: 100 % ee. MS (ESI): *m/z* 220 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,41 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,15-4,96 (m, 5H), 4,08-4,02 (m, 1H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,33-3,26 (m, 1H), 3,10-3,04 (m, 1H), 2,84-2,82 (m, 2H), 2,59 (t, *J* = 4,8 Hz, 3H).

40 [0337] Sal de clorhidrato del compuesto 110: Tiempo de ret. = 1,81 min; Enantiopureza: 99,2 % ee. MS (ESI): m/z 220 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9,52 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 5,16-4,96 (m, 5H), 4,08-0,02 (m, 1H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,33-3,26 (m, 1H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,84-2,76 (m, 2H), 2,59 (s, 3H).

Procedimiento general C

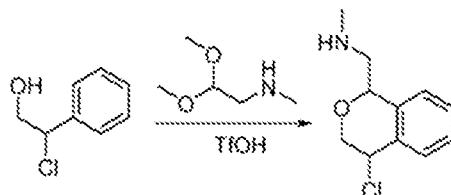
3.1 Preparación de 1-((1*S*,4*S*)-4-fluoroisocroman-1-*i*l)-*N*-metilmelanamina (21) y 1-((1*R*,4*R*)-4-fluoroisocroman-1-*i*l)-*N*-metilmelanamina (22) (ejemplos de referencia)

103381



65 (a). 1-(4-cloroisocroman-1-il)-N-metilmelanamina

[0339]

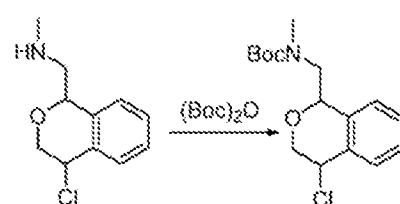


[0340] A una solución de 2-cloro-2-feniletanol (8 g, 33,7 mmol) y 2,2-dimetoxi-*N*-metiletanamina (9,72 g, 81,6 mmol) en DCM (100 mL) se añadió ácido trifluorometanosulfónico (36,6 g, 244 mmol). La mezcla se agitó a 15 °C durante 1 día. La reacción se extinguío con agua helada y se neutralizó con hidróxido de sodio (3 N ac.) a pH=8. A continuación, se extrajo con DCM (3 x 150 mL). La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y a continuación se concentró para dar el residuo. El residuo se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. MS (ESI): m/z=212 [M+H]⁺.

15

(b) (4-cloroisocroman-1-il)metil(metil)carbamato de *terc*-butilo

[0341]

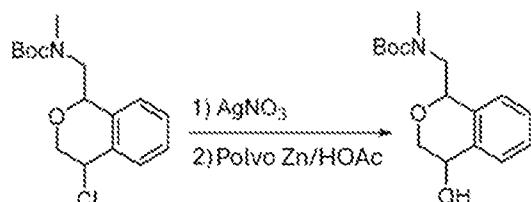


[0342] A una solución de 1-(4-cloroisocroman-1-il)-*N*-metilmelanamina (12 g, 31,7 mmol) en DCM (100 mL) se añadió hidróxido de sodio (1,89 g, 47,5 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (8,29 g, 38,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Al finalizar, la mezcla se lavó con agua (100 mL x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y luego se concentró para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna (PE:EA= 80:1 a 10:1) para dar ((4-cloroisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (6,3 g).

30

(c) (4-hidroxiisocroman-1-il)metil(metil)carbamato de *terc*-butilo

[0343]



[0344] A una solución de ((4-chloroisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (5 g, 14,1 mmol) en THF/agua (80 mL, 1:1) se añadió nitrato de plata (11,9 g, 70,4 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 4 h. La mezcla se filtró y el filtrado se extrajo con acetato de etilo (100 mL x 3). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró. El residuo se disolvió en ácido acético (30 mL) y se le añadió zinc (4,31 g, 66,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (200 mL), se lavó con agua (150 mL x 4). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna (PE:EA=4:1 a 1:1) para dar ((4-hidroxiisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (2,9 g).

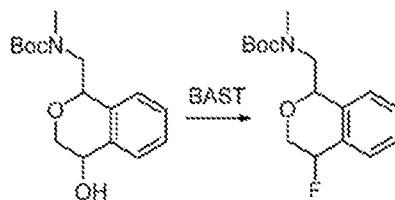
50

(d) (4-fluoroisocroman-1-il)metil(metil)carbamato de *terc*-butilo

[0345]

60

65

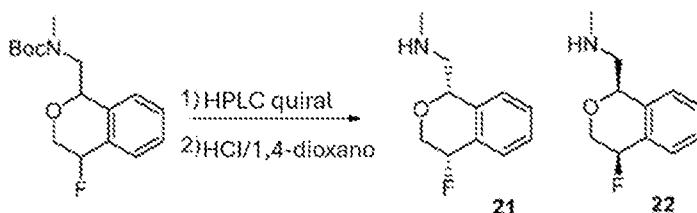


- 10 [0346] Una solución de ((4-hidroxiisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (3 g, 10,2 mmol) en BAST (9 mL) se agitó a 70 °C durante 3 h. Una vez finalizado, se vertió en agua helada, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar un residuo, que se purificó/separó por HPLC para dar ((4-fluoroisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (4 g) como un aceite amarillo.
- 15 (e). 1-((1*S*,4*S*)-4-fluoroisocroman-1-il)-*N*-metilmelanamina (**21**) y 1-((1*R*,4*R*)-4-fluoroisocroman-1-il)-*N*-metilmelanamina (**22**)

20 [0347]

20

25



- 30 [0348] ((4-fluoroisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (900 mg, 3,04 mmol) se separó por HPLC quiral: {Gilson-281, columna: AY-H 20 x 250 mm, suma (Dacel), fase móvil: hexano (0,1 % DEA)/etanol (0,1 % DEA) = 95/5, caudal: 50 mL/min y tiempo de ciclo: 15 min} para dar (((1*S*,4*S*)-4-fluoroisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo como un aceite amarillo (300 mg) y (((1*R*,4*R*)-4-fluoroisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo como un aceite amarillo (300 mg).

35

- [0349] 1-((1*S*,4*S*)-4-fluoroisocroman-1-il)-*N*-metilmelanamina (**21**): A una solución de (((1*S*,4*S*)-4-fluoroisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (300 mg, 1,01 mmol) en acetato de etilo (20 mL) se añadió HCl/1,4-dioxano (36,3 mg, 1,01 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez finalizada, la mezcla se concentró para dar (**21**) en forma de un sólido amarillo (0,15 g). MS (ESI): $m/z=196[M+H]^+$. RMN 1H (500 MHz, CD₃OD, sal HCl) δ 7,56 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 2H), 7,31 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,57-5,45 (m, 1H), 5,22-5,21 (m, 1H), 4,35-4,27 (m, 1H), 4,09-4,03 (m, 1H), 3,50-3,43 (m, 2H), 2,82 (s, 3H).

40

- [0350] 1-((1*R*,4*R*)-4-fluoroisocroman-1-il)-*N*-metilmelanamina (**22**): A una solución de (((1*R*,4*R*)-4-fluoroisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (300 mg, 1,01 mmol) en acetato de etilo (20 mL) se añadió HCl/1,4-dioxano (181 mg, 5,05 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Al finalizar, la mezcla se concentró para dar (**22**) como un sólido amarillo (0,16 g). MS (ESI): $m/z = 196$ ($M+H$) $^+$. RMN 1H (500 MHz, CD₃OD, sal HCl) δ 7,56-7,54 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,31 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 5,51 (m, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,35-4,27 (m 1H), 4,09-4,03 (m, 1H), 3,50-3,43 (m, 2H), 2,82 (s, 3H).

50

Procedimiento general D

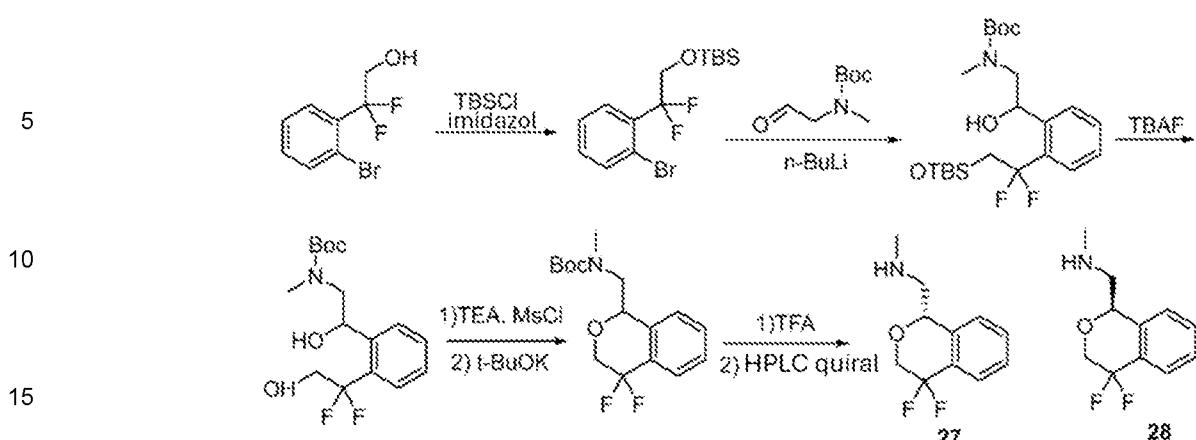
4.1 Preparación de (*S*)-1-(4,4-difluoroisocroman-1-il)-*N*-metilmelanamina (**27**) y (*R*)-1-(4,4-difluoroisocroman-1-il)-*N*-metilmelanamina (**28**) (ejemplos de referencia)

55

[0351]

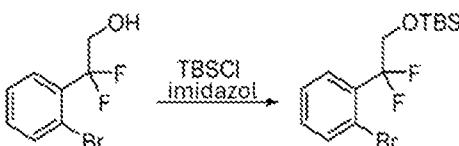
60

65



(a). (2-(2-bromofenil)-2,2-difluoroetoxi)(terc-butil)dimetilsilano

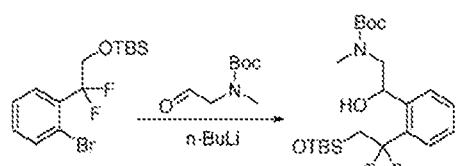
[0352]



[0353] A una solución de 2-(2-bromofenil)-2,2-difluoroetanol (30 g, 126,3 mmol) en diclorometano (200 mL) se añadió 1*H*-imidazol (17,2 g, 252,6 mmol) y *terc*-butilclorodimetilsilano (28,5 g, 189,3 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió agua (200 mL) al recipiente de reacción y la mezcla bifásica resultante se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con diclorometano (500 mL x 2). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhídrico, se filtraron y se concentraron al *vacío*. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna flash con una elución isocrática de acetato de etilo (10 %) y éter de petróleo (90 %) para proporcionar (2-(2-bromofenil)-2,2-difluoroetoxi) (*terc*-butil)dimetilsilano (35 g) como un aceite incoloro.

(b) 2-((2-(3-(*terc*-butildimetilsiloxi)propil)-5-fluorofenil) (hidroxi)-metil)pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo

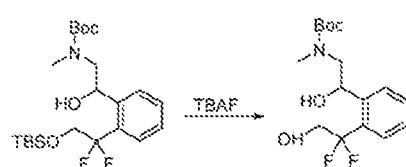
[0354]



[0355] A una solución de (2-(2-bromofenil)-2,2-difluoroetoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (3,5 g, 9,96 mmol) en THF (40 mL) se añadió *n*-butillitio (14,9 mmol, 2,5 N, 6 mL) a -78 °C bajo nitrógeno. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 h, luego se añadió una solución de metil(2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (2,58 g, 14,9 mmol) en THF (5 mL). Después de la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h, luego se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se extinguío con agua (100 mL), se extrajo con EtOAc (60 mL x 2), se secó y se concentró al *vacío* para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en gel de sílice eluida con PE/EtOAc = 10:1 para proporcionar 2-(2-(*terc*-butildimetilsiloxi)-1,1-difluoroethyl)fenil)-2-hidroxietil(metil)-carbamato de *terc*-butilo (900 mg) como un aceite amarillo.

(c). 2-(2-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)fenil)-2-hidroxietil(metil)carbamato

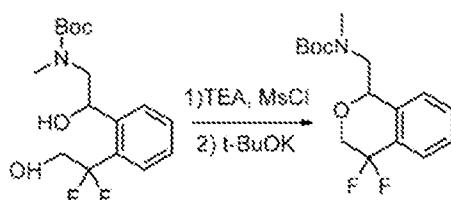
[0356]



5 [0357] A una solución de (2-(2-(2-((terc-butildimethylsiloxy)-1,1-difluoroethyl)fenil)-2-hidroxietil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (891 mg, 2,0 mmol) en THF (20 mL) se añadió TBAF (1,04 g, 4,00 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Una vez finalizado, la mezcla se extinguió con agua (100 mL), se extrajo con EtOAc (60 mL), se secó y se concentró al vacío para dar 2-(2-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)fenil)-2-hidroxietil(metil)carbamato de *terc*-butilo (700 mg) como un aceite amarillo.

(d) (4,4-difluoroisocroman-1-il)metil(metil)carbamato de *terc*-butilo

10 [0358]

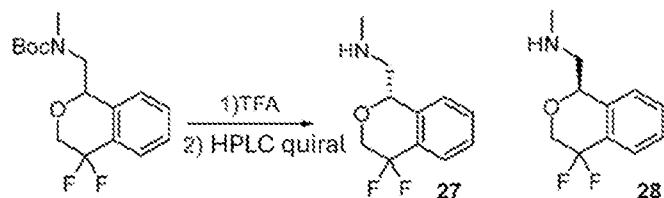


20 [0359] A una solución de (2-(2-(1,1-difluoro-2-hidroxietil)fenil)-2-hidroxietil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (650 mg, 1,96 mmol) y TEA (808 mg, 8,0 mmol) en acetato de etilo (30 mL) se añadió una solución de MsCl (269 mg, 2,35 mmol) en acetato de etilo (10 mL) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 h. La mezcla se extinguió con agua (30 mL), se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 2), se secó y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en THF (20 mL) y a la solución se añadió *t*-BuOK (436 mg, 3,90 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 4 h. La mezcla se extinguió con agua (100 mL), se extrajo con EtOAc (50 mL x 2), se secó y se concentró al vacío para dar el crudo, que se purificó por TLC preparativa eluida con PE:EtOAc=5:1 para producir (4,4-difluoroisocroman-1-il)metil(metil)carbamato de *terc*-butilo (400 mg) como un aceite.

25

30 (e). (S)-1-(4,4-difluoroisocroman-1-il)-N-metilmelanamina (**27**) y (R)-1-(4,4-difluoroisocroman-1-il)-N-metilmelanamina (**28**)

[0360]



45 [0361] A una solución de ((4,4-difluoroisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (800 mg, 2,55 mmol) en DCM (15 mL) se añadió TFA (6 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se evaporó al vacío para eliminar el disolvente, se neutralizó con amoniaco acuoso al 25 %, se extrajo con DCM (30 mL x 2), se secó y se concentró al vacío para dar 1-(4,4-difluoroisocroman-1-il)-N-metilmelanamina (560 mg) como un aceite amarillo y una mezcla racémica. La mezcla se separó en sus enantiómeros (S)-1-(4,4-difluoroisocroman-1-il)-N-metilmelanamina (**27**, 250 mg de aceite) y (R)-1-(4,4-difluoroisocroman-1-il)-N-metilmelanamina (**28**, 250 mg de aceite) por SFC preparativa utilizando el instrumento: SFC-80 (Thar, Waters), columna: OJ 20 x 250mm, suma (Dacel), temperatura de la columna: 35 °C y fase móvil: CO₂/ MeOH{0,5 % amoniaco (7M metanol)}= 85/15. El caudal fue de 80 g/min, la contrapresión fue de 100 bar, la longitud de onda de detección fue de 240 nm y el tiempo de ciclo fue de 3,6 min.

50

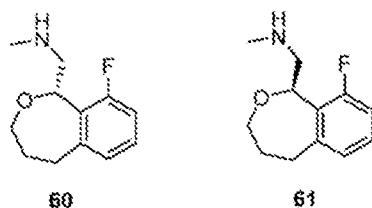
55 [0362] (S)-1-(4,4-difluoroisocroman-1-il)-N-metilmelanamina (**27**): MS (ESI): m/z = 214[M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃): 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,49 ~ 7,41 (m, 2 H), 7,22 (d, J = 7,5 Hz, 1 H), 4,94-4,93 (m, 1 H), 4,36 ~ 4,31 (m, 1 H), 3,99 ~ 3,91 (m, 1 H), 3,14 ~ 3,11 (dd, J = 3,0, 12,5 Hz, 1 H), 3,03 ~ 2,99 (m, 1 H), 2,53 (s, 3H), 1,75 (brs, 1 H).

60 [0363] (R)-1-(4,4-difluoroisocroman-1-il)-N-metilmelanamina (**28**): MS (ESI): m/z = 214[M+H]⁺. RMN ¹H de base libre (500 MHz, CDCl₃): 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,49 ~ 7,41 (m, 2 H), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 4,94-4,92 (m, 1 H), 4,36 ~ 4,30 (m, 1 H), 3,99 ~ 3,91 (m, 1 H), 3,14 ~ 3,11 (dd, J = 3,0, 12,5 Hz, 1 H), 3,03 ~ 2,99 (m, 1 H), 2,53 (s, 3H), 1,71 (brs, 1 H).

4.2 Preparación de (S)-1-(9-fluoro-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)-N-metilmelanamina (**60**) y (R)-1-(9-fluoro-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)-N-metilmelanamina (**61**) (ejemplos de referencia)

[0364]

65



10 [0365] (*S*)-1-(9-fluoro-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[c]oxepin-1-il)-*N*-metilmetanamina (**60**) y (*R*)-1-(9-fluoro-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[c]oxepin-1-il)-*N*-metilmetanamina (**61**) se preparó utilizando el Procedimiento general D y el Esquema 4 comenzando con 3-(2-bromo-3-fluorofenil)propan-1-ol.

15 [0366] ((*S*)-1-(9-fluoro-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[c]oxepin-1-il)-*N*-metilmetanamina (**60**): MS (ESI): m/z= 210[M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, sal de HCl): 7,33-7,28 (m, 1H), 7,07-7,00 (m, 2H), 5,35-5,33 (m, 1H), 4,19-4,13 (m, 1H), 3,74-3,67 (m, 1H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,40-3,33 (m, 2H), 2,79-2,72 (m, 4H), 2,17-2,11 (m, 1H), 1,83-1,76 (m, 1H). (*R*)-1-(9-fluoro-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[c]oxepin-1-il)-*N*-metilmetanamina (**61**): MS (ESI): m/z= 210[M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD, sal HCl): 7,33-7,28 (m, 1H), 7,07-7,00 (m, 2H), 5,35-5,33 (m, 1H), 4,19-4,13 (m, 1H), 3,74-3,67 (m, 1H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,40-3,32 (m, 2H), 2,79-2,74 (m, 4H), 2,17-2,11 (m, 1H), 1,83-1,77 (m, 1H).

20 **4.3 Preparación de (*R*)-1-(7-fluoro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-*N*-metil-metanamina (**69**) y (*S*)-1-(7-fluoro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-*N*-metil-metanamina (**68**) (ejemplos de referencia)**

25 [0367]



35 [0368] (*R*)-1-(7-fluoro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-*N*-metilmetanamina (**69**) y (*S*)-1-(7-fluoro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-*N*-metilmetanamina (**68**) se prepararon utilizando el Procedimiento general D y el Esquema 5 comenzando con ((2-bromo-3-fluorobencil)oxi)-(terc-butil)dimetilsilano y 2-(bencilioxi)acetaldehído.

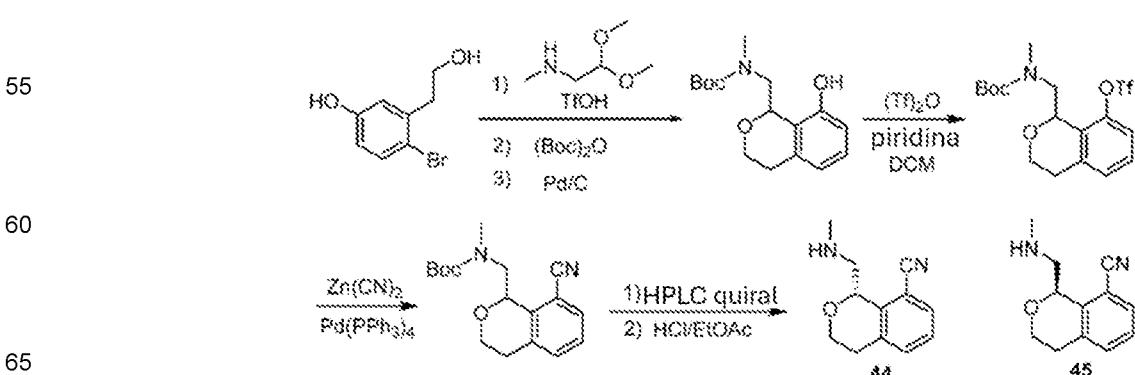
40 [0369] (*R*)-1-(7-fluoro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-*N*-metilmetanamina (**69**): ESI: m/z = 182[M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, MeOH-*d*₄): δ 7,48-7,44 (m, 1 H), 7,19 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,13-7,09 (m, 1 H), δ 5,69-5,67 (m, 1 H), 5,32-5,29 (dd, *J* = 3 Hz, 13 Hz, 1 H), 5,18 (d, *J* = 12 Hz, 1 H), 3,59-3,56 (dd, *J* = 2,5 Hz, 12,5 Hz, 1 H), 3,34-3,3 (m, 1 H), 2,80 (s, 3 H).

45 [0370] (*S*)-1-(7-fluoro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-*N*-metilmetanamina (**68**): ESI: m/z = 182[M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, MeOH-*d*₄): δ 7,48-7,44 (m, 1 H), 7,19 (d, *J* = 7,5 Hz, 1 H), 7,11 (t, *J* = 18,0 Hz, 1 H), δ 5,69-5,67 (m, 1 H), 5,32-5,29 (dd, *J* = 2,5 Hz, 12,5 Hz, 1 H), 5,18 (d, *J* = 13 Hz, 1 H), 3,59-3,56 (dd, *J* = 3 Hz, 13 Hz, 1 H), 3,34-3,3 (m, 1 H), 2,80 (s, 3 H).

50 **Procedimiento general E**

55 **5.1 Preparación de (*S*)-1-((metilamino)metil)isocromano-8-carbonitrilo (**44**) y (*R*)-1-((metilamino)metil)isocromano-8-carbonitrilo (**45**)**

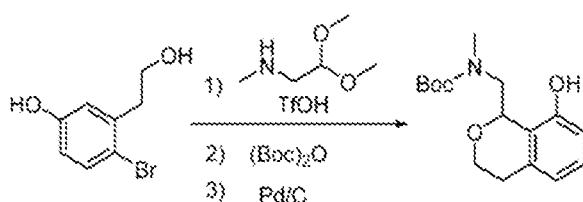
60 [0371]



5 (a). ((8-hidroxiisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo

10 [0372]

15 5

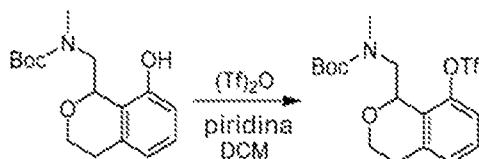


20 [0373] Se preparó ((8-hidroxiisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo utilizando el Procedimiento General B (pasos a,b,c en el experimento 2.1) a partir de 4-bromo-3-(2-hidroxietil)fenol y 2,2-dimetoxi-N-metiletan-1-amina.

25 (b). Trifluorometanosulfonato de 1-(((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)isocroman-8-ilo

30 [0374]

35 20

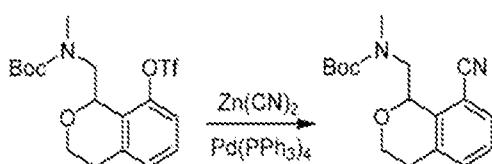


40 [0375] A una solución de ((8-hidroxiisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (1,5 g, 5,11 mmol) y piridina (4,04 g, 51,1 mmol) en DCM (30 mL) se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (2,87 g, 10,2 mmol) a 0 °C. Una vez completada, se añadió agua helada (30 mL) para extinguir la reacción y la fase orgánica se separó y se lavó con solución de HCl (ac. 0,12 M, 2 x 50 mL), se secó y se concentró. El producto crudo se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional.

45 (c). ((8-cianoisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo

50 [0376]

55 40

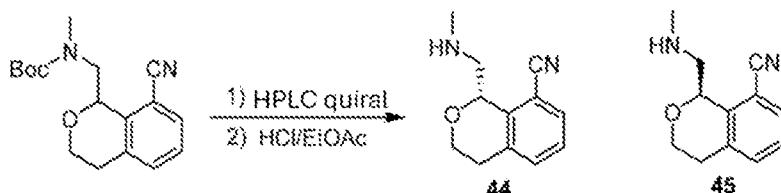


60 [0377] A una solución de trifluorometanosulfonato de 1-(((terc-butoxicarbonil)(metil)amino)metil)isocroman-8-ilo (2,17 g, 5,10 mmol) en DMSO (30 mL) se añadió dicianozinc (1,19 g, 10,2 mmol) y paladio-trifenilfosfano (1:4) (588 mg, 509 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C y se agitó a esa temperatura durante 16 h. Al finalizar, se añadió agua a la mezcla y luego se filtró y el sólido se lavó con EtOAc (50 mL). El filtrado combinado se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna flash con una elución isocrática de éter de petróleo (100 %) y EtOAc (0 %) a éter de petróleo (80 %) y EtOAc (20 %) para proporcionar ((8-cianoisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo como un sólido blanco (mezcla racémica) (1,35 g).

65 (d). (S)-1-((metilamino)metil)isocromano-8-carbonitrilo (**44**) y (R)-1-((metilamino)metil)isocromano-8-carbonitrilo (**45**)

55 [0378]

60 60



65 [0379] La mezcla racémica (1,35 g) de ((8-cianoisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo obtenida anteriormente se separó por HPLC quiral: {Columna: Celulosa-2 (4,6*250 mm 5 um); Fase móvil: *n*-hexano (0,1 %

DEA)/etanol (0,1 % DEA) = 90:10} para dar (S)-((8-cianoisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo y (R)-((8-cianoisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo.

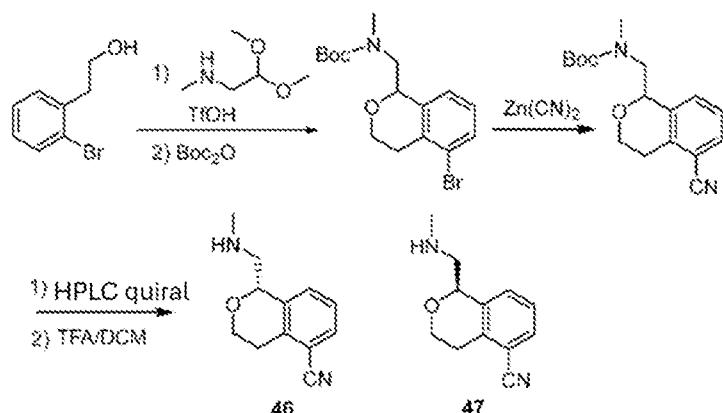
[0380] A una solución de (S)-((8-cianoisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (0,45 g, 1,48 mmol) en EtOAc (20 mL) se añadió 3 M HCl/EtOAc (3 M, 6 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Una vez completada, se eliminó el disolvente y el residuo se lavó con EtOAc, se filtró y se secó. Se obtuvo (S)-1-((metilamino)metil)isocromano-8-carbonitrilo (**44**) como un sólido blanco (sal de HCl, 281,04 mg). MS (ESI): m/z=203[M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,70 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,41 ~ 5,38 (dd, J₁ = 9,6, J₂ = 3,2 Hz, 1H), 4,21 ~ 4,19(m, 1H), 3,94 ~ 3,91 (m, 1H), 3,60~3,55 (m, 2H), 2,98 ~ 2,95 (m, 2H), 2,84 (s, 3H).

[0381] A una solución de (R)-((8-cianoisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (0,45 g, 1,48 mmol) en EtOAc (20 mL) se añadió 3 M HCl/EtOAc (3 M, 6 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Al finalizar, se eliminó el disolvente y el residuo se lavó con EtOAc, se filtró y se secó. Se obtuvo (R)-1-((metilamino)metil)isocromano-8-carbonitrilo (**45**) como un sólido blanco (sal de HCl, 270,33 mg). MS (ESI): m/z=203[M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,70~7,69 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,60~7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 ~ 7,47 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 5,41 ~ 5,38 (dd, J₁ = 9,8, J₂ = 2,9 Hz, 1H), 4,22 ~ 4,17(m, 1H), 3,94~3,89 (m, 1H), 3,63 ~ 3,50 (m, 2H), 2,99 ~ 2,95 (m, 2H), 2,84 (s, 3H).

Procedimiento general F

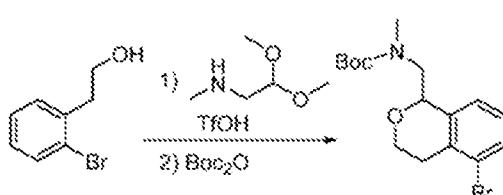
6.1 Preparación de (S)-1-((metilamino)metil)isocromano-carbonitrilo (46**) y (R)-1-((metilamino)metil)isocromano-carbonitrilo (**47**)**

[0382]



(a). ((5-bromoisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo

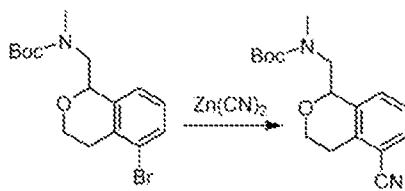
[0383]



[0384] Se preparó ((5-bromoisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo utilizando el Procedimiento General B (pasos a,b del experimento 2.1) a partir de 2-(2-bromofenil)etan-1-ol y 2,2-dimetoxi-N-metilethan-1-amina.

(b) ((5-cianoisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo

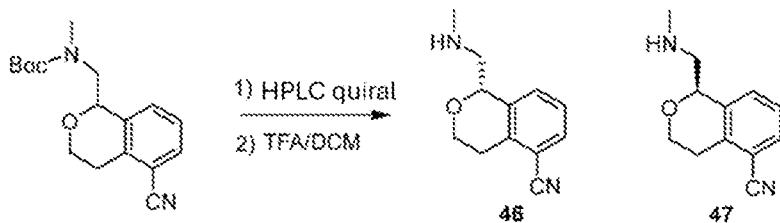
[0385]



[0386] A una solución de ((5-bromoiso-croman-1-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (2,0 g, 5,61 mmol) en DMSO (20 mL) se añadió dicianozinc (1,31 g, 11,2 mmol) y paladio - trifenilfosfano (1:4) (648 mg, 561 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C y se agitó a esa temperatura durante 16 h. Al finalizar, se añadió agua a la mezcla y luego se filtró y el sólido se lavó con EtOAc (50 mL). El filtrado combinado se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna flash con una elución isocrática de éter de petróleo (100 %)/EtOAc (0 %) a éter de petróleo (80 %)/EtOAc (20 %) para proporcionar ((5-cianoiso-croman-1-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo como un aceite incoloro (mezcla racémica, 1,5 g).

10 (c). (S)-((5-cianoisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de terc-butilo (46) y (R)-((5-cianoisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de terc-butilo (47)

[0387]



[0388] *EI ((5-cianoisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de terc-butilo (una mezcla racémica, 1,5 g) obtenido anteriormente se separó en sus enantiómeros (*S*)-((5-cianoisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de terc-butilo y (*R*)-((5-cianoisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de terc-butilo mediante HPLC quiral: f SFC preparativa; codisolvente: *n*-hexano (0,1 % DEA)/EtOH (0,1 % DEA) = 90:10; columna: AY-H (250*4,6 mm 5 um); temperatura de la columna: 40 °C; caudal: 10 mL/min; longitud de onda de detección: 240 nm; tiempo de ciclo: 6,7 min}.*

[0389] Se añadió (5-cianoisocroman-1-il)methyl(methyl)carbamato de (S)-terc-butilo (550 mg) en DCM (2 mL) y TFA (1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío. Al residuo se le añadió EtOAc (3 mL) y HCl en EtOAc (3 M, 0,99 mL, 2,96 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se lavó con EtOAc (10 mL) para dar (S)-1-((methylamino)methyl)isocroman-5-carbonitrilo (**46**) (305 mg de sal de HCl) como un sólido blanco. MS (ESI): $m/z=203[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, CD₃OD, sal HCl): 7,71 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,59 ~ 7,56 (m, 1 H), 7,49 ~ 7,44 (m, 1 H), 5,16-5,15 (m, 1 H), 4,34 ~ 4,28 (m, 1 H), 3,96 ~ 3,90 (m, 1 H), 3,67-3,65 (m, 1 H), 3,40-3,37 (m, 1 H), 3,18-3,10 (m, 1 H), 3,02 ~ 2,98 (m, 1 H), 2,80 (s, 3 H).

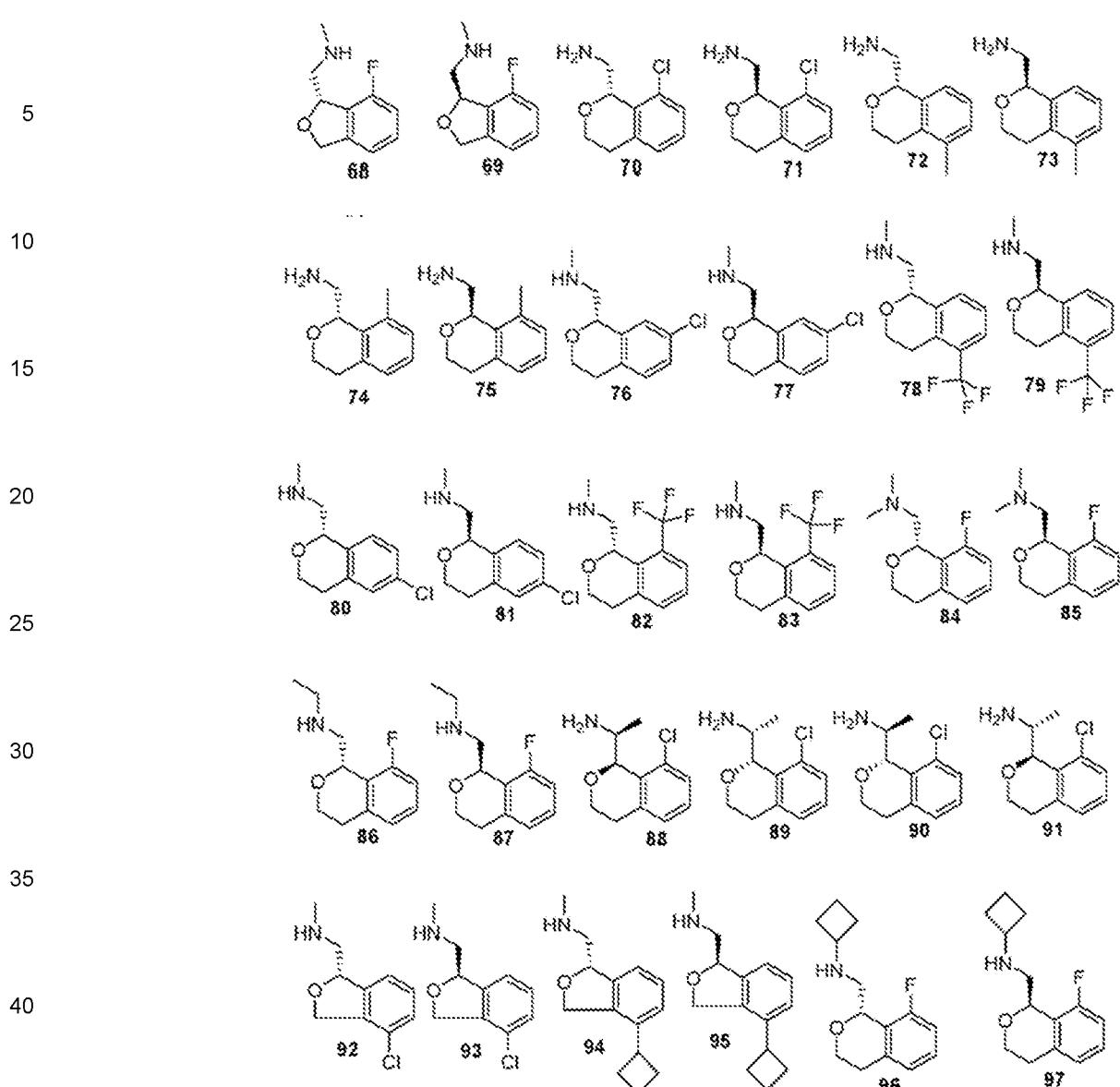
[0390] (R)-(5-cianoisocroman-1-il)metil(metil)carbamato de *terc*-butilo (650 mg) en DCM (2,75 mL) DCM se añadió TFA (1,25 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se concentró al vacío. Al residuo se le añadió EtOAc (3 mL) y HCl en EtOAc (3 M, 1,31 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min y se concentró al vacío. El residuo se lavó con EtOAc (10 mL) para dar (R)-1-((metilamino)metil)isocroman-5-carbonitrilo (**47**) (401 mg de sal de HCl) como un sólido blanco. MS (ESI): $m/z=203[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, CD₃OD): 7,71 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 7,59 ~ 7,56 (m, 1 H), 7,48~7,44 (m, 1 H), 5,16-5,14 (m, 1 H), 4,34 ~ 4,28 (m, 1 H), 3,96 ~ 3,90 (m, 1 H), 3,69-3,66 (m, 1 H), 3,40-3,37 (m, 1 H), 3,18-3,10 (m, 1 H), 3,02~2,98 (m, 1 H), 2,80(s, 3 H).

45 [0391] Otros compuestos que pueden prepararse mediante los métodos descritos anteriormente incluyen los siguientes ejemplos no limitantes. Los compuestos 68, 69, 78, 79, 82-83, 92-95 se proporcionan como referencia.

50

55

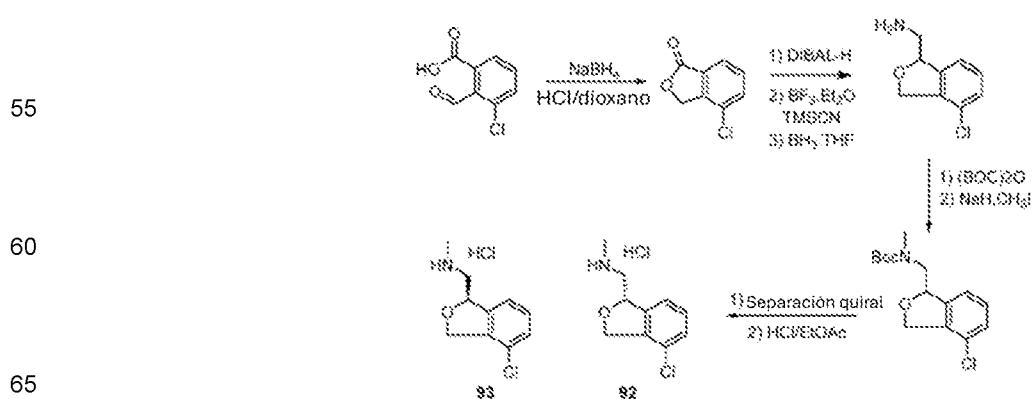
60



45 Procedimiento general G

7.1 Preparación de (R)-1-(4-cloro-1,3-dihidrobenzofuran-1-il)-N-metil-metanamina (93) y (S)-1-(4-cloro-1,3-dihidrobenzofuran-1-il)-N-metil-metanamina (92) (ejemplos de referencia)

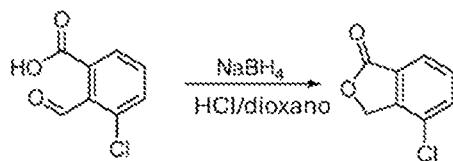
50 [0392]



(a). 4-cloroisobenzofuran-1(3H)-ona

[0393]

5



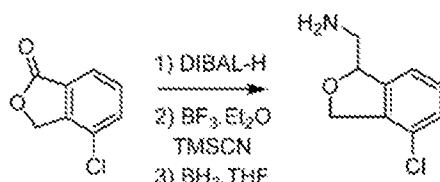
10

[0394] A una solución de ácido 3-cloro-2-formilbenzoico (24 g, 91,0 mmol) en metanol (250 mL) se añadió NaBH_4 (5,14 g, 136 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró hasta sequedad para proporcionar ácido 3-cloro-2-(hidroximetil)benzoico como un aceite amarillo. Al aceite en THF (80 mL) se añadió cloruro de hidrógeno en dioxano (6 N, 20 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía flash (PE/EtOAc = 5/1) para proporcionar 4-cloroisobenzofuran-1(3H)-ona (12 g) como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z = 169 [M+H]⁺.

20 (b). (4-cloro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)metanamina

[0395]

25



30

[0396] A una solución de 4-cloroisobenzofuran-1(3H)-ona (7 g, 41,5 mmol) en DCM (120 mL) se enfrió a -78 °C, se añadió hidruro de diisobutilaluminio (7,66 g, 53,9 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 3 h y se añadió agua (2,2 mL). La mezcla se calentó a 0 °C y se añadió NaOH al 15 % (2,2 mL) y luego H_2O (5,4mL). La mezcla se agitó a TA durante 1 h y se filtró. El filtrado se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para proporcionar 4-cloro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-ol (5,00 g) como un aceite amarillo.

[0397] A una solución de 4-cloro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-ol (5 g, 29,3 mmol) en DCM (80 mL) se añadió $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (12,4g, 87,9 mmol) y trimetilsilanocarbonitriilo (14,4g, 146 mmol) a -20 °C. La reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h y se añadió NaOH (60 mL, acuoso 1 M). La mezcla bifásica resultante se transfirió a un embudo de decantación. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidra, se filtró y se concentró *al vacío* para proporcionar 4-cloro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-carbonitrilo (5,00 g) como un aceite amarillo.

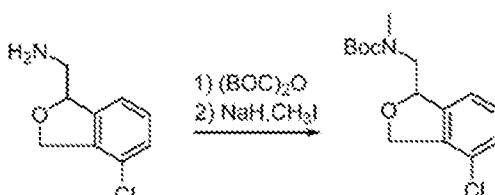
45

[0398] A una solución de 4-cloro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-carbonitrilo (5 g, 27,8 mmol) en THF (40 mL) se añadió $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ (7,08 g, 83,4mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió lentamente agua (50 mL) para extinguir la reacción. La mezcla resultante se extrajo con EA (3 x 30 mL). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y el filtrado se concentró para proporcionar (4-cloro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)metanamina (4,00 g) como un aceite amarillo. MS (ESI) m/z = 184[M+H]⁺.

(c) ((4-cloro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo

[0399]

55



60

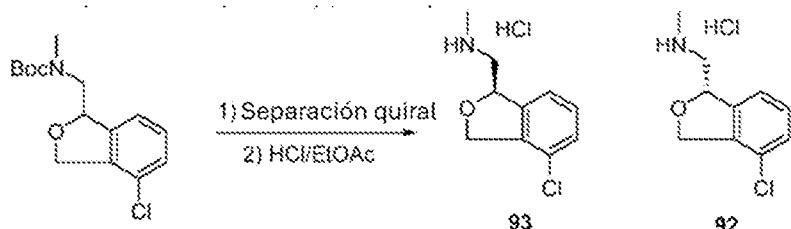
[0400] A una solución de (4-cloro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)metanamina (8 g, 43,5 mmol) en DCM (100 mL) se le añadió trietilamina (13,1 g, 130 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (14,2 g, 65,2 mmol). La reacción se agitó a

temperatura ambiente durante 3 h. A continuación, la mezcla se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (PE/EtOAc = 10/1) para proporcionar ((4-cloro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (10,0 g) en forma de un sólido blanco. MS(ESI) m/z = 184 [M-100+H]⁺.

5 [0401] A una solución de ((4-cloro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (900 mg, 3,17 mmol) en DMF (30 mL) se añadió hidruro de sodio (152 mg, 6,34 mmol) y yodometano (899 mg, 6,34 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua (100 mL) al recipiente de reacción y la mezcla bifásica resultante se transfirió a un embudo de decantación. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con EtOAc (2 \times 50 mL) y agua (2 \times 60 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna flash con una elución isocrática de EtOAc (10 %) y éter de petróleo (90 %) para proporcionar ((4-cloro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (900 mg) como un aceite incoloro.

10 15 (d). (*R*)-1-(4-cloro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-*N*-metil-metanamina (**93**) y (*S*)-1-(4-cloro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-*N*-metil-metanamina (**92**)

20 [0402]



25 [0403] El carbamato de ((4-cloro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)metil)(metil) de *terc*-butilo (una mezcla racémica, 900 mg) obtenido anteriormente se separó en sus enantiómeros mediante HPLC quirala {disolvente: MeOH (0,2 % amoniaco); 30 EnantioPak AD 4.6* 100 mm 5 μ m} para proporcionar ((4-cloro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)metil)(metil)-carbamato de (*R*)-*terc*-butilo

35 [0404] (500 mg, 100 % ee) como un aceite incoloro y ((4-cloro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)metil)(metil)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (480 mg, 98 % ee) como un aceite incoloro.

40 [0405] A una solución de (*R*)-((4-cloro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (500 mg, 1,67 mmol) en HCl/EtOAc (10 mL) se le añadió HCl/EtOAc (10 mL, 3 N). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se evaporó *al vacío* para dar el producto crudo como un sólido blanco, que se lavó con EtOAc para proporcionar la sal de clorhidrato del compuesto **93** como un sólido blanco (250 mg, 100 % ee). MS (ESI): m/z = 198 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,41-7,39 (m, 2 H), 7,35-7,33 (m, 1 H), 5,62-5,60 (m, 1 H), 5,30-5,26 (m, 1 H) 5,19-5,15 (m, 1 H), 3,57-3,53 (m, 1 H), 3,31-3,26 (m, 1 H), 2,79 (s, 3H).

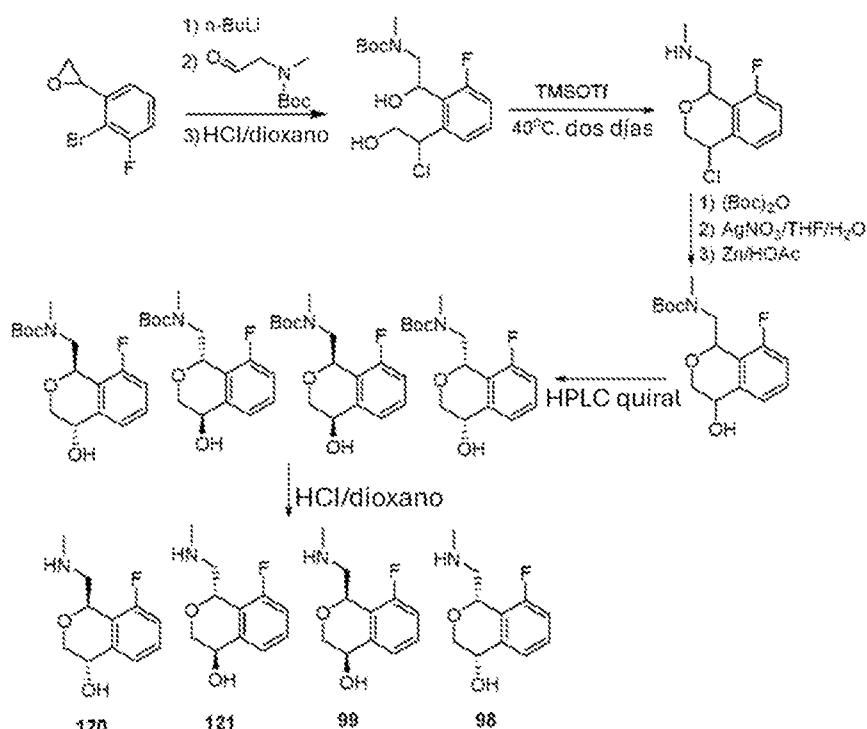
45 [0406] Una solución de ((4-cloro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)metil)(metil)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (480 mg, 1,61 mmol) en HCl/EtOAc (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Una vez finalizada, la mezcla se evaporó *al vacío* para dar el producto crudo, que se lavó con EtOAc para dar el compuesto **92** como una sal de clorhidrato en polvo blanco (240 mg, 99 % ee). MS (ESI): m/z = 198 (M+1). RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄) δ 7,41-7,40 (m, 2 H), 7,34-7,33 (m, 1 H), 5,62-5,60 (m, 1 H), 5,29-5,25 (m, 1 H), 5,18-5,15 (m, 1 H), 3,57-3,53 (m, 1 H), 3,31-3,26 (m, 1 H), 2,79 (s, 3H).

50 Procedimiento general H

55 8.1 *Preparación de (1R,4R)-8-fluoro-1-((metilamino)metil)isocroman-4-ol (99) y (1S,4S)-8-fluoro-1-((metilamino)metil)isocroman-4-ol (98)*

[0407]

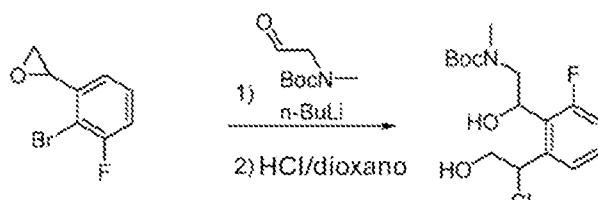
5



30 (a). 2-(2-fluoro-6-(oxiran-2-yl)fenil)-2-hidroxietil(metil)carbamato de *terc*-butilo

35 [0408]

40

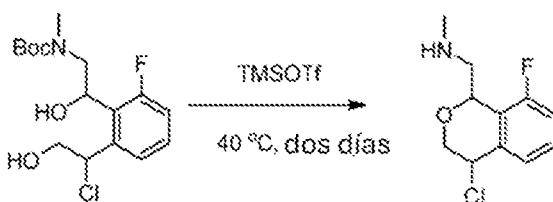


45 [0409] A una solución de 2-(2-bromo-3-fluorofenil)oxirano (11,7 g, 53,9 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) se añadió *n*-butillitio (2,5 M) (24 mL, 59,2 mmol) a -78 °C. Después de agitar a -78 °C durante 1 h, se añadió metil(2-oxoetil)carbamato de *terc*-butilo (13,9 g, 80,8 mmol) en THF (5 mL). Después de agitar la mezcla a esta temperatura durante 2 h, se añadió HCl en dioxano (4 M, 40 mL) y la mezcla resultante se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se lavó con agua (2 x 50 mL), se secó y se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna flash con una elución isocrática de éter de petróleo (100 %) y EtOAc (0 %) a éter de petróleo (100 %) y EtOAc (45 %) para proporcionar (2-(2-(1-cloro-2-hidroxietil)-6-fluorofenil)-2-hidroxietil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (8,60 g) como un aceite amarillo. MS (ESI): *m/z* = 248 [M+H]⁺.

50 (b). 1-(4-cloro-8-fluoroisocroman-1-yl)-*N*-metilmelanamina de *terc*-butilo

55 [0410]

60

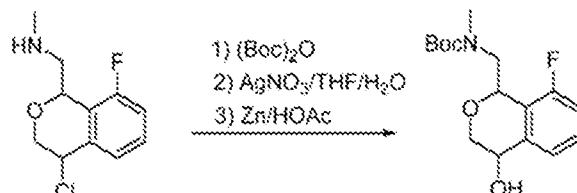


65 [0411] A una solución de (2-(2-(1-chloro-2-hidroxietil)-6-fluorofenil)-2-hidroxietil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (0,23 g) en DCM (2 mL) se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (14,6 g, 66,1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C y se agitó a esta temperatura durante 2 días. Una vez completada, se añadió agua helada para extinguir la reacción

5 y se añadió solución de NaOH (acuoso al 20 %) para ajustar el pH a 10-11. La mezcla resultante se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. MS(ESI) m/z = 230[M+H]⁺

(c). (8-fluoro-4-hidroxiisocroman-1-il)metil(metil)carbamato de *terc*-butilo

10 [0412]

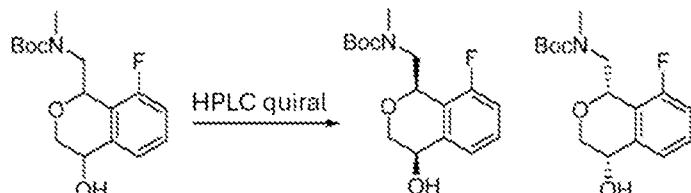


20 [0413] A una solución de 1-(4-cloro-8-fluoroisocroman-1-il)-*N*-metilmelanamina (0,143 g) en agua (10 mL) se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (202 mg). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Al finalizar, la mezcla se extrajo con DCM (2 x 50 mL), se secó y se concentró. El crudo se purificó por pre-TLC (PE: EtOAc = 20:1) para dar ((4-cloro-8-fluoroisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (130 mg). ESI: m/z = 230 [M-100+H]⁺.

25 [0414] A una solución de ((4-cloro-8-fluoroisocroman-1-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (130 mg) en THF/agua (1:1) (30 mL) se añadió (nitrooxi)plata (334 mg, 1,97 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego a 60 °C durante 6 h. Al finalizar, se añadió agua (100 mL) al recipiente de reacción y la mezcla bifásica resultante se transfirió a un embudo de decantación. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con EtOAc (2 x 50 mL) y agua (2 x 50 mL). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El aceite crudo se disolvió en HOAc (5 mL) y se añadió polvo de Zn. La mezcla se agitó a TA durante 6 h y se añadió agua (100 mL) al recipiente de reacción. La mezcla bifásica resultante se transfirió a un embudo de decantación. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con EtOAc (2 x 100 mL) y agua (2 x 50 mL). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico, se filtraron y se concentraron *al vacío* para dar un aceite, que se purificó por HPLC preparativa para dar (8-fluoro-4-hidroxiisocroman-1-il)-metil(metil)carbamato de *terc*-butilo (3,6 g).

30 (d). (1*R*,4*R*)-(8-fluoro-4-hidroxiisocroman-1-il)metil(metil)carbamato de *terc*-butilo y (1*S*,4*S*)-(8-fluoro-4-hidroxiisocroman-1-il)metil(metil)carbamato de *terc*-butilo

35 [0415]



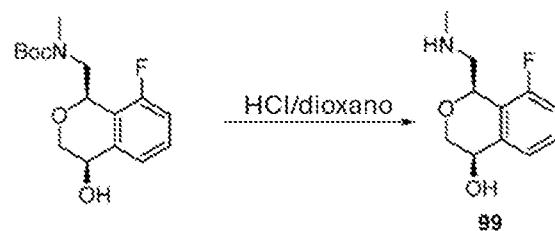
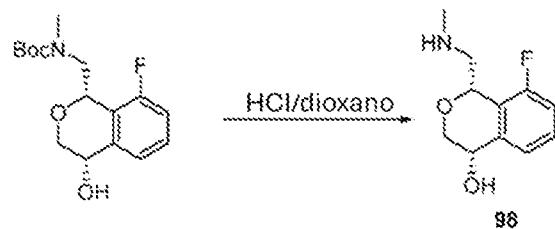
45 [0416] El (8-fluoro-4-hidroxiisocroman-1-il)-metil(metil)carbamato de *terc*-butilo resultante (3,6 g) se purificó por HPLC quirral {MeOH (0,2 % amoniaco); AD-H (4,6*100*5 um)} para proporcionar los dos enantiómeros: (1*R*,4*R*)-(8-fluoro-4-hidroxiisocroman-1-il)metil(metil)carbamato de *terc*-butilo (1,53 g, 100 % ee) y (1*S*,4*S*)-(8-fluoro-4-hidroxiisocroman-1-il)metil(metil)carbamato de *terc*-butilo (1,69 g, 97 % ee) como un aceite incoloro.

50 (e). (1*R*,4*R*)-8-fluoro-1-((metilamino)metil)isocroman-4-ol (**99**) y (1*S*,4*S*)-8-fluoro-1-((metilamino)metil)isocroman-4-ol (**98**)

55 [0417]

60

65



25

[0418] A una solución de (1S,4S)-(8-fluoro-4-hidroxiisocroman-1-il)metil-(metil)carbamato de *terc*-butilo (1,69 g, 5,42 mmol) en DCM (25 mL) se añadió HCl en dioxano (4 M, 15 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se eliminó el disolvente y el residuo se disolvió en agua (50 mL), la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). La fase acuosa se liofilizó para dar (1S,4S)-8-fluoro-1-((metilamino)metil)isocroman-4-ol (**98**) como un sólido blanco (1,12 g, pureza: 100 %, rendimiento: 92,5 %, 98 % ee). ESI: $m/z = 212[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,52 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 7,43-7,35 (m, 2 H), 7,18-7,13 (m, 1 H), 5,34-5,31 (m, 1 H), 4,54 (t, J = 4,4Hz, 1 H), 4,10-4,06 (m, 1 H), 3,61-3,57 (m, 1 H), 3,32-3,24 (m, 2 H), 2,59 (t, J = 4,8 Hz, 3 H).

30

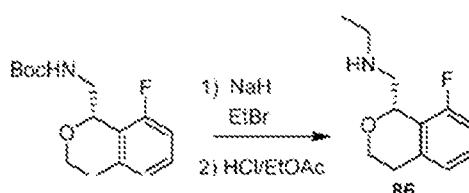
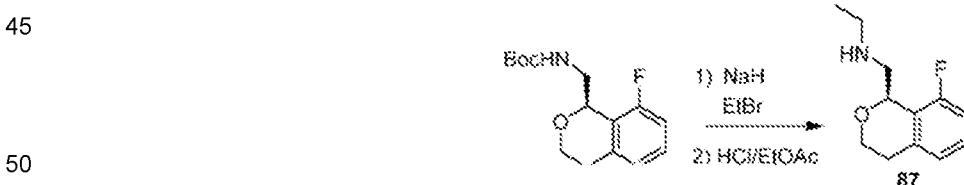
[0419] A una solución de (1R,4R)-(8-fluoro-4-hidroxiisocroman-1-il)metil-(metil)carbamato de *terc*-butilo (1,53 g, 4,91 mmol) en DCM (25 mL) se le añadió HCl/dioxano (4 M, 15 mL). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se eliminó el disolvente y el residuo se disolvió en agua (50 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). La fase acuosa se liofilizó para dar (1R,4R)-8-fluoro-1-((metilamino)metil)isocroman-4-ol (**99**) como un sólido blanco (1,16 g, pureza: 100 %, rendimiento: 95,8 %, 99 % ee). ESI: $m/z = 212[M+H]^+$. RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,52 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 7,43-7,35 (m, 2 H), 7,18-7,13 (m, 1 H), 5,34-5,31 (m, 1 H), 4,54 (t, J = 4,4Hz, 1 H), 4,10-4,06 (m, 1 H), 3,61-3,57 (m, 1 H), 3,32-3,24 (m, 2 H), 2,59 (t, J = 4,8 Hz, 3 H).

Procedimiento general I

9.1 Preparación de (*R*)-*N*-((8-fluoroisocroman-1-il)metil)etanamina (**87**) y (*S*)-*N*-((8-fluoroisocroman-1-il)metil)etanamina (**86**)

40

[0420]



(a). (*R*)-*N*-((8-fluoroisocroman-1-il)metil)etanamina (**87**)

65

[0421] A una solución de (*R*)-((8-fluoroisocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butilo (0,5 g, 1,77 mmol) en DMF (10 mL) se añadió NaH (60 %) (212 mg, 5,31 mmol). Después de agitar durante 1 h, se añadió bromoetano (385 mg, 3,54 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras completarse, se añadió EtOAc (50 mL) y después la mezcla se lavó con salmuera (5 x 100 mL), se secó y se concentró. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna

flash con una elución en gradiente de éter de petróleo (100 %) a éter de petróleo (92 %)/EtOAc (8 %) para proporcionar un aceite incoloro, que se disolvió en EtOAc (20 mL). A la solución se añadió HCl en EtOAc (3 M, 6 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se eliminó el disolvente. El residuo se disolvió con EtOAc (50 mL) y luego se filtró y se secó. Se recogió (R)-N-((8-fluoroisocroman-1-il)metil)etanamina (326 mg, rendimiento: 82,9 %) en forma de un sólido blanco. (ESI) m/z : 210[M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,35-7,29 (dd, J = 8,0, 14,0 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,04 (t, J = 9,4Hz, 1 H), 5,29 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,21-4,15 (m, 1 H), 3,91-3,85 (m, 1 H), 3,58-3,54 (dd, J = 2,0, 13,2 Hz, 1 H), 3,41-3,36 (dd, J = 10,0, 12,8 Hz, 1 H), 3,21-3,16 (m, 2 H), 3,01-2,93 (m, 1 H), 2,90-2,83 (m, 1 H), 1,39 (m, 3H).

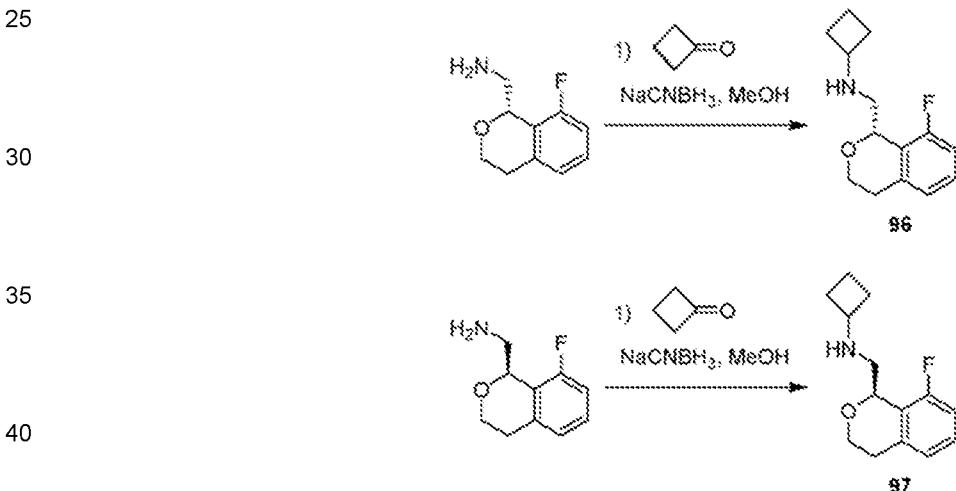
10 (b). (S)-N-((8-fluoroisocroman-1-il)metil)etanamina (86)

[0422] (S)-N-((8-fluoroisocroman-1-il)metil)etanamina (86) se preparó de manera similar a (R)-N-((8-fluoroisocroman-1-il)metil)etanamina (87) a partir de (S)-((8-fluoroisocroman-1-il)metil)carbamato de *terc*-butilo. (ESI) m/z : 210 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,35-7,29 (dd, J = 8,0, 14,0 Hz, 1 H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,04 (t, J = 9,4Hz, 1 H), 5,29 (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 4,21-4,15 (m, 1 H), 3,91-3,85 (m, 1 H), 3,58-3,54 (dd, J = 2,0, 13,2 Hz, 1 H), 3,41-3,36 (dd, J = 10,0, 12,8 Hz, 1 H), 3,21-3,16 (m, 2 H), 3,01-2,93 (m, 1 H), 2,90-2,83 (m, 1 H), 1,39 (m, 3 H).

15 Procedimiento general J

20 10.1 Preparación de (S)-N-((8-fluoroisocroman-1-il)metil)ciclobutanamina (96) y (S)-N-((8-fluoroisocroman-1-il)metil)etanamina (97)

[0423]



(a). (S)-N-((8-fluoroisocroman-1-il)metil)ciclobutanamina (96)

[0424] A una solución de (S)-(8-fluoroisocroman-1-il)metanamina (0,8 g, 4,41 mmol) y ciclobutanona (401 mg, 5,73 mmol) en MeOH (30 mL) se añadió cianoborohidruro de sodio (554 mg, 8,82 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Tras su finalización, se eliminó el disolvente y el residuo se purificó mediante pre-HPLC (TFA acuoso al 0,01 %) para dar (S)-N-((8-fluoroisocroman-1-il)metil)ciclobutanamina en forma de un aceite amarillo (202 mg). (ESI) m/z : 236 [M+H]⁺.

[0425] A una solución de (S)-N-((8-fluoroisocroman-1-il)metil)ciclobutanamina (0,202 g) en EtOAc (10 mL) se añadió HCl en EtOAc (3 M, 0,4mL) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. El disolvente se eliminó y el residuo se lavó con EtOAc y PE, se filtró y se secó para dar la sal de clorhidrato de (S)-N-((8-fluoroisocroman-1-il)metil)ciclobutanamina (154 mg) como un sólido blanco. (ESI) m/z : 236 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,35-7,29 (m, 1 H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,04-6,99 (dd, J = 8,8, 10,4Hz, 1 H), 5,25-5,22 (m, 1 H), 4,20-4,14 (m, 1 H), 3,91-3,82 (m, 2 H), 3,44-3,40 (m, 1 H), 3,31-3,25 (dd, J = 10,0, 13,2 Hz, 1 H), 3,00-2,93 (m, 1 H), 2,90-2,83 (m, 1 H), 2,42-2,21 (m, 4 H), 1,99-1,90 (m, 2 A).

60 (b). (R)-N-((8-fluoroisocroman-1-il)metil)ciclobutanamina (97)

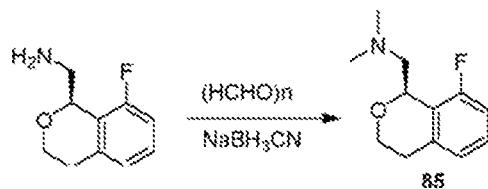
[0426] La (R)-N-((8-fluoroisocroman-1-il)metil)ciclobutanamina se preparó de manera similar a la (S)-N-((8-fluoroisocroman-1-il)metil)ciclobutanamina a partir de la (R)-N-((8-fluoroisocroman-1-il)metil)ciclobutanamina. (ESI) m/z : 236 [M+H]⁺.

[0427] RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,35-7,29 (m, 1 H), 7,10 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,04-6,99 (dd, J = 8,8, 10,4 Hz, 1 H), 5,25-5,22 (m, 1 H), 4,20-4,14 (m, 1 H), 3,91-3,82 (m, 2 H), 3,44-3,40 (m, 1 H), 3,31-3,25 (dd, J = 10,0, 13,2 Hz, 1 H), 3,00-2,93 (m, 1 H), 2,90-2,83 (m, 1 H), 2,42-2,21 (m, 4H), 1,99-1,90 (m, 2H).

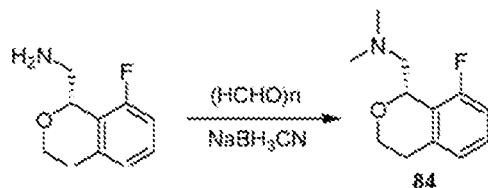
5 **Procedimiento general K**

11.1 *Preparación de (R)-1-(S-fluoroisocroman-1-il)-N,N-dimetilmelanamina (85) y (S)-1-(8-fluoroisocroman-1-il)-N,N-dimetilmelanamina (84)*

10 **[0428]**



20



30 (a). *(R)-1-(8-fluoroisocroman-1-il)-N,N-dimetilmelanamina (85)*

35 [0429] A una solución de (R)-(8-fluoroisocroman-1-il)metanamina (0,8 g, 4,41 mmol) en MeOH (30 mL) se añadió paraformaldehído (396 mg, 13,2 mmol) y cianoborohidruro de sodio (554 mg, 8,82 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Tras su finalización, se eliminó el disolvente y el residuo se purificó por pre-HPLC (TFA acuoso al 0,01 %) para dar (R)-1-(8-fluoroisocroman-1-il)-N,N-dimetilmelanamina en forma de un aceite amarillo (402 mg), que se disolvió en EtOAc (15 mL). A la solución se añadió HCl en EtOAc (3 M, 1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se eliminó el disolvente y el residuo se lavó con EtOAc, se filtró y se secó para dar la sal de clorhidrato de (R)-1-(8-fluoroisocroman-1-il)-N,N-dimetilmelanamina como un sólido blanco.

40 [0430] (ESI) m/z : 210[M+H] $^+$. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,35-7,30 (dd, J = 8,0, 14,0 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,05 (t, J = 9,6 Hz, 1 H), 5,44 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 4,23-4,17 (m, 1 H), 3,92-3,86 (m, 1 H), 3,69 (m, 1 H), 3,57 (m, 1 H), 3,07 (s, 3 H), 2,98 (m, 4 H), 2,90-2,84 (m, 1 H).

45 (b). *(S)-1-(8-fluoroisocroman-1-il)-N,N-dimetilmelanamina (84)*

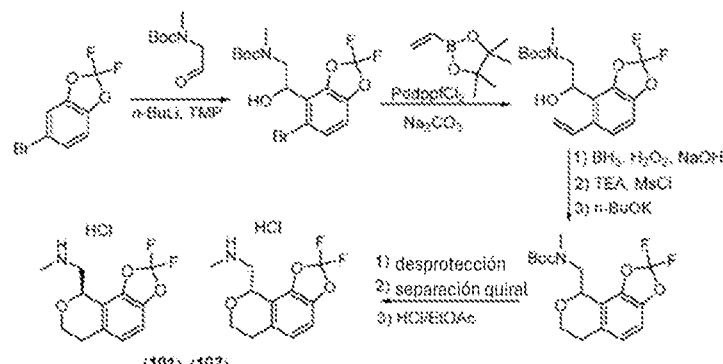
50 [0431] (S)-1-(8-fluoroisocroman-1-il)-N,N-dimetilmelanamina (84) se sintetizó de manera similar a (R)-1-(8-fluoroisocroman-1-il)-N,N-dimetilmelanamina (85) a partir de (S)-1-(8-fluoroisocroman-1-il)-N,N-dimetilmelanamina. (ESI) m/z = 210[M+H] $^+$. RMN ^1H (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,35-7,30 (dd, J = 8,0, 14,0 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 7,2 Hz, 1 H), 7,05 (t, J = 9,6 Hz, 1 H), 5,44 (d, J = 9,6 Hz, 1 H), 4,23-4,17 (m, 1 H), 3,92-3,86 (m, 1 H), 3,69 (m, 1 H), 3,57 (m, 1 H), 3,07 (s, 3 H), 2,98 (m, 4 H), 2,90-2,84 (m, 1 H).

55 **Procedimiento general L**

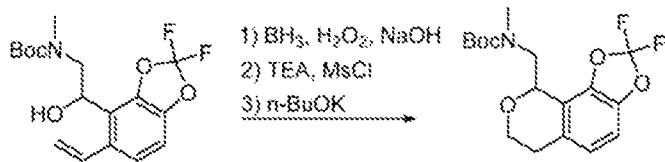
55 **12.1 Preparación de (R)-1-(2,2-difluoro-6,9-dihidro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)-N-metilmelanamina (101) y (S)-1-(2,2-difluoro-6,9-dihidro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)-N-metilmelanamina (102) (ejemplos de referencia), orden desconocido**

60 **[0432]**

65



5



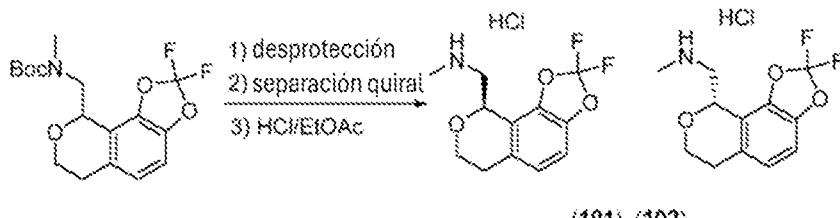
[0438] A una solución de (2-(2,2-difluoro-5-vinilbenzo[d][1,3]dioxol-4-il)-2-hidroxietil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (2,0 g, 5,59 mmol) en THF (15 mL) se añadió borano (77,3 mg, 5,59 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A la solución de reacción se añadió hidróxido de sodio (22,3 mg, 559 mmol, en 10 mL de agua) y peróxido de hidrógeno (568 mg, 16,7 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió EtOAc (250 mL), luego la mezcla de reacción se lavó con NaCl acuoso saturado. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico, se filtraron y se concentraron *al vacío*. La suspensión resultante se purificó por cromatografía en columna (hexanos/EtOAc 95/5 a 70/30) para proporcionar (2-(2,2-difluoro-5-(2-hidroxietil)benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-2-hidroxietil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (1,04 g, 2,78 mmol) como un sólido amarillo.

[0439] A una solución de (2-(2,2-difluoro-5-(2-hidroxietil)benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-2-hidroxietil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (1,0 g, 2,66 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se añadió cloruro de metanosulfonilo (334 mg, 2,92 mmol) y TEA (806 mg, 7,98 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó (~16 h), luego la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna flash (Hexanos/EtOAc 95/5 a 70/30) para proporcionar metanosulfonato de 2-(4-(2-((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)-1-hidroxietil)-2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilo (960 mg, 2,11 mmol) como un sólido amarillo.

[0440] A una solución de metanosulfonato de 2-(4-(2-((*terc*-butoxicarbonil)(metil)amino)-1-hidroxietil)-2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etilo (900 mg, 1,98 mmol) en THF (5 mL) y butan-1-olato de potasio (444 mg, 3,96 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó (~3 h), luego se añadió EtOAc (200 mL) y la mezcla de reacción se lavó con NaCl acuoso saturado. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El sólido resultante se purificó por cromatografía en columna flash (Hexanos/EtOAc 90/10 a 80/20) para proporcionar ((2,2-difluoro-7,9-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-*h*]isocromen-9-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (624 mg, 1,74 mmol) como un aceite incoloro.

(d). Desprotección, separación quiral y formación de sales.

35 [0441]



[0442] A una solución de *terc*-butilo (2,2-difluoro-7,9-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-*h*]isocromen-9-il)metil(metil)carbamato (650 mg, 2,88 mmol) en HCl 3 M/EtOAc (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla se concentró *al vacío* para obtener el crudo, se lavó con EtOAc (15 mL) y se secó *al vacío* para obtener el producto deseado (468 mg, rendimiento: 100 %). MS (ESI): *m/z* 257 [M+H]⁺.

[0443] 1-(2,2-difluoro-7,9-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-*h*]isocromen-9-il)-*N*-metilmelanamina (468 mg) se separó en (R)-1-(2,2-difluoro-7,9-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-*h*]isocromen-9-il)-*N*-metilmelanamina y (S)-1-(2,2-difluoro-7,9-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-*h*]isocromen-9-il)-*N*-metilmelanamina mediante el uso de una columna: AY-H (250 × 4,6 mm, 5 μ m) Fase móvil: *n*-hexano (0,1 % DEA): EtOH (0,1 % DEA) = 90:10 Temperatura: 40 °C. Volumen de inyección: 15 μ L. HPLC quiral para determinación de ee: Columna AY-H (150 × 4,6 mm, 5 μ m); Fase móvil: *n*-hexano (0,1 % DEA): EtOH (0,1 % DEA) = 90:10; Temperatura = 40 °C; Velocidad de flujo = 1,0 mL/min.

[0444] Sal de clorhidrato de compuesto 101: Tiempo de ret. = 7,21 min; Enantiopureza: 100 % ee. MS (ESI): *m/z* 258 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,24 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,27-4,22 (m, 1H), 3,92-3,86 (m, 1H), 3,67-3,63 (m, 1H), 3,47-3,41 (m, 1H), 3,02-2,98 (m, 1H), 2,84 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 2,80 (s, 3H).

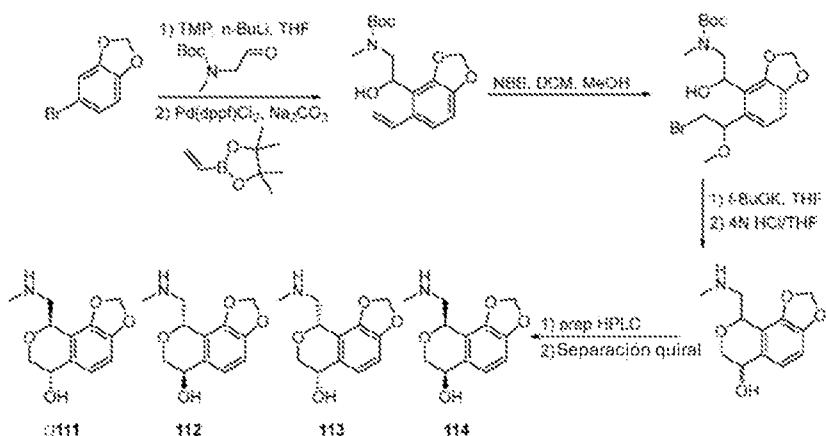
[0445] Sal de clorhidrato de compuesto 102: Tiempo de ret. = 4,997 min; Enantiopureza: 100 % ee. MS (ESI): *m/z* 258 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ : 7,17 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,24 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,27-4,22 (m, 1H), 3,92-3,86 (m, 1H), 3,67-3,63 (m, 1H), 3,47-3,41 (m, 1H), 3,02-2,98 (m, 1H), 2,84 (t, *J* = 3,6 Hz, 1H), 2,81 (s, 3H).

Procedimiento general M

13.1 *Preparación de (6S,9R)-9-((metilamino)metil)-6,9-dihidro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-6-ol (111), (6R,9S)-9-((metilamino)metil)-6,9-dihidro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-6-ol (112), (6S,9S)-9-((metilamino)metil)-6,9-dihidro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-6-ol (113) y (6R,9R)-9-((metilamino)metil)-6,9-dihidro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-6-ol (114) (ejemplos de referencia).*

[0446]

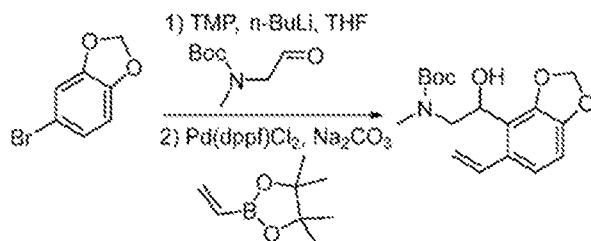
10



(a). (2-((terc-butildimetilsilil)oxi)-2-(5-vinilbenzo)[d][1,3]dioxol-4-il)ethyl(metil)carbamato de *terc*-butilo

[0447]

30



[0448] A una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (TMP) (4,60 g, 32,6 mmol) en THF (50 mL) se añadió *n*-BuLi (2,5 N) (1,92 g, 30,1 mmol) gota a gota a -78 °C bajo nitrógeno. Despues de agitar durante 1 h, se añadió una solución de 5-bromobenzodioxol (5,06 g, 25,1 mmol) en THF (10 mL) se añadió y se agitó a esta temperatura durante otras 2 h, luego se añadió una solución de metil(2-oxoethyl)carbamato de *terc*-butilo (5,21 g, 30,1 mmol) en THF (10 mL). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 h. La mezcla se extinguío con agua, se extrajo con EtOAc, se secó y se concentró *al vacío*. La purificación por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc 10:1) proporcionó (2-(5-bromobenzodioxol-4-il)-2-hidroxietil)(metil)carbamato de *terc*-butilo. MS(ESI) *m/z* : 300[M-56-17]⁺, pureza: 78 %, 214 nm; se obtuvieron 8,0 g de aceite amarillo, rendimiento: 66,4%.

45

[0449] A una solución de (2-(5-bromobenzodioxol-4-il)-2-hidroxietil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (800 mg, 2,13 mmol) en dioxano/agua = 4/1 (10 mL) se añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-vinil-1,3,2-dioxaborolano (589 mg, 3,83 mmol), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (155 mg, 213 mmol) y Na_2CO_3 (563 mg, 5,32 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla se calentó a 105 °C con agitación durante la noche. La mezcla se evaporó *al vacío* para obtener el residuo, se diluyó en agua, se extrajo con DCM, se secó y se concentró *al vacío*. La purificación por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc = 5:1) proporcionó 2-hidroxi-2-(5-vinilbenzol)[d][1,3]dioxol-4-il)etilo(metil)carbamato de *terc*-butilo (500 mg, rendimiento: 67 %; pureza: 92 %) en forma de un aceite de color amarillo claro. MS(ESI): *m/z* 248 [M-56-17]⁺.

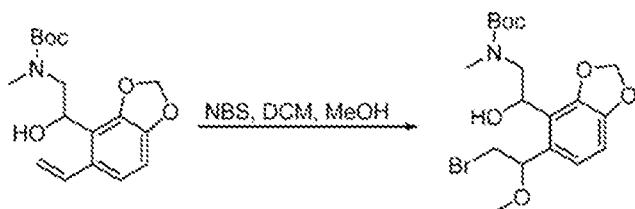
(b). *terc*-butil-2-(5-(2-bromo-1-metoxietil)benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-2-hidroxietil(metil)carbamato

60

[0450]

65

5



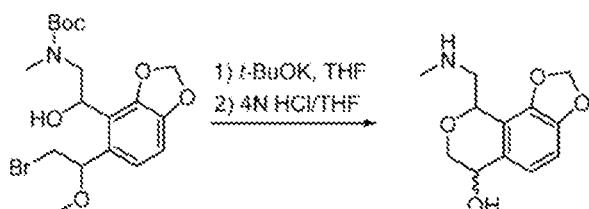
- 10 [0451] A una solución de (2-hidroxi-2-(5-vinilbenzo[d](metil)carbamato de [1,3]dioxol-4-il)etilo de *terc*-butilo (1,8 g, 5,6 mmol) en MeCN/MeOH = 1:1 (20 mL) se añadió y NBS (1,09 g, 6,16 mmol) a 0 °C. A continuación, se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla se extinguíó con agua, se evaporó *al vacío* para obtener el residuo, se extrajo con DCM, se secó y se concentró a presión reducida para obtener 2-(5-(2-bromo-1-metoxietil)benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-2-hidroxietil(metil)carbamato de *terc*-butilo (1,2 g, rendimiento: 42 %, pureza: 86 %) como un aceite amarillo. MS(ESI): *m/z* 300, 302 [M-31-100]⁺.
- 15

(c). 9-((metilamino)metil)-6,9-dihidro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-6-ol

[0452]

20

25



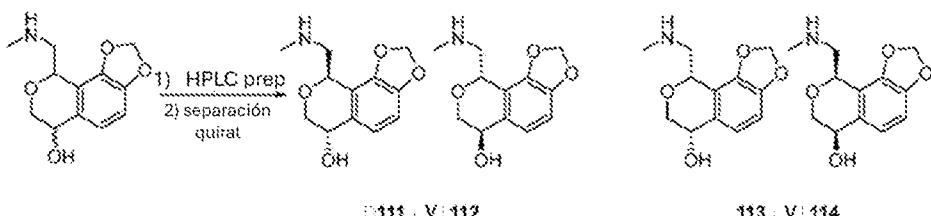
- 30 [0453] A una solución de (2-(5-(2-bromo-1-metoxietil)benzo[d][1,3]dioxol-4-il)-2-hidroxietil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (1,2 g, 2,77 mmol) en THF (15 mL) se añadió t-BuOK (620 mg, 5,54 mmol) a 0 °C. A continuación, se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se extinguíó con agua, se evaporó *al vacío* para obtener el residuo, se extrajo con DCM, se secó y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 3: 1) proporcionó (6-metoxi-7,9-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)metil(metil)carbamato de *terc*-butilo (600 mg; rendimiento: 53 %; pureza: 86 %) como un sólido amarillo. MS(ESI): *m/z* 374 (M+Na)⁺.
- 35

- [0454] A una solución de ((6-metoxi-7,9-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (540 mg, 1,53 mmol) en THF (6 mL) se añadió HCl (6,0 N ac., 2,55 mL, 15,3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró, luego la filtración se basificó con 2 N ac. NaOH, se extrajo con DCM/MeOH, se secó y se concentró *al vacío* para proporcionar 9-((metilamino)metil)-6,9-dihidro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-6-ol como un aceite marrón claro (500 mg; rendimiento: 69 %; pureza: 50 %). MS(ESI): *m/z* 238 [M+H]⁺.

- 45 (d) Isómeros *trans* (6*S*,9*R*)-9-((metilamino)metil)-6,9-dihidro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-6-ol y (6*R*,9*S*)-9-((metilamino)metil)-6,9-dihidro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-6-ol (**111** y **112**), isómeros *cis* (6*S*,9*S*)-9-((metilamino)metil)-6,9-dihidro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-6-ol y (6*R*,9*R*)-9-((metilamino)metil)-6,9-dihidro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-6-ol (**113** y **114**).

[0455]

55



60

- [0456] La mezcla de cuatro isómeros se separó en mezclas racémicas de los isómeros *cis* y *trans* mediante HPLC preparativa en NH₄HCO₃ acuoso al 0,01 %. La mezcla se liofilizó por separado hasta sequedad. MS(ESI): *m/z* 238[M+H]⁺. P1, pureza: 98 %, 214 nm; se obtuvieron 75 mg de sólido blanco, rendimiento: 14,7 %. P2, pureza: 93 %, 214 nm; se obtuvieron 140 mg de sólido blanco, rendimiento: 26 %.

65

[0457] La mezcla racémica de isómeros trans (111 y 112) se purificó por separación quiral utilizando el instrumento: Gilson-281, columna: OZ 20 x 250, 10 um, fase móvil: *n*-Hex(0,1 %DEA):EtOH(0,1 %DEA) = 8:2 y tiempo de ejecución por inyección: 10 min para obtener los dos isómeros. La mezcla se evaporó por separado *al vacío* para obtener los dos productos deseados. MS(ESI): *m/z* 238 [M+H]⁺.

5

[0458] Isómero trans Pico 1 Compuesto 111: Tiempo de retención 8,70 min. Pureza: 99 %, ee %: 99 %, se obtuvieron 90 mg de sólido blanco, Rendimiento: 30 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,02 (t, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,15 (dd, *J* = 2,0/11,6 Hz, 1H), 3,77 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 3,16-3,05 (m, 2H), 2,75 (brs, 2H), 2,37 (s, 3H).

10

[0459] Isómero trans Pico 2 Compuesto 112: Tiempo de retención 11,03 min. Pureza: 100 %, ee %: 100 %, se obtuvieron 70 mg de sólido blanco, Rendimiento: 23 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,04 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,95 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,02 (t, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,15 (dd, *J* = 2,0/11,6 Hz, 1H), 3,78 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,16-3,05 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,21 (brs, 2H).

15

[0460] La mezcla racémica de isómeros cis (113 y 114) se purificó por separación quiral utilizando el instrumento: Gilson-281, columna: OZ 20 x 250, 10 um, fase móvil: *n*-hexano (0,1 %DEA): EtOH (0,1 %DEA) = 8:2 y tiempo de ejecución por inyección: 10 minutos para obtener los dos isómeros. La mezcla se evaporó por separado *al vacío* para obtener los dos productos deseados. MS(ESI): *m/z* 238 [M+H]⁺.

20

[0461] Isómero cis Pico 1 Compuesto 113: Tiempo de retención: 15,52 min. Pureza: 100 %, ee %: 100 %, se obtuvieron 320 mg de sólido blanco, Rendimiento: 67 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,99 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,92 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,02 (dd, *J* = 3,2, 8,8 Hz, 1H), 4,54 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,09 (dd, *J* = 3,2, 11,6 Hz, 1H), 3,77 (dd, *J* = 4,4, 12,0 Hz, 1H), 3,01-2,91 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,13 (brs, 2H).

25

[0462] Isómero cis Pico 2 Compuesto 114: Tiempo de retención: 21,12 min. Pureza: 100 %, ee %: 100 %, se obtuvieron 340 mg de sólido blanco, rendimiento: 71 %. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 6,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 5,99 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,92 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,02 (dd, *J* = 3,2, 8,8 Hz, 1H), 4,54 (t, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,09 (dd, *J* = 3,2, 11,6 Hz, 1H), 3,77 (dd, *J* = 4,4, 12,0 Hz, 1H), 3,01-2,91 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,13 (brs, 2H).

30

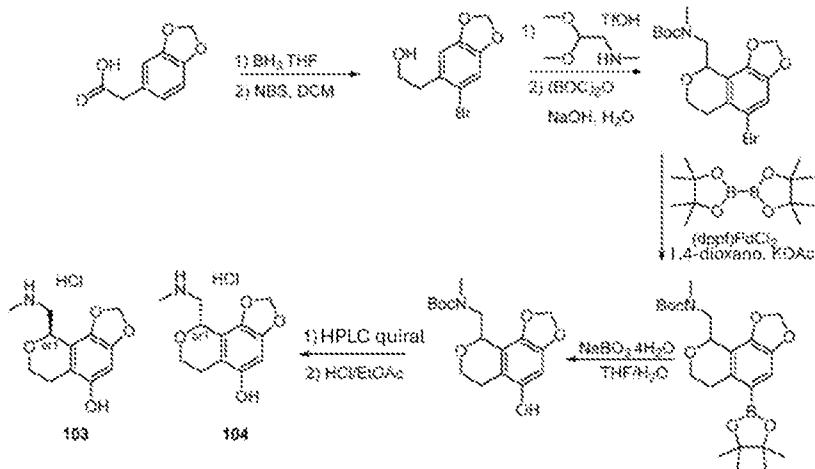
Procedimiento General N

14.1 Preparación de (*R*)-9-((metilamino)metil)-6,9-dihidro-7*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*h*]isocromen-5-ol (103) y (*S*)-9-((metilamino)metil)-6,9-dihidro-7*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*h*]isocromen-5-ol (104) (ejemplos de referencia)

35

[0463]

40



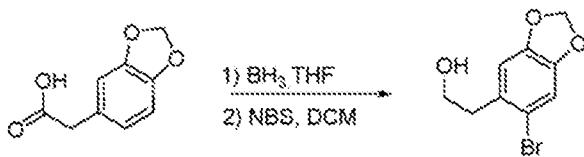
45

(a). 2-(6-bromobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-*i*l)etan-1-ol

[0464]

65

5



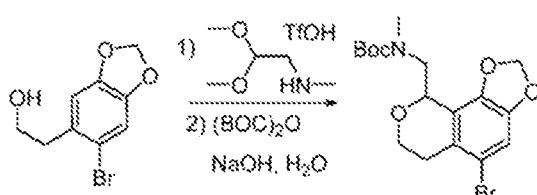
[0465] Una solución de ácido 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)acético (20 g, 111 mmol) en BH_3 /THF (166 mL, 1,0 M, 166 mmol) se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó la reacción (~4 h). Luego, la mezcla se vertió en agua helada y se extrajo con EtOAc, se secó y se concentró. El crudo se purificó mediante gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc 20:1 a 10:1) para proporcionar 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etanol (16,5 g, rendimiento = 89,6 %) como un aceite incoloro. MS (ESI): m/z 149 [M-18+1]⁺.

[0466] A una solución de 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etanol (16,5 g, 99,2 mmol) en CH_2Cl_2 (200 mL) se añadió y NBS (19,2 g, 109 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó (~4 h). A continuación, la mezcla se lavó con solución de NaHSO_4 , salmuera y se secó. El producto crudo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. 21 g (rendimiento: 100 %). MS (ESI): m/z 227, 229 [M-18+1]⁺.

(b). ((5-bromo-6,9-dihidro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo

[0467]

25



30

[0468] A una solución de 2-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etanol (8 g, 32,6 mmol) en CH_2Cl_2 (100 mL), se le añadió 2,2-dimetoxy-*N*-metiletanamina (7,76 g, 65,2 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (14,6 g, 97,8 mmol) a 0 °C. A continuación, la reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó (~16 h). La mezcla se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

35

[0469] A una solución de 1-(5-bromo-7,9-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)-*N*-metilmetanamina (2 g, 6,66 mmol) en H_2O (50 mL) se añadió NaOH (2,12 g, 53,2 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,74 g, 7,99 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó (~16 h). Se añadió EtOAc (100 mL) y la reacción se lavó con NH_4Cl acuoso saturado, luego se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía de sílice, eluyendo con éter de petróleo:EtOAc 5:1 para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI): m/z 300, 302 [M-100+H]⁺.

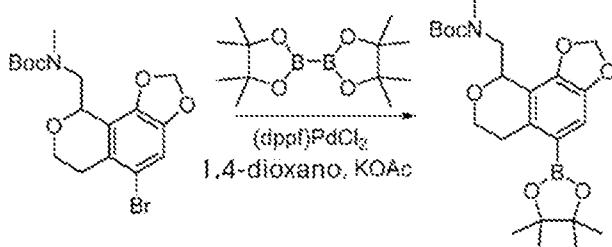
40

(c). *metil*((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-6,9-dihidro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)metil)carbamato de *terc*-butilo

45

[0470]

50



55

60

[0471] A una solución de ((5-bromo-6,9-dihidro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo (12 g, 29,9 mmol) en 1,4-dioxano (150 mL), 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (7,59 g, 29,9 mmol), KOAc (5,86 g, 59,8 mmol) y $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1,08 g, 1,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó y se calentó a 100 °C hasta que se completó (~16 h). A continuación, la mezcla de reacción se concentró y, a continuación, se añadieron agua y EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron *al vacío*. El residuo se purificó por cromatografía de sílice, eluyendo con éter de petróleo: EtOAc 20:1 para proporcionar metil((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7,9-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)metil)carbamato de *terc*-butilo, 10,0 g, rendimiento = 75,1 %. MS (ESI): m/z 348 [M-100+H]⁺.

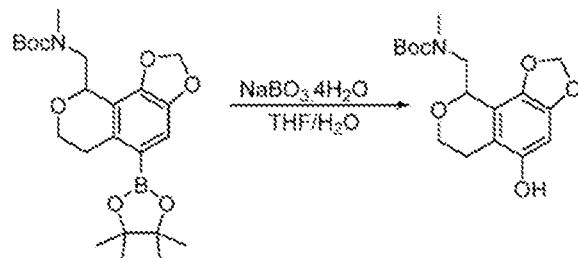
(d). ((5-hidroxi-6,9-dihidro-7H-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)metil)(metil)carbamato de *terc*-butilo

[0472]

5

10

15



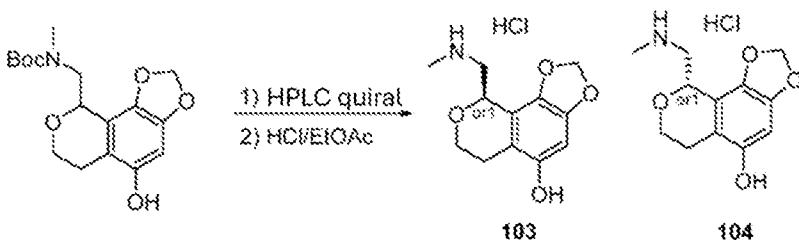
[0473] A una solución de *terc*-butilmethyl((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-7,9-dihidro-6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)metil)carbamato (8,0 g, 17,8 mmol) en THF/H₂O (100 mL/40 mL) se añadió NaBO₃·4H₂O (8,22 g, 53,4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente hasta que se completó (~3 h). La reacción se concentró, luego se añadieron agua y EtOAc. Las capas se separaron y la fase acuosa se lavó con EtOAc. Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico, se filtraron y se concentraron *al vacío*, se purificaron mediante cromatografía de sílice (éter de petróleo: EtOAc 5: 1) para proporcionar *terc*-butil((5-hidroxi-7,9-dihidro-6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)metil)(metil)carbamato como un sólido blanco (3,4 g, rendimiento: 57 %). MS (ESI): *m/z* 338 [M+H]⁺.

[0474] (e). (*R*)-9-((metilamino)metil)-6,9-dihidro-7*H*-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-5-ol (**103**) y (*S*)-9-((metilamino)metil)-6,9-dihidro-7*H*-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-5-ol (**104**)

[0474]

30

35



[0475] Terc-butil((5-hidroxi-7,9-dihidro-6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)metil)(metil)carbamato (1,5 g, 4,44 mmol) se separó en sus enantiómeros ((5-hidroxi-7,9-dihidro-6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)metil)(metil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo y ((5-hidroxi-7,9-dihidro-6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)metil)(metil)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo por Gilson-281 usando AY 20*250, 10 um y fase móvil Hexano(0,1 %DEA):EtOH(0,1 %DEA)=95:5. Caudal = 50 mL/min. ((5-hidroxi-7,9-dihidro-6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)metil)(metil)carbamato de (*R*)-*terc*-butilo (0,6 g, Rendimiento = 40,2 %) se obtuvo como un sólido blanco y ((5-hidroxi-7,9-dihidro-6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)metil)(metil)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,6 g, rendimiento = 40,2 %) se obtuvo como un sólido blanco.

[0476] A una solución de ((5-hidroxi-7,9-dihidro-6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)metil)(metil)carbamato de (*A*)-*terc*-butilo (0,32 g, 948 mmol) en EtOAc (10 mL) se le añadió HCl/EtOAc (1,5 mL, 3,0 M, 4,73 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La filtración proporcionó la sal de clorhidrato del compuesto **103** como un sólido blanco (0,18 g, rendimiento: 78,5 %). HPLC quiral: Columna AY-H (250*4,6 mm, 5 um; Fase móvil: *n*-Hexano (0,1 % DEA):EtOH (0,1 % DEA) = 80:20; Temp = 40 °C; Velocidad de flujo = 1,0 mL/min; Tiempo de ret = 5,39 min; Enantiopureza: 100 % ee. MS (ESI): *m/z* 238[M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 6,4(s, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,07- 5,04 (m, 1H), 4,22-4,17 (m, 1H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,66-3,63 (m, 1H), 3,42-3,37 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,68 (t, 2H).

55

[0477] A una solución de ((5-hidroxi-7,9-dihidro-6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)metil)(metil)carbamato de (*S*)-*terc*-butilo (0,35 g, 1,03 mmol) en EtOAc (5 mL) se le añadió HCl/EtOAc (1,7 mL, 3,0 M, 5,15 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La filtración proporcionó la sal de clorhidrato del compuesto **104** como un sólido blanco (0,19 g; rendimiento: 76,2 %). HPLC quiral: Columna AY-H (250*4,6 mm, 5 um; Fase móvil: *n*-Hexano (0,1 % DEA):EtOH (0,1 % DEA) = 80:20; Temp = 40 °C; Velocidad de flujo = 1,0 mL/min; Tiempo de ret = 6,05 min; Enantiopureza: 100 % ee. MS (ESI): *m/z* 238[M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, metanol-*d*₄): δ 6,4(s, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,07- 5,04 (m, 1H), 4,22-4,17 (m, 1H), 3,82-3,76 (m, 1H), 3,66-3,63 (m, 1H), 3,42-3,37 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,68 (t, 2H).

Ejemplo 115

65

Ensayos biológicos

Ensayo neurofarmacológico (SmartCube™)

[0478] Con el fin de demostrar la utilidad de los compuestos proporcionados para tratar enfermedades y trastornos neurológicos y psiquiátricos, se evaluaron compuestos ejemplares utilizando la prueba neurofarmacológica descrita en SL Roberds et al., *Front. Neurosci.* 9 de septiembre de 2011;5:103 (doi: 10.3389/fnins.2011.00103) ("Roberds"). Como se informó en *Roberds*, debido a que las enfermedades psiquiátricas generalmente resultan de trastornos de la comunicación entre células, los circuitos y los sistemas intactos son útiles para detectar una mejora en los puntos finales relevantes para la enfermedad. Estos puntos finales son típicamente de naturaleza conductual, y a menudo requieren la observación e interpretación humana. Para facilitar la prueba de múltiples compuestos para efectos conductuales relevantes para la enfermedad psiquiátrica, PsychoGenics, Inc. (Tarrytown, NY, "PGI") desarrolló SmartCube™, un sistema automatizado en el que los comportamientos de ratones tratados con compuestos se capturan mediante video digital y se analizan con algoritmos informáticos. (D. Brunner et al., *Drug Discov. Today* 2002, 7:S107-S112). PGI Analytical Systems utiliza datos de SmartCube™ para comparar la firma conductual de un compuesto de prueba con una base de datos de firmas conductuales obtenidas utilizando un gran conjunto de diversos compuestos de referencia. (La composición de la base de datos, así como la validación del método, se describen con más detalle en *Roberds*). De esta manera, los efectos neurofarmacológicos de un compuesto de prueba se pueden predecir por similitud con las principales clases de compuestos, como antipsicóticos, ansiolíticos y antidepresivos.

[0479] El sistema SmartCube™ produce una firma de actividad que indica la probabilidad de que la actividad del compuesto de prueba en la dosis administrada coincida con una clase dada de agentes neurofarmacológicos. (Véase, por ejemplo, *Roberds*, Figuras 2 y 3). El compuesto de prueba se compara simultáneamente con múltiples clases de agentes; por lo tanto, se genera una probabilidad separada para cada efecto conductual medido (por ejemplo, actividad ansiolítica, actividad analgésica, etc.). En la tabla siguiente, estas probabilidades se informan para cada efecto conductual medido de la siguiente manera:

LOQ ≤	+	< 5 %
5 % ≤	++	< 25 %
25 % ≤	+++	< 50 %
50 % ≤	++++	

donde LOQ es el límite de cuantificación.

[0480] Los compuestos proporcionados se disolvieron en una mezcla de Pharmasolve™ (*N*-metil-2-pirrolidona), polietilenglicol y propilenglicol, y se inyectaron i.p. 15 min. antes de la prueba de comportamiento. Para cada compuesto, se administraron inyecciones en 3 dosis diferentes. Para cada efecto de comportamiento medido, se presentan los resultados para la(s) dosis(s) más eficaces. En la tabla siguiente, DP: antidepresivo; AX: ansiolítico; SD: hipnótico sedante; PS: antipsicótico; MS: estabilizador del estado de ánimo; AD: TDAH; CE: potenciador cognitivo; AG: analgésico; UN: actividad del SNC no caracterizada.

[0481] La potencia de muchos de los compuestos de la tabla también se determinó en el sistema SmartCube™. Los compuestos de prueba se examinaron rutinariamente a niveles de dosis de 0,3, 1, 3, 10 y 30 mg por kg (mpk), aunque el rango de dosis se aumentó o disminuyó si fue necesario para obtener una curva de respuesta a la dosis completa. La dosis efectiva mínima (MED) de un compuesto es una medida de la potencia de los compuestos. La MED se definió como la dosis (en mpk) que tiene un 50 % o más de actividad total en SmartCube. Las potencias de los compuestos se muestran en la tabla a continuación, con los valores de potencia en mpk agrupados de la siguiente manera:

Rango MED mpk	BIN
≤3 mpk	A
>3 a 10 mpk	B
>10 a ≤30 mpk	C
>30 mpk	D

55

60

65

ES 2 996 835 T3

	Ej.	DP	AX	SD	PD	EM	AD	CE	AG	UN	POTENCIA
5	1	++++	++	++	++	+	+	+	+	+	A
	2	+++	++	+	++	++	+	++	++	+++	A
	3	+++	++	+	+	+	++	+	++	+	C
	4	+++++	+	+	+	+	+	+	++	+	B
	5	+	++	+	+	+	+	+	++	+	D
10	6	+	++	+	++	++	+	+	+	++++	C
	7	++	+++	+	++	++	++	++	+++	++	A
	8	++	++	+	++	+	+	++	++	+++	B
	9	+++	++	++	++	++	+	+	++	+++	B
	10	++	++	+	++	+	+	++	+	+++	C
15	11	+++++	+	+	+	+	++	+	+	+	B
	12	+++++	+	++	++	+	+	+	++	++	B
	13	+++	++	++	+	+	+	+	++	+++	C
	14	+++++	++	++	++	++	+	++	++	+++	A
	15	++	++	++	+++	++	+	++	++	+++	A
20	16	++	++	++	+++	+	+	+	++	+	C
	17	++	++	+	+++	+	+	+++	++	++	A
	18	++	++	+	+	+	+	++	++	++	C
	19	++	++	+	++	++	+	++	++	++	B
	20	++	++	++	++++	+	+	++	+	++++	A
25	21	++	++	++	++	+	+	++	+++	+++	B
	22	+++	++	++	+++	++	+	++	++	+	A
	23	++	++	++	+++	+	+	++	++	+	B
	24	++	++	++	+++	+	+	++	++	+++	A
	25	+++	+	++	++	+	+	++	++	+	B
30	26	++++	++	++	++	+	+	++	++	+++	A
	27	++	++	+	+	+	+	++	++	+++	C
	28	++	++	++	+++	+	+	++	++	+++	A
	29	+++++	++	+	+	+	+	++	++	++	B
35	30	++	++	++	++	+	+	++	++	+++	B
	31	+++++	++	+	+	+	+	++	++	+	A
	32	++	++	+	++	+	+	++	+	+	C
	33	+++++	++	++	+	+	+	++	++	+++	A
40	34	++	++	+	+++	++	+	++	++	+++	A
	35	+++++	++	++	++	+	++	++	++	++++	A
	36	+	++	+	++	+	+	++	+	+++	B
	37	++	+	+	++	+	+	++	++	++++	A
	38	++	++	++	++	+	+	+	++	+++	A
45	39	+++++	++	+	++	+	+	++	++	+++	A
	40	++	+++	++	++	+	+	+	+	+++	A
	41	++	++	++	++++	+	+	+	++	++++	A
	42	++	+	+	+	+	+	++	+++	++	C
	43	+	++	+	++	+	+	++	++	++++	C
50	44	+	++	+	++	+	+	++	++	+++	B
	45	+	++	+	++	+	+	++	++	++++	B
	46	++	++	++	++	+	+	++	+	+++	B
	47	+++++	++	++	++	+	+	+	+	++	B
	48	+	++	+	++	+	+	++	++	++++	A
55	49	++	+++++	+	++	+	+	++	++	+++	A
	50	+	++	+	+	+	+	+	++	++++	C
	51	+	+++	+	++	+	+	++	++	+++	B
	52	++	++	++	++	+	+	++	+++	++++	B
60	53	++++	++	+	+	+	++	++	++	+	A
	54	+	++	++	++	+	+	++	+	++++	B
	55	++	++	+	+	+	+	+	++	++++	C
	56	+	++	++	++	+	+	++	++	++++	A-B
	57	+	++	+	+	+	+	++	++	+++	D
65	60	++	++	++++	++	+	+	+	+	+++	B

Ej.	DP	AX	SD	PD	EM	AD	CE	AG	UN	POTENCIA
61	+	++	+	++++	+	+	+	+	+++	B
62	+	++++	+	+	+	+	+	++	++	C
63	++++	++	++	+	+	++	+	+	++++	A-B
64	+	+++	++	++	+	+	++	++	++++	A-B
65	++	++	++	++	+	+	+	++	++++	A-B
66	++++	++	+	+	+	+	+	+	+	A-B
67	++++	++	+	++	+	+	+	+	+	A-B
93	++	+++	++	+	+	++++	++	++	++++	A
92	++	++	++	+	+	+	++	++	+++	C
74	+	++	++	+	+	+	+	+	+++	C
75	++	++	+	++	+	+	++	++	++++	B
71	+	++	+	++	+	+	++	++	++++	A
70	++	++	++	+++	+	+	++	++	+++	B
88	++	++	++	++	+	+	++	++	++	B
89	++	++	+	++	+	+	+++	++	++++	A
79	++++	+	++	+	+	++	+	+	+	A
78	++	++	+	+	+	+	+	++	++++	C
98	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D
99	+	++	++	++	+	+	+	+	+++	C
86	++	++	+++	++	+	++	++	+	+	C
87	++	++	+	++	+	+	+	++	++++	A
90	++	++	+++	++	+	+	++	++	+++	A
91	+	+	+	++	+	+	+	++	++++	C
96	+	+	+++	+	+	+	+	+	+	C
97	+++	++	+	++	+	++	+	+	+++	B
85	++	+++	++	++	+	+	++	+	+++	A
84	++	++	++	++	+	+	++	++	++++	A
69	++	++	+	++	++	++	+	+++	++++	A
68	++	++	+++	++	+	+	++	++	++	B
81	++++	++	+	+	+	++	+	+	++	A
80	++	++	+	+++	+	+	++	+	+	C
72	++	++	+	+	+	+	+	+	+++	B
73	+++	++	++	+	+	+	++	+	++++	A
101	+	++	+	++	+	+	++	+++	+	B
102	++	++	+	+	+	+	+	++	+++	C
103	+	+	+	+	+	+	+	+	+	D
104	++++	+++	++	+	+	+	++	+	++	A
105	++	++	+++	++	+	+	+	+	+	A
106	++	++	++	++	+	+	+++	+	+	C
107	++	++	++	++	+	+	+	+	+++	B
108	++	+	+	++	+	+	+	+	++++	B
109	++	++	++	++++	+	+	+	+	++	B
110	++	++	+++	++	+	+	++	+	+	B
111	++++	++	+	++	+	+	+	+	+	C
112	++	++	+	+	+	+	+	+	+	D
113	+	++	+	+	+	+	+	+	+	D
114	+	++	+	++	+	+	+	+	+++	C

55

Ejemplo 116**Pruebas adicionales con roedores**

60

Procedimientos de prueba de natación forzada

65

[0482] La prueba de natación forzada (FST) es un indicador de la actividad similar a la antidepresiva de un compuesto de prueba. Se administró a ratones Balb/cJ macho (26-31 g) un pretratamiento de 30 minutos con vehículo (agua estéril), control de sertralina o compuesto de prueba. La FST consiste en una sesión de 6 minutos de natación forzada en cilindros opacos individuales que contienen agua a una temperatura de 23 ± 2 °C. El ratón nadará antes de "darse por vencido" y quedar inmóvil; el tiempo que permanece inmóvil se registró durante la prueba de 6 minutos. Un compuesto con actividad

similar a la antidepresiva disminuirá el tiempo que el ratón permanece inmóvil durante la prueba de 6 minutos. Los datos se analizaron mediante análisis de varianza (ANOVA) seguido de comparaciones post-hoc con pruebas de Fisher cuando fue apropiado. Los datos se muestran en las Figuras 1a y 1b.

5 Hiperalocomoción inducida por fenciclidina (PCP)

[0483] El ensayo de hiperalocomoción inducida por PCP es un indicador de actividad similar a la antipsicótica. Se administró vehículo o compuesto de prueba a ratones macho C57Bl/6J (20-26 g) y se colocaron en jaulas de retención durante 30 minutos, después de lo cual se colocaron en las cámaras de actividad locomotora durante 30 minutos de captura inicial. Las cámaras de prueba son cámaras rectangulares de plexiglás (24 x 45 cm) que encajan dentro de dos marcos de acero (9,5 x 18 pulgadas) y están equipadas con rejillas de haz bidimensionales de 4 x 8 para monitorear la actividad locomotora horizontal y vertical. La distancia total recorrida se midió a partir de las interrupciones del haz horizontal a medida que el animal se desplazaba. Después del período inicial de 30 minutos, se inyectó solución salina o PCP (2,5 mg/kg, sc) a todas las ratas y se las devolvió a las cámaras de actividad locomotora para una sesión de prueba de 60 minutos. Un compuesto con actividad similar a la antipsicótica disminuirá la distancia recorrida después de la administración de PCP. Los datos se analizaron mediante análisis de varianza (ANOVA) seguido de comparaciones post-hoc con pruebas de Fisher cuando correspondía. Los datos se muestran en las figuras 2a y 2b.

20 Ensayo de hiperalocomoción inducida por anfetaminas

[0484] La anfetamina (AMPH) se utiliza con frecuencia para inducir o imitar un estado similar a la manía. Los efectos similares a los de los compuestos de prueba se evaluaron en ratones macho C57Bl/6J. Los ratones se aclimataron a la sala experimental durante al menos 1 hora antes de la prueba. A los ratones (n=10 por grupo) se les administró vehículo o compuesto de prueba y se los colocó al campo libre. Los ratones se colocaron en cámaras de campo abierto (FO) durante 30 minutos para medir la actividad basal. A continuación, se inyectó a los ratones agua o AMPH (4 mg/kg, i.p.) y se los colocó nuevamente en las cámaras de campo abierto para una sesión de prueba de 60 minutos durante la cual se midieron los efectos de los compuestos de prueba en las conductas de hiperactividad inducidas por estimulantes (distancia total recorrida, encabritamiento y estereotipia). Los datos se analizaron mediante análisis de varianza (ANOVA) seguido de comparaciones post-hoc con pruebas de Fisher cuando correspondía. Los datos se muestran en las Figuras 3a a 3d.

30 Prueba de suspensión de cola

[0485] La prueba de suspensión de la cola (TST) es una prueba de detección en roedores para posibles fármacos antidepresivos (humanos). Se basa en la suposición de que un animal intentará activamente escapar de un estímulo aversivo (estresante). Si el escape es imposible, el animal finalmente dejará de intentarlo ("se rendirá"). En la TST, un ratón se suspende por la cola de modo que su cuerpo cuelgue en el aire, con la cabeza hacia abajo. Los ratones inicialmente luchan por mirar hacia arriba y trepar a una superficie sólida. Cuando el animal deja de luchar y cuelga inmóvil, se considera que se ha "rendido". Los períodos más cortos de inmovilidad son característicos de una actividad similar a la de los antidepresivos. En consecuencia, los períodos más largos de inmovilidad se consideran indicativos de un estado similar a la depresión. Se ha demostrado que el tratamiento con un fármaco antidepresivo reducirá el tiempo que el animal pasa inmóvil. Véase en general L. Steru et al., Psychopharmacology (Berl). 1985;85(3):367-70; B. Thierry et al., Psychopharmacology 1986;90:284-85.

[0486] *Procedimiento.* Ratones AJ machos adultos de Jackson Laboratories recibieron vehículo (agua estéril) o compuesto de prueba por vía oral mediante sonda gástrica, o el control positivo desipramina (20 mg/kg, i.p.), en volúmenes de inyección de 10 mL/kg, 30 min antes de ser sometidos a la Prueba de Suspensión de Cola. En esta prueba, los ratones se colocan en las cámaras de Suspensión de Cola (cubículos de cloruro de polivinilo blanco que miden 33 x 33 x 31,75 cm Med Associates, Inc. St. Albans, VT) mediante un trozo de cinta transparente (Scotch®) adherido a la cola, desde aproximadamente la mitad de la cola, con aproximadamente 2 cm de cinta más allá del final de la cola durante 10 min durante los cuales se mide el tiempo que permanecen inmóviles. Una reducción en el tiempo total de inmovilidad en relación con la condición del vehículo indica una respuesta similar a la de un fármaco antidepresivo. Los datos se muestran en las Figuras 4a a 4c.

[0487] A continuación se muestran datos adicionales para las pruebas del Ejemplo 116:

55 Datos para pruebas adicionales con roedores

[0488]

Ejemplo compuesto n.º	PCP	AMPH	TST	FST
2	+++	NE	ND	+++
14	ND	+	+	ND
17	ND	++	NE	ND
26	+++	+	NE	+++

65 Dosis eficaz: +++ = <1,0 mg/kg, ++ = 1-10 mg/kg, + = 10-30 mg/kg,
ND = no determinado, NE = sin efecto

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):

5

10

15

20

25

30

35

40

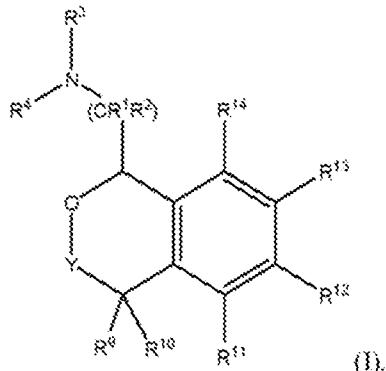
45

50

55

60

65



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en donde:

Y es $-C(R^5R^6)-$;

R^1 y R^2 se eligen independientemente entre H, hidrocarburo alifático (C_1-C_8) y cicloalquilo (C_3-C_6), en donde el hidrocarburo alifático (C_1-C_8) está opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno, hidroxilo, alcoxi (C_1-C_6), amino, alquilamino (C_1-C_6) y dialquilamino (C_1-C_6);

o, tomados juntos, R^1 y R^2 pueden formar cicloalquilo (C_3-C_6);

R^3 es hidrógeno y R^4 es hidrógeno o metilo;

R^5 y R^6 son ambos hidrógeno;

R^9 y R^{10} se eligen independientemente entre H, halógeno, hidroxilo, alquilo (C_1-C_6), haloalquilo (C_1-C_6) y alcoxi (C_1-C_6);

R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} se eligen independientemente entre H, fluoro, cloro, yodo, ciano e hidrocarburo alifático (C_1-C_8).

con la condición de que:

al menos uno de R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} es distinto de hidrógeno.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es hidrógeno y R^2 es hidrógeno o metilo.

3. El compuesto según la reivindicación 1, en el que R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} se eligen independientemente entre hidrógeno, fluoro, cloro, hidrocarburo alifático (C_1-C_8) y ciano.

4. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^9 y R^{10} se eligen independientemente entre H, fluoro y metilo.

5. Compuesto según la reivindicación 1, en el que:

a) uno de R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} es fluoro, cloro, metilo o ciano y los tres restantes son H; o:

b) dos de R^{11} , R^{12} , R^{13} y R^{14} son fluoro, cloro, metilo o ciano y los dos restantes son H.

6. El compuesto según la reivindicación 5a), en el que R^{12} y R^{13} son H, uno de R^{11} y R^{14} se elige entre fluoro, cloro, metilo y ciano, y el otro de R^{11} y R^{14} es H.

7. Compuesto según la reivindicación 5b), en el que R^{12} y R^{13} son H, y R^{11} y R^{14} se eligen entre fluoro, cloro, metilo y ciano.

8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es hidrógeno; R^2 es hidrógeno o metilo; R^3 es hidrógeno; R^4 es hidrógeno o metilo; R^9 y R^{10} son hidrógeno.

9. Compuesto según la reivindicación 8, en el que:

a) R^{12} y R^{13} son H, uno de R^{11} y R^{14} se elige entre fluoro, cloro, metilo y ciano, y el otro de R^{11} y R^{14} es H; o:

b) R^{12} y R^{13} son H, y R^{11} y R^{14} se eligen entre fluoro, cloro, metilo y ciano.

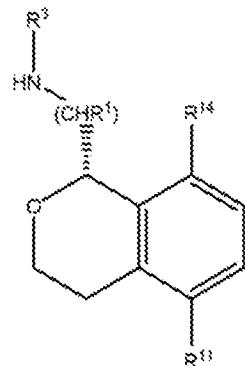
10. Compuesto según la reivindicación 9b), en el que R^{14} se elige entre fluoro, cloro, metilo y ciano.

11. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es hidrógeno; R^2 es hidrógeno o metilo; R^9 y R^{10} son hidrógeno; y R^{14} se elige entre fluoro, cloro, metilo y ciano, y R^{11} , R^{12} y R^{13} son H.

12. Compuesto según la reivindicación 11, en el que:

a) C(1) de la isocromana es de configuración absoluta:

5



10

15

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o:

b) C(1) de la isocromano es de configuración absoluta:

25

30

35

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Compuesto según la reivindicación 1, de:

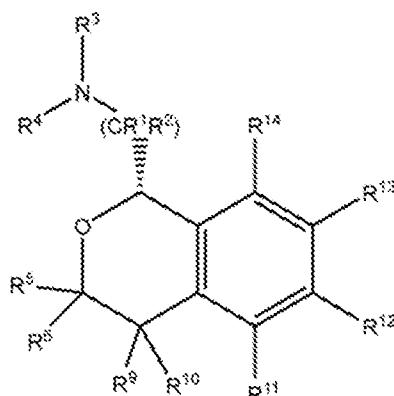
a) fórmula IIa:

40

45

50

55

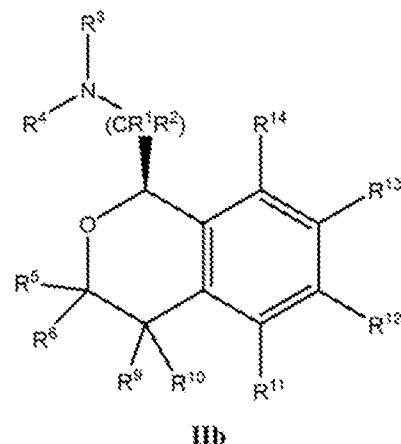


IIa

60 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; o:

b) fórmula lib:

65



- 20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R¹ es hidrógeno; R² es hidrógeno o metilo; R³ es hidrógeno; y R⁴ es hidrógeno o metilo.

25 15. Compuesto según la reivindicación 14, en el que R⁹ y R¹⁰ son cada uno independientemente hidrógeno, metilo o fluoro y en el que R⁴ es hidrógeno.

16. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es:

30

35

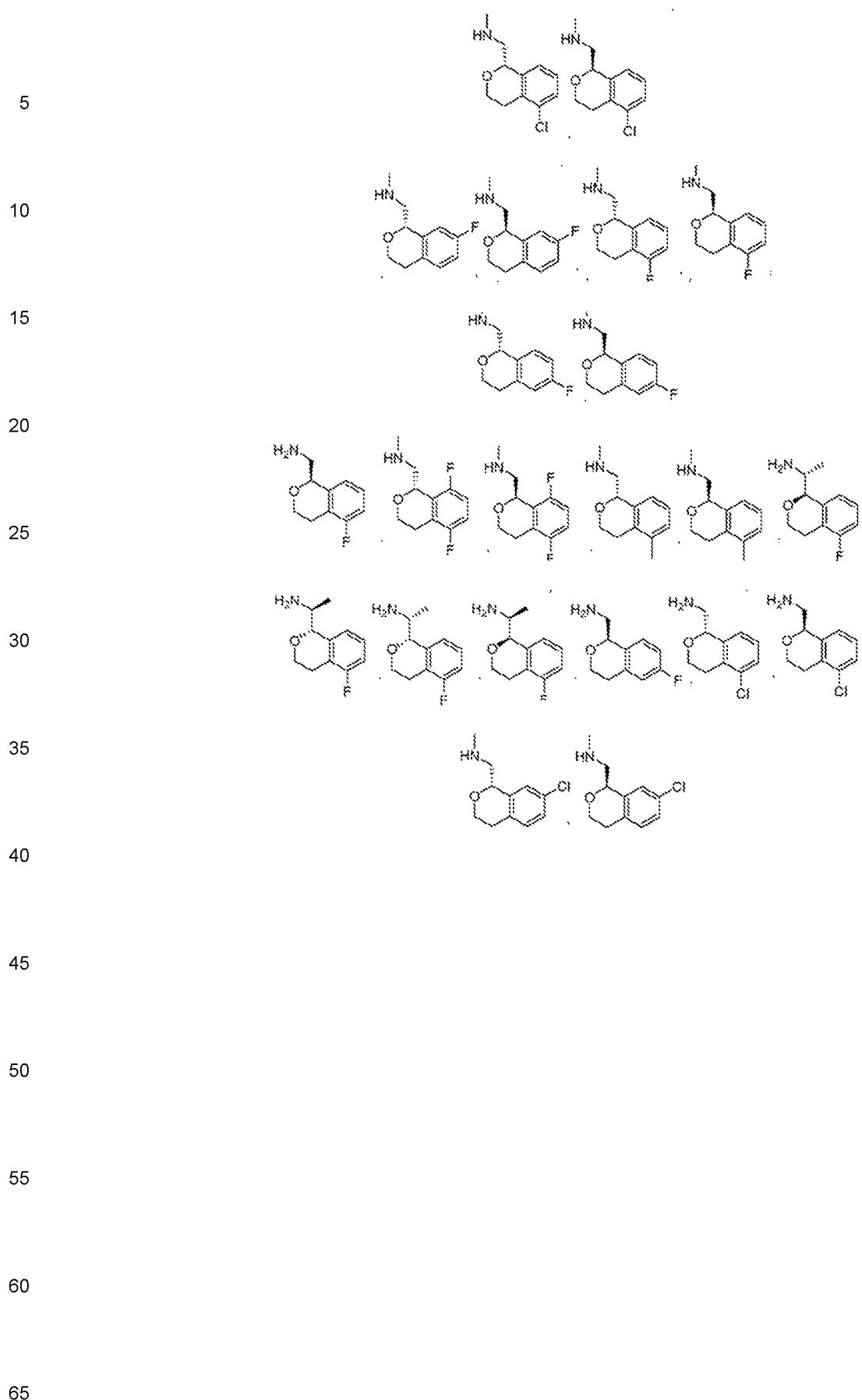
40

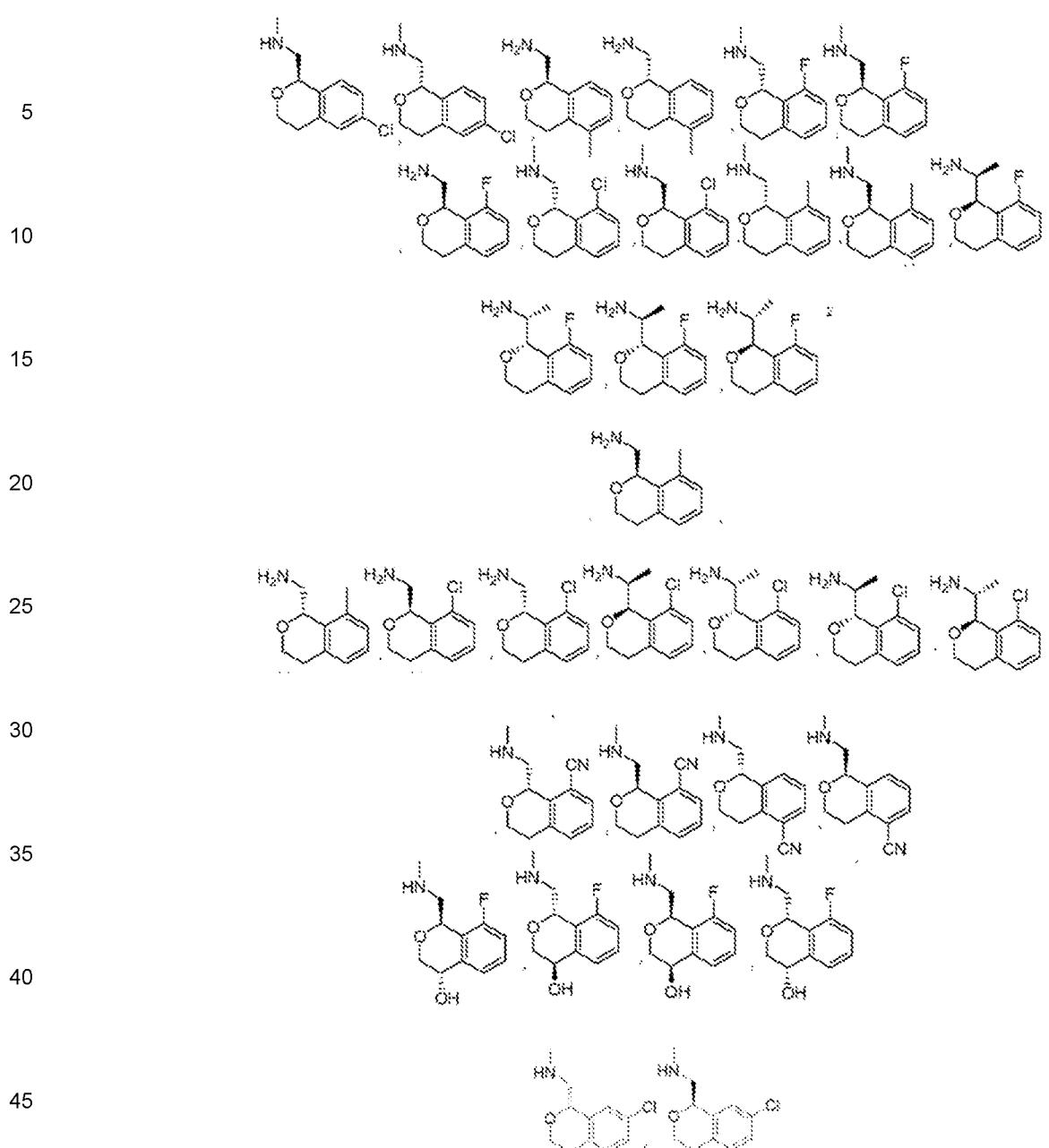
45

50

60

65

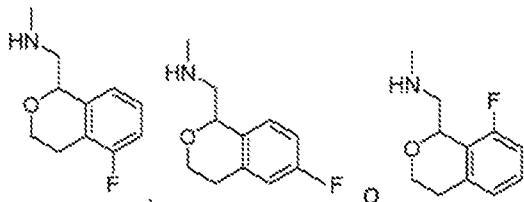




o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50

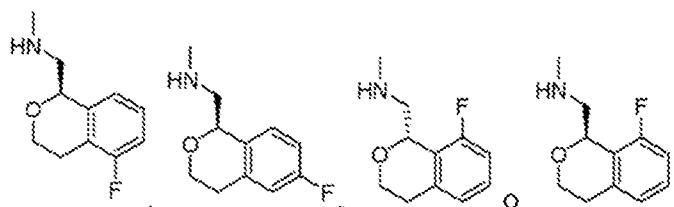
17. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; opcionalmente en donde dicho compuesto es:

65

5



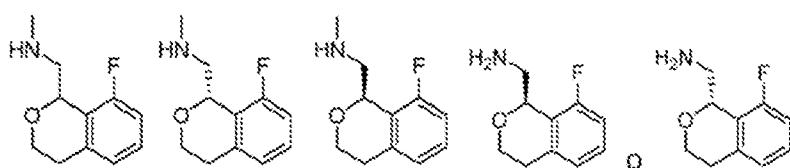
10

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

18. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es:

15

20

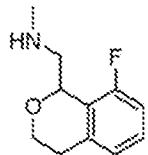


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

19. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es:

25

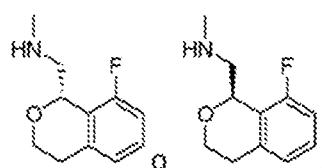
30



o una sal o estereoisómero farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 20. El compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado entre:

40

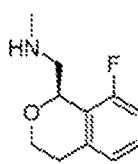


45 o una mezcla de los mismos.

45

21. Compuesto según la reivindicación 20, en el que dicho compuesto es:

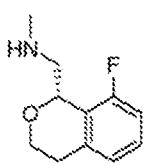
50



55 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

22. Compuesto según la reivindicación 20, en el que dicho compuesto es:

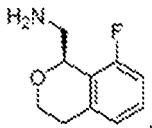
60



65 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

23. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es:

5

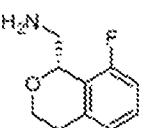


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

24. Compuesto según la reivindicación 1, en el que dicho compuesto es:

15

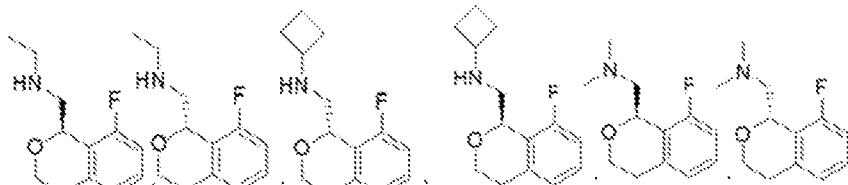


o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20

25. Un compuesto seleccionado entre:

25



30

26. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 o las reivindicaciones 20 a 25, en donde dicho compuesto o sal es:

35

- a) más del 90 % de pureza enantiomérica; o
- b) más del 95 % de pureza enantiomérica.

27. Una composición que comprende el compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, o una sal farmacéuticamente aceptable, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable.

40

28. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición según la reivindicación 27, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno neurológico o psiquiátrico en un sujeto en necesidad de ello.

45

29. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición para uso en un método según la reivindicación 28, en donde la enfermedad o trastorno neurológico o psiquiátrico es depresión, trastorno bipolar, dolor, esquizofrenia, u otras enfermedades psicóticas, trastorno obsesivo compulsivo, adicción, trastorno social, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, un trastorno de ansiedad, un trastorno del movimiento, epilepsia, autismo o enfermedad o trastorno cognitivo, opcionalmente donde la enfermedad o trastorno neurológico o psiquiátrico es la depresión.

50

30. El compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición para uso en un método según la reivindicación 28, en donde la enfermedad o trastorno neurológico o psiquiátrico es:

a) trastorno bipolar, ansiedad, depresión, enfermedad de Alzheimer con agitación, enfermedad de Alzheimer con agresión o enfermedad de Alzheimer con agitación agresiva; o:

55

b) trastorno bipolar, ansiedad, depresión, demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Alzheimer con agitación, Enfermedad de Alzheimer con agresión o Enfermedad de Alzheimer con agitación-agresión, un trastorno neurocognitivo, un trastorno neurocognitivo con síntomas conductuales y psicológicos; o:

c) psicosis, incluida la esquizofrenia (paranoide, desorganizada, catatónica o indiferenciada), el trastorno esquizofreniforme, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno delirante, el trastorno psicótico breve, el trastorno psicótico

60

compartido, el trastorno psicótico debido a una enfermedad médica general y psicosis inducida por sustancias o fármacostrastorno psicótico, psicosis asociada a trastornos afectivos, psicosis reactiva breve, psicosis esquizoafectiva, trastornos del "espectro esquizofrénico" como los trastornos esquizoides o esquizotípicos de la personalidad, o enfermedades asociadas a la psicosis (como la depresión mayor, el trastorno maníaco depresivo (bipolar), la enfermedad de Alzheimer y el síndrome de estrés postraumático), incluye síntomas positivos, negativos y cognitivos de la esquizofrenia y otras psicosis; trastornos cognitivos, incluida la demencia (demencia semántica, demencia frontotemporal, demencia con características depresivas, persistente, demencia subcortical, demencia con cuerpos de Lewy, complejo de demencia

- parkinsonismo-ELA y demencia asociada con enfermedad de Alzheimer, isquemia, demencia multiinfarto, trauma, problemas vasculares, accidente cerebrovascular, enfermedad por VIH, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Down, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, hipoxia perinatal o abuso de sustancias), delirio, trastornos amnésicos o deterioro cognitivo relacionado con la edad; trastornos de ansiedad, incluidos
- 5 trastorno de estrés agudo, agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, ataque de pánico, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático, trastorno de ansiedad por separación, fobia social, fobia específica, trastorno de ansiedad inducido por sustancias y ansiedad debido a una condición médica general; trastornos relacionados con sustancias y conductas adictivas (incluido el delirio inducido por sustancias, la demencia persistente, el trastorno amnésico persistente, el trastorno psicótico o el trastorno de ansiedad; tolerancia, dependencia o abstinencia de sustancias, incluido el alcohol, las anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, nicotina, opioides, fenciclidina, sedantes, hipnóticos o ansiolíticos); trastornos alimentarios como la obesidad, la bulimia nerviosa, la pica y los trastornos alimentarios compulsivos; trastornos bipolares, incluidos trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico, trastorno bipolar y trastornos relacionados inducidos por sustancias o medicamentos, trastorno bipolar y trastornos relacionados debido a otra afección médica, otro trastorno bipolar y trastornos relacionados especificados, y
- 10 trastornos bipolares y relacionados no especificados, trastornos depresivos que incluyen depresión unipolar, depresión estacional y depresión posparto, depresión atípica, depresión catatónica, depresión en ancianos, depresión endógena, depresión melancólica, depresión perinatal, depresión situacional, depresión crónica, síndrome premenstrual (SPM) y trastorno disfórico premenstrual (TGD), trastornos del estado de ánimo debidos a una afección médica general, y trastornos del estado de ánimo inducidos por sustancias; trastornos de la atención, el aprendizaje y el desarrollo, como el
- 15 trastorno generalizado del desarrollo, incluido el trastorno autista, trastornos de la atención, incluido el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y trastorno de conducta, trastornos como el autismo y trastornos del espectro autista, incluido el síndrome de Asperger, trastorno generalizado del desarrollo, síndrome de Rett y síndrome del cromosoma X frágil, depresión, olvido benigno, trastornos del aprendizaje infantil, trastornos específicos del aprendizaje, trastornos del desarrollo intelectual y trastorno de cabeza cerrada; trastornos y síntomas del movimiento, incluidos temblores, discinesia, distonía, tics, disfonía, ataxia, mioclonia, temblor esencial, discinesia tardía, síndrome de piernas inquietas, síndrome de Tourette, atrofia multisistémica, esclerosis múltiple, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson y parkinsonismos atípicos; epilepsia; incontinencia urinaria; daño neuronal incluyendo daño ocular, retinopatía o degeneración macular del ojo, tinnitus, pérdida y deterioro de la audición y edema cerebral; emesis; y trastornos del sueño incluyendo insomnio, alteración del sueño, desfase horario, hipersomnia, cataplejía, apnea del sueño, apnea obstructiva del sueño, trastorno de conducta del sueño REM, síndrome de piernas inquietas, trastorno del movimiento periódico de las extremidades, trastornos del ritmo circadiano del sueño, trastorno de la fase de sueño retrasada, sonambulismo, terrores nocturnos, enuresis, trastorno de conducta del sueño de movimientos oculares rápidos, trastorno del sueño por turnos, somnolencia diurna excesiva, trastorno de sueño-vigilia no de 24 horas, parálisis del sueño y narcolepsia; o:
- 20 d) Enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, depresión, deterioro cognitivo, accidente cerebrovascular, esquizofrenia, síndrome de Down o síndrome de alcoholismo fetal;
- 25 e) trastorno bipolar, incluido el trastorno bipolar I y el trastorno bipolar II; o:
- f) esquizofrenia, incluida la esquizofrenia paranoide, la esquizofrenia desorganizada, la esquizofrenia catatónica o la esquizofrenia indiferenciada; o:
- 30 g) trastorno de ansiedad, incluido el trastorno de ansiedad por separación, el mutismo selectivo, la fobia específica y el trastorno de ansiedad social (fobia social), trastorno de pánico, especificador de ataque de pánico, agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad inducido por sustancias/medicamentos, trastorno de ansiedad debido a otra afección médica, trastorno de ansiedad por enfermedad, trastorno de la comunicación social (pragmático), otro trastorno de ansiedad especificado y trastorno de ansiedad no especificado; trastornos relacionados con factores de estrés, incluido el trastorno de apego reactivo, el trastorno de compromiso social desinhibido y el trastorno de estrés postraumático (TEPT), trastorno de estrés agudo y trastornos de adaptación; o:
- 35 h) deterioro cognitivo, incluida una disminución de las funciones cognitivas o de los dominios cognitivos, por ejemplo, la memoria de trabajo, atención y vigilancia, aprendizaje verbal y memoria, aprendizaje visual y memoria, razonamiento y resolución de problemas (por ejemplo, función ejecutiva, velocidad de procesamiento y/o cognición social).
- 40 50 31. Compuesto, o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o composición para uso en un método según las reivindicaciones 29 o 30, en donde la enfermedad o trastorno neurológico o psiquiátrico es:
- a) esquizofrenia paranoide, esquizofrenia desorganizada, esquizofrenia catatónica o esquizofrenia indiferenciada; o:
- b) trastorno esquizoide de la personalidad o trastorno esquizotípico de la personalidad; o:
- 45 c) depresión mayor o síndrome de estrés postraumático; o:
- d) demencia semántica, demencia frontotemporal, demencia con características depresivas, persistente, demencia subcortical, demencia con cuerpos de Lewy, complejo de demencia parkinsonismo-ELA, demencia asociada a la enfermedad de Alzheimer, isquemia, demencia multiinfarto, trauma, problemas vasculares, accidente cerebrovascular, enfermedad por VIH, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Down, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, hipoxia perinatal o abuso de sustancias; o:
- 50 e) déficit en la señalización de la dopamina, disfunción de los ganglios basales, actividad locomotora desregulada o deterioro del funcionamiento de la corteza prefrontal; o:
- f) trastorno de apego reactivo o trastorno de relación social desinhibida; o:
- 55 g) obesidad, bulimia nerviosa, pica o trastornos alimentarios compulsivos; o:

- h) trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, manía, trastorno ciclotímico, trastorno bipolar inducido por sustancias o medicamentos y trastornos relacionados, trastorno bipolar y trastorno relacionado debido a otra afección médica, otro trastorno bipolar especificado y trastorno relacionado o trastornos bipolares y relacionados no especificados; o:
- 5 i) trastorno autista, trastorno del espectro autista, trastornos de atención, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), olvido benigno, trastornos del aprendizaje infantil, trastornos específicos del aprendizaje, trastornos del desarrollo intelectual, o traumatismo craneoencefálico cerrado.
- 10 32. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición según la reivindicación 27, para su uso en un método para tratar síntomas neuropsiquiátricos y de conducta en una enfermedad o trastorno neurológico en un sujeto, comprendiendo dicho método administrar a dicho sujeto una cantidad eficaz del compuesto; opcionalmente en donde:
- 15 a) dicha enfermedad o trastorno neurológico se selecciona entre la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Parkinson; o:
- b) dicha enfermedad o trastorno neurológico es la Enfermedad de Alzheimer con agitación, la Enfermedad de Alzheimer con agresión o la Enfermedad de Alzheimer con agitación-agresión.
- 20 33. Compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composición para uso según la reivindicación 32, en donde dicha enfermedad o trastorno es:
- a) trastornos del estado de ánimo, incluidos el trastorno bipolar I, el trastorno bipolar II, la manía, el trastorno ciclotímico, el trastorno bipolar y los trastornos relacionados inducidos por sustancias o medicamentos, el trastorno bipolar y los trastornos relacionados debidos a otra afección médica, otro trastorno bipolar especificado y trastorno relacionado, y trastornos bipolares no especificados y trastornos relacionados; trastornos psicóticos, incluida esquizofrenia, trastorno del espectro esquizofrénico, esquizofrenia aguda, esquizofrenia crónica, esquizofrenia NOS, trastorno esquizoide de la personalidad, trastorno esquizotípico de la personalidad, trastorno delirante, psicosis, trastorno psicótico, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una enfermedad médica, psicosis inducida por fármacos, trastorno esquizoafectivo, agitación, agresión, delirio, catalepsia, catatonia, trastorno de identidad disociativo, trastorno de personalidad paranoide, depresión psicótica, trastorno esquizotípico de la personalidad, trastorno desintegrativo infantil (síndrome de Heller), psicosis desintegrativa, amnesia disociativa, trastorno de síntomas somáticos, psicosis de Parkinson, psicosis excitativa, síndrome de Tourette y psicosis orgánica o NOS; trastornos depresivos, incluido el trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo, trastorno depresivo mayor (TDM) incluido el episodio depresivo mayor, distimia, trastorno depresivo persistente (distimia), depresión resistente al tratamiento, trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo inducido por sustancias/medicamentos, trastorno depresivo debido a otra afección médica, otro trastorno depresivo especificado y trastorno depresivo no especificado; trastornos de ansiedad; y otros trastornos, incluyendo abuso o dependencia de sustancias, adicción, trastorno de los juegos de Internet, trastornos alimentarios, trastorno de conducta, convulsiones, vértigo, epilepsia, agitación, agresión, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, discinesias, enfermedad de Huntington, demencia, disforia premenstrual, trastorno por déficit de atención (TDA) y trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), síndrome hipercinético, autismo, trastorno del espectro autista, trastorno obsesivo compulsivo, dolor, fibromialgia, migraña, deterioro cognitivo, trastorno del movimiento, síndrome de piernas inquietas (SPI), esclerosis múltiple, esclerosis múltiple progresiva primaria, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, discinesias, esclerosis múltiple, trastorno del sueño, apnea del sueño, narcolepsia, somnolencia diurna excesiva, desfase horario, efecto secundario somnoliento de los medicamentos, insomnio, disfunción sexual, hipertensión, emesis, enfermedad de Lesche-Nyhane, enfermedad de Wilson, síndrome de Rett y corea de Huntington; o:
- 45 b) trastorno obsesivo-compulsivo y trastornos relacionados, incluidos el trastorno dismórfico corporal, el trastorno de acumulación, la tricotilomanía y el trastorno de excoriación; o:
- c) trastornos disruptivos, de control de impulsos y de conducta, incluidos el trastorno negativista desafiante, el trastorno explosivo intermitente, el trastorno de conducta, el trastorno de personalidad antisocial, la piromanía, la cleptomanía, otros trastornos disruptivos, de control de impulsos y de conducta especificados y trastornos disruptivos, de control de impulsos y de conducta no especificados; o:
- 50 d) enfermedades o trastornos del movimiento, incluyendo acinesias, síndromes rígidos acinéticos, discinesias y distonías, opcionalmente en donde la enfermedad o trastorno es enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por fármacos, parkinsonismo postencefálico, parkinsonismo secundario, síndromes de Parkinson plus, parkinsonismo atípico, parkinsonismo idiopático, parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistémica, degeneración corticobasal, complejo de demencia parkinsonismo-ELA y calcificación de ganglios basales, parkinsonismo inducido por medicación incluyendo parkinsonismo inducido por neurolépticos, síndrome neuroléptico maligno, distonía aguda inducida por neurolépticos, acatisia aguda inducida por neurolépticos, discinesia tardía inducida por neurolépticos y temblor postural inducido por medicación, síndrome de Gilles de la Tourette, epilepsia, espasmos musculares y trastornos asociados con espasticidad o debilidad muscular incluyendo temblores, temblor discinesia inducido por fármacos incluyendo temblor en reposo, temblor postural, temblor intencional, corea incluyendo Corea de Sydenham, enfermedad de Huntington, corea hereditaria benigna, neuroacantocitosis, corea sintomática, corea y hemibalismo inducidos por fármacos, mioclonías que incluyen mioclonías generalizadas y focales, tics que incluyen tics simples, tics complejos y tics sintomáticos, distonía generalizada, distonía iodiopática, distonía inducida por fármacos, distonía sintomática, distonía paroxística, distonía focal, blefaroespasio, distonía oromandibular, disfonía espasmódica, torticolis espasmódica, distonía axial, calambre del escritor distónico y distonía hemipléjica, trastorno del movimiento estereotipado, trastorno motor persistente (crónico), trastorno del movimiento inducido por medicamentos, trastornos del movimiento psicogénos, trastorno del movimiento inducido por sustancias/medicamentos, trastornos del movimiento extrapiramidales, trastornos del movimiento

hipercinéticos, trastornos del movimiento hipocinéticos, hemiplejia alternante, síndrome de Angelman, Enfermedad de Hallervorden-Spatz, ataxia, ataxia cerebelosa dentada, ataxia telangiectasia (síndrome de Louis-Bar), ataxia de Friedreich, ataxia espinal hereditaria, esclerosis espinal hereditaria, enfermedad de Machado-Joseph, ataxia espinocerebelosa, ataxia mioclónica progresiva, atetosis, balismo, blefaroespasmo (espasmos oculares), parálisis cerebral, distonía tardía, discinesia tardía, distonía de torsión idiopática, distonía de torsión, distonía focal, distonía familiar idiopática, distonía no familiar idiopática, distonía cervical (tortícolis espasmódica), distonía primaria, distonía orofacial, trastorno de la coordinación, atrofia muscular bulboespinal (enfermedad de Kennedy), síndrome de Shy-Drager y persona rígida (hombre rígido) Síndrome; o:

e) epilepsia abdominal, crisis de ausencia, epilepsia adquirida, afasia epileptiforme adquirida, síndrome de Aicardi, enfermedad de Alpers, síndrome de Alpers-Huttenlocher, síndrome de Angelman, epilepsia focal benigna, epilepsia focal benigna de la infancia, hipertensión intracranal benigna, epilepsia rolándica benigna (BRE), trastorno CDKL5, epilepsia de ausencia infantil, ataxia cerebelosa dentada, síndrome de Doose, síndrome de Dravet, crisis focal discognitiva, epilepsia con crisis de gran mal, epilepsia con ausencias mioclónicas, hemiplejia epiléptica, crisis febriles, crisis focal, epilepsia del lóbulo frontal, crisis tónico-clónicas generalizadas, epilepsia genética, síndrome de deficiencia de Glut1, hamartoma hipotalámico, epilepsia idiopática, epilepsia generalizada idiopática, epilepsias relacionadas con la localización idiopática, epilepsia parcial idiopática, crisis idiopática, epilepsia de ausencia juvenil, epilepsia mioclónica juvenil, Enfermedad de Lafora, epilepsia mioclónica progresiva de Lafora, síndrome de Landau-Kleffner, síndrome de Lassueur-Graham-Little, síndrome de Lennox, síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia refractaria a tratamiento médico, esclerosis del lóbulo mesial-temporal, convulsión mioclónica, epilepsia neonatal, epilepsia del lóbulo occipital, síndrome de Ohtahara, síndrome de Panayiotopoulos, epilepsia del lóbulo parietal, epilepsia de PCDH19, epilepsia fotosensible, epilepsias mioclónicas progresivas, encefalitis de Rasmussen, síndrome de Rasmussen, epilepsia refractaria, trastorno convulsivo, estado epiléptico, síndrome de Sturge-Weber, epilepsia generalizada sintomática, epilepsia parital sintomática, síndrome de ID relacionado con TBCK, epilepsia del lóbulo temporal, convulsiones del lóbulo temporal, convulsiones tónico-clónicas, síndrome de West, temblor, temblor cerebeloso, temblor de salida cerebeloso, temblor intencional, temblor esencial, temblor esencial benigno, temblor parkinsoniano y temblor postural inducido por medicamentos.

34. Compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composición para uso según la reivindicación 32, en donde dicho síntoma es:

a) depresión, incluido el trastorno depresivo mayor o distimia; trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional; déficit cognitivo; trastornos relacionados con el sueño, como apnea del sueño, insomnio, narcolepsia, cataplejía, incluidos los trastornos del sueño producidos por afecciones psiquiátricas; síndrome de fatiga crónica; ansiedades, incluido el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de ansiedad social y el trastorno de pánico; trastorno obsesivo compulsivo; síntomas vasomotores posmenopáusicos, incluidos sofocos y sudores nocturnos; enfermedades neurodegenerativas, incluyendo enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis lateral primaria, atrofia muscular progresiva, parálisis bulbar progresiva (atrofia), parálisis pseudobulbar, enfermedades de atrofia muscular espinal, incluyendo AME tipo I, también llamada enfermedad de WerdnigHoffmann, AME tipo II, AME tipo III, también llamada enfermedad de Kugelberg-Welander, y enfermedad de Kennedy, también llamada atrofia muscular espinobulbar progresiva, enfermedad de Hallervorden-Spatz, enfermedad de Seitelberger (distrofia neuroaxonal infantil), adrenoleucodistrofia, enfermedad de Alexander, ataxia cerebelosa autosómica dominante (ACAD), insuficiencia autonómica pura (síndrome de Bradbury-Eggleston), síndrome CADASII, y trastornos de lipofuscinoses neuronales ceroidea como la enfermedad de Batten (Spielmeyer-Vogt-Sjögren)); trastorno maníaco; trastorno distímico; y obesidad; o:

b) demencia senil, enfermedad de Alzheimer de aparición temprana, demencia tipo Alzheimer, cognición, pérdida de memoria, amnesia/síndrome amnésico, alteraciones de la conciencia, coma, disminución de la atención, trastorno del habla, agnosia, afasia, apraxia, deterioro cognitivo leve (DCL), olvido benigno, trastorno neurocognitivo leve, trastorno neurocognitivo mayor, trastorno neurocognitivo debido a enfermedad, incluida la enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad priónica, lesión cerebral traumática, VIH o SIDA, enfermedad de Binswanger (leuconecefalopatía subcortical) y síndrome de Capgras; o:

c) dolor, incluyendo dolor neuropático, sensibilización que acompaña al dolor neuropático o dolor inflamatorio, opcionalmente en donde el dolor es neuralgia postherpética (o post-culebrilla), distrofia simpática refleja/causalgia o traumatismo nervioso, dolor de miembro fantasma, síndrome del túnel carpiano, neuropatía periférica incluyendo neuropatía diabética o neuropatía que surge del uso crónico de alcohol, dolor agudo, dolor nociceptivo, dolor de artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, dolor articular, dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dorsalgia, herpes discal, dolor de cadera, dolor visceral, dolor de cabeza, dolor de cabeza tensional, dolor de cabeza tensional agudo, dolor de cabeza tensional crónico, cefalea en racimos crónica, migraña común, migraña clásica, cefalea en racimos, cefalea mixta, cefalea postraumática, cefalea por fatiga visual, cefalea neuralgiforme unilateral de corta duración (SUNCT), síndrome SUNCT, herpes zóster, herpes zóster agudo, culebrilla, neuralgia postherpética (culebrilla), causalgia, dolor dolor, síndrome de dolor central, dolor de espalda crónico, neuralgia, síndrome de dolor neuropático, neuropatía, neuropatía diabética, neuropatía relacionada con la diabetes, dolor nervioso relacionado con la diabetes, fibrosis, neuropatía periférica causada por quimioterapia, enfermedad de los nervios periféricos, neuropatía periférica, dolor nervioso, traumatismo nervioso, sensibilización que acompaña al dolor neuropático, síndrome de dolor regional complejo, neuropatía por compresión, dolor craneofacial, dolor articular crónico, dolor crónico de rodilla, síndrome de dolor crónico, dolor por cáncer, neuralgia del trigémino, tic doloroso, causalgia simpática refleja, neuropatía periférica dolorosa, lesión del nervio espinal, aracnoiditis, dolor espinal, síndrome de Bernhardt-Roth (meralgia parestésica), síndrome del túnel carpiano, síndrome del líquido cefalorraquídeo, enfermedad de Charcot-Marie-tooth, neuropatía motora y sensorial hereditaria, atrofia muscular peronea, síndrome de tics en racimo, síndromes de dolor coccígeo, síndrome compartimental, enfermedad degenerativa del disco, síndrome de cirugía de espalda fallida, dolor genitopélvico/trastorno de penetración, gota, dolor inflamatorio,

- radiculopatía lumbar, neuroma (cicatriz dolorosa), dolor asociado con esclerosis múltiple, trastornos del suelo pélvico, dolor del miembro fantasma, síndrome piriforme, dolor psicógeno, síndrome de dolor radicular, síndrome de Raeder, dolor referido, síndrome de distrofia simpática refleja, ciática, dolor ciático, escoliosis, hernia discal, dolor somático, estenosis espinal, síndrome de la persona rígida/síndrome del hombre rígido, dolor de muñón, dolor mantenido simpáticamente, síndrome de Tolosa-Hunter, latigazo cervical o dolor asociado con la enfermedad de Lyme; o:
- 5 d) obesidad; migraña o dolor de cabeza migrañoso; y disfunción sexual, en hombres o mujeres, incluyendo sin limitación disfunción sexual causada por factores psicológicos y/o fisiológicos, disfunción eréctil, eyaculación precoz, sequedad vaginal, falta de excitación sexual, incapacidad para obtener el orgasmo y disfunción psicosexual, incluyendo sin limitación deseo sexual inhibido, excitación sexual inhibida, orgasmo femenino inhibido, orgasmo masculino inhibido, dispareunia funcional, vaginismo funcional y disfunción psicosexual atípica; o:
- 10 e) cataplejía; alteración del sueño nocturno/fragmentación del sueño asociada con narcolepsia u otras afecciones; parálisis del sueño asociada con narcolepsia u otras afecciones; alucinaciones hipnagógicas e hipnapómicas asociadas con narcolepsia u otras afecciones; y somnolencia diurna excesiva asociada con narcolepsia, apnea del sueño o trastorno del trabajo por turnos y otras afecciones médicas incluyendo cáncer, síndrome de fatiga crónica y fibromialgia.
- 15 35. Compuesto, sal farmacéuticamente aceptable del mismo o composición para uso de acuerdo con la reivindicación 32, en donde dicho síntoma se selecciona de:
- a) un declive en las funciones cognitivas o dominios cognitivos; o:
- 20 b) déficits en la atención, pensamiento desorganizado, pensamiento lento, dificultad en la comprensión, poca concentración, deterioro de la resolución de problemas, mala memoria, dificultades para expresar pensamientos; dificultades para integrar pensamientos, sentimientos y comportamiento, o dificultades en la extinción de pensamientos irrelevantes; o:
- c) déficit en la señalización de la dopamina; o:
- 25 d) temblores, discinesia, distonía, tics, disfonía, ataxia o mioclonías; o:
- e) trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional; déficit cognitivo, trastorno relacionado con el sueño, trastorno del sueño producido por condiciones psiquiátricas, síndrome de fatiga crónica, ansiedades, trastorno obsesivo compulsivo, síntomas vasomotores posmenopáusicos, enfermedad neurodegenerativa, trastorno maníaco, trastorno distímico u obesidad; o:
- 30 f) demencia senil, enfermedad de Alzheimer de aparición temprana, demencia tipo Alzheimer, cognición, pérdida de memoria, amnesia/síndrome amnésico, alteraciones de la conciencia, coma, disminución de la atención, trastorno del habla, agnosia, afasia, apraxia, deterioro cognitivo leve (DCL), olvido benigno, trastorno neurocognitivo leve, trastorno neurocognitivo mayor, trastorno neurocognitivo debido a enfermedad, enfermedad de Binswanger (leucoencefalopatía subcortical) o síndrome de Capgras; o:
- g) dolor; o:
- 35 h) migraña o dolor de cabeza migrañoso, o disfunción sexual; o:
- i) alteración del sueño nocturno/fragmentación del sueño asociada a narcolepsia u otras afecciones; parálisis del sueño asociada a narcolepsia u otras afecciones, alucinaciones hipnagógicas e hipnapómicas asociadas a narcolepsia u otras afecciones, o somnolencia diurna excesiva asociada a narcolepsia, apnea del sueño o trastorno del trabajo por turnos y otras afecciones médicas; o:
- j) acinesias, síndromes acinético-rígidos, discinesias o distonías; o:
- 40 k) apatía, depresión, deterioro cognitivo, psicosis, agresión, agitación, escaso control de los impulsos o alteraciones del sueño; o:
- l) alteraciones de la percepción, contenido del pensamiento, estado de ánimo o conductas; o:
- m) estado de ánimo elevado o irritable, hiperactividad, grandiosidad, disminución de la necesidad de dormir, pensamientos acelerados y psicosis, anhedonia, estado de ánimo triste, desesperanza, baja autoestima, disminución de la concentración o letargo; o:
- 45 n) trastornos del contenido del pensamiento, trastornos de la mentalidad, trastornos de la perceptibilidad, emociones, autopercepciones, intenciones, impulsos y/o relaciones interhumanas, o trastornos psicomotores; o:
- o) miedo, preocupación o inquietud; o:
- 50 p) estado de ánimo deprimido, mala concentración, insomnio, fatiga, alteraciones del apetito, culpa excesiva o pensamientos de suicidio.
36. Compuesto, sal farmacéuticamente aceptable o composición según la reivindicación 35, en donde
- a) dichas funciones cognitivas y dominios cognitivos se seleccionan entre memoria de trabajo, atención y vigilancia, aprendizaje verbal y memoria, aprendizaje visual y memoria, razonamiento y resolución de problemas; o:
- 55 b) dicho trastorno relacionado con el sueño se selecciona entre apnea del sueño, insomnio, narcolepsia y cataplejía; o:
- c) dicha ansiedad se selecciona entre trastorno de ansiedad general, trastorno de ansiedad social y trastorno de pánico; o:
- d) dichos síntomas vasomotores posmenopáusicos se seleccionan entre sofocos y sudores nocturnos; o:
- e) dicha enfermedad neurodegenerativa se selecciona entre enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica, esclerosis lateral primaria, atrofia muscular progresiva, parálisis bulbar progresiva (atrofia), parálisis pseudobulbar, atrofia muscular espinal, enfermedad de Hallervorden-Spatz, enfermedad de Seitelberger (distrofia neuroaxonal infantil), adrenoleucodistrofia, enfermedad de Alexander, ataxia cerebelosa autosómica dominante (ACAD), insuficiencia autonómica pura (síndrome de Bradbury-Eggleston), síndrome CADASII, y trastornos de lipofuscinosis neuronal ceroidea; o:
- 60 f) dicho trastorno neurocognitivo debido a enfermedad se selecciona entre enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson, enfermedad priónica, lesión cerebral traumática, VIH o SIDA; o:

g) dicho dolor se selecciona entre dolor neuropático, sensibilización que acompaña al dolor neuropático, dolor inflamatorio, dolor agudo, dolor nociceptivo, dolor de artritis, artritis reumatoide, osteoartritis, dolor articular, dolor musculoesquelético, dolor de espalda, dorsalgia, herpes discal, dolor de cadera, dolor visceral, dolor de cabeza, dolor de cabeza tensional, dolor de cabeza tensional agudo, dolor de cabeza tensional crónico, cefalea en racimos crónica, migraña común, migraña clásica, cefalea en racimos, cefalea mixta, cefalea posttraumática, cefalea por fatiga visual, cefalea neuralgiforme unilateral de corta duración (SUNCT), síndrome SUNCT, herpes zóster, herpes zóster agudo, herpes zóster, neuralgia posherpética (culebrilla), causalgia, dolor central, síndrome de dolor central, dolor de espalda crónico, neuralgia, síndrome de dolor neuropático, neuropatía, neuropatía diabética, neuropatía relacionada con la diabetes, dolor nervioso relacionado con la diabetes, fibrosis, neuropatía periférica causada por quimioterapia, enfermedad nerviosa periférica, neuropatía periférica, dolor nervioso, traumatismo nervioso, sensibilización que acompaña al dolor neuropático, síndrome de dolor regional complejo, neuropatía por compresión, dolor craneofacial, dolor articular crónico, dolor crónico de rodilla, síndrome de dolor crónico, dolor oncológico, neuralgia del trigémino, tic doloroso, causalgia simpática refleja, neuropatía periférica dolorosa, lesión del nervio espinal, aracnoiditis, dolor espinal, síndrome de Bernhardt-Roth (meralgia parestésica), síndrome del túnel carpiano, síndrome del líquido cefalorraquídeo, enfermedad de Charcot-Marie-tooth, neuropatía motora y sensorial hereditaria, atrofia muscular peronea, síndrome de tics en racimo, síndromes de dolor coccígeo, síndrome compartimental, enfermedad degenerativa del disco, síndrome de cirugía de espalda fallida, dolor genitopélvico/trastorno de penetración, gota, dolor inflamatorio, radiculopatía lumbar, neuroma (cicatriz dolorosa), dolor asociado con esclerosis múltiple, trastornos del suelo pélvico, dolor de miembro fantasma, síndrome piriforme, dolor psicógeno, síndrome de dolor radicular, síndrome de Raeder, dolor referido, síndrome de distrofia simpática refleja, ciática, dolor de ciática, escoliosis, hernia discal, dolor somático, estenosis espinal, síndrome de la persona rígida/síndrome del hombre rígido, dolor de muñón, dolor mantenido simpáticamente, síndrome de Tolosa-Hunter, latigazo cervical y dolor asociado con la enfermedad de Lyme; o:

h) dicha disfunción sexual se selecciona de disfunción sexual causada por factores psicológicos y/o fisiológicos, disfunción eréctil, eyaculación precoz, sequedad vaginal, falta de excitación sexual, incapacidad para obtener el orgasmo, disfunción psicosexual; o:

i) dichas acinesias y síndromes acinéticos-rígidos se seleccionan entre enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por fármacos, parkinsonismo postencefálico, parkinsonismo secundario, síndromes de Parkinson plus, parkinsonismo atípico, parkinsonismo idiopático, parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistémica, degeneración corticobasal, complejo parkinsonismo-demencia ELA y calcificación de ganglios basales, parkinsonismo inducido por medicación, síndrome de Gilles de la Tourette, epilepsia y espasmos musculares y trastornos asociados con espasticidad o debilidad muscular; o:

j) dichas discinesias y distonías se seleccionan de temblor discinesia inducido por fármacos, corea, mioclonia, tics, distonía generalizada, distonía idiopática, distonía inducida por fármacos, distonía sintomática, distonía paroxística, distonía focal, blefaroespasmo, distonía oromandibular, disfonía espasmódica, tortícolis espasmódica, distonía axial, calambre del escritor distónico, distonía hemipléjica, trastorno del movimiento estereotipado, trastorno motor persistente (crónico), trastorno del movimiento inducido por medicamentos, trastornos del movimiento psicógenos, trastorno del movimiento inducido por sustancias/medicamentos, trastornos del movimiento extrapiramidales, trastornos del movimiento hipercinéticos, trastornos del movimiento hipocinéticos, hemiplejia alternante, síndrome de Angelman, enfermedad de Hallervorden-Spatz, ataxia, ataxia cerebelosa dentada, ataxia telangiectasia (síndrome de Louis-Bar), síndrome de ataxia de Friedreich, ataxia espinal hereditaria, esclerosis espinal hereditaria, enfermedad de Machado-Joseph, ataxia espinocerebelosa, ataxia mioclónica progresiva, atetosis, balismo, blefaroespasmo (espasmos oculares), parálisis cerebral, distonía tardía, discinesia tardía, distonía de torsión idiopática, distonía de torsión, distonía focal, distonía familiar idiopática, distonía no familiar idiopática, distonía cervical (tortícolis espasmódica), distonía primaria, distonía orofacial, trastorno del desarrollo de la coordinación, atrofia muscular bulboespinal (enfermedad de Kennedy), síndrome de Shy-Drager y síndrome de la persona rígida (hombre rígido); o:

k) dicha epilepsia y convulsiones se seleccionan de entre epilepsia abdominal, convulsión de ausencia, epilepsia adquirida, afasia epileptiforme adquirida, síndrome de Aicardi, enfermedad de Alpers, síndrome de Alpers-Huttenlocher, síndrome de Angelman, epilepsia focal benigna, epilepsia focal benigna de la infancia, hipertensión intracraneal benigna, epilepsia rolándica benigna (BRE), trastorno CDKL5, epilepsia de ausencia infantil, ataxia cerebelosa dentada, síndrome de Doose, síndrome de Dravet, convulsión focal discognitiva, epilepsia con convulsiones de gran mal, epilepsia con ausencias mioclónicas, hemiplejia epiléptica, convulsiones febriles, convulsión focal, epilepsia del lóbulo frontal, convulsiones tónico-clónicas generalizadas, epilepsia genética, síndrome de deficiencia de Glut1, hamartoma hipotalámico, epilepsia idiopática, epilepsia generalizada idiopática, epilepsias idiopáticas relacionadas con la localización, epilepsia parcial idiopática, convulsión idiopática, epilepsia de ausencia juvenil, epilepsia mioclónica juvenil, enfermedad de Lafora, epilepsia mioclónica progresiva de Lafora, síndrome de Landau-Kleffner, síndrome de Lassueur-Graham-Little, síndrome de Lennox, síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia refractaria a tratamiento médico, esclerosis del lóbulo mesial-temporal, convulsión mioclónica, epilepsia neonatal, epilepsia del lóbulo occipital, síndrome de Ohtahara, síndrome de Panayiotopoulos, epilepsia del lóbulo parietal, epilepsia PCDH19, epilepsia fotosensible, epilepsias mioclónicas progresivas, encefalitis de Rasmussen, síndrome de Rasmussen, epilepsia refractaria, trastorno convulsivo, estado epiléptico, síndrome de Sturge-Weber, epilepsia generalizada sintomática, epilepsia parcial sintomática, síndrome de ID relacionado con TBCK, epilepsia del lóbulo temporal, convulsiones del lóbulo temporal, convulsión tónico-clónica, síndrome de West, temblor, temblor cerebeloso, temblor de flujo cerebeloso, temblor intencional, temblor esencial, temblor esencial benigno, temblor parkinsoniano y temblor postural inducido por medicamentos; o:

l) dichas alteraciones en la percepción, contenido del pensamiento, estado de ánimo o comportamientos se seleccionan entre delirios, alucinaciones, agitación, agresión física y/o verbal, depresión o disforia, ansiedad, apatía o indiferencia, desinhibición, alteración motora, impulsividad, déficit de atención y disfunción ejecutiva; o:

m) dichos síntomas psicóticos se seleccionan entre contenidos múltiples, fragmentarios, incoherentes, inverosímiles o simplemente delirantes; ideas de persecución; pérdida de asociación, vuelo de la imaginación, incoherencia hasta incomprensibilidad; alucinaciones; emociones superficiales o inadecuadas; y catatonia.

5

37. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición según la reivindicación 27, para su uso en la supresión del movimiento ocular rápido (REM) tanto durante el sueño como durante el equivalente diurno en un tema que lo necesite.

10

38. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición según la reivindicación 27, para su uso en la supresión o eliminación del REM patológico o excesivo durante la noche o su equivalente diurno en un sujeto que lo necesite.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

FIGURA 1a

Compuesto del Ejemplo 2

Prueba de natación forzada de ratón

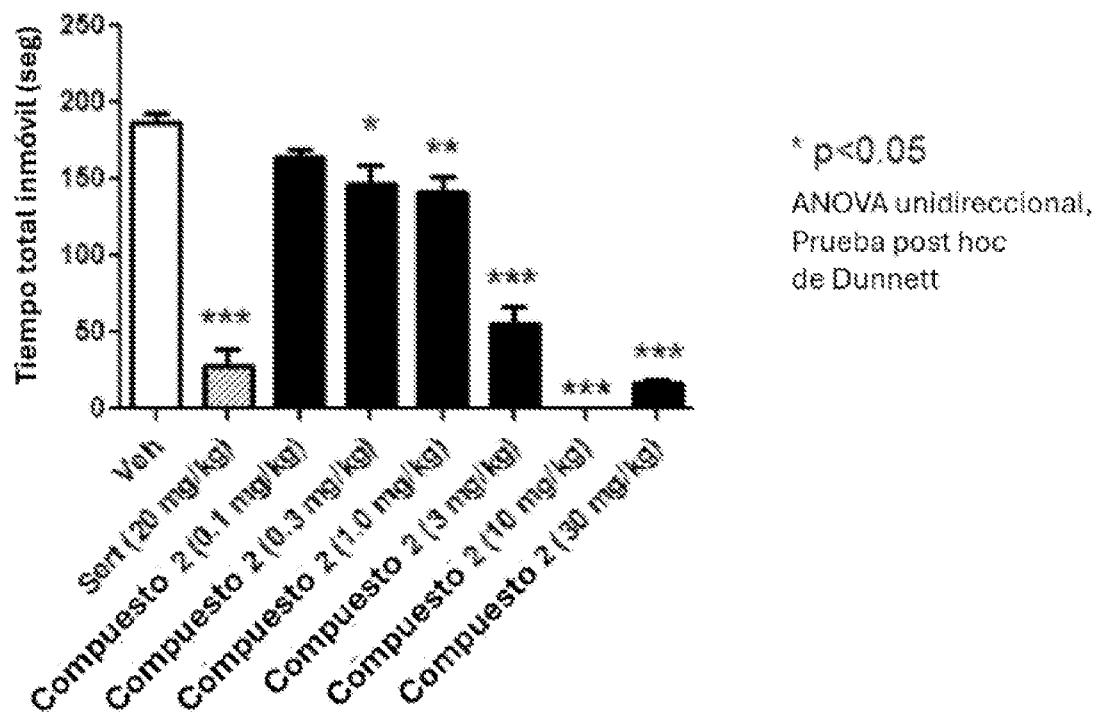
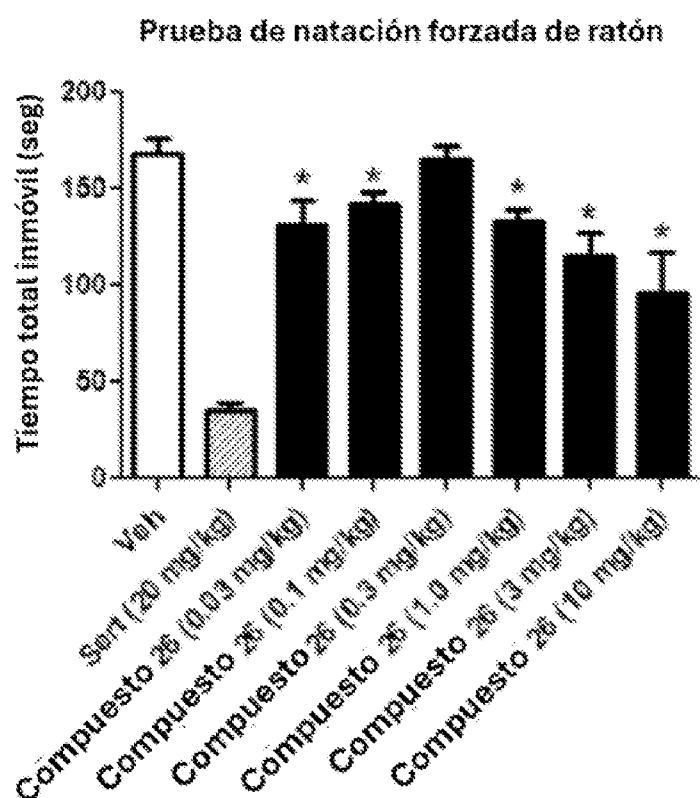


Figura 1b
Compuesto del Ejemplo 26



* p<0.05

ANOVA unidireccional,
Prueba post hoc
de Dunnett

Figura 2a
Compuesto del Ejemplo 2

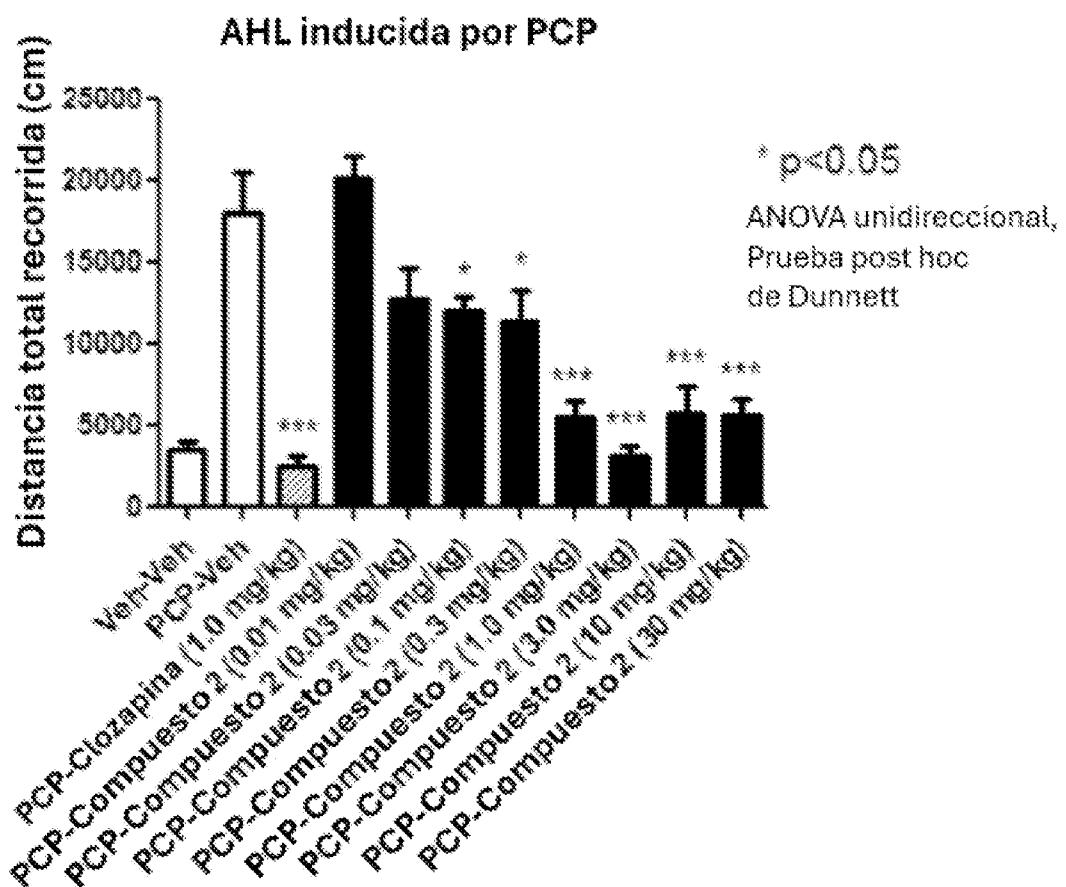


Figura 2b

Compuesto del Ejemplo 26

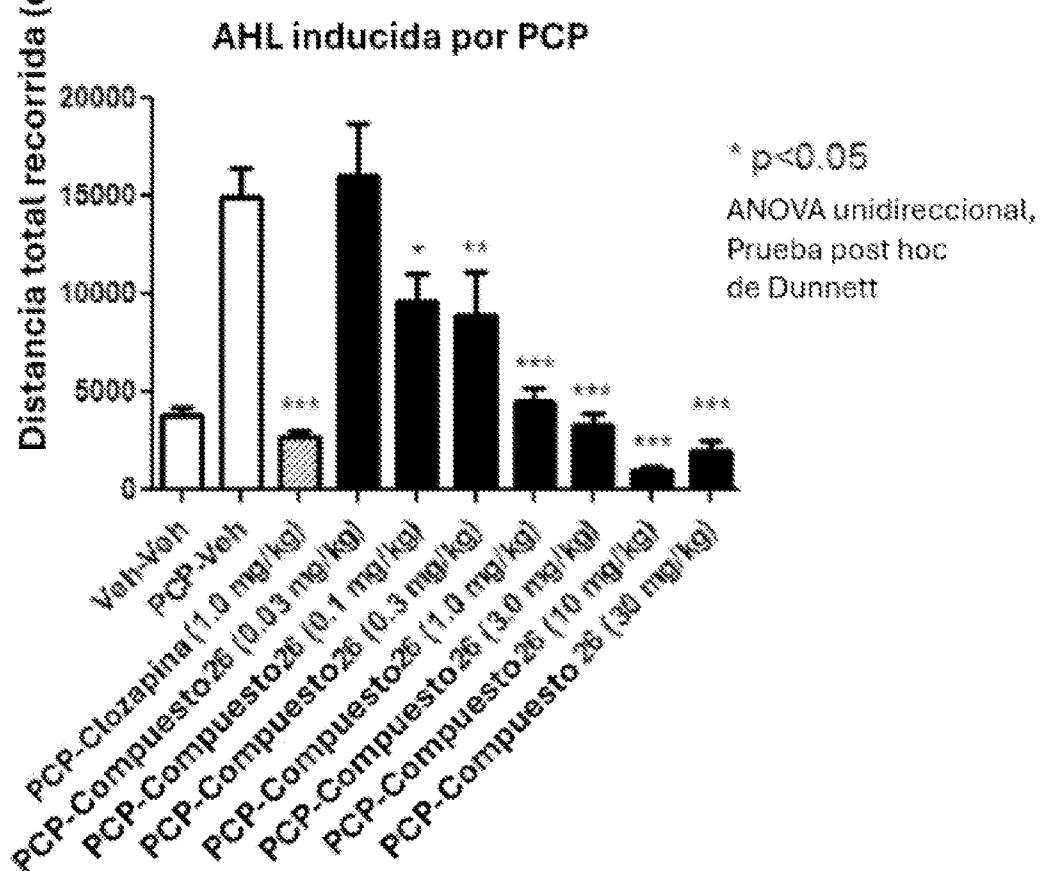


Figura 3a

Compuesto del Ejemplo 2

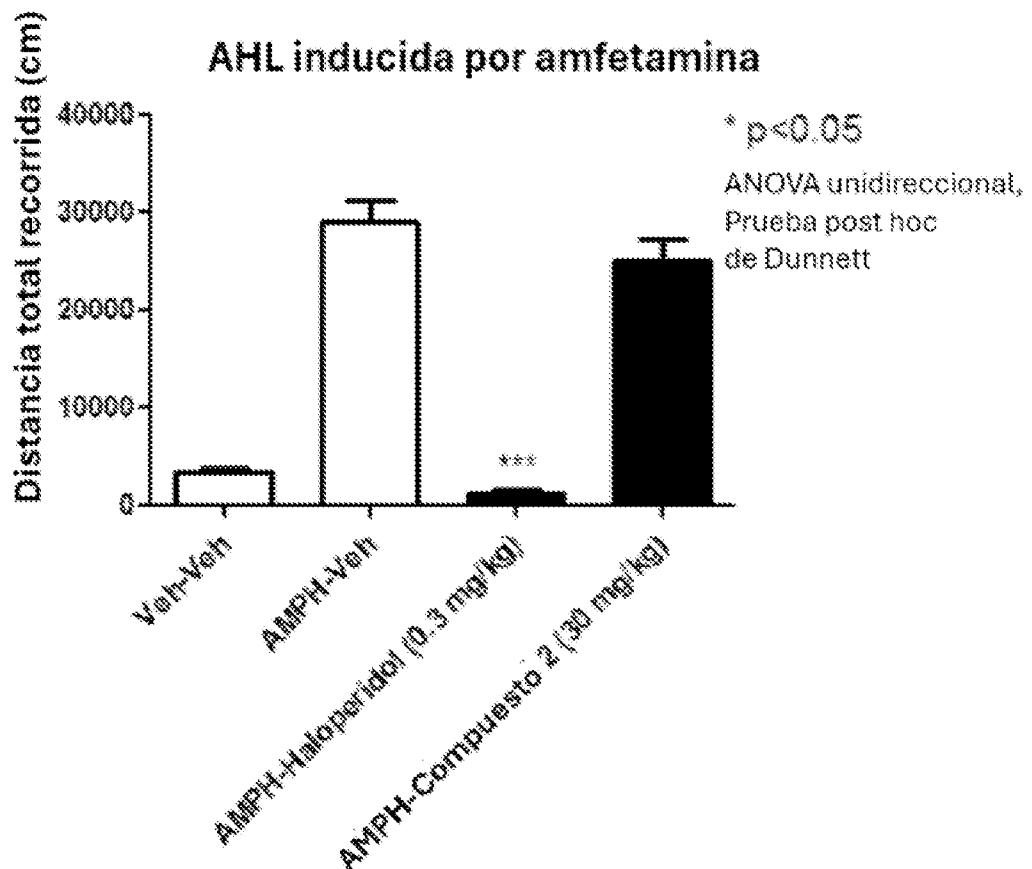


Figura 3b
Compuesto del Ejemplo 14

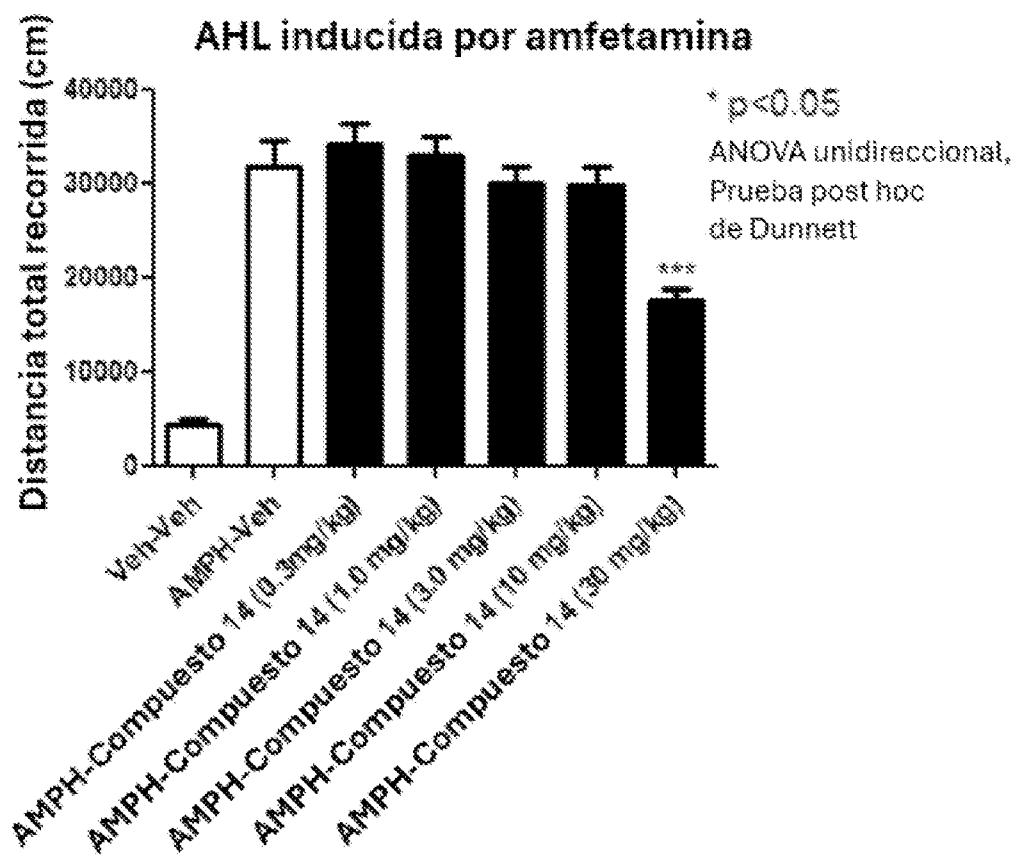


Figura 3c

Compuesto del Ejemplo 17

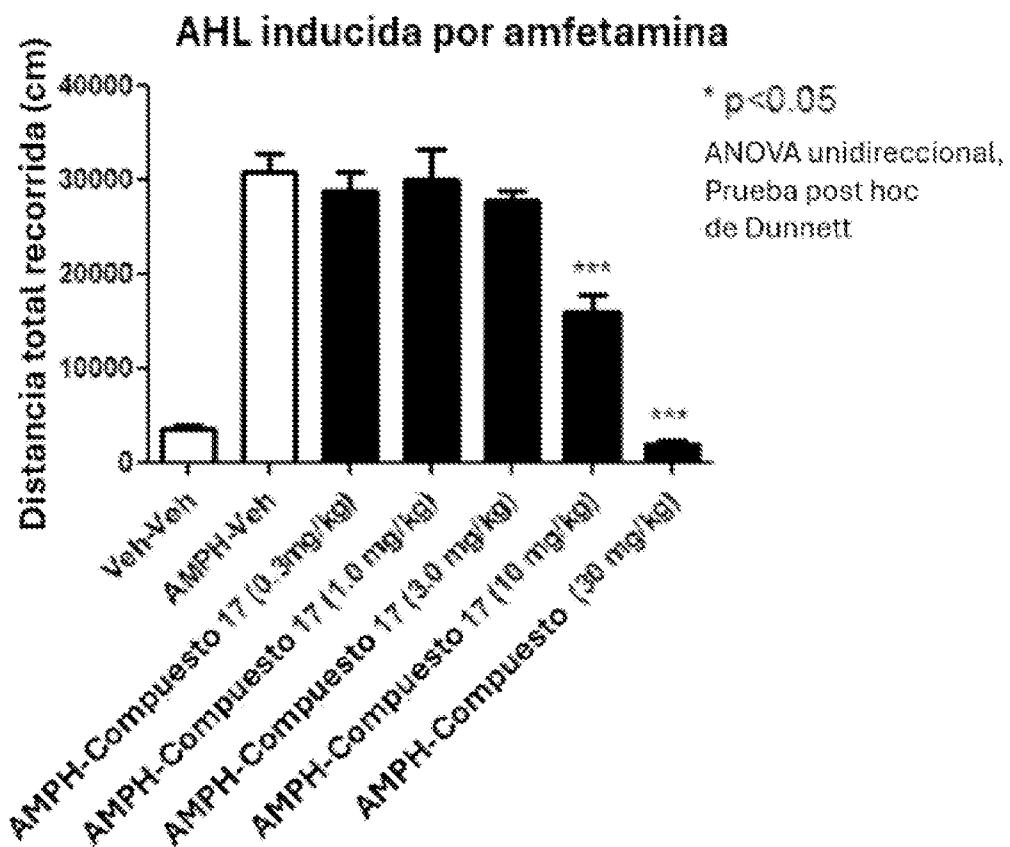


Figura 3d
Compuesto del Ejemplo 26

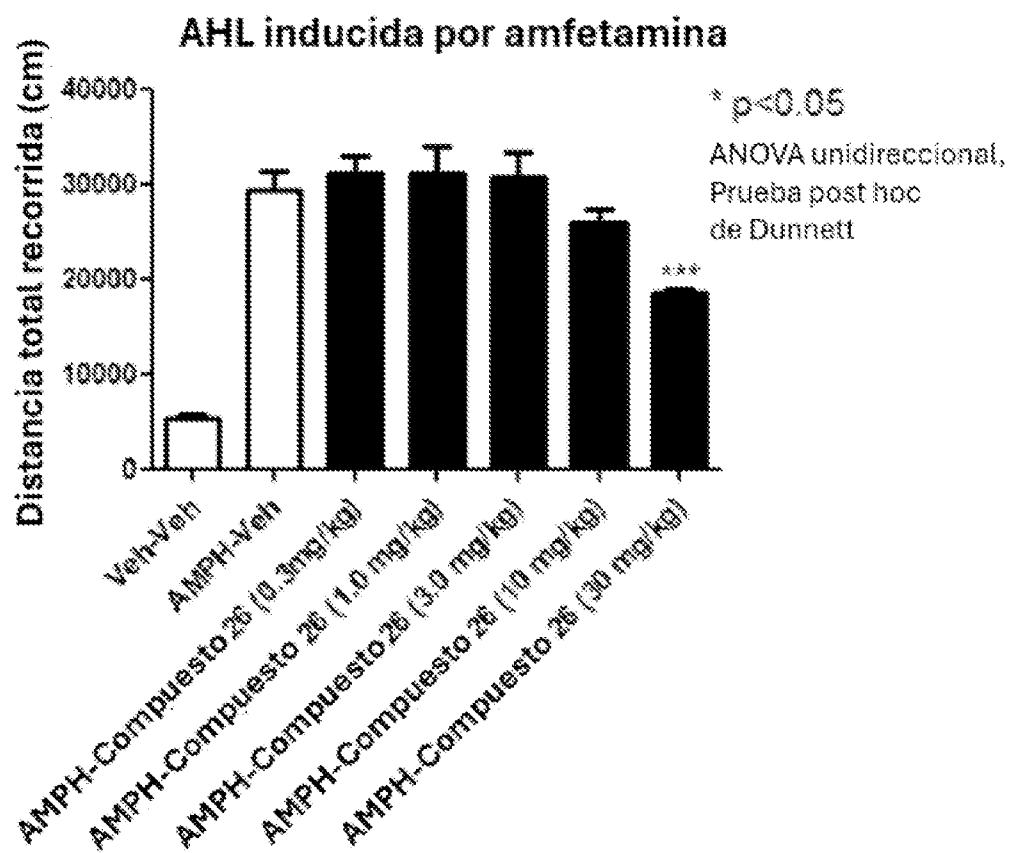


Figura 4a
Compuesto del Ejemplo 14

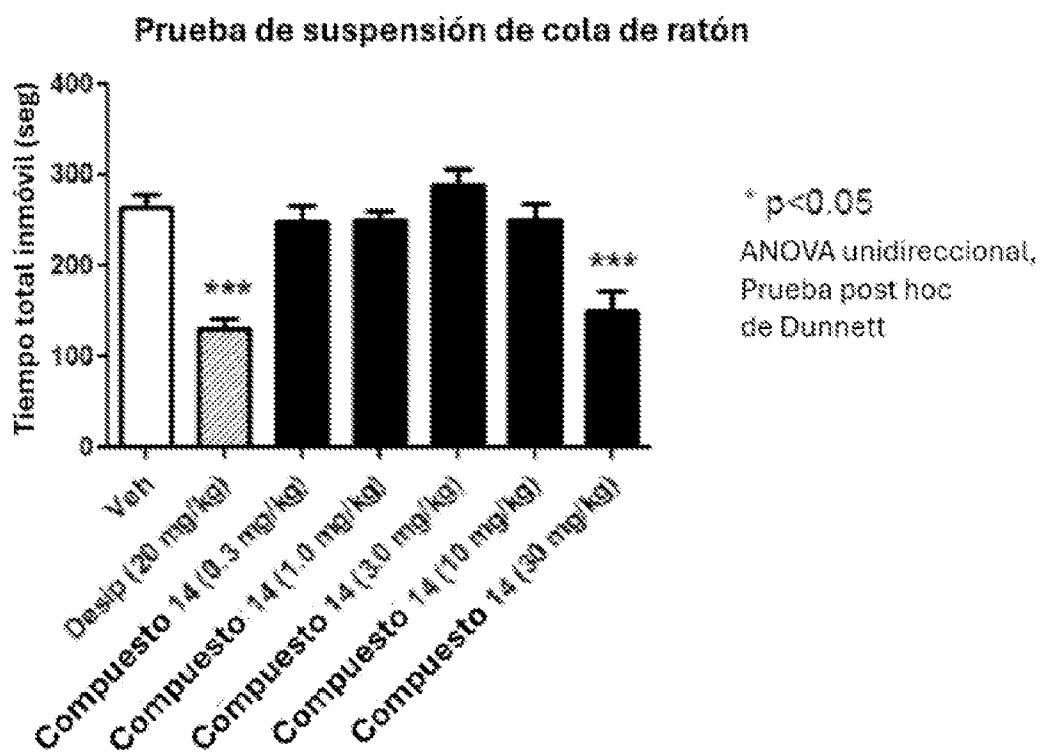
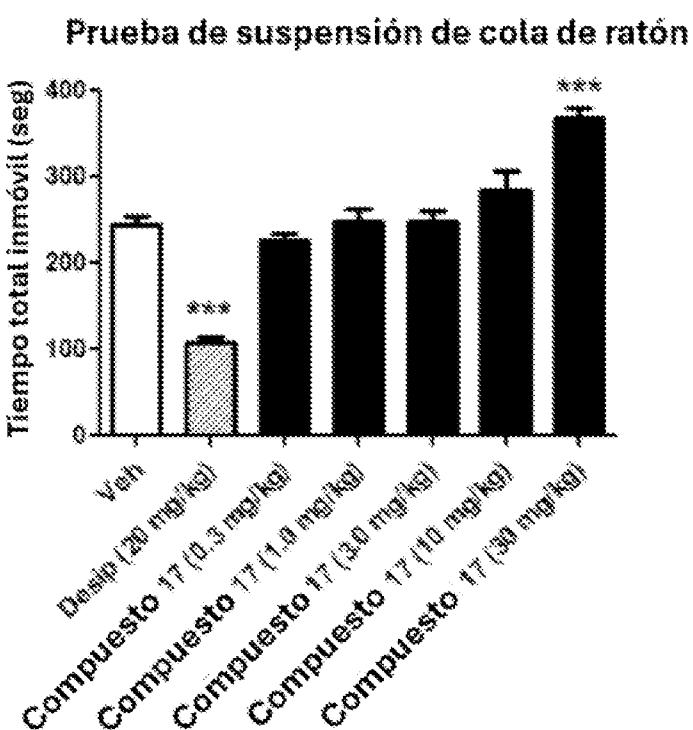


Figura 4b
Compuesto del Ejemplo 17



* p<0.05
ANOVA unidireccional,
Prueba post hoc
de Dunnett

Figura 4c
Compuesto del Ejemplo 26

