

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 911 910**

(51) Int. Cl.:

C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 405/04 (2006.01)
C07D 493/04 (2006.01)
A61K 31/353 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.02.2016 PCT/US2016/017539**
(87) Fecha y número de publicación internacional: **18.08.2016 WO16130796**
(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.02.2016 E 16708262 (7)**
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2022 EP 3256466**

(54) Título: **Compuestos de 1-heterocicliclisocromanilo y análogos para tratar trastornos del SNC**

(30) Prioridad:

11.02.2015 US 201562115064 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.05.2022

(73) Titular/es:

SUNOVION PHARMACEUTICALS INC. (50.0%)
84 Waterford Drive
Marlborough, MA 01752-7010, US y
PGI DRUG DISCOVERY LLC (50.0%)

(72) Inventor/es:

XIE, LINGHONG;
JONES, PHILIP GLYN;
SPEAR, KERRY L.;
POWELL, NOEL AARON;
HANANIA, TALEEN G. y
ALEXANDROV, VADIM

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 911 910 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 de 1-heterocicliclisocromanilo y análogos para tratar trastornos del SNC

5 ANTECEDENTES

Algunos trastornos del sistema nervioso central afectan a gran parte de la población con diferente gravedad. Algunos trastornos neurológicos y psiquiátricos incluyen depresión mayor, esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno obsesivo compulsivo (TOC), trastorno de pánico y trastorno de estrés postraumático (TEPT), entre otros. Estos trastornos afectan a pensamientos, estado de ánimo, comportamiento e interacciones sociales de una persona y pueden deteriorar significativamente el desempeño diario. Véanse, por ejemplo, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4^a Ed., American Psychiatric Association (2000) ("DSM-IV-TR"); Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5^a Ed., American Psychiatric Association (2013) ("DSM-5").

15 El trastorno bipolar es un trastorno psiquiátrico grave que tiene una prevalencia en la población de aproximadamente un 2 %, y afecta a ambos sexos por igual. Es una afección recurrente-remitente caracterizada por producirse en ciclos entre estados de ánimo elevado (es decir, maníaco) y deprimido, que la distingue de otros trastornos tales como trastorno depresivo mayor y esquizofrenia. El trastorno bipolar I está definido por la aparición de un episodio maníaco completo, aunque la mayoría de los individuos experimentan una depresión significativa. Algunos síntomas de la 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 algunos pacientes pasan mucho más tiempo en el estado depresivo. Otras afecciones relacionadas incluyen trastorno ciclotímico.

30 La esquizofrenia es un trastorno psicopático de origen desconocido, que habitualmente aparece por primera vez al comienzo de la edad adulta y se caracteriza por características tales como síntomas psicóticos, progresión y desarrollo físicos y/o deterioro del comportamiento social y de la capacidad profesional. Algunos síntomas psicóticos 35 característicos son trastornos del contenido del pensamiento (por ejemplo, contenido múltiple, fragmentario, incoherente, inverosímil o simplemente delirante, o ideas de persecución) y de la mentalidad (por ejemplo, pérdida de asociación, ilusiones, 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 interpersonales y trastornos psicomotores (por ejemplo, catatonia). Este trastorno también tiene asociados otros síntomas.

40 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 denominado "esquizofrenia hebefrénica", en el que se presentan juntos el trastorno del pensamiento y el afecto plano; el tipo catatónico, en el que se evidencian alteraciones psicomotoras destacadas, y algunos síntomas pueden incluir estupor catatónico y flexibilidad cética; y el tipo indiferenciado, en el que hay presencia de síntomas psicóticos pero no se satisfacen los criterios para los tipos paranoide, desorganizado o catatónico. Los síntomas de esquizofrenia normalmente se manifiestan en tres amplias categorías: síntomas positivos, negativos y cognitivos. Algunos síntomas positivos son aquellos que representan un "exceso" de experiencias normales, tales como alucinaciones y delirios. 45 Algunos síntomas negativos son aquellos en los que el paciente sufre una falta de experiencias normales, tales como anhedonia y falta de interacción social. Los síntomas cognitivos se refieren al deterioro cognitivo en esquizofrénicos, tales como falta de atención sostenida y déficits en la toma de decisiones.

50 Los trastornos neurológicos y psiquiátricos pueden presentar una diversidad de síntomas, que incluyen deterioro cognitivo, trastornos depresivos y trastornos de ansiedad.

55 El deterioro cognitivo incluye una disminución de funciones cognitivas o dominios cognitivos, por ejemplo, memoria de trabajo, atención y vigilancia, aprendizaje y memoria verbales, aprendizaje y memoria visuales, razonamiento y resolución de problemas (por ejemplo, función ejecutiva, velocidad de procesamiento y/o cognición social). En particular, el deterioro cognitivo puede indicar déficits de atención, pensamiento desorganizado, pensamiento lento, dificultad de comprensión, falta de concentración, dificultad para resolver problemas, mala memoria, dificultades para expresar pensamientos y/o dificultades para integrar pensamientos, sentimientos y comportamiento, o dificultades para que desaparezcan pensamientos irrelevantes.

60 Algunos trastornos depresivos incluyen trastorno depresivo mayor y distimia, y están asociados a estado de ánimo deprimido (tristeza), falta de concentración, insomnio, fatiga, alteraciones del apetito, culpabilidad excesiva y pensamientos suicidas.

65 Algunos trastornos de ansiedad son trastornos caracterizados por miedo, preocupación e inquietud, habitualmente generalizados y descentrados como reacción exagerada a una situación. Los trastornos de ansiedad difieren en las situaciones o tipos de objetos que inducen miedo, ansiedad, comportamiento de evitación y la ideación cognitiva

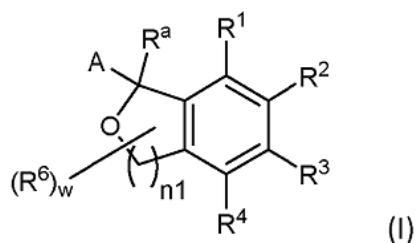
asociada. La ansiedad se diferencia del miedo en que la ansiedad es una respuesta emocional a una amenaza futura percibida, mientras que el miedo está asociado a una amenaza inmediata real o percibida. También difieren en el contenido de los pensamientos o creencias asociados.

- 5 El documento de Patente WO 2014/106238 desvela compuestos de heterociclico, que son útiles para el tratamiento, prevención y/o gestión de diversos trastornos neurológicos. Toffano M *et al.*, "Asymmetric routes towards polyfunctionalized pyrrolidines: application to the synthesis of alkaloid analogues", Tetrahedron Asymmetry, Pergamon Press Ltd, Oxford, Reino Unido, 2003, vol. 14, páginas 3365 - 3370, desvelan una condensación de tipo aldólico de Mukaiyama de *t*-butildimetsiloxipirrol con 2-formilbenzoato de metilo.

10 SUMARIO

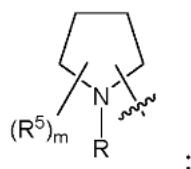
Aunque existen medicamentos para algunos aspectos de estas enfermedades, sigue existiendo la necesidad de tratamientos eficaces para diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos, incluyendo trastornos del estado de ánimo tales como trastorno bipolar y trastornos relacionados, psicosis y esquizofrenia. Por ejemplo, aunque para tratar trastornos del estado de ánimo se usan estabilizadores del estado de ánimo tales como litio y valproato, fármacos antidepresivos y antipsicóticos, son necesarios medicamentos más eficaces. Y los antipsicóticos actuales pueden ser satisfactorios para tratar los síntomas positivos de esquizofrenia pero funcionan peor para los síntomas negativos y cognitivos. Además, los antidepresivos actuales son generalmente eficaces solamente para una proporción de pacientes que padecen depresión.

20 La presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I):



25 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

A es



30 m es 0, 1, o 2;

n1 es 2;

R es -H o alquilo C₁-C₃;

35 R^a es -H o alquilo C₁-C₃;

R¹, R², R³, y R⁴ son independientemente -H, halo, -OH, -NH₂, alquilo C₁-C₃, -OR⁷, -NHR⁷, -N(R⁷)R⁷, -CN, fenilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde:

40 cada caso de R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₂ sin sustituir o alquilo C₁-C₂ sustituido con 1-3 halo,

cada caso de alquilo C₁-C₃ está independientemente sin sustituir o sustituido con 1-3 halo,

y

el fenilo o heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente entre halo, -OH, -OCH₃, -OCF₃, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, etilo, -CF₃, y -CN,

en donde opcionalmente

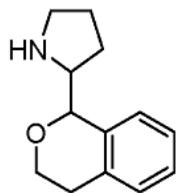
45 dos casos adyacentes de R¹, R², R³, y R⁴ juntos forman -O-CH₂-O-, -O-CH(CH₃)-O-, -O-C(CH₃)₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O-, u -O-C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-O-;

cada caso de R⁵ es independientemente halo, -CH₃, o etilo;

cada caso de R⁶ es independientemente halo, -CH₃, etilo u -OH; y

50 w es 0, 1, o 2;

con la condición de que el compuesto no sea:

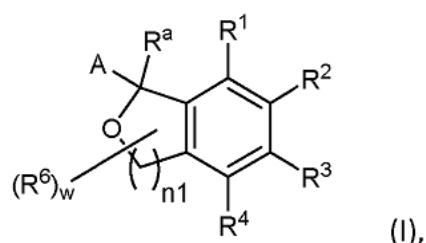


- 5 En el presente documento también se proporcionan compuestos y composiciones para uso en el tratamiento de diversos trastornos neurológicos y psiquiátricos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE CIERTAS REALIZACIONES

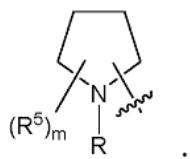
- 10 1. *Descripción general de compuestos de la invención:*

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I):



- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

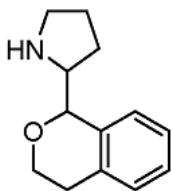
A es



- 20 m es 0, 1, o 2;
n1 es 2;
R es -H o alquilo C₁-C₃;
25 R^a es -H o alquilo C₁-C₃;
R¹, R², R³, y R⁴ son independientemente -H, halo, -OH, -NH₂, alquilo C₁-C₃, -OR⁷, -NHR⁷, -N(R⁷)R⁷, -CN, fenilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde:

- 30 cada caso de R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₂ sin sustituir o alquilo C₁-C₂ sustituido con 1-3 halo,
cada caso de alquilo C₁-C₃ está independientemente sin sustituir o sustituido con 1-3 halo,
y
el fenilo o heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente entre
halo, -OH, -OCH₃, -OCF₃, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, etilo, -CF₃, y -CN,
en donde opcionalmente
35 dos casos adyacentes de R¹, R², R³, y R⁴ juntos forman -O-CH₂-O-, -O-CH(CH₃)-O-, -O-C(CH₃)₂-O-, -O-CH₂-
CH₂-O-, u -O-C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-O-;

cada caso de R⁵ es independientemente halo, -CH₃, o etilo;
40 cada caso de R⁶ es independientemente halo, -CH₃, etilo u -OH; y
w es 0, 1, o 2;
- con la condición de que el compuesto no sea



2. Compuestos y definiciones:

- 5 Los compuestos de la presente invención incluyen los descritos anteriormente en términos generales, y se ilustran además mediante las clases, subclases, y especies desveladas en el presente documento. Como se usa en el presente documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique de otro modo. Para los fines de la presente invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la tabla periódica de los elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75^a Ed. Además, se describen principios generales de Química orgánica en M. 10 Loudon, Organic Chemistry, 5^a Ed., Roberts and Company, Greenwood Village, CO: 2009; y M.B. Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure, 7^a Ed., John Wiley & Sons, Hoboken: 2013, cuyos contenidos totales se incorporan por la presente por referencia.

Como se usa en el presente documento, el término "halógeno" o "halo" significa F, Cl, Br, o I.

- 15 10 Como se usa en el presente documento, el término "alquileno" se refiere a un grupo alquilo divalente. Una "cadena de alquileno" es un grupo polimetíleno, es decir, -(CH₂)_n-, en donde n es un número entero positivo, preferentemente de 1 a 6, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2, o de 2 a 3. Una cadena de alquileno sustituida es un grupo polimetíleno en el que uno o más átomos de hidrógeno del metíleno están reemplazados con un sustituyente. Algunos sustituyentes adecuados incluyen los descritos en el presente documento para un grupo alifático sustituido.

20 Como se usa en el presente documento, los términos "heteroarilo" y "heteroar-", usados solos o como parte de un resto mayor, por ejemplo, "heteroarylquilo", o "heteroarylcoxi", se refieren a grupos que tienen de 5 a 10 átomos anulares, preferentemente 5, 6, 9 o 10 átomos anulares; que tienen 6, 10, o 14 electrones π compartidos en una

- 25 disposición cíclica; y que tienen, además de átomos de carbono, de uno a cinco heteroátomos anulares. Algunos grupos heteroarilo incluyen tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizinilo, purinilo, naftiridinilo, y pteridinilo. Un grupo heteroarilo puede ser monocíclico o bicíclico. El término "heteroarilo" puede usarse de forma intercambiable con las expresiones "anillo de heteroarilo", "grupo heteroarilo", o el término "heteroaromático", 30 incluyendo cualquiera de dichos términos y expresiones anillos que están opcionalmente sustituidos. El término "heteroarylquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heteroarilo, en donde las partes alquilo y heteroarilo están independiente y opcionalmente sustituidas.

35 Como se usa en el presente documento, los términos "heterociclo", "heterociclilo", y las expresiones "radical heterocíclico", y "anillo heterocíclico" se usan de forma intercambiable y se refieren a un resto heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 7 a 10 miembros estable que está saturado o parcialmente insaturado, y que tiene, además de átomos de carbono anulares, de uno a cuatro heteroátomos anulares. Cuando se usa con referencia a un átomo anular de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. A modo de ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno, el 40 nitrógeno puede ser N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo), o ⁺NR (como en pirrolidinilo N-sustituido).

45 Un anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable y cualquiera de los átomos anulares puede estar opcionalmente sustituido.

- 50 40 Algunos ejemplos de tales radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo pirrolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo, y quinuclidinilo. Los términos "heterociclo", "heterociclilo" y las expresiones "anillo de heterociclilo", "grupo heterocíclico", "resto heterocíclico" y "radical heterocíclico" se usan de forma intercambiable en el presente documento. Un grupo de heterociclico puede ser monocíclico o bicíclico. El término "heterocyclalalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heterociclico, en donde las partes alquilo y heterociclico están independiente y opcionalmente sustituidas.

55 Como se usa en el presente documento, el término "insaturado", como se usa en el presente documento, significa que un resto tiene una o más unidades de insaturación.

Como se usa en el presente documento, la expresión "parcialmente insaturado" se refiere a un resto anular que incluye al menos un enlace doble o triple. La expresión "parcialmente insaturado" pretende incluir anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no pretende incluir restos de arilo o heteroarilo, como se definen en el presente documento.

Como se usa en el presente documento, el término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, o silicio (incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo, boro o silicio; la forma cuaternarizada de cualquier nitrógeno básico; o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR⁺ (como en pirrolidinilo N-sustituido)).

5 Como se usa en el presente documento, el término "arilo", usado solo o como parte de un resto mayor, como en "aralquilo", "aralcoxi", o "ariloxialquilo", se refiere a sistemas anulares aromáticos carbocíclicos que tienen un total de seis a catorce átomos anulares. El término "arilo" puede usarse de forma intercambiable con la expresión "anillo de arilo". Algunos ejemplos de grupos "arilo" incluyen fenilo, naftilo, antracilo y similares, que pueden estar opcionalmente 10 sustituidos.

15 Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a las sales que, dentro del alcance del juicio médico razonable, son adecuadas para uso en contacto con los tejidos de seres humanos o animales inferiores sin indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica y similar, y se corresponden con una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge *et al.*, describen sales farmacéuticamente aceptables con detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, que se incorpora al presente documento por referencia. Algunas sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención incluyen las obtenidas a partir de ácidos y bases inorgánicos u orgánicos adecuados. Algunos ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables son las sales de 20 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 usando otros métodos usados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, 25 aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 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, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato, y similares.

30 Las sales obtenidas a partir de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y N⁺(alquilo C₁₋₄)₄. Algunas sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, y similares. Algunas sales farmacéuticamente aceptables más incluyen, cuando sea apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes de aminas formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, 35 carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, (alquilo inferior)sulfonato y arilsulfonato.

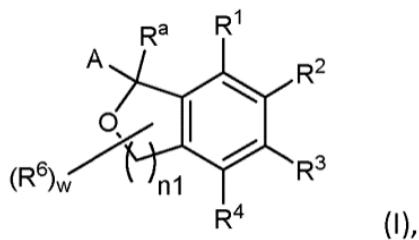
40 A menos que se indique de otro modo, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todas las formas isómeras (por ejemplo, enantiómeras, diastereómeras y geométricas (o conformacionales)) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace Z y E, e isómeros conformacionales Z y E. Por tanto, los isómeros estereoquímicos individuales así como las mezclas 45 enantiómeras, diastereómeras y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se indique de otro modo, todas las formas tautómeras de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención. Además, a menos que se indique de otro modo, las estructuras representadas en el presente 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 que incluyen el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido en ¹³C o ¹⁴C, están dentro del alcance de la presente invención. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, como sondas en ensayos biológicos, o como agentes terapéuticos de acuerdo con la presente 50 invención.

55 A menos que se especifique de otro modo, la palabra "incluye" (o cualquier variación de la misma, por ejemplo, "incluir", "incluyendo", etc.) pretende ser abierta. Por ejemplo, "A incluye 1, 2 y 3" significa que A incluye, pero no se limita a, 1, 2 y 3.

55 A menos que se especifique de otro modo, la expresión "tal como" pretende 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.

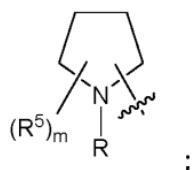
3. Descripción de realizaciones ejemplares:

60 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

5 A es



10 m es 0, 1, o 2;

n1 es 2;

R es -H o alquilo C₁-C₃;

R^a es -H o alquilo C₁-C₃;

15 R¹, R², R³, y R⁴ son independientemente -H, halo, -OH, -NH₂, alquilo C₁-C₃, -OR⁷, -NHR⁷, -N(R⁷)R⁷, -CN, fenilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde:

20 cada caso de R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₂ sin sustituir o alquilo C₁-C₂ sustituido con 1-3 halo,

cada caso de alquilo C₁-C₃ está independientemente sin sustituir o sustituido con 1-3 halo, y

el fenilo o heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente entre halo, -OH, -OCH₃, -OCF₃, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, etilo, -CF₃, y -CN,

en donde opcionalmente

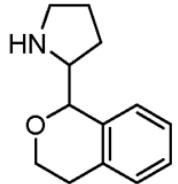
25 dos casos adyacentes de R¹, R², R³, y R⁴ juntos forman -O-CH₂-O-, -O-CH(CH₃)-O-, -O-C(CH₃)₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O-, u -O-C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-O-;

cada caso de R⁵ es independientemente halo, -CH₃, o etilo;

cada caso de R⁶ es independientemente halo, -CH₃, etilo u -OH; y

w es 0, 1, o 2;

con la condición de que el compuesto no sea:

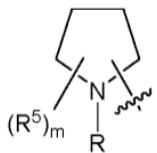


30

Tal compuesto (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables) se denomina en el presente documento "compuesto proporcionado". También se describen compuestos proporcionados en el documento de Solicitud Estados Unidos n.º 62/115.064, presentado el 11 de febrero de 2015, que se incorpora por la presente por referencia al presente documento en su totalidad.

35

Como se ha definido anteriormente, A es



Como se ha definido anteriormente, m es 0, 1 o 2. En algunas realizaciones, m es 0. En algunas realizaciones, m es 1. En algunas realizaciones, m es 2. En algunas realizaciones, m es 0 o 1. En algunas realizaciones, m es 1 o 2. En algunas realizaciones, m es 0 o 2.

5 Como se ha definido anteriormente, n1 es 2.

Como se ha definido anteriormente, R es -H o alquilo C₁-C₃. En algunas realizaciones, R es -H. En algunas realizaciones, R es alquilo C₁-C₃. En algunas realizaciones, R es -H o -CH₃.

10 Como se ha definido anteriormente, R^a es -H o alquilo C₁-C₃. En algunas realizaciones, R^a es -H. En algunas realizaciones, R^a es alquilo C₁-C₃. En algunas realizaciones, R^a es -H o -CH₃.

Como se ha definido anteriormente, R¹, R², R³, y R⁴ son independientemente -H, halo, -OH, -NH₂, alquilo C₁-C₃, -OR⁷, -NHR⁷, -N(R⁷)R⁷, -CN, fenilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde:

15 cada caso de R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₂ sin sustituir o alquilo C₁-C₂ sustituido con 1-3 halo,
cada caso de alquilo C₁-C₃ está independientemente sin sustituir o sustituido con 1-3 halo, y
el fenilo o heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente entre halo,
-OH, -OCH₃, -OCF₃, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, etilo, -CF₃, y -CN,

20 en donde opcionalmente dos casos adyacentes de R¹, R², R³, y R⁴ juntos forman -O-CH₂-O-, -O-CH(CH₃)-O-, -O-C(CH₃)₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O- u -O-C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-O-.

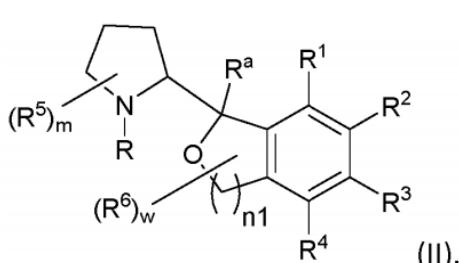
25 En algunas realizaciones, al menos dos de R¹, R², R³, y R⁴ son -H. En algunas realizaciones, al menos tres de R¹, R², R³, y R⁴ son -H. En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5 o 6 miembros de R¹, R², R³, y R⁴ tiene al menos 1 átomo
de nitrógeno anular y está sin sustituir o sustituido con 1 grupo seleccionado entre halo, -OH, -OCH₃, -OCF₃, -NH₂, -
NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, etilo, -CF₃, y -CN. En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5 o 6 miembros de R¹, R², R³,
y R⁴ es piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo o oxazolilo sin sustituir. En algunas realizaciones,
el heteroarilo de 5 o 6 miembros de R¹, R², R³, y R⁴ es piridilo o isoxazolilo sin sustituir. En algunas realizaciones, dos
30 casos adyacentes de R¹, R², R³, y R⁴ juntos forman -O-CH₂-O-, -O-CH(CH₃)-O- u -O-C(CH₃)₂-O-. En algunas realizaciones, R¹, R²,
R³, y R⁴ son independientemente -H, halo, alquilo C₁-C₃, -OR⁷ o -CN. En algunas realizaciones, R¹, R², R³, y R⁴ son
independientemente -H, -F, -CH₃, -OCH₃, o -CN.

35 Como se ha definido anteriormente, cada caso de R⁵ es independientemente halo, -CH₃, o etilo. En algunas
realizaciones, cada caso de R⁵ es independientemente halo. En algunas realizaciones, cada caso de R⁵ es
independientemente -CH₃. En algunas realizaciones, cada caso de R⁵ es independientemente etilo. En algunas
realizaciones, cada caso de R⁵ es independientemente halo o -CH₃. En algunas realizaciones, cada caso de R⁵ es
40 independientemente halo o etilo. En algunas realizaciones, cada caso de R⁵ es independientemente -CH₃ o etilo. En
algunas realizaciones, cada caso de R⁵ es independientemente -F o -CH₃.

Como se ha definido anteriormente, cada caso de R⁶ es independientemente halo, -CH₃, etilo u -OH. En algunas
realizaciones, cada caso de R⁶ es independientemente halo. En algunas realizaciones, cada caso de R⁶ es
45 independientemente -CH₃. En algunas realizaciones, cada caso de R⁶ es independientemente etilo. En algunas
realizaciones, cada caso de R⁶ es independientemente -OH. En algunas realizaciones, cada caso de R⁶ es
independientemente halo o -CH₃. En algunas realizaciones, cada caso de R⁶ es independientemente halo o etilo. En
algunas realizaciones, cada caso de R⁶ es independientemente -CH₃ o etilo. En algunas realizaciones, cada caso de
R⁶ es independientemente -F o -CH₃.

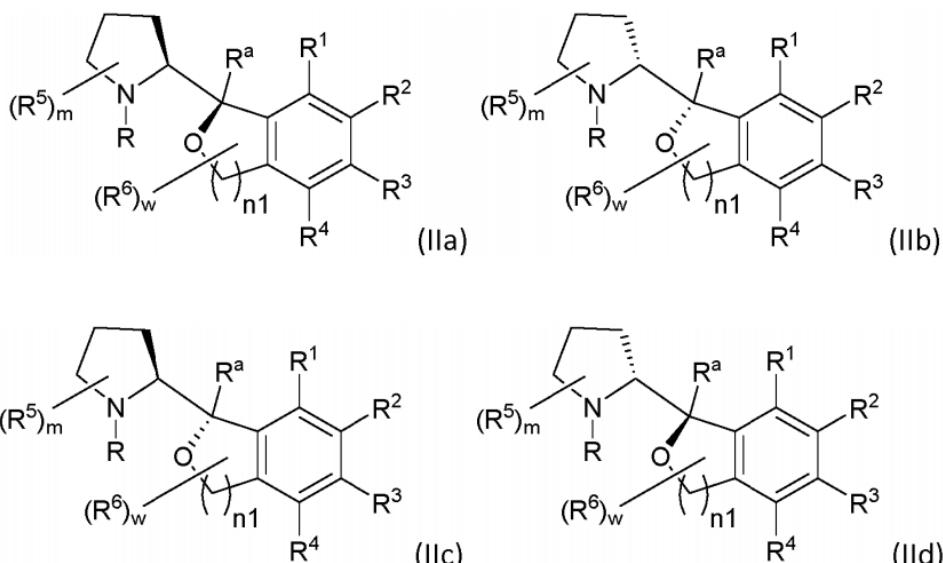
50 Como se ha definido anteriormente, w es 0, 1 o 2. En algunas realizaciones, w es 0. En algunas realizaciones, w es 1.
En algunas realizaciones, w es 2. En algunas realizaciones, w es 0 o 1. En algunas realizaciones, w es 1 o 2. En
algunas realizaciones, w es 0 o 2.

En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado es un compuesto de fórmula II:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde cada uno de m, n1, R, R^a, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, y w es como se ha descrito en las realizaciones para la fórmula I, véase anteriormente, o se describe en realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas de tales realizaciones, al menos dos de R¹, R², R³, y R⁴ son -H. En algunas de tales realizaciones, al menos tres de R¹, R², R³, y R⁴ son -H. En algunas de tales realizaciones, R^a es -H. En algunas de tales realizaciones, R es -H. En algunas de tales realizaciones, R^a es -H y R es -H. En algunas de tales realizaciones, cada caso de R⁵ es -F o -CH₃. En algunas de tales realizaciones, R^a es -H, R es -H, y cada caso de R⁵ es -F o -CH₃. En algunas de tales realizaciones, cada caso de R⁶ es -F o -CH₃. En algunas de tales realizaciones, R^a es -H; R es -H; cada caso de R⁵ es -F o -CH₃; y cada caso de R⁶ es -F o -CH₃. En algunas de tales realizaciones, cada caso de R⁶ es -CH₃. En algunas de tales realizaciones, R^a es -H; R es -H; cada caso de R⁵ es -F o -CH₃; y cada caso de R⁶ es -CH₃. En algunas de tales realizaciones, m es 0. En algunas de tales realizaciones, R^a es -H; R es -H; cada caso de R⁵ es -F o -CH₃; cada caso de R⁶ es -F o -CH₃; y m es 0. En algunas de tales realizaciones, w es 0. En algunas de tales realizaciones, R^a es -H; R es -H; cada caso de R⁵ es -F o -CH₃; cada caso de R⁶ es -F o -CH₃; m es 0; y w es 0. En algunas de tales realizaciones, R^a es -H; R es -H; cada caso de R⁵ es -F o -CH₃; cada caso de R⁶ es -F o -CH₃; m es 0; w es 0; y R¹, R², R³, y R⁴ son independientemente -H, halo, alquilo C₁-C₃, -OR⁷ o -CN. En algunas de tales realizaciones, w es 0. En algunas de tales realizaciones, R^a es -H; R es -H; cada caso de R⁵ es -F o -CH₃; cada caso de R⁶ es -F o -CH₃; m es 0; w es 0; y dos casos adyacentes de R¹, R², R³, y R⁴ juntos forman -O-CH₂-O-, -O-CH(CH₃)-O-, u -O-C(CH₃)₂-O-. En algunas de tales realizaciones, R^a es -H; R es -H; cada caso de R⁵ es -F o -CH₃; cada caso de R⁶ es -F o -CH₃; m es 0; w es 0; y dos casos adyacentes de R¹, R², R³, y R⁴ juntos forman -O-CH₂-O-, -O-CH(CH₃)-O-, u -O-C(CH₃)₂-O-.

En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado es un compuesto de fórmula (IIa), (IIb), (IIc), o (IId):



25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con la condición descrita en las realizaciones para la fórmula I, en donde cada uno de m, n1, R, R^a, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, y w es como se describe en las realizaciones para la fórmula I, véase anteriormente, o se describe en realizaciones en el presente documento, tanto individualmente como en combinación.

30 Los compuestos I-1 a I-16, I-21 a I-70, I-129 a I-132, I-134, I-137 a I-140, e I-145 de fórmula I se exponen a continuación en la Tabla 1. También se desvelan los compuestos I-17 a I-20, I-71 a I-128, I-133, I-135, I-136, I-141 a I-144, que no se reivindican.

TABLA 1

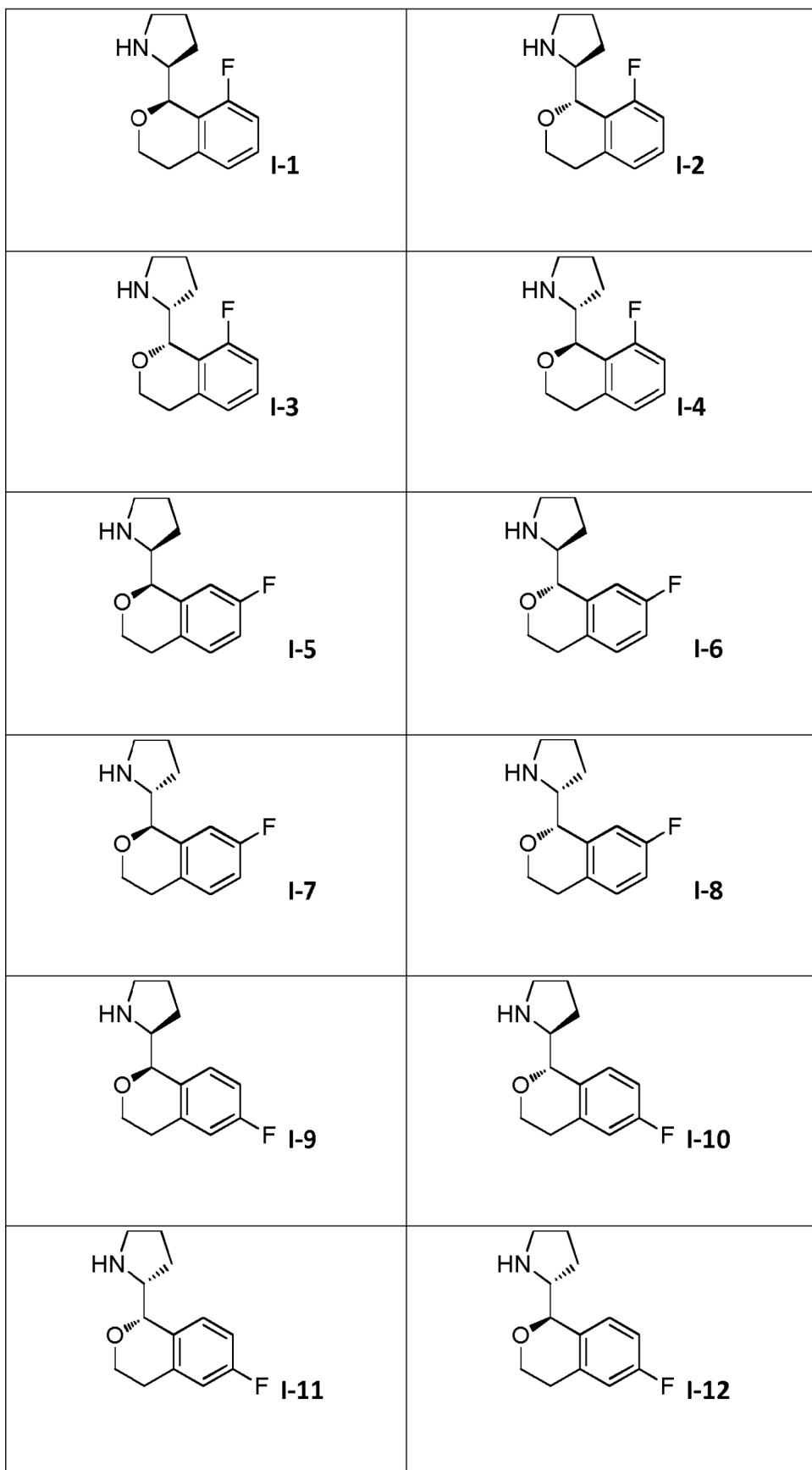


TABLA 1

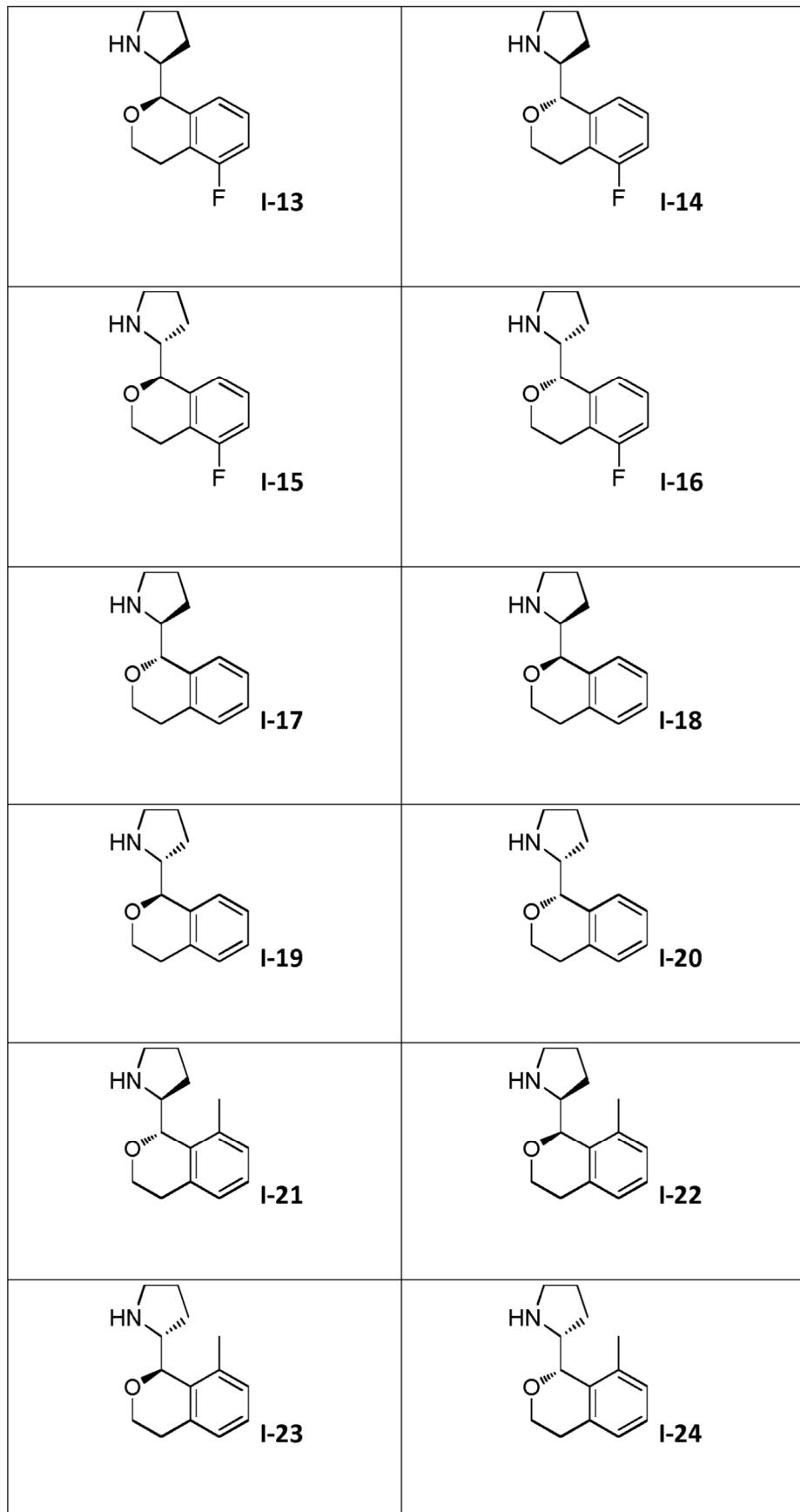


TABLA 1

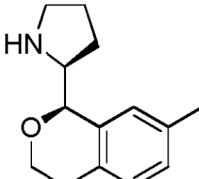
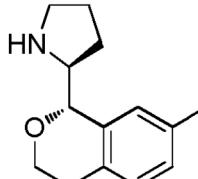
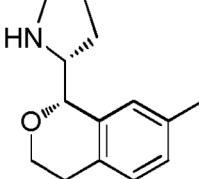
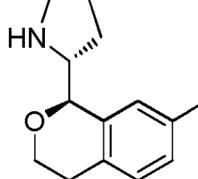
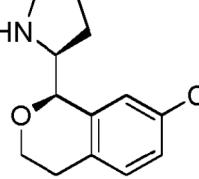
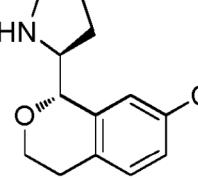
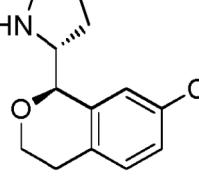
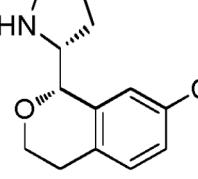
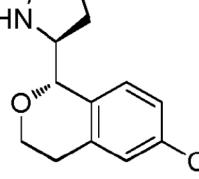
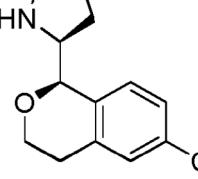
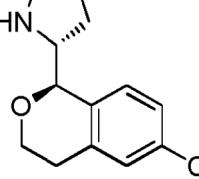
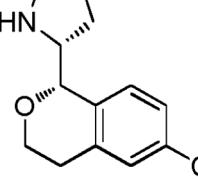
 I-25	 I-26
 I-27	 I-28
 I-29	 I-30
 I-31	 I-32
 I-33	 I-34
 I-35	 I-36

TABLA 1

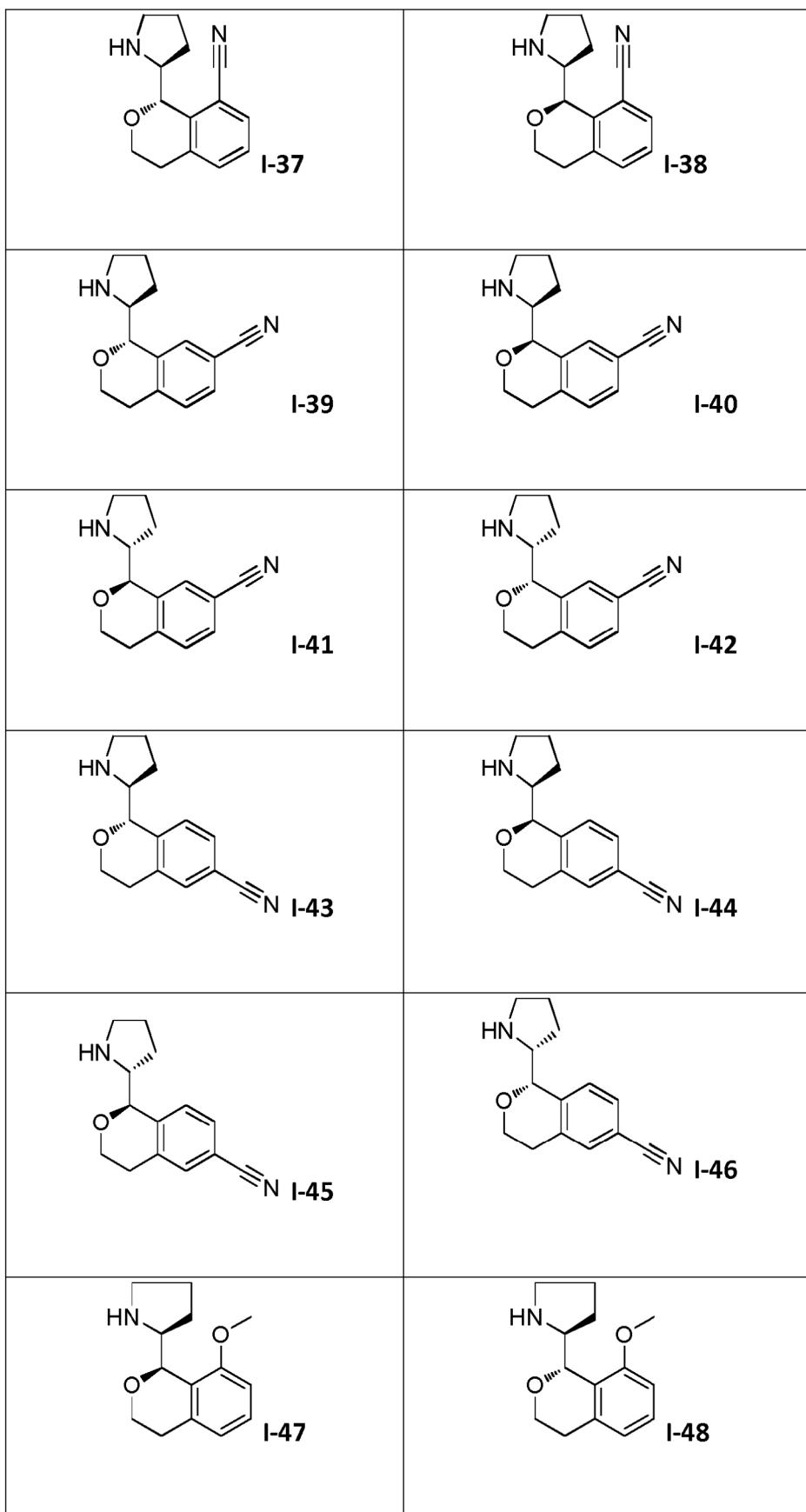


TABLA 1

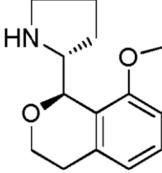
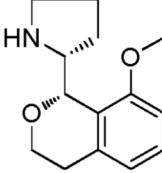
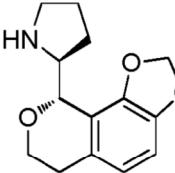
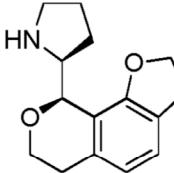
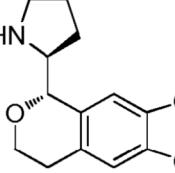
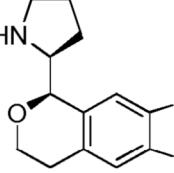
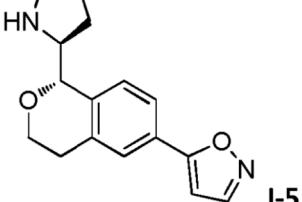
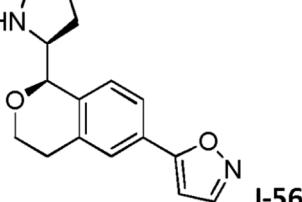
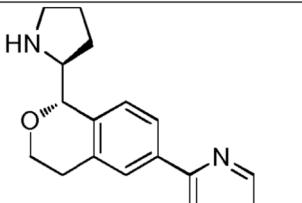
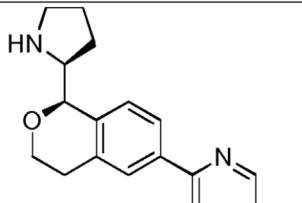
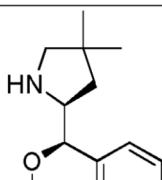
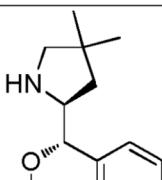
 I-49	 I-50
 I-51	 I-52
 I-53	 I-54
 I-55	 I-56
 I-57	 I-58
 I-59	 I-60

TABLA 1

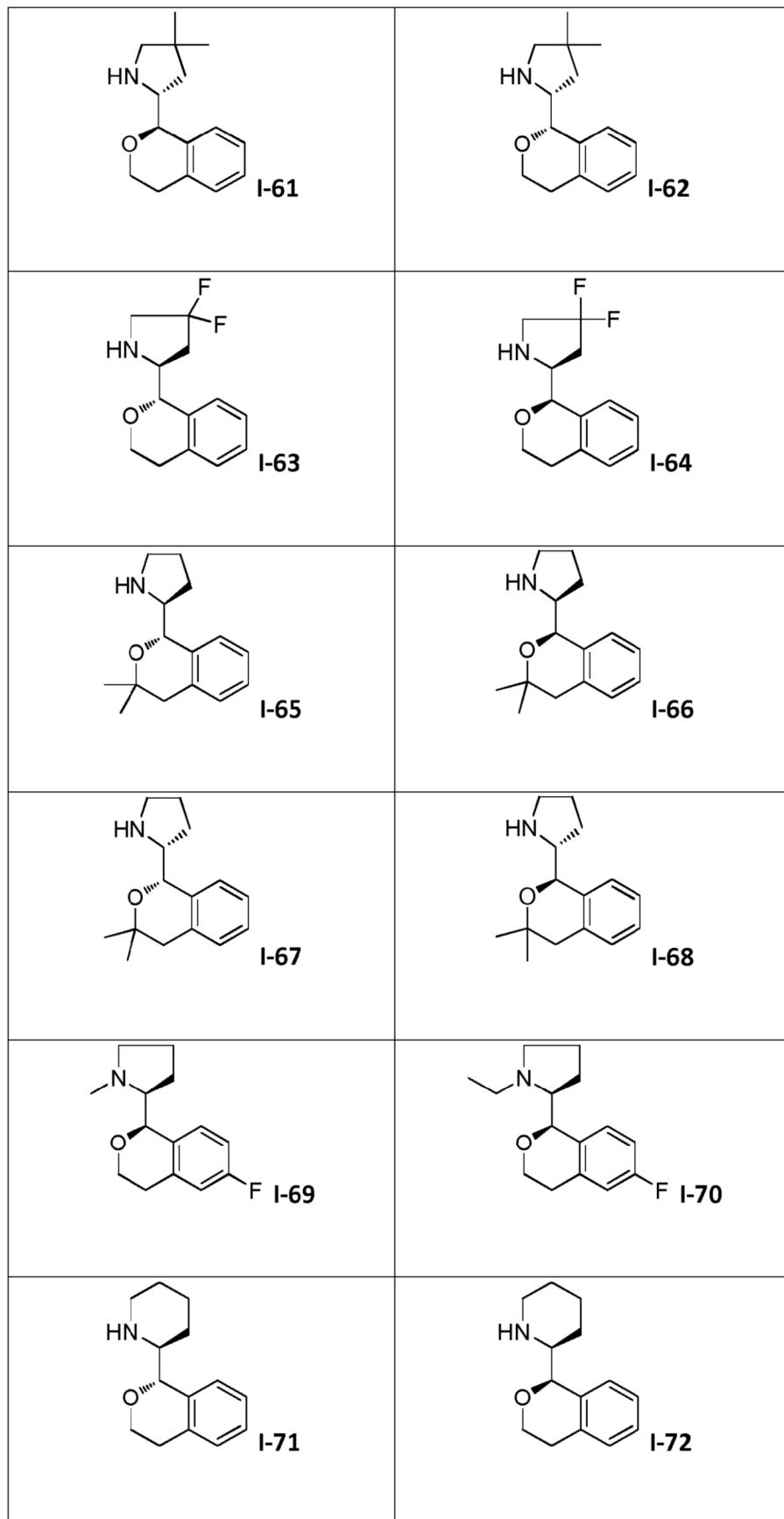


TABLA 1

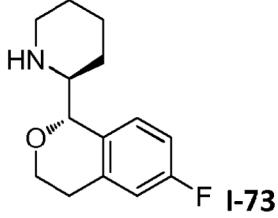
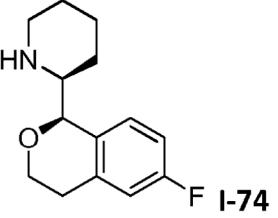
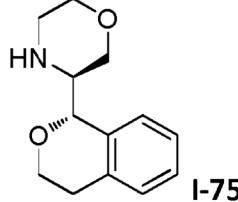
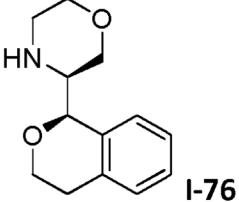
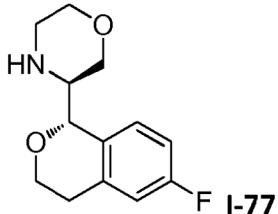
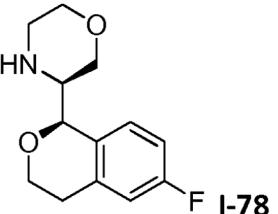
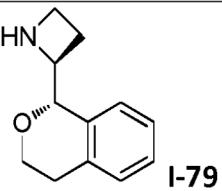
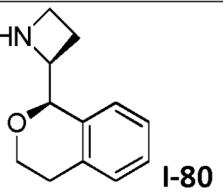
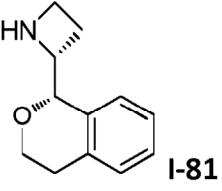
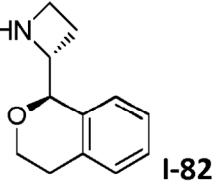
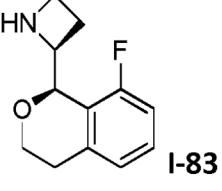
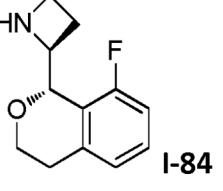
	
	
	
	
	
	

TABLA 1

TABLA 1

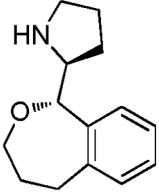
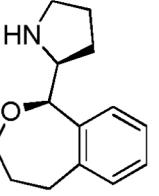
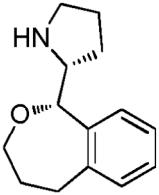
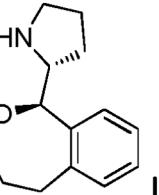
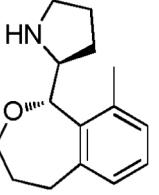
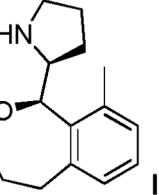
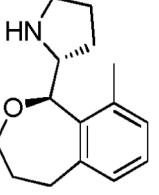
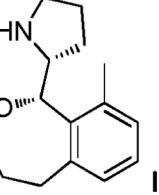
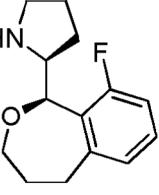
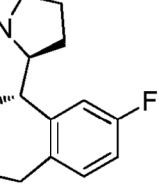
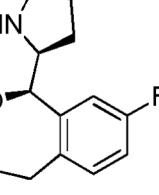
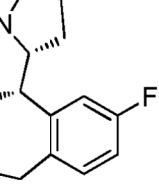
 I-97	 I-98
 I-99	 I-100
 I-101	 I-102
 I-103	 I-104
 I-105	 I-106
 I-107	 I-108

TABLA 1

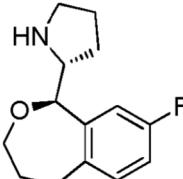
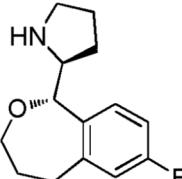
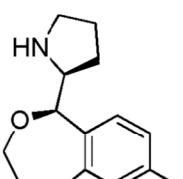
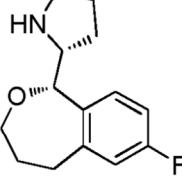
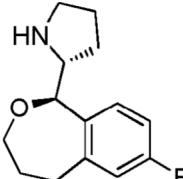
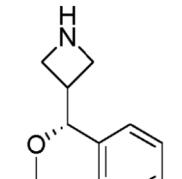
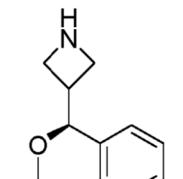
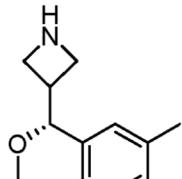
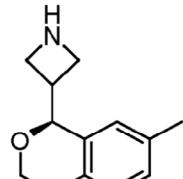
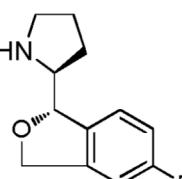
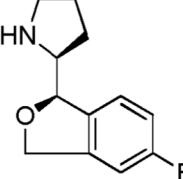
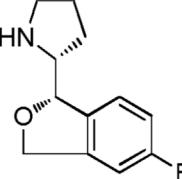
	
	
	
	
	
	

TABLA 1

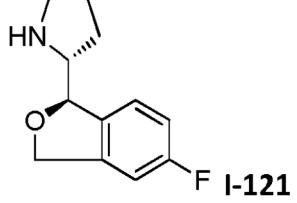
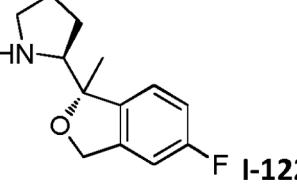
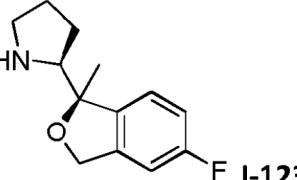
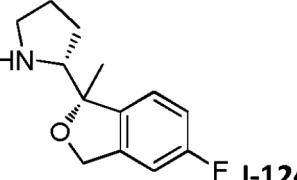
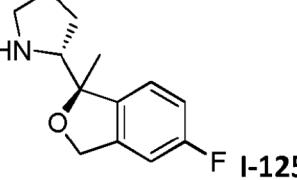
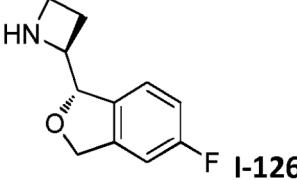
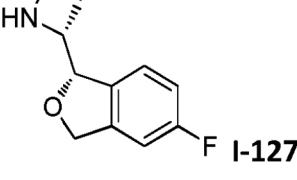
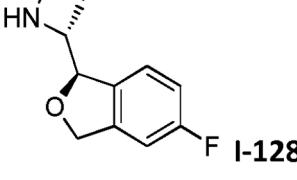
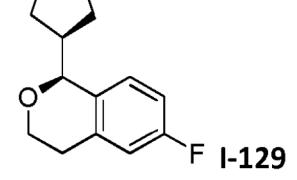
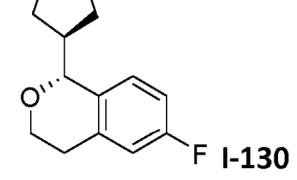
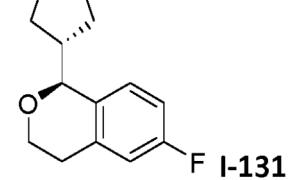
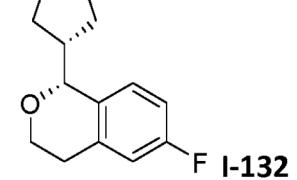
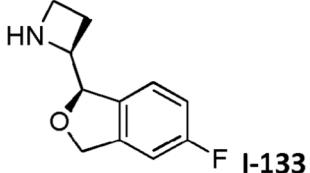
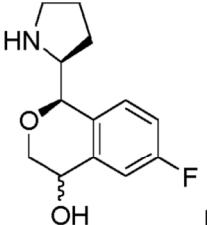
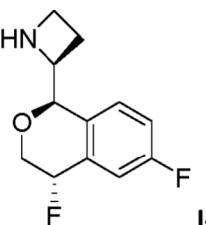
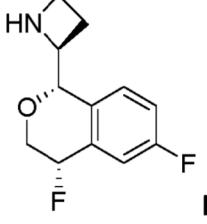
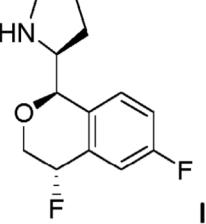
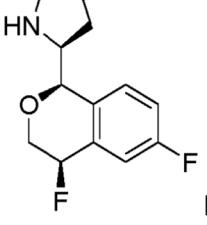
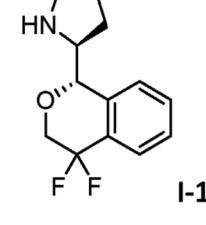
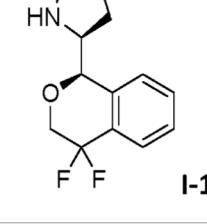
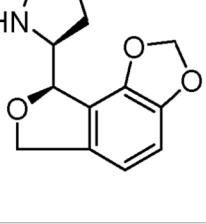
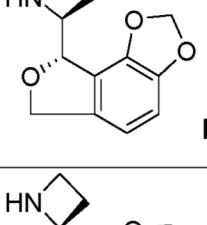
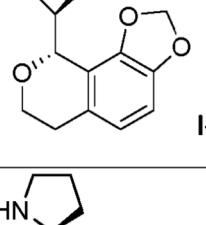
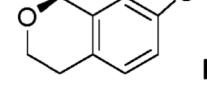
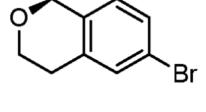
	
	
	
	
	
	

TABLA 1

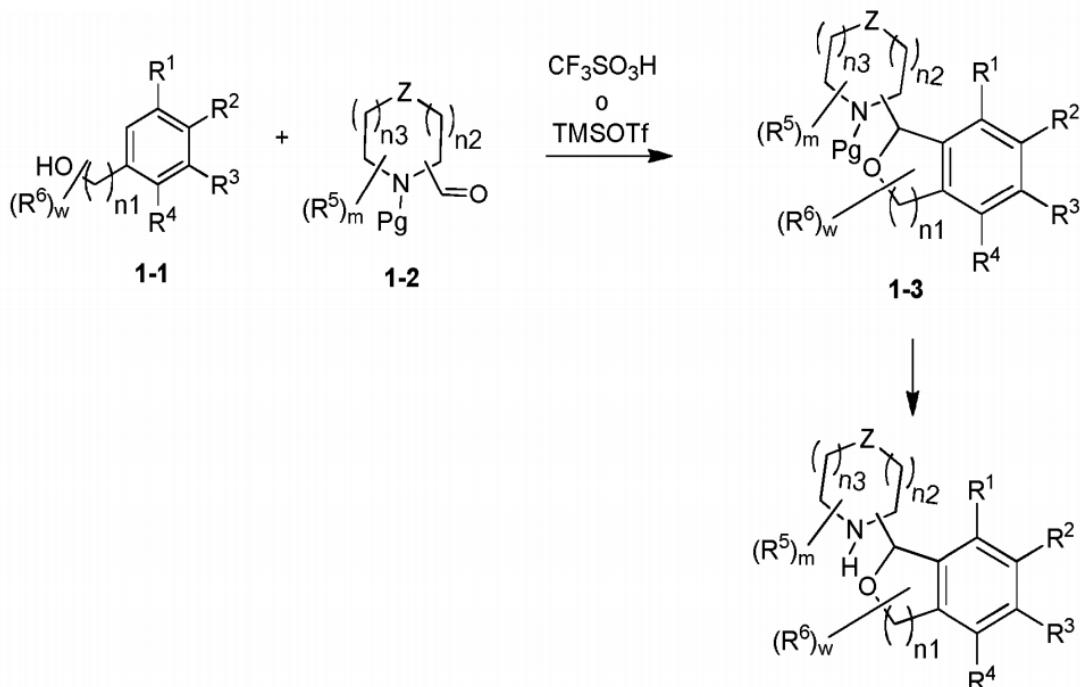
	
	
	
	
	
	
	

Los siguientes esquemas proporcionan métodos sintéticos ejemplares para la preparación de los compuestos proporcionados en el presente documento. El experto en la materia entenderá que pueden emplearse ajustes adecuados en reactivos, grupos protectores, condiciones de reacción y secuencias de reacción para preparar los compuestos proporcionados en el presente documento.

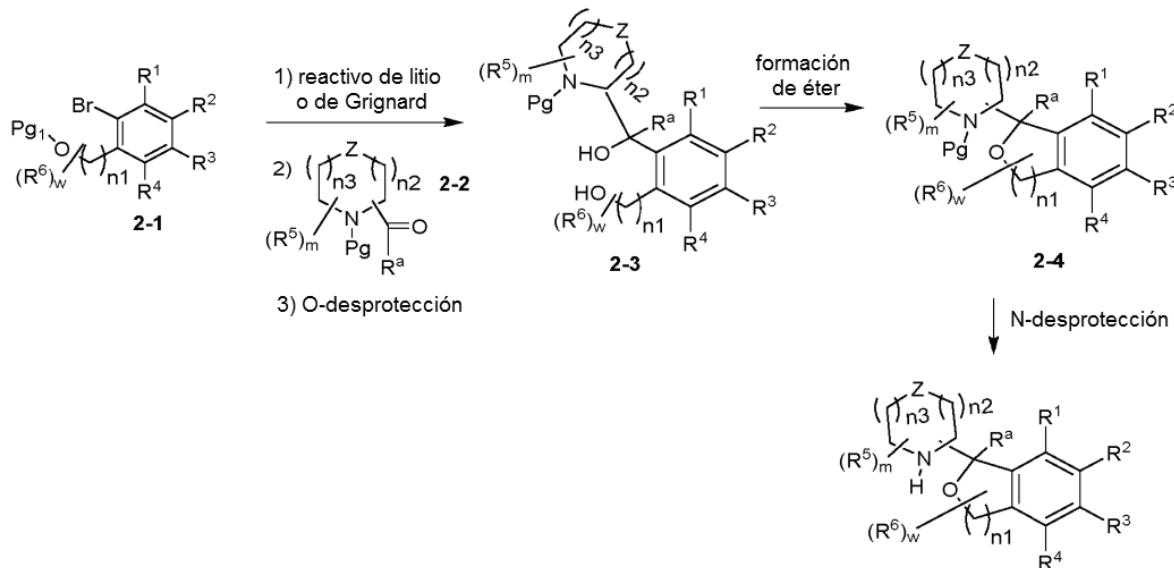
5 Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse siguiendo los Esquemas A-D, usando materiales de partida adecuados conocidos en la técnica y/o disponibles en una fuente comercial. Los materiales de partida de los Esquemas A-D pueden prepararse a partir de compuestos disponibles comercialmente usando procedimientos y condiciones conocidos en la técnica.

10

Esquema A

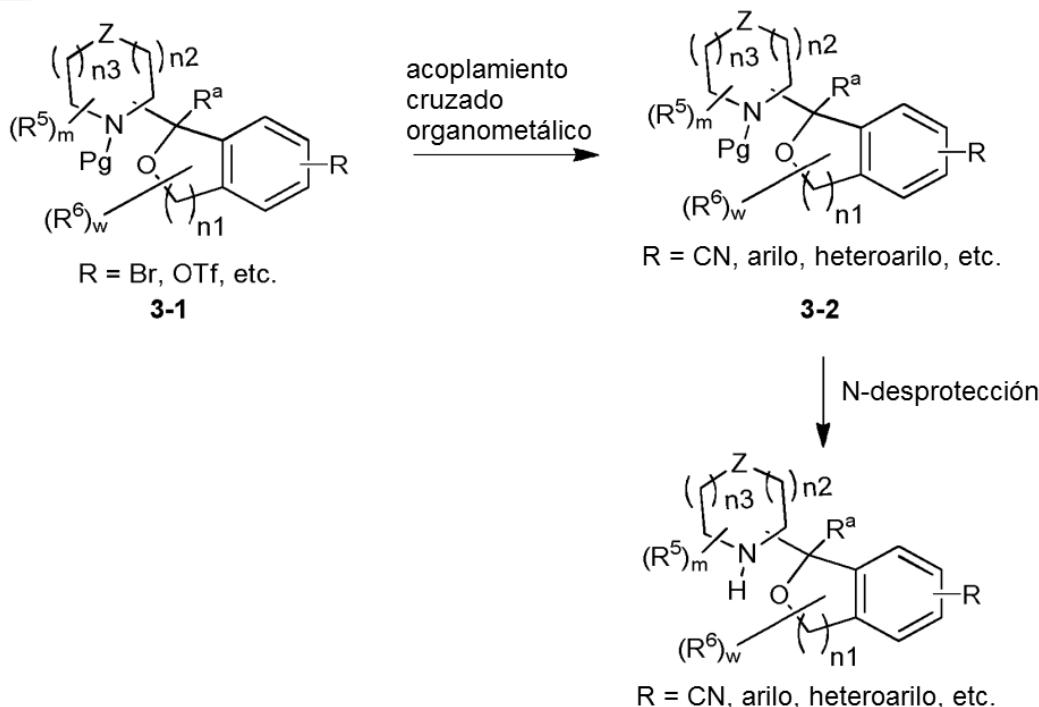


15 Como se muestra en el Esquema A, un benceno sustituido con hidroxialquilo (1-1) adecuado se hace reaccionar con un aminoaldehido *N*-protegido (1-2) adecuado en presencia de un ácido o un ácido de Lewis tal como ácido trifluorometanosulfónico o trifluorometanosulfonato de trimetilsililo para proporcionar un producto ciclado (1-3), que puede desprotegerse para proporcionar un compuesto de fórmula (I). Puede usarse HPLC quiral para separar los enantiómeros de un compuesto de fórmula (I).

Esquema B

Como se muestra en el Esquema B, un 1-hidroxialquil-2-bromo-benceno O-protectorado (2-1) adecuado se trata con un reactivo de litio o de Grignard. El anión formado se hace reaccionar con una aminocetona N-protectorada (2-2) adecuada, seguido de O-desprotección con un reactivo de desprotección adecuado para proporcionar un diol (2-3). La ciclación del diol (2-3) a un producto ciclizado (2-4) se consigue con diversas condiciones (por ejemplo, MsCl/Et₃N seguido de tratamiento con t-BuOK; tratamiento con TMSOTf, etc.). Puede desprotegerse el N del producto ciclizado (2-4) para proporcionar un compuesto de fórmula (I). Puede usarse HPLC quirial para separar los enantiómeros de un compuesto de fórmula (I).

10

Esquema C

Como se muestra en el Esquema C, un producto ciclizado N-protectorado sustituido con bromo u OTf (3-1) adecuado se convierte en el correspondiente producto sustituido con CN, arilo o heteroarilo (3-2) en diversas condiciones de acoplamiento cruzado organometálico conocidas en la técnica. Puede desprotegerse el N del producto ciclizado (3-2) para proporcionar un compuesto de fórmula (I). Puede usarse HPLC quirial para separar los enantiómeros de un compuesto de fórmula (I).

15

Esquema D

Como se muestra en el Esquema D, un producto sin sustituir en el N (4-1) adecuado se alquila en cualquier condición de aminación reductora conocida en la técnica para proporcionar el compuesto correspondiente de fórmula (I).

4. Usos, formulación y administración y composiciones farmacéuticamente aceptables

De acuerdo con otra realización, la invención proporciona una composición que comprende un compuesto de la presente invención, o una sal, éster o sal de éster farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, adyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, la cantidad de compuesto en las composiciones de la presente invención es tal que es eficaz para tratar, prevenir y/o gestionar diversos trastornos neurológicos y/o psiquiátricos y/o síntomas en un paciente. En algunas realizaciones, una composición de la presente invención se formula para administración a un paciente que necesita tal composición. En algunas realizaciones, una composición de la presente invención se formula para administración oral a un paciente.

El término "paciente", como se usa en el presente documento, significa un animal, preferentemente un mamífero, y lo más preferentemente un ser humano.

La expresión "vehículo, adyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable" se refiere a un vehículo, adyuvante o excipiente no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que se formula. Algunos vehículos, adyuvantes o excipientes farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones de la presente invención incluyen intercambiadores iónicos, albúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas tales como albúmina sérica humana, sustancias de tamponamiento tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato potásico, cloruro sódico, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias basadas en celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, copolímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

Un "derivado farmacéuticamente aceptable" significa cualquier sal, éster, sal de éster u otro derivado no tóxico de un compuesto de la presente invención que, tras su administración a un receptor, es capaz de proporcionar, directa o indirectamente, un compuesto de la presente invención o un metabolito activo o resto del mismo.

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral, mediante inhalación por pulverización, por vía tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado. El término "parenteral", como se usa en el presente documento, incluye inyección o técnicas de infusión subcutáneas, intravenosas, intramusculares, intraarticulares, intrasinoviales, intraesternales, intratecales, intrahepáticas, intralesionales e intracraneales. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, intraperitoneal o intravenosa. Las formas inyectables estériles de las composiciones de la presente invención pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones pueden formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes de dispersión o humectación y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean convencionalmente aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión.

Para este fin, puede emplearse cualquier aceite no volátil insípido, incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como ácido oleico y sus derivados glicéridos, son útiles en la preparación de inyectables, como lo son los aceites farmacéuticamente aceptables naturales, tales como aceite de oliva o aceite de ricino, en especial en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones aceitosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes de dispersión similares que se usan habitualmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables que incluyen emulsiones y

suspensiones. Para los fines de la formulación, también pueden usarse otros tensioactivos usados habitualmente, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulgentes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan habitualmente en la elaboración de formas de dosificación sólidas o líquidas farmacéuticamente aceptables, u otras formas de dosificación.

- 5 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención también pueden administrarse por vía oral en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable, incluyendo cápsulas, comprimidos, suspensiones o soluciones acuosas. En el caso de comprimidos para uso oral, algunos vehículos usados habitualmente incluyen lactosa y almidón de maíz. Por lo general, también se añaden agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio. Para administración oral en forma de cápsula, algunos diluyentes útiles incluyen lactosa y almidón de maíz seco. Cuando se requieren suspensiones acuosas para uso oral, el ingrediente activo puede combinarse con agentes emulgentes y de suspensión. Si se desea, también pueden añadirse ciertos agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.
- 10 Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse en forma de supositorios para administración rectal. Estos pueden prepararse mezclando el agente con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a la temperatura rectal y, por tanto, se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Tales materiales incluyen manteca de cacao, cera de abeja y polietilenglicoles.
- 15 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención también pueden administrarse por vía tópica, en especial cuando la diana del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles por aplicación tópica, incluyendo enfermedades oculares, de la piel, o el tracto intestinal inferior. Algunas formulaciones tópicas adecuadas se preparan fácilmente para cada una de estas áreas u órganos.
- 20 La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior puede efectuarse en una formulación rectal de suppositorio (véase anteriormente) o en una formulación de enema adecuada. También pueden usarse parches transdérmicos por vía tópica.
- 25 Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse en una pomada adecuada que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más vehículos. Algunos vehículos para administración tópica de los compuestos de la presente invención incluyen aceite mineral, aceite de vaselina, vaselina, propilenglicol, polioxetileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulgente y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse en una loción o crema adecuada que contiene los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Algunos vehículos adecuados incluyen aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.
- 30 Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables proporcionadas pueden formularse en forma de suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica de pH ajustado o, preferentemente, en forma de soluciones en solución salina estéril isotónica de pH ajustado con o sin un conservante, tal como cloruro de benzalconio. Alternativamente, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables pueden formularse en una pomada tal como vaselina.
- 35 Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención también pueden administrarse mediante un aerosol o inhalación nasal. Tales composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse en forma de soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarburos y/o otros agentes de solubilización o dispersión convencionales.
- 40 Lo más preferentemente, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se formulan para administración oral. Tales formulaciones pueden administrarse con o sin alimento. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se administran sin alimento. En otras realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención se administran con alimento.
- 45 La cantidad de compuestos de la presente invención que puede combinarse con materiales de vehículo para producir una composición en una forma de dosificación individual variará dependiendo de una diversidad de factores, incluyendo el hospedador tratado y del modo particular de administración. Preferentemente, los compuestos proporcionados deberían formularse de modo que pueda administrarse una dosificación de 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto de la presente invención a un paciente que recibe estas composiciones.
- 50 También se debería entender que una dosificación y régimen de tratamiento específicos para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores, incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo, dieta, momento de administración, tasa de excreción, combinación de fármacos, y el juicio del médico responsable del tratamiento y la gravedad de la enfermedad particular que se trata. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición también dependerá del compuesto particular en la composición.
- 55
- 60
- 65

5. Usos de compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables

Como se usa en el presente documento, los términos "tratamiento", "tratar", y "que trata" se refieren a revertir, aliviar, retrasar el inicio, o inhibir el progreso de una enfermedad o trastorno, o uno o más síntomas de los mismos, tal como

5 se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el tratamiento puede administrarse después de haber desarrollado uno o más síntomas. En otras realizaciones, el tratamiento puede administrarse en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento puede administrarse a un individuo sensible antes del inicio de los síntomas (por ejemplo, considerando un historial de síntomas y/o considerando factores genéticos u otros factores de susceptibilidad). El tratamiento también puede continuarse después de que los síntomas hayan desaparecido, por ejemplo, para prevenir o retrasar su recurrencia.

10 Los compuestos y composiciones, de acuerdo con el método de la presente invención, pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar un trastorno neurológico o psiquiátrico.

15 En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones pueden administrarse usando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar un trastorno neurológico y/o psiquiátrico en un paciente.

20 En algunas realizaciones, el trastorno neurológico o psiquiátrico se selecciona entre una psicosis, que incluye esquizofrenia (paranoide, desorganizada, catatónica o indiferenciada), trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una afección médica general e inducido por sustancias o drogas (fenciclidina, ketamina y otros anestésicos disociativos, anfetamina y otros psicoestimulantes y cocaína), psicosis trastorno psicótico, psicosis asociada a trastornos afectivos, psicosis reactiva breve, psicosis esquizoafectiva, trastornos del "espectro de esquizofrenia" tales como trastornos esquizoides o esquizotípicos de la personalidad, o enfermedades asociadas a psicosis (tales como depresión mayor, trastorno maníaco depresivo (bipolar), enfermedad de Alzheimer y síndrome de estrés postraumático), incluyendo síntomas tanto positivos como negativos y cognitivos de esquizofrenia y otras psicosis; trastornos cognitivos que incluyen demencia (asociada a enfermedad de Alzheimer, isquemia, demencia multiinfarto, trauma, problemas vasculares o apoplejía, enfermedad del VIH, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, síndrome de Down, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, hipoxia perinatal, otras afecciones 25 médicas generales o abuso de sustancias); delirio, trastornos amnésicos o deterioro cognitivo relacionado con la edad; trastornos de ansiedad que incluyen 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 debida a una afección médica general; trastornos relacionados con sustancias y comportamientos adictivos (que 30 incluye delirio inducido por sustancias, demencia persistente, trastorno amnésico persistente, trastorno psicótico o trastorno de ansiedad; tolerancia, dependencia o abstinencia de sustancias que incluyen alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, inhalantes, nicotina, opioides, fenciclidina, sedantes, hipnóticos o ansiolíticos); obesidad, bulimia nerviosa y trastornos alimentarios compulsivos; trastornos bipolares, trastornos del estado de ánimo que incluyen trastornos depresivos; depresión que incluye depresión unipolar, depresión estacional y depresión 35 posparto, síndrome premenstrual (SPM) y trastorno disfórico premenstrual (TDPM), trastornos del estado de ánimo debidos a una afección médica general, y trastornos del estado de ánimo inducidos por sustancias; trastornos del aprendizaje, trastorno generalizado del desarrollo que incluye trastorno autista, trastornos de atención que incluyen trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y trastorno de conducta; trastornos tales como autismo, depresión, olvido benigno, trastornos del aprendizaje infantil y traumatismo craneoencefálico cerrado; trastornos del 40 movimiento, que incluyen aquiescencias y síndromes rígido-acinéticos (que incluyen enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por fármacos, parkinsonismo posencefalítico, parálisis supranuclear progresiva, atrofia multisistémica, degeneración corticobasal, complejo de demencia parkinsonismo-ELA y calcificación de los ganglios basales), parkinsonismo inducido por medicamentos (tales como parkinsonismo inducido por neurolepticos, síndrome neuroleptico maligno, distonía aguda inducida por neurolepticos, acatisia aguda inducida por neurolepticos, discinesia 45 tardía inducida por neurolepticos y temblor postural inducido por medicamentos), síndrome de Gilles de la Tourette, epilepsia, espasmos musculares y trastornos asociados a espasticidad o debilidad muscular que incluyen temblores; discinesias {que incluyen temblor de discinesia inducida por fármacos, por ejemplo, L-DOPA (tales como temblor en reposo, temblor postural, temblor intencional), corea (tales como corea de Sydenham, enfermedad de Huntington, corea hereditaria benigna, neuroacantocitosis, corea sintomática, corea inducida por fármacos y hemibalismo), 50 mioclonia (que incluye mioclonia generalizado y mioclonia focal), tics (que incluyen tics simples, tics complejos y tics sintomáticos) y distonía (que incluye distonía generalizada tales como distonía idiopática, distonía inducida por fármacos, distonía sintomática y distonía paroxística, y distonía focal tales como blefaroespasmo, distonía oromandibular, disfonía espasmódica, torticolis espasmódica, distonía axial, calambre del escritor distónico y distonía hemipléjica)}; incontinencia urinaria; daño neuronal que incluye daño ocular, retinopatía o degeneración macular del ojo, acúfenos, deterioro y pérdida de audición y edema cerebral; emesis; y trastornos del sueño, que incluyen insomnio 55 y narcolepsia.

60 En algunas realizaciones, el trastorno neurológico o psiquiátrico es enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, depresión, deterioro cognitivo, apoplejía, esquizofrenia, síndrome de Down, o síndrome alcohólico fetal. En algunas realizaciones, el trastorno neurológico o psiquiátrico es la enfermedad de Alzheimer. En algunas realizaciones, el trastorno neurológico o psiquiátrico es la enfermedad de Parkinson. En algunas realizaciones, el trastorno

- neurológico o psiquiátrico es depresión. En algunas realizaciones, el trastorno neurológico o psiquiátrico es deterioro cognitivo. En algunas realizaciones, el deterioro cognitivo es disfunción cognitiva asociada a depresión, por ejemplo, trastorno depresivo mayor. En algunas realizaciones, el trastorno neurológico o psiquiátrico es apoplejía. En algunas realizaciones, el trastorno neurológico o psiquiátrico es esquizofrenia. En algunas realizaciones, el trastorno neurológico o psiquiátrico es síndrome de Down. En algunas realizaciones, el trastorno neurológico o psiquiátrico es síndrome alcohólico fetal.
- En algunas realizaciones, el trastorno neurológico o psiquiátrico implica un déficit de cognición (los dominios cognitivos tal como los define DSM-5 son: atención compleja, función ejecutiva, aprendizaje y memoria, lenguaje, perceptual-motor, cognición social). En algunas realizaciones, el trastorno neurológico o psiquiátrico está asociado a un déficit de la señalización de dopamina. En algunas realizaciones, el trastorno neurológico o psiquiátrico está asociado a disfunción de ganglios basales. En algunas realizaciones, el trastorno neurológico o psiquiátrico está asociado a actividad locomotora desregulada. En algunas realizaciones, el trastorno neurológico o psiquiátrico está asociado a deterioro del funcionamiento de la corteza prefrontal.
- En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto para uso en el tratamiento de uno o más síntomas de un trastorno neurológico y/o psiquiátrico proporcionado en el presente documento. Tales trastornos incluyen trastornos del estado de ánimo, que incluyen trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, depresión bipolar, manía, trastorno ciclotímico, trastornos bipolares y relacionados inducidos por sustancias/medicamentos, trastorno bipolar y relacionado debido a otra afección médica, otro trastorno bipolar y relacionado especificado, y trastornos bipolares y relacionados no especificados; trastornos psicóticos, que incluyen esquizofrenia, trastornos del espectro de esquizofrenia, esquizofrenia aguda, esquizofrenia crónica, esquizofrenia no especificada de otro modo (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 afección médica general, psicosis inducida por drogas (por ejemplo, cocaína, alcohol, anfetamina), trastorno esquizoaffective, agresión, delirio, psicosis de Parkinson, psicosis excitativa, síndrome de Tourette, y psicosis orgánica o NOS; trastornos depresivos, que incluyen trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo, trastorno depresivo mayor (TDM) (que incluye episodio depresivo mayor), distimia, trastorno depresivo persistente (distimia), depresión resistente a 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, que incluyen trastorno de ansiedad por separación, mutismo selectivo, fobia específica, 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, otro trastorno de ansiedad especificado, y trastorno de ansiedad no especificado; trastornos relacionados con factores estresantes, que incluyen trastorno de apego reactivo, trastorno de compromiso social desinhibido, trastorno de estrés postraumático (TEPT), trastorno de estrés agudo, y trastornos de adaptación; y otros trastornos que incluyen abuso o dependencia de sustancias (por ejemplo, nicotina, alcohol, cocaína), adicción, trastornos alimentarios, trastorno del comportamiento, convulsiones, vértigo, epilepsia, agitación, agresión, enfermedad neurodegenerativa, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, discinesias, enfermedad de Huntington, demencia, disforia premenstrual; y trastorno por déficit de atención (TDA) y trastornos del neurodesarrollo, que incluyen trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH)), autismo, trastorno del espectro autista, trastorno obsesivo-compulsivo, dolor (por ejemplo, dolor neuropático, sensibilización que acompaña al dolor neuropático y dolor inflamatorio), fibromialgia, migraña, deterioro cognitivo, trastorno del movimiento, síndrome de piernas inquietas (SPI), esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, discinesias en esclerosis múltiple, trastorno del sueño, apnea del sueño, narcolepsia, somnolencia diurna excesiva, *jet lag*, efectos secundarios somníolentos de medicamentos, insomnio, disfunción sexual, hipertensión, emesis, enfermedad de Lesche-Nyhan, enfermedad de Wilson, y corea de Huntington. En algunas realizaciones, los trastornos neurológicos y/o psiquiátricos incluyen agitación y agresión. En algunas realizaciones, la agitación y la agresión están asociadas a enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, y/o autismo. En algunas realizaciones, los trastornos neurológicos y/o psiquiátricos son trastorno obsesivo-compulsivo y trastornos relacionados (por ejemplo, trastorno dismórfico corporal, trastorno de acumulación, tricotilomanía, trastorno de excoriación). En algunas realizaciones, los trastornos neurológicos y/o psiquiátricos son trastornos disruptivos, de control de impulsos y de conducta, que incluyen trastorno oposicionista 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.
- En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto para uso en el tratamiento de uno o más síntomas que incluyen depresión (por ejemplo, trastorno depresivo mayor o distimia); trastorno bipolar, trastorno afectivo estacional; déficit cognitivo; trastornos relacionados con el sueño (por ejemplo, apnea del sueño, insomnio, narcolepsia, cataplexia) incluyendo los trastornos del sueño producidos por afecciones psiquiátricas; síndrome de fatiga crónica; ansiedades (por ejemplo, trastorno de ansiedad general, trastorno de ansiedad social, trastorno de pánico); trastorno obsesivo compulsivo; síntomas vasomotores posmenopáusicos (por ejemplo, sofocos, sudores nocturnos); enfermedades neurodegenerativas (por ejemplo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y esclerosis lateral amiotrófica); trastorno maníaco; trastorno distímico; y obesidad.
- En algunas realizaciones, un trastorno depresivo está asociado a tendencias suicidas agudas o ideación suicida. La

- Food and Drug Administration de Estados Unidos ha adoptado una etiqueta de advertencia de "recuadro negro" que indica que los antidepresivos pueden aumentar el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas en algunos niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 24 años) con un trastorno depresivo tal como TDM. En algunas realizaciones, un compuesto proporcionado no aumenta el riesgo de pensamientos y/o comportamientos suicidas en niños, adolescentes y/o adultos jóvenes con un trastorno depresivo, por ejemplo, con TDM. En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto para uso en el tratamiento de uno o más síntomas de un trastorno depresivo (por ejemplo, TDM) en niños, adolescentes y/o adultos jóvenes sin aumentar el riesgo de pensamientos y/o comportamientos suicidas.
- 5 10 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto para uso en el tratamiento de uno o más síntomas que incluyen demencia senil, demencia de tipo Alzheimer, cognición, pérdida de memoria, amnesia/síndrome amnésico, alteraciones de la conciencia, coma, disminución de atención, trastornos del habla, síndrome de Lennox y síndrome hipercinético.
- 15 20 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto para uso en el tratamiento de uno o más síntomas de dolor neuropático, que incluyen neuralgia posherpética (o posherpes), distrofia simpática refleja/causalgia o traumatismo nervioso, dolor de miembro fantasma, síndrome del túnel carpiano y neuropatía periférica (tales como neuropatía diabética o neuropatía derivada del consumo crónico de alcohol).
- 25 30 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto para uso en el tratamiento de uno o más síntomas que incluyen obesidad; migraña o dolor de cabeza por migraña; y disfunción sexual, en hombres o mujeres, que incluyen, sin limitación, disfunción sexual causada por factores psicológicos y/o fisiológicos, disfunción eréctil, eyaculación precoz, sequedad vaginal, falta de excitación sexual, incapacidad para obtener orgasmos y disfunción psicosexual, que incluye, sin limitación, deseo sexual inhibido, excitación sexual inhibida, orgasmo femenino inhibido, orgasmo masculino inhibido, dispareunia funcional, vaginismo funcional y disfunción psicosexual atípica.
- 35 40 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto para uso para suprimir el movimiento ocular rápido (REM) durante el sueño y equivalente diurno.
- 45 50 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto para uso para suprimir o eliminar el REM patológico o excesivo durante la noche o equivalente diurno.
- 55 60 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto para uso en el tratamiento de uno o más síntomas que incluyen cataplexia (episodios transitorios repentinos e involuntarios de debilidad muscular o parálisis cuando se está despierto); alteración del sueño/fragmentación del sueño nocturno asociadas a narcolepsia u otras afecciones; parálisis del sueño asociada a narcolepsia u otras afecciones; alucinaciones hipnagógicas e hipnopómicas asociadas a narcolepsia u otras afecciones; y somnolencia diurna excesiva asociada a narcolepsia, apnea del sueño o trastorno del trabajo por turnos y otras afecciones médicas tales como cáncer, síndrome de fatiga crónica y fibromialgia.
- 65 70 Algunos fármacos anti-Parkinson adecuados incluyen terapia de reemplazo de dopamina (por ejemplo, L-DOPA, carbidopa, inhibidores de COMT tales como entacapona), agonistas de dopamina (por ejemplo, agonistas de D1, agonistas de D2, agonistas mixtos de D1/D2; bromocriptina, pergolida, cabergolina, ropinirol, pramipexol o apomorfina en combinación con domperidona), antagonistas de histamina H2 e inhibidores de monoaminoxidasa tales como selegilina y tranilcipromina.
- 75 80 En algunas realizaciones, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con levodopa (con o sin un inhibidor selectivo de la descarboxilasa extracerebral tales como carbidopa o benserazida), anticolinérgicos tales como biperideno (opcionalmente como su sal de clorhidrato o lactato) y trihexifenidil(benzhexil)clorhidrato, inhibidores de COMT tales como entacapona, inhibidores de MAO A/B, antioxidantes, antagonistas de los receptores de adenosina A2a, agonistas colinérgicos, antagonistas de receptores de NMDA, antagonistas de receptores de serotonina y agonistas de receptores de dopamina tales como alentemol, bromocriptina, fenoldopam, lisurida, naxagolida, pergolida y pramipexol. Se apreciará que el agonista de 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. Comúnmente, lisurida y pramipexol se usan en forma no salina.
- 85 90 Algunos fármacos anti-Alzheimer adecuados incluyen inhibidores de beta-secretasa, inhibidores de gamma-secretasa, inhibidores de HMG-CoA reductasa, AINE que incluyen ibuprofeno, vitamina E y anticuerpos antiamiloïdes. En algunas realizaciones, un fármaco anti-Alzheimer es memantina.

- Algunos agentes antidepresivos y ansiolíticos adecuados incluyen inhibidores de la recaptación de norepinefrina (que incluyen tricíclicos de amina terciaria y tricíclicos de amina secundaria), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de monoaminooxidasa (IMAO), inhibidores reversibles de la monoaminooxidasa (IRMA), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), inhibidores de la recaptación de serotonina, norepinefrina y dopamina, antagonistas de factor liberador de corticotropina (FLC), antagonistas de receptor adrenérgico α, antagonistas de receptor de neuroquinina-1, antidepresivos atípicos, benzodiazepinas, agonistas o antagonistas de 5-HT1A, especialmente agonistas parciales de 5-HT1A y antagonistas de factor liberador de corticotropina (FLC).
- Algunos 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, tranilcipromina y selegilina; moclobemida: venlafaxina; desvenlafaxina; duloxetina; aprepitant; bupropión, mirtazapina, vilazodona, litio, nefazodona, trazodona y viloxazina; alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, halazepam, lorazepam, oxazepam y prazepam; buspirona, flesinoxano, gepirona e ipsapirona, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. En algunas realizaciones, los agentes antidepresivos y ansiolíticos adecuados son tianeptina, o sales farmacéuticamente aceptables de la misma.
- Algunos agentes antipsicóticos y estabilizadores del estado de ánimo adecuados incluyen antagonistas de D2, antagonistas de 5HT2A, antipsicóticos atípicos, litio y anticonvulsivos.
- Algunos agentes antipsicóticos y estabilizadores del estado de ánimo específicos adecuados incluyen clorpromazina, flufenazina, haloperidol, amisulprida, clorpromazina, perfenazina, tioridazina, trifluoperazina, aripiprazol, asenapina, clozapina, olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona, ziprasidona, lurasidona, flupentixol, levomepromazina, periciazina, perfenazina, pimozida, proclorperazina, zuclopentixol, olanzapina y fluoxetina, litio, carbamazepina, lamotrigina, ácido valproico y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- En algunas realizaciones, los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con otras terapias. Algunas terapias adecuadas incluyen psicoterapia, terapia comportamental cognitiva, terapia electroconvulsiva, estimulación magnética transcraneal, estimulación del nervio vago y estimulación cerebral profunda.
- La cantidad exacta requerida variará de sujeto a sujeto, dependiendo de la especie, edad y estado general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración, y similares. Los compuestos de la invención se formulan preferentemente en una forma de dosificación unitaria para facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La expresión "forma de dosificación unitaria", como se usa en el presente documento, se refiere a una unidad físicamente discreta del agente apropiado para el paciente a tratar. Sin embargo, se ha de entender que el uso diario total de los compuestos y composiciones de la presente invención será decidido por el médico al cargo dentro del alcance del juicio médico razonable. El nivel de dosis eficaz específico para cualquier paciente u organismo particular dependerá de una diversidad de factores que incluyen el trastorno que se trata y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo y dieta del paciente; el momento de administración, ruta de administración y tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o coincidentes con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos en la técnica médica.
- Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden administrarse a seres humanos u otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (en forma de polvos, pomadas o gotas), bucal, en forma de una pulverización oral o nasal, o similar, dependiendo de la gravedad de la infección que se trata. En algunas realizaciones, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral o parenteral con niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg y preferentemente de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, de peso corporal de sujeto por día, una o más veces al día, para obtener el efecto terapéutico deseado.
- Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes de solubilización y emulgentes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol benzílico, benzoato de benzilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, los aceites de semilla de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes de humectación, agentes emulgentes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, y agentes perfumantes.
- Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión o humectación o agentes de suspensión

adequados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse se encuentran agua, solución de Ringer, solución de cloruro sódico U.S.P. e isotónica. Además, se emplean convencionalmente aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite no volátil insípido, incluyendo mono y diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención bacteriana, o por incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse o dispersarse en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Con el fin de prolongar el efecto de un compuesto de la presente invención, a menudo es deseable ralentizar la absorción del compuesto de una inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede conseguirse mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfó con escasa solubilidad en agua. La tasa de absorción del compuesto depende en ese caso de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño cristalino y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de un compuesto administrado por vía parenteral se consigue disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo aceitoso. Las formas inyectables de liberación retardada se preparan formando matrices microencapsuladas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicólido. Dependiendo de la proporción del compuesto con respecto al polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la tasa de liberación de compuesto. Algunos ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de liberación retardada también pueden prepararse atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con los tejidos corporales.

Las formulaciones para administración rectal o vaginal son preferentemente supositorios que pueden prepararse mezclando los compuestos de la presente invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera de suppositorio, que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y, por tanto, se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el compuesto activo.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable inerte tal como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) cargas o diluyentes tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes disgregantes tales como agar agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico, e) agentes retardantes de disolución tales como parafina, f) aceleradores de absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla de bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato cálcico, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico, y mezclas de los mismos. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes de tamponamiento.

También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina de relleno duro o blando usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que libere el ingrediente o ingredientes activos solo o, preferentemente, en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente de forma retardada. Algunos ejemplos de composiciones de embebido que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. También pueden emplearse composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas de gelatina de relleno blando o duro usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes, como se ha indicado anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con revestimientos y cubiertas tales como revestimientos entéricos, revestimientos de control de liberación y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de la formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas el compuesto activo puede mezclarse con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica habitual, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, lubricantes para formación de comprimidos y otros adyuvantes para formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes de tamponamiento. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden ser de una composición que libere el ingrediente o ingredientes activos solo o, preferentemente, en cierta parte del tracto intestinal, opcionalmente de forma retardada. Algunos ejemplos de composiciones de embebido que pueden usarse incluyen

sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para administración tópica o transdérmica de un compuesto de la presente invención incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalaciones o parches. El compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier conservante o tampón necesario que pueda requerirse. También se contemplan dentro del alcance de la presente invención las formulaciones oftálmicas, gotas para los oídos y gotas oculares. Además, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja añadida de proporcionar el suministro controlado de un compuesto al cuerpo. Tales formas de dosificación pueden prepararse disolviendo o dispersando el compuesto en el medio apropiado. También pueden usarse potenciadores de absorción para aumentar el flujo del compuesto través de la piel. La tasa puede controlarse proporcionando una membrana de control de tasa o dispersando el compuesto en una matriz polimérica o gel.

Dependiendo de la afección o enfermedad particular a tratar, pueden administrarse agentes terapéuticos adicionales, que se administran normalmente para tratar esa afección, en combinación con los compuestos y composiciones de la presente invención. Como se usa en el presente documento, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar una enfermedad o afección particular se conocen como "apropiados para la enfermedad o afección que se trata".

En algunas realizaciones, puede administrarse una combinación de 2 o más agentes terapéuticos junto con los compuestos de la invención. En algunas realizaciones, puede administrarse una combinación de 3 o más agentes terapéuticos con los compuestos de la invención.

Otros ejemplos de agentes con los que también pueden combinarse los compuestos de la presente invención incluyen: vitaminas y suplementos nutricionales, antieméticos (por ejemplo, antagonistas del receptor 5-HT3, antagonistas de dopamina, antagonistas del receptor NK1, antagonistas del receptor de histamina, cannabinoides, benzodiazepinas, o anticolinérgicos), agentes para tratar esclerosis múltiple (MS) tales como interferón beta (por ejemplo, Avonex® y Rebif®), Copaxone®, y mitoxantrona; tratamientos para asma tales como albuterol y Singulair®; agentes antiinflamatorios tales como corticosteroides, bloqueantes de TNF, IL-1 RA, azatioprina, y sulfasalazina; agentes inmunomoduladores e inmuno-supresores tales como ciclosporina, tacrolimus, rapamicina, micofenolato mofetilo, interferones, corticosteroides, ciclofosfamida, azatioprina, y sulfasalazina; factores neurotróficos tales como inhibidores de acetilcolinesterasa, inhibidores de MAO, interferones, anticonvulsivos, bloqueantes de canales iónicos, riluzol, agentes para tratar enfermedades cardiovasculares tales como betabloqueantes, inhibidores de ACE, diuréticos, nitratos, bloqueantes de canales de calcio, y estatinas, fibratos, inhibidores de 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 tales como biguanidas (metformina, fenformina, buformina), tiazolidinadionas (rosiglitazona, pioglitazona, troglitazona), sulfonilureas (tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, clorpropamida, glipizida, gliburida, glimepirida, gliclazida), meglitinidas (repaglinida, nateglinida), inhibidores de alfa-glucosidasa (miglitol, acarbosa), miméticos de incretina (exenatida, liraglutida, taspoglutida), análogos de péptido inhibidor gástrico, inhibidores de DPP-4 (vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina), análogos de amilina (pramlintida), e insulina y análogos de insulina.

En algunas realizaciones, un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se administran en combinación con un agente antisentido, un anticuerpo monoclonal o policlonal, o un compuesto terapéutico de ARNip.

Los agentes adicionales pueden administrarse separadamente de una composición que contiene un compuesto de la invención, como parte de un régimen de dosificación múltiple. Alternativamente, los agentes pueden ser parte de una forma de dosificación individual, mezclados junto con un compuesto de la presente invención en una composición individual. Si se administran como parte de un régimen de dosificación múltiple, los dos agentes activos pueden administrarse simultáneamente, secuencialmente o uno separado un período de tiempo del otro, normalmente uno separado cinco horas del otro.

Como se usa en el presente documento, los términos "combinación", "combinado", y los términos relacionados, se refieren a la administración simultánea o secuencial de agentes terapéuticos de acuerdo con la presente invención. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención puede administrarse con otro agente terapéutico simultánea o secuencialmente en formas de dosificación unitaria separadas o juntos en una forma de dosificación unitaria individual. Por consiguiente, la presente invención proporciona una forma de dosificación unitaria individual que comprende un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un agente terapéutico adicional, y un vehículo, adyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La cantidad de ambos, el compuesto de la invención y el agente terapéutico adicional (en las composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional, como se ha descrito anteriormente), que puede combinarse con los materiales de vehículo para producir una forma de dosificación individual variará dependiendo del hospedador tratado

y el modo particular de administración. Preferentemente, las composiciones de la presente invención deberían formularse de modo que pueda administrarse una dosificación de 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día de un compuesto de la invención.

5 En las composiciones que comprenden un agente terapéutico adicional, el agente terapéutico adicional y el compuesto de la presente invención pueden actuar de forma sinérgica. Por tanto, la cantidad de agente terapéutico adicional en tales composiciones puede ser menor que la requerida en una monoterapia que utilice solo ese agente terapéutico. En tales composiciones, puede administrarse una dosificación de 0,01-100 mg/kg de peso corporal/día del agente terapéutico adicional.

10 La cantidad de agente terapéutico adicional presente en las composiciones de la presente invención no será mayor que la cantidad que se administraría normalmente en una composición que comprenda ese agente terapéutico como único agente activo. Preferentemente, la cantidad de agente terapéutico adicional en las composiciones desveladas en el presente documento variará de aproximadamente un 50 % a un 100 % de la cantidad normalmente presente en una composición que comprenda ese agente como único agente terapéuticamente activo.

15 En algunas realizaciones, 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 excipiente farmacéuticamente aceptable.

20 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de un trastorno neurológico y/o psiquiátrico.

25 Ejemplos

30 Como se representa en los siguientes Ejemplos, en algunas realizaciones, los compuestos se preparan de acuerdo con los siguientes procedimientos. Se ha de entender que, aunque los métodos generales representan la síntesis de ciertos compuestos de la presente invención, los siguientes métodos, y otros métodos conocidos por el experto habitual en la materia, pueden aplicarse a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, como se describe en el presente documento.

35 En los siguientes ejemplos, a menos que se indique de otro modo, todas las temperaturas se indican en grados Celsius y todas las partes y porcentajes son en peso. Los reactivos se adquirieron en proveedores comerciales, tales como Sigma-Aldrich Chemical Company, y se usaron sin purificación adicional, a menos que se indique de otro modo. Los reactivos se prepararon siguiendo procedimientos convencionales de la biografía conocidos por los expertos en la materia. Todos los disolventes que requirieron purificación o secado se trajeron usando métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia, a menos que se indique de otro modo.

40 Las reacciones expuestas posteriormente se realizaron generalmente a temperatura ambiente, a menos que se indique de otro modo. Los matraces de reacción se equiparon con tapones de caucho para la introducción de sustratos y reactivos mediante una jeringa. La cromatografía en capa fina (TLC) analítica se realizó usando placas revestidas previamente con gel de sílice sobre fondo de vidrio (Merck Art 5719) y eluyendo con proporciones de disolvente (v/v) apropiadas. La visualización de las placas de TLC se realizó con luz UV (longitud de onda de 254 nm) o con un disolvente de visualización de TLC apropiado, tal como solución acuosa básica de KMnO₄ activada térmicamente. La cromatografía en columna ultrarrápida (véase, por ejemplo, Still *et al.*, J. Org. Chem., 43: 2923 (1978)) se realizó usando gel de sílice 60 (Merck Art 9385) o diversos sistemas de MPLC.

50 Las estructuras de los compuestos de los ejemplos posteriores se confirmaron mediante uno de los siguientes métodos: espectroscopía de resonancia magnética de protón, espectroscopía de masas y punto de fusión. Los espectros de resonancia magnética de protón (RMN ¹H) se determinaron usando un espectrómetro de RMN que operaba con una intensidad de campo de 400 MHz. Los desplazamientos químicos se informan como valores de delta (δ) dados en partes por millón (ppm) con respecto a un patrón interno, tal como tetrametilsilano (TMS). Alternativamente, los espectros de RMN ¹H se referenciaron con respecto a señales de protones residuales en disolventes deuterados como sigue a continuación: CDCl₃ = 7,25 ppm; DMSO-d₆ = 2,49 ppm; C₆D₆ = 7,16 ppm; CD₃OD = 3,30 ppm. Las multiplicidades de los picos se denominan como sigue a continuación: s, singlete; d, doblete; dd, doblete de dobletes; t, triplete; dt, doblete de tripletes; c, cuadruplete; quint, quintuplete; sept, septuplete; a, ancho; y m, multiplete. Las constantes de acoplamiento se dan en hercios (Hz). Los datos de espectros de masas (MS) se obtuvieron usando un espectrómetro de masas con ionización APCI o ESI.

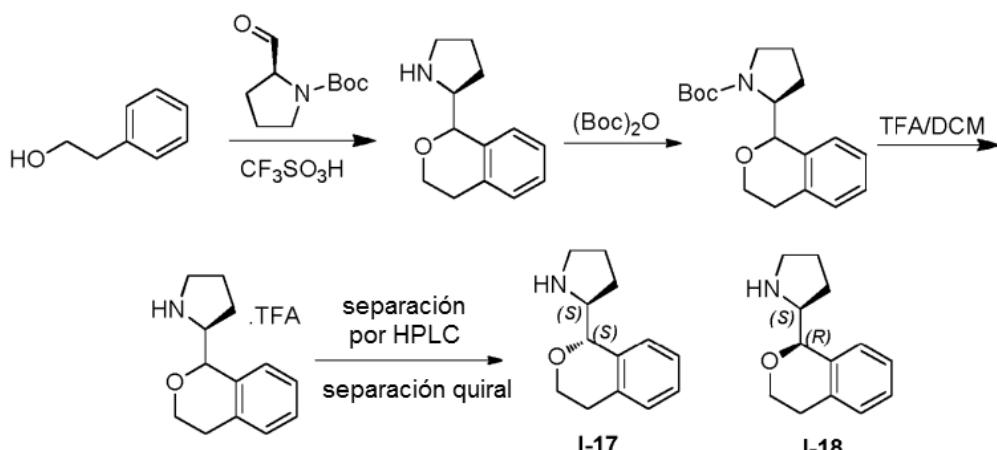
60 Como se usa en el presente documento, y a menos que se indique de otro modo, "Me" significa metilo, "Et" significa etilo, "Ac" significa acetilo, "BINAP" significa 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binafilo, "reactivo de Dess-Martin" significa 1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona, "DCM" significa diclorometano, "DIEA" significa diisopropiletilamina, "DMF" significa dimetilformamida, "EDCI" significa clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida, "EtOAc" significa acetato de etilo, "EtOH" significa etanol, "HATU" significa hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio, "HOBT" significa hidroxibenzotriazol, "m-CPBA" significa ácido 3-

cloroperbenzoico, "MeCN" significa acetonitrilo, "MeOH" significa metanol, "PE" significa éter de petróleo, "TA" o "ta" significa temperatura ambiente, "*t*-BuOH" significa *terc*-butanol, "*t*-BuONa" significa *terc*-butóxido sódico, "TBDMSCl" significa cloruro de *terc*-butildimetsilílico, "TEA" significa trietilamina, "THF" significa tetrahidrofurano, "TMSI" significa yodotrimetilsilano, "Xantphos" significa 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno, "h" significa hora(s), "min" significa minuto(s), "cat." significa catalítico, "ac." significa acuoso, y "TFA" significa ácido trifluoroacético.

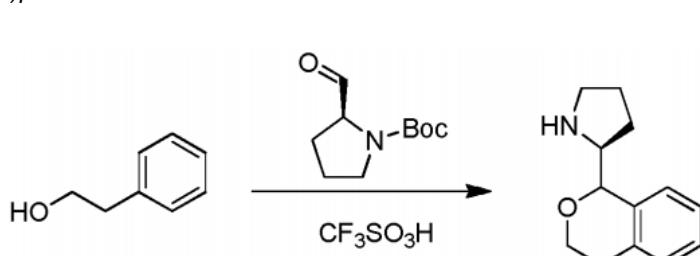
5 EJEMPLO 1. Preparación de compuestos

EJEMPLO 1.1. Procedimiento A. Ciertos compuestos proporcionados se elaboraron siguiendo un procedimiento ejemplificado por el Ejemplo 1.1.1.

10 EJEMPLO DE REFERENCIA 1.1.1. (*S*)-2-((*S*)-Isocroman-1-il)pirrolidina (I-17) y (*S*)-2-((*R*)-isocroman-1-il)pirrolidina (I-18).

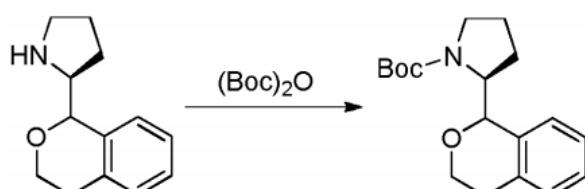


15 (a). (*2S*)-2-(Isocroman-1-il)pirrolidina



20 A una mezcla de 2-feniletanol (2 g, 16,38 mmol) y (*S*)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,52 g, 32,76 mmol) se añadió ácido trifluorometanosulfónico (3 ml) a 0 °C lentamente. Tras la reacción, se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se añadió hielo-agua (50 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano/MeOH (10:1, 50 ml x 3). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron para dar el producto crudo (2,65 g) como un aceite marrón. ESI: m/z = 204 [M+H]⁺.

25 (b). (*2S*)-2-(Isocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



30 A la (*2S*)-2-(isocroman-1-il)pirrolidina (2,65 g, 13 mmol) cruda obtenida anteriormente se añadieron agua (50 ml), hidróxido sódico (1 g, 26 mmol) y a continuación dicarbonato de di-*terc*-butilo (5,69 g, 26 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 3), y las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna inversa sobre gel (eluyendo con agua/CH3CN = 100:65, NH4OH al 0,01 %) para dar el compuesto deseado (3,65 g como un aceite incoloro).

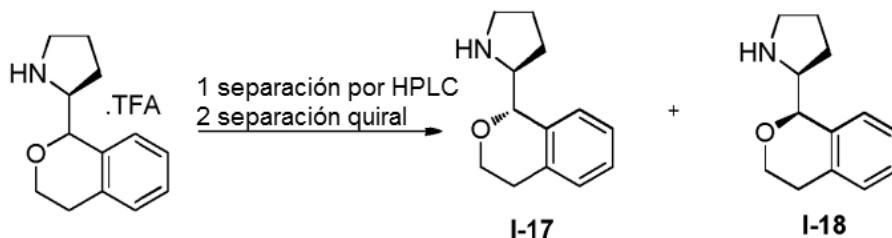
(c). Sal de TFA de (2S)-2-(isocroman-1-il)pirrolidina



5

A una solución de TFA (5 ml) en cloruro de metileno (20 ml) se añadió (2S)-2-(isocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,65 g, 12 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y el disolvente se retiró para producir 2,3 g del producto crudo, como un aceite incoloro. MS (ESI): m/z = 204 [M+H]⁺.

10 (d). (S)-2-((S)-Isocroman-1-il)pirrolidina y (S)-2-((R)-isocroman-1-il)pirrolidina



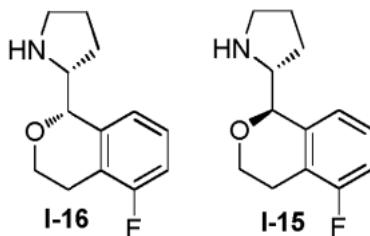
15 La mezcla de la etapa previa (1,95 g, 9,6 mmol) se purificó y se separó por HPLC prep. en TFA acuoso al 0,01 % para dar los dos diastereómeros, que además se purificaron separadamente por HPLC quiral usando Columna: AY-H (250*4,6 mm 5 μ m) y Fase Móvil: *n*-hexano (DEA al 0,1 %):EtOH (DEA al 0,1 %) = 90:10 para dar (S)-2-((S)-isocroman-1-il)pirrolidina (86 mg de aceite amarillo, T.R.: 7,042 min, % ee: 98 %) y (S)-2-((R)-6-fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (360 mg de aceite amarillo, T.R.: 7,408 min, % ee: 100 %).

20 RMN ¹H de (S)-2-((S)-isocroman-1-il)pirrolidina (I-17) (400 MHz, CDCl₃) δ 7,26~7,11 (m, 4H), 4,78 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,24~4,20 (m, 1H), 3,79~3,76 (td, J₁ = 10,8, J₂ = 3,5 Hz, 1H), 3,59~3,57 (td, J₁ = 7,5, J₂ = 3,9 Hz, 1H), 3,11~2,98 (m, 2H), 2,79~2,76 (m, 1H), 2,69~2,65 (m, 1H), 2,28 (s, 1H), 1,96~1,73 (m, 4H).

25 RMN ¹H de (S)-2-((R)-isocroman-1-il)pirrolidina (I-18) (400 MHz, CDCl₃) δ 7,19~7,12 (m, 4H), 5,00 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 4,23~4,18 (m, 1H), 3,78~3,72 (td, J₁ = 11,3, J₂ = 3,0 Hz, 1H), 3,59~3,57 (td, J₁ = 7,9, J₂ = 3,5 Hz, 1H), 3,22~2,99 (m, 2H), 2,86~2,81 (m, 1H), 2,63~2,61 (m, 1H), 2,27 (s, 1H), 1,71~1,66 (m, 2H), 1,50~1,44 (m, 2H).

EJEMPLO 1.1.2. (*R*)-2-((S)-5-Fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-16) y (*R*)-2-((*R*)-5-fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-15).

30



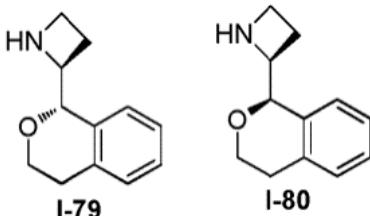
35 Se prepararon (*R*)-2-((S)-5-fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-16) y (*R*)-2-((*R*)-5-fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-15) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.1.1, pero usando 2-(2-fluorofenil)-etanol en lugar de 2-feniletanol y (*R*)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (*S*)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

40 (*R*)-2-((S)-5-Fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-16): MS (ESI): m/z 222 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21 - 7,10 (m, 1H), 6,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,23 (ddd, J = 11,3, 5,8, 1,9 Hz, 1H), 3,69 (td, J = 11,1, 3,7 Hz, 1H), 3,57 (td, J = 7,9, 3,5 Hz, 1H), 3,19 - 3,06 (m, 1H), 2,91 - 2,68 (m, 3H), 1,76 - 1,62 (m, 2H), 1,53 - 1,37 (m, 2H).

(*R*)-2-((*R*)-5-Fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-15): MS (ESI): m/z 222 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21 - 7,10 (m, 1H), 7,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,24 (ddd, J = 11,3, 5,8, 2,9 Hz, 1H),

3,73 (ddd, $J = 11,2, 10,3, 4,0$ Hz, 1H), 3,58 (td, $J = 7,5, 3,8$ Hz, 1H), 3,03 (ddd, $J = 10,3, 6,9, 5,4$ Hz, 1H), 2,87 (ddd, $J = 16,1, 10,1, 5,8$ Hz, 1H), 2,76 (dt, $J = 10,4, 7,5$ Hz, 2H), 1,90 (dd, $J = 11,6, 4,2$ Hz, 2H), 1,84 - 1,71 (m, 2H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 1.1.3. (S)-2-((S)-Isocroman-1-il)azetidina (I-79) y (S)-2-((R)-isocroman-1-il)azetidina (I-80).

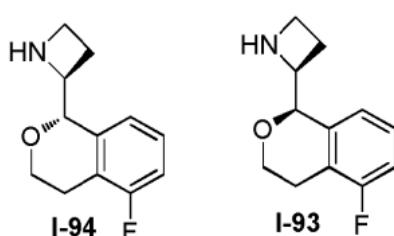


Se prepararon (S)-2-((S)-isocroman-1-il)azetidina (I-79) y (S)-2-((R)-isocroman-1-il)azetidina (I-80) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.1.1, pero usando (S)-2-formilazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (S)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

(S)-2-((S)-Isocroman-1-il)azetidina (I-79): MS (ESI): m/z 190 [M+H]⁺, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,10-7,21 (m, 4 H), 4,73-4,74 (d, $J = 6,0$ Hz, 1 H), 4,18-4,26 (m, 2 H), 3,78-3,85 (dt, $J_1 = 3,6$ Hz, $J_2 = 10,0$ Hz, 1 H), 3,59-3,65 (c, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 3,42-3,47 (m, 1 H), 3,00-3,06 (m, 1 H), 2,55-2,74 (m, 2 H), 2,35-2,43 (m, 1 H), 2,11 (a, 1 H).

(S)-2-((R)-Isocroman-1-il)azetidina (I-80): MS (ESI): m/z 190 [M+H]⁺, RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 7,20-7,271 (m, 3 H), 7,10-7,12 (m, 1 H), 5,10-5,14 (m, 2 H), 4,39-4,44 (m, 1 H), 3,85-4,05 (m, 3 H), 3,14-3,23 (m, 1 H), 2,72-2,76 (m, 1 H), 2,21-39 (m, 2 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 1.1.4. (S)-2-((S)-5-Fluoroisocroman-1-il)azetidina (I-94) y (S)-2-((R)-5-fluoroisocroman-1-il)azetidina (I-93).

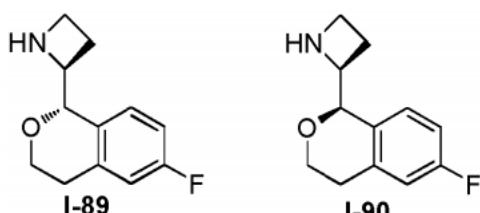


Se prepararon (S)-2-((S)-5-fluoroisocroman-1-il)azetidina (I-94) y (S)-2-((R)-5-fluoroisocroman-1-il)azetidina (I-93) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.1.1, pero usando 2-(2-fluorofenil)etanol en lugar de 2-feniletanol y (S)-2-formilazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (S)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

(S)-2-((S)-5-Fluoroisocroman-1-il)azetidina (I-94): MS (ESI): m/z 208 [M+H]⁺, RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD): δ 7,27-7,33 (m, 1 H), 7,04-7,08 (m, 2 H), 5,13-5,18 (dt, $J_1 = 3,6$ Hz, $J_2 = 8,4$ Hz, 1 H), 5,02 (s, 1 H), 4,39-4,44 (m, 1 H), 4,04-4,11 (c, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 3,81-3,91 (m, 2 H), 2,94-3,08 (m, 2 H), 2,79-2,93 (m, 1 H), 2,51-2,66 (m, 1 H).

(S)-2-((R)-5-Fluoroisocroman-1-il)azetidina (I-93): MS (ESI): m/z 208 [M+H]⁺, RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD): δ 7,24-7,29 (m, 1 H), 7,02-7,06 (t, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 6,94-6,96 (d, $J = 7,6$ Hz, 1 H), 5,13-5,16 (m, 2 H), 4,44-4,49 (m, 1 H), 3,83-4,04 (m, 3 H), 2,95-3,03 (m, 1 H), 2,83-2,88 (m, 1 H), 2,10-2,36 (m, 2 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 1.1.5. (S)-2-((S)-6-Fluoroisocroman-1-il)azetidina (I-89) y (S)-2-((R)-6-fluoroisocroman-1-il)azetidina (I-90).

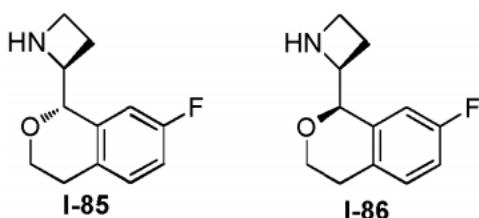


Se prepararon (*S*)-2-((*S*)-6-fluoroisocroman-1-il)azetidina (I-89) y (*S*)-2-((*R*)-6-fluoroisocroman-1-il)azetidina (I-90) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.1.1, pero usando 2-(3-fluorofenil)etanol en lugar de 2-feniletanol y (*S*)-2-formilazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (*S*)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

5 (*S*)-2-((*S*)-6-Fluoroisocroman-1-il)azetidina (I-89): MS (ESI) m/z 208 (M+H)⁺ RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD) δ 7,13 (m, 1 H), 6,90 (m, 2 H), 4,69 (d, *J* = 6,0 Hz, 1 H), 4,28 (m, 1 H), 4,19 (m, 1 H), 3,77 (m, 1 H), 3,58 (m, 1 H), 3,37 (m, 1 H), 3,05 (m, 1 H), 2,72 (m, 2 H), 2,38 (m, 1 H).

10 (*S*)-2-((*R*)-6-Fluoroisocroman-1-il)azetidina (I-90): MS (ESI) m/z 208 (M+H)⁺ RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD) δ 7,17-7,14 (m, 1 H), 7,01-6,99 (m, 2 H), 5,10-5,12 (m, 2 H), 4,39-4,44 (m, 1 H), 3,98-4,03 (m, 1 H), 3,92-3,85 (m, 2 H), 3,18 (m, 1 H), 2,78-2,79 (m, 1 H), 2,30-2,34 (m, 2 H).

15 EJEMPLO DE REFERENCIA 1.1.6. (*S*)-2-((*S*)-7-Fluoroisocroman-1-il)azetidina (I-85) y (*S*)-2-((*R*)-7-fluoroisocroman-1-il)azetidina (I-86).

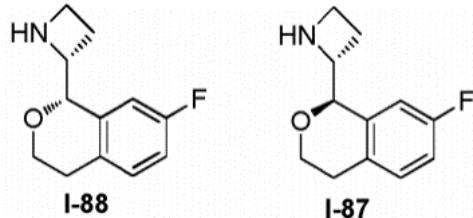


20 Se prepararon (*S*)-2-((*S*)-7-fluoroisocroman-1-il)azetidina (I-85) y (*S*)-2-((*R*)-7-fluoroisocroman-1-il)azetidina (I-86) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.1.1, pero usando 2-(4-fluorofenil)etanol en lugar de 2-feniletanol y (*S*)-2-formilazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (*S*)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

25 (*S*)-2-((*S*)-7-Fluoroisocroman-1-il)azetidina (I-85): MS (ESI) m/z 208 (M+H)⁺, RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,26 (m, 1 H), 7,03 (m, 2 H), 5,11 (m, 1 H), 4,98 (m, 1 H), 4,36 (m, 1 H), 4,08 (m, 1 H), 3,87 (m, 2 H), 3,16 (m, 1 H), 2,98 (m, 1 H), 2,73 (m, 1 H), 2,61 (m, 1 H).

30 (*S*)-2-((*R*)-7-Fluoroisocroman-1-il)azetidina (I-86): MS (ESI) m/z 208 (M+H)⁺, RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD) δ 7,15 (m, 1 H), 6,93 (m, 2 H), 4,73 (d, *J* = 5,2 Hz, 1 H), 4,30 (m, 1 H), 4,23 (m, 1 H), 3,74 (m, 1 H), 3,59 (m, 1 H), 3,39 (m, 1 H), 2,98 (m, 1 H), 2,69 (m, 1 H), 2,31 (m, 1 H), 2,15 (m, 1 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 1.1.7. (*R*)-2-((*S*)-7-Fluoroisocroman-1-il)azetidina (I-88) y (*R*)-2-((*R*)-7-fluoroisocroman-1-il)azetidina (I-87).



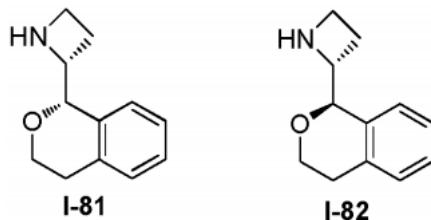
35 Se prepararon (*R*)-2-((*S*)-7-fluoroisocroman-1-il)azetidina (I-88) y (*R*)-2-((*R*)-7-fluoroisocroman-1-il)azetidina (I-87) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.1.1, pero usando 2-(4-fluorofenil)etanol en lugar de 2-feniletanol y (*R*)-2-formilazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (*S*)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

40 (*R*)-2-((*S*)-7-Fluoroisocroman-1-il)azetidina (I-88): MS (ESI) m/z: 208 (M+H)⁺. RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD) δ 7,20~7,16 (c, *J* = 6,4 Hz, 1 H), 6,96~6,91 (m, 2 H), 4,77 (d, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 4,40~4,34 (m, 1 H), 4,28~4,24 (m, 1 H), 3,80~3,73 (m, 1 H), 3,65~3,59 (c, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 3,48~3,42 (m, 1 H), 3,04~2,96 (m, 1 H), 2,71~2,67 (m, 1 H), 2,35~2,21 (m, 1 H), 2,19~2,12 (m, 1 H).

45 (*R*)-2-((*R*)-7-Fluoroisocroman-1-il)azetidina (I-87): MS (ESI) m/z: 208 (M+H)⁺. RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD) δ 7,18~7,15 (c, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 6,95~6,87 (m, 2 H), 4,69 (d, *J* = 5,6 Hz, 1 H), 4,32~4,21 (m, 2 H), 3,80~3,74 (m, 1 H), 3,61~3,55 (c, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 3,40~3,32 (m, 1 H), 3,06~2,98 (m, 1 H), 2,72~2,63 (m, 2 H), 2,43~2,35 (m, 1 H).

50 EJEMPLO DE REFERENCIA 1.1.8. (*R*)-2-((*S*)-Isocroman-1-il)azetidina (I-81) y (*R*)-2-((*R*)-isocroman-1-il)azetidina (1-

82).

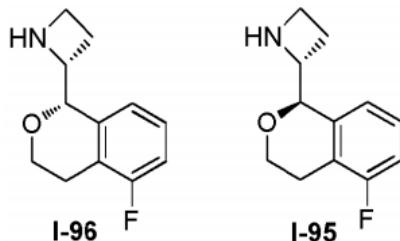


5 Se prepararon (*R*)-2-((*S*)-isocroman-1-il)azetidina (I-81) y (*R*)-2-((*R*)-isocroman-1-il)azetidina (I-82) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.1.1, pero usando (*R*)-2-formilazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (*S*)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

10 (*R*)-2-((*S*)-Isocroman-1-il)azetidina (I-81): MS (ESI) m/z: 190 (M+H)⁺¹. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25~7,09 (m, 4H), 4,79~4,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,35 ~ 4,18 (m, 2H), 3,78 (td, J₁ = 10,9, J₂ = 3,2 Hz, 1H), 3,62 (c, J = 8,1 Hz, 1H), 3,44~3,39 (m, 1H), 3,07~3,0 (m, 1H), 2,69~2,65 (m, 1H), 2,59 (s, 1H), 2,43 ~2,31 (m, 1H), 2,18~2,14 (m, 1H).

15 (*R*)-2-((*R*)-Isocroman-1-il)azetidina (I-82): MS (ESI) m/z: 190 (M+H)⁺¹. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,25~7,06 (m, 4H), 4,75 ~4,739 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,26~4,21 (m, 2H), 3,87~3,78 (m, 1H), 3,63 (dd, J₁ = 15,5, J₂ = 8,0 Hz, 1H), 3,50~3,42 (m, 1H), 3,08~3,01 (m, 1H), 2,74~2,69 (m, 1H), 2,66 - 2,55 (m, 1H), 2,42~2,36 (m, 2H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 1.1.9. (*R*)-2-((*S*)-5-Fluoroisocroman-1-il)azetidina (I-96) y (*R*)-2-((*R*)-5-fluoroisocroman-1-il)azetidina (I-95).

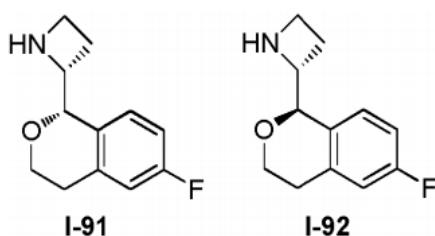


20 Se prepararon (*R*)-2-((*S*)-5-fluoroisocroman-1-il)azetidina (I-96) y (*R*)-2-((*R*)-5-fluoroisocroman-1-il)azetidina (I-95) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.1.1, pero usando 2-(2-fluorofenil)etanol en lugar de 2-feniletanol y (*R*)-2-formilazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (*S*)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

25 (*R*)-2-((*S*)-5-Fluoroisocroman-1-il)azetidina (I-96): MS (ESI) m/z: 208 (M+H)⁺¹. RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD) δ 7,30~7,24 (m, 1H), 7,04 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,16 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 4,53 - 4,42 (m, 1H), 4,07 - 3,97 (m, 1H), 3,92~3,84 (m, 2H), 2,99~2,95 (m, 1H), 2,88~2,83 (m, 1H), 2,42 - 2,19 (m, 2H).

30 (*R*)-2-((*R*)-5-Fluoroisocroman-1-il)azetidina (I-95): MS (ESI) m/z: 208 (M+H)⁺¹. RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD) δ 7,33~7,27 (m, 1H), 7,08~7,03 (m, 1H), 5,15 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,43~4,38 (m, 1H), 4,09~4,06 (m, 1H), 3,91~3,84 (m, 2H), 3,03~2,96 (m, 1H), 2,83~2,79 (m, 1H), 2,64~2,62 (m, 1H).

35 EJEMPLO DE REFERENCIA 1.1.10. (*R*)-2-((*S*)-6-Fluoroisocroman-1-il)azetidina (I-91) y (*R*)-2-((*R*)-6-fluoroisocroman-1-il)azetidina (I-92).



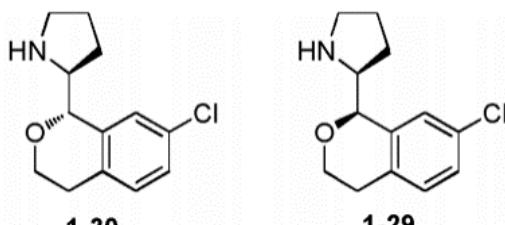
40 Se prepararon (*R*)-2-((*S*)-6-fluoroisocroman-1-il)azetidina (I-91) y (*R*)-2-((*R*)-6-fluoroisocroman-1-il)azetidina (I-92) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.1.1, pero usando 2-(3-fluorofenil)etanol en lugar de 2-feniletanol y (*R*)-2-formilazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (*S*)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de

terc-butilo.

(*R*)-2-((*S*)-6-Fluoroisocroman-1-il)azetidina (I-91): MS (ESI) m/z: 208 (M+H)⁺¹. RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD) δ 7,25 (dd, *J* = 8,5, 5,7 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 13,0, 5,7 Hz, 2H), 5,11 (td, *J* = 8,6, 3,7 Hz, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,35 (ddd, *J* = 11,3, 6,0, 1,7 Hz, 1H), 4,17 - 3,99 (m, 1H), 3,97 - 3,75 (m, 2H), 3,22 (ddd, *J* = 17,1, 11,4, 6,0 Hz, 1H), 3,08 -2,88 (m, 1H), 2,74 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 2,68 - 2,50 (m, 1H).

(*R*)-2-((*R*)-6-Fluoroisocroman-1-il)azetidina (I-92): MS (ESI) m/z: 208 (M+H)⁺¹. RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD) δ 7,15 (dd, *J* = 8,3, 5,5 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 15,4, 6,3 Hz, 2H), 5,12 (p, *J* = 3,2 Hz, 2H), 4,41 (dd, *J* = 11,3, 5,9 Hz, 1H), 4,02 (td, *J* = 9,8, 8,0 Hz, 1H), 3,96 - 3,78 (m, 2H), 3,28 - 3,09 (m, 1H), 2,76 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 2,44 - 2,18 (m, 2H).

EJEMPLO 1.1.11. (*S*)-2-((*S*)-7-Cloroisocroman-1-il)pirrolidina (I-30) y (*S*)-2-((*R*)-7-cloroisocroman-1-il)pirrolidina (I-29).



15

Se prepararon (*S*)-2-((*S*)-7-cloroisocroman-1-il)pirrolidina (I-30) y (*S*)-2-((*R*)-7-cloroisocroman-1-il)pirrolidina (I-29) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.1.1, pero usando 2-(4-clorofenil)etanol en lugar de 2-feniletanol.

20

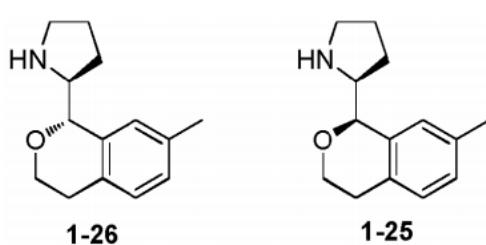
(*S*)-2-((*S*)-7-Cloroisocroman-1-il)pirrolidina (I-30): MS (ESI) m/z: 238 (M+H)⁺¹. RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD) δ 7,32-7,33 (m, 1H), 7,13-7,21 (m, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,20-4,25 (m, 1H), 3,70-3,77 (m, 1H), 3,61-3,66 (m, 1H), 2,98-3,08 (m, 2H), 2,64-2,77 (m, 2H), 1,95-2,01 (m, 2H), 1,81-1,88 (m, 2H).

25

(*S*)-2-((*R*)-7-Cloroisocroman-1-il)pirrolidina (I-29): MS (ESI) m/z: 238 (M+H)⁺¹. RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD) δ 7,23 (s, 1H), 7,14-7,21 (m, 2H), 4,93 (s, 1H), 4,20-4,24 (m, 1H), 3,67-3,74 (m, 1H), 3,59-3,64 (m, 1H), 3,08-3,14 (m, 1H), 2,95-3,04 (m, 1H), 2,78-2,84 (m, 1H), 2,63-2,67 (*J* = 16,4 Hz, d, 1H), 1,70-1,78 (m, 2H), 1,45-1,51 (m, 2H).

30

EJEMPLO 1.1.12. (*S*)-2-((*S*)-7-Metilisocroman-1-il)pirrolidina (I-26) y (*S*)-2-((*R*)-7-metilisocroman-1-il)pirrolidina (I-25).



35

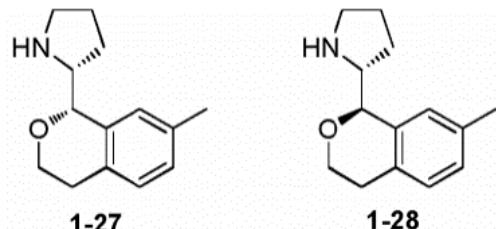
Se prepararon (*S*)-2-((*S*)-7-metilisocroman-1-il)pirrolidina (I-26) y (*S*)-2-((*R*)-7-metilisocroman-1-il)pirrolidina (I-25) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.1.1, pero usando 2-(*p*-tolil)etanol en lugar de 2-feniletanol.

(*S*)-2-((*S*)-7-Metilisocroman-1-il)pirrolidina (I-26): MS (ESI) m/z: 218 (M+H)⁺¹.

(*S*)-2-((*R*)-7-Metilisocroman-1-il)pirrolidina (I-25): MS (ESI) m/z: 218 (M+H)⁺¹.

40

EJEMPLO 1.1.13. (*R*)-2-((*S*)-7-Metilisocroman-1-il)pirrolidina (I-27) y (*R*)-2-((*R*)-7-metilisocroman-1-il)pirrolidina (I-28).

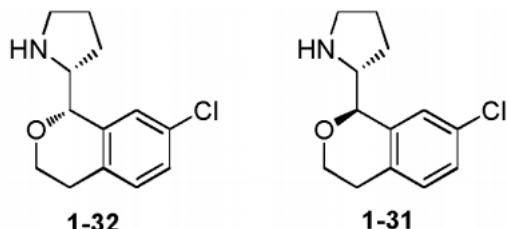


Se prepararon (*R*)-2-((*S*)-7-metilisocroman-1-il)pirrolidina (I-27) y (*R*)-2-((*R*)-7-metilisocroman-1-il)pirrolidina (I-28) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.1.1, pero usando 2-(*p*-tolil)etanol en lugar de 2-feniletanol y (*R*)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (*S*)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

(*R*)-2-((*S*)-7-Metilisocroman-1-il)pirrolidina (I-27): MS (ESI) m/z: 218 (M+H)⁺¹.

(*R*)-2-((*R*)-7-Metilisocroman-1-il)pirrolidina (I-28): MS (ESI) m/z: 218 (M+H)⁺¹.

EJEMPLO 1.1.14. (*R*)-2-((*S*)-7-Cloroisocroman-1-il)pirrolidina (I-32) y (*R*)-2-((*R*)-7-cloroisocroman-1-il)pirrolidina (I-31).

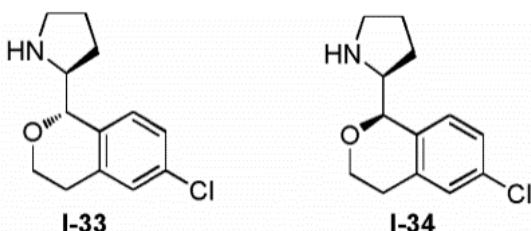


Se prepararon (*R*)-2-((*S*)-7-cloroisocroman-1-il)pirrolidina (I-32) y (*R*)-2-((*R*)-7-cloroisocroman-1-il)pirrolidina (I-31) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.1.1, pero usando 2-(4-clorofenil)etanol en lugar de 2-feniletanol y (*R*)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (*S*)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

(*R*)-2-((*S*)-7-Cloroisocroman-1-il)pirrolidina (I-32): MS (ESI) m/z: 238 (M+H)⁺¹.

(*R*)-2-((*R*)-7-Cloroisocroman-1-il)pirrolidina (I-31): MS (ESI) m/z: 238 (M+H)⁺¹.

EJEMPLO 1.1.15. (*S*)-2-((*S*)-6-Cloroisocroman-1-il)pirrolidina (I-33) y (*S*)-2-((*R*)-6-Cloroisocroman-1-il)pirrolidina (I-34).

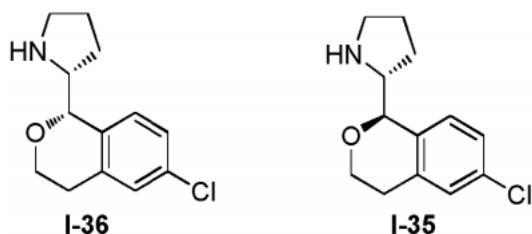


Se prepararon (*S*)-2-((*S*)-6-Cloroisocroman-1-il)pirrolidina (I-33) y (*S*)-2-((*R*)-6-Cloroisocroman-1-il)pirrolidina (I-34) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.1.1, pero usando 2-(3-clorofenil)etanol en lugar de 2-feniletanol.

(*S*)-2-((*S*)-6-Cloroisocroman-1-il)pirrolidina (I-33): (ESI) m/z: 238 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,21-7,15 (m, 2 H), 7,12 (s, 1 H), 4,74 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 4,24-4,19 (m, 1 H), 3,77-3,71 (m, 1 H), 3,63-3,58 (m, 1 H), 3,08-3,00 (m, 2 H), 2,82-2,76 (m, 2 H), 2,66 (m, 1 H), 1,94-1,77 (m, 4 H).

(*S*)-2-((*R*)-6-Cloroisocroman-1-il)pirrolidina (I-34): (ESI) m/z: 238 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 7,28-7,21 (m, 3 H), 5,19 (s, 1 H), 4,38-4,29 (m, 2 H), 3,83-3,76 (td, J¹ = 2,8 Hz, J² = 12,0 Hz, 1 H), 3,38-3,32 (m, 2 H), 3,14-3,06 (m, 1 H), 2,73-2,69 (m, 1 H), 2,09-1,93 (m, 2 H), 1,80-1,74 (m, 2 H).

EJEMPLO 1.1.16. (*R*)-2-((*S*)-6-Cloroisocroman-1-il)pirrolidina (I-36) y ((*R*)-2-((*R*)-6-Cloroisocroman-1-il)pirrolidina (I-35).

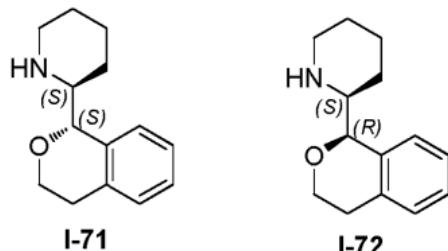
**[003]**

Se prepararon (*R*)-2-((*S*)-6-cloroisocroman-1-il)piperidina (I-36) y (*R*)-2-((*R*)-6-cloroisocroman-1-il)piperidina (I-35) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.1.1, pero usando 2-(3-clorofenil)etanol en lugar de 2-feniletanol y (*R*)-2-formilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (*S*)-2-formilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

(*R*)-2-((*S*)-6-Cloroisocroman-1-il)piperidina (I-36): MS (ESI⁺): *m/z* 238 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,65 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,40 - 7,20 (m, 3H), 5,12 (s, 1H), 4,40 - 4,10 (m, 2H), 3,71 (td, *J* = 11,5, 2,9 Hz, 1H), 3,27 - 3,06 (m, 2H), 3,06 - 2,92 (m, 1H), 2,69 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 1,97 - 1,45 (m, 4H).

(*R*)-2-((*R*)-6-Cloroisocroman-1-il)piperidina (I-35): MS (ESI): *m/z* 238 [M+H]⁺; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9,55 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,37 - 7,24 (m, 3H), 4,94 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,21 - 4,06 (m, 2H), 3,73 (td, *J* = 10,9, 3,6 Hz, 1H), 3,15 - 3,00 (m, 3H), 2,70 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 2,09 - 1,79 (m, 4H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 1.1.17. (*S*)-2-((*S*)-Isocroman-1-il)piperidina (I-71) y (*S*)-2-((*R*)-isocroman-1-il)piperidina (I-72).

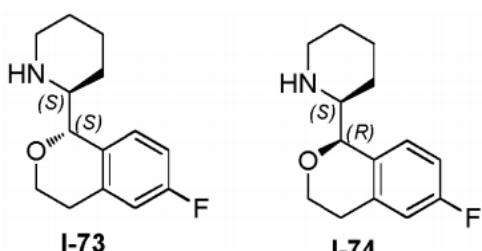


Se prepararon (*S*)-2-((*S*)-isocroman-1-il)piperidina (I-71) y (*S*)-2-((*R*)-isocroman-1-il)piperidina (I-72) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.1.1, pero usando (*S*)-2-formipiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (*S*)-2-formilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

(*S*)-2-((*S*)-Isocroman-1-il)piperidina (I-71): MS (ESI): *m/z* 218 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 7,30-7,32 (m, 3H), 7,25 (m, 1 H), 4,88 (s, 1 H), 4,28-4,30 (m, 1 H), 3,71-3,79 (m, 2 H), 3,23-3,26 (m, 1 H), 3,07-3,13 (m, 1 H), 2,90-2,96 (m, 1 H), 2,69-2,73 (d, *J* = 16, 1 H), 2,05-2,07 (m, 3 H), 1,99-2,01 (m, 1 H), 1,69-1,91 (m, 2 H).

(*S*)-2-((*R*)-Isocroman-1-il)piperidina (I-72): MS (ESI): *m/z* 218 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 7,18-7,29 (m, 4H), 5,10 (s, 1 H), 4,28-4,32 (m, 1 H), 3,74-3,80 (m, 2 H), 3,41-3,45 (m, 1 H), 3,02-3,19 (m, 2 H), 2,66-2,70 (d, *J* = 16, 1 H), 1,81-2,03 (m, 2 H), 2,05-2,07 (m, 3 H), 1,99-2,01 (m, 1 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 1.1.18. (*S*)-2-((*S*)-6-Fluoroisocroman-1-il)piperidina (I-73) y (*S*)-2-((*R*)-6-fluoroisocroman-1-il)piperidina (I-74).



Se prepararon (*S*)-2-((*S*)-6-fluoroisocroman-1-il)piperidina (I-73) y (*S*)-2-((*R*)-6-fluoroisocroman-1-il)piperidina (I-74)

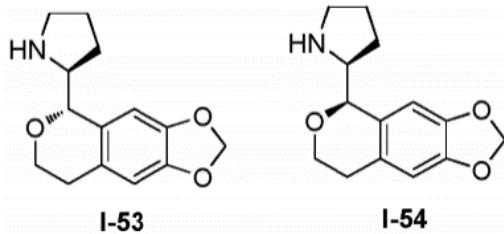
usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.1.1, pero usando 2-(3-fluorofenil)etanol en lugar de 2-feniletanol y (S)-2-formilpiperidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (S)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

5 (S)-2-((S)-6-Fluoroisocroman-1-il)piperidina (I-73): MS (ESI): m/z 236 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 7,34-7,37 (m, 1 H), 6,99-7,09 (m, 2 H), 4,87 (s, 1 H), 4,27-4,32 (m, 1 H), 3,71-3,80 (m, 2 H), 3,24-3,28 (m, 1 H), 3,05-3,13 (m, 1 H), 2,92-2,97 (m, 1 H), 2,70-2,74 (d, J = 16, 1 H), 1,89-2,08 (m, 4 H), 1,66-1,72 (m, 2 H).

10 (S)-2-((R)-6-Fluoroisocroman-1-il)piperidina (I-74): MS (ESI): m/z 236 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 7,21-7,24 (m, 1 H), 6,98-7,05 (m, 2 H), 5,07 (s, 1 H), 4,28-4,32 (m, 1 H), 3,73-3,79 (m, 2 H), 3,41-3,45 (m, 1 H), 3,02-3,18 (m, 2 H), 2,67-2,71 (d, J = 16, 1 H), 1,82-1,91 (m, 2 H), 1,49-1,72 (m, 3 H), 1,36-1,40 (m, 1 H).

EJEMPLO 1.1.19. (S)-2-((S)-7,8-Dihidro-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]isocromen-5-il)pirrolidina (I-53) y (S)-2-((R)-7,8-dihidro-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]isocromen-5-il)pirrolidina (I-54).

15

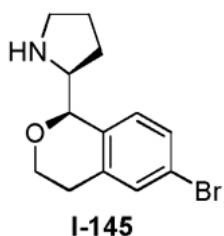


20 Se prepararon (S)-2-((S)-7,8-dihidro-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]isocromen-5-il)pirrolidina (I-53) y (S)-2-((R)-7,8-dihidro-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]isocromen-5-il)pirrolidina (I-54) se prepararon usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.1.1, pero usando 2-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)etanol en lugar de 2-feniletanol.

25 (S)-2-((S)-7,8-Dihidro-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]isocromen-5-il)pirrolidina (I-53): MS (ESI): m/z 248 (M+H)⁺. RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD) δ 6,81 (t, J = 40,4 Hz, 2H), 5,95 (d, J = 0,5 Hz, 2H), 4,94 (s, 1H), 4,25 (ddd, J = 11,2, 5,8, 1,7 Hz, 1H), 4,22 - 4,03 (m, 1H), 3,77 (td, J = 11,3, 3,2 Hz, 1H), 3,31 - 3,17 (m, 2H), 3,16 - 3,02 (m, 1H), 2,59 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 2,33 - 2,19 (m, 2H), 2,20 - 1,98 (m, 2H).

30 (S)-2-((R)-7,8-Dihidro-5*H*-[1,3]dioxolo[4,5-g]isocromen-5-il)pirrolidina (I-54): MS (ESI): m/z 248 (M+H)⁺. RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD) δ 6,70 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 5,94 (d, J = 1,7 Hz, 2H), 5,11 (s, 1H), 4,36 - 4,12 (m, 2H), 3,84 - 3,61 (m, 1H), 3,35 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,10 - 2,90 (m, 1H), 2,59 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 2,15 - 1,86 (m, 2H), 1,78 (td, J = 8,4, 3,8 Hz, 2H).

EJEMPLO 1.1.20. (S)-2-((R)-6-Bromoisocroman-1-il)pirrolidina (I-145).



35

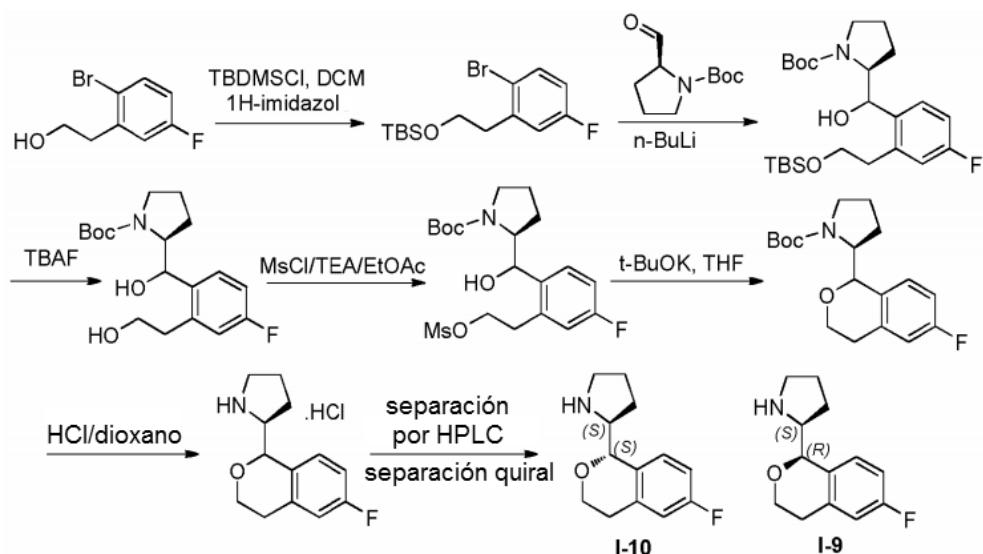
Se preparó (S)-2-((R)-6-bromoisocroman-1-il)pirrolidina (I-145) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.1.1, pero usando 2-(3-bromofenil)etanol en lugar de 2-feniletanol.

40 (S)-2-((R)-6-Bromoisocroman-1-il)pirrolidina (I-145): MS (ESI): m/z 282 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,29-7,03 (m, 2H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,18-4,13 (m, 1H), 3,71-3,64 (m, 1H), 3,53-3,48 (m, 1H), 3,12 - 2,96 (m, 2H), 2,83-2,76 (m, 1H), 2,58 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,17 (a, 1H), 1,70-1,63 (m, 2H), 1,45-1,39 (m, 2H).

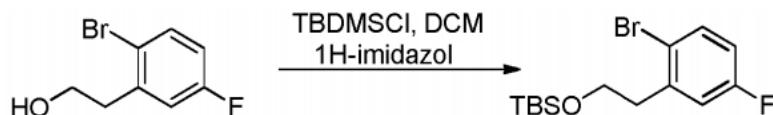
EJEMPLO 1.2. Procedimiento B. Ciertos compuestos proporcionados se elaboraron siguiendo un procedimiento ejemplificado por el Ejemplo 1.2.1.

45

EJEMPLO 1.2.1. (S)-2-((S)-6-Fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-10) y (S)-2-((R)-6-fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-9).

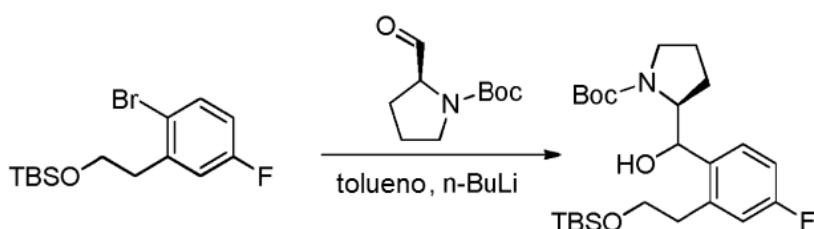


(a). (2-Bromo-5-fluorofenetoxi)(terc-butil)dimetilsilano



A una solución de 2-(2-bromo-5-fluorofenil)etanol (23,2 g, 105,91 mmol) en DCM (300 ml) se añadió 1*H*-imidazol (14,4 g, 211,8 mmol) y *terc*-butilclorodimetilsilano (20,8 g, 137,7 mmol). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante una noche, se inactivó con H₂O (300 ml) a 0 °C. La mezcla resultante se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (400 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo:acetato de etilo = 40:1) para dar (2-bromo-5-fluorofenetoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano. MS (ESI): m/z 333 [M+H]⁺, 32,3 g de aceite incoloro.

15 (b). (2*S*)-2-((2-(*terc*-Butildimethylsiloxy)ethyl)-4-fluorofenil)(hidroxi)-metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



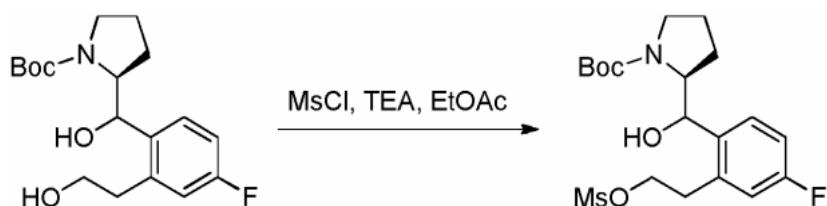
20 A una mezcla de (2-bromo-5-fluorofenetoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (5,0 g, 15,0 mmol) en tolueno (60 ml) se añadió *n*-butillitio (2,4 M, 12,5 ml, 30,0 mmol) a -78 °C. Después de agitar a -78 °C durante 1 h, se añadió (S)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,48 g, 22,5 mmol) en tolueno (10 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h. Tras finalizar, se añadió solución sat. de NH₄Cl (100 ml) y EtOAc (50 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con solución salina saturada, se secó, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por gel de sílice (eluido de PE:EtOAc = 100:1 a PE:EtOAc = 20:1) para producir el compuesto deseado: 2,5 g de aceite incoloro. (ESI) m/z: 454 (M+H)⁺.

25 (c). (2*S*)-2-((4-Fluoro-2-(2-hidroxietil)fenzil)(hidroxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



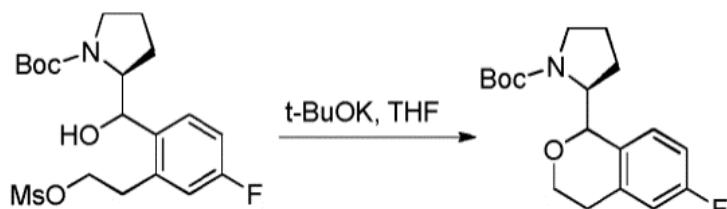
5 A una solución de (2S)-2-((2-(2-((terc-butildimethylsilyl)oxi)etil)-4-fluorofenil)(hidroxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,5 g, 5,07 mmol) en THF (50 ml) se añadió TBAF (2,64 g, 10,14 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (80 ml x 2). La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó por columna ultrarrápida inversa (fase móvil: MeCN y amoniaco acuoso al 0,1 %) para proporcionar el producto deseado: 1,2 g de aceite amarillo.

- 10 (d). (2S)-2-((4-Fluoro-2-(2-(metilsulfoniloxy)etil)fenil)(hidroxi)metil)-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



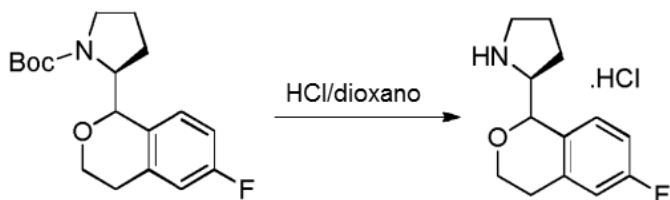
15 A una solución de (2S)-2-((4-fluoro-2-(2-hidroxietil)fenil)(hidroxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,0 g, 2,95 mmol) en acetato de etilo (50 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (372 mg, 3,2 mmol) y trietilamina (894 mg, 8,85 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras finalizar, se añadió NaHCO₃ ac. (10 ml) a la mezcla. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (3 x 150 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto: 1,2 g de aceite amarillo claro.

- 20 (e). (2S)-2-(6-Fluoroisocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



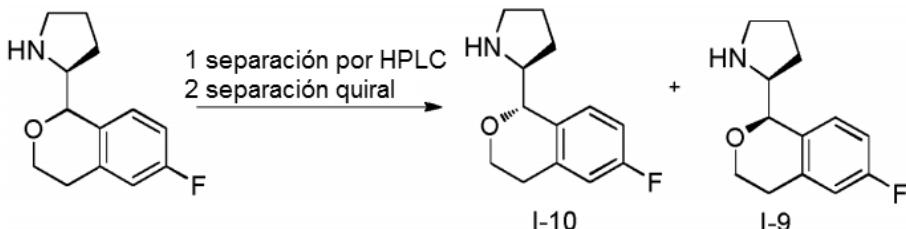
25 A una solución de (2S)-2-((4-fluoro-2-(2-(metilsulfoniloxy)etil)fenil)(hidroxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,2 g, 2,44 mmol) en tetrahidrofurano (80 ml) se añadió *t*-butóxido potásico (0,55 g, 4,9 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras finalizar, la mezcla se concentró, se diluyó con EtOAc (60 ml), se lavó con agua (3 x 40 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar el producto crudo como un aceite amarillo (600 mg).

- 30 (f). (2S)-2-(6-Fluoroisocroman-1-il)pirrolidina



35 Una solución de (2S)-2-(6-fluoroisocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (600 mg, 1,87 mmol) en HCl 4 N/dioxano (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se evaporó al vacío para dar el producto crudo: 390 mg de sólido blanquecino. (ESI) m/z: 222 [M+H]⁺.

(g). (S)-2-((S)-6-Fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-10) y (S)-2-((R)-6-fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-9)

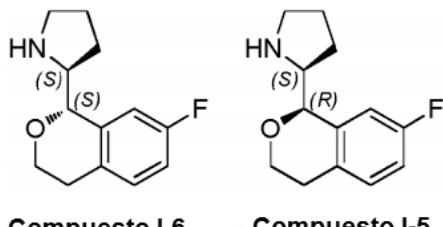


5 Se separó (2S)-2-(6-fluoroisocroman-1-il)pirrolidina de la etapa previa (2 lotes) (780 mg, 3,52 mmol) por HPLC preparativa para dar los dos diastereómeros, que además se purificaron separadamente por cromatografía en columna quiral: Columna AY-H (250*4,6 mm 5 μ m) y Fase Móvil: n-hexano (DEA al 0,1 %):EtOH (DEA al 0,1 %) = 80:20 para dar (S)-2-((S)-6-fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (160 mg de aceite amarillo, (ESI) m/z: 222 [M+H]⁺) y (S)-2-((R)-6-fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (180 mg de aceite amarillo, (ESI) m/z: 222 [M+H]⁺).

10 RMN ¹H de (S)-2-((S)-6-fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-10) (400 MHz, CDCl₃): δ 7,23-7,19 (m, 1H), 6,90-6,85 (m, 1H), 6,81-6,79 (m, 1H), 4,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,21-4,16 (m, 1H), 3,76-3,69 (m, 1H), 3,57-3,52 (m, 1H), 3,06-2,98 (m, 2H), 2,79-2,73 (m, 1H), 2,65 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,45 (s a, 1H), 1,90-1,73 (m, 4H).

15 RMN ¹H de (S)-2-((R)-6-fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-9) (400 MHz, CDCl₃): δ 7,17-7,14 (m, 1H), 6,92-6,82 (m, 2H), 4,93 (s, 1H), 4,22-4,17 (m, 1H), 3,76-3,69 (m, 1H), 3,58-3,53 (m, 1H), 3,17-3,00 (m, 2H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,64-2,60 (m, 1H), 2,20 (s a, 1H), 1,74-1,66 (m, 2H), 1,49-1,43 (m, 2H).

EJEMPLO 1.2.2. (2S)-2-((S)-7-Fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-6) y (2S)-2-((R)-7-fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-5).

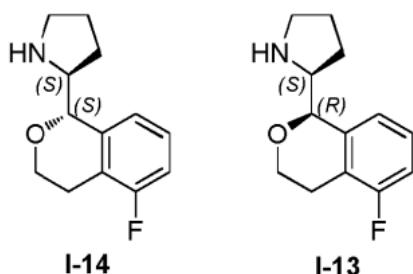


25 Se prepararon (2S)-2-((S)-7-fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-6) y (2S)-2-((R)-7-fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-5) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.2.1, pero usando 2-(2-bromo-4-fluorofenil)etanol en lugar de 2-(2-bromo-5-fluorofenil)etanol.

30 (2S)-2-((S)-7-Fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-6): MS (ESI): m/z 222 [M+H]⁺, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,06-7,09 (m, 1H), 6,85-6,92 (m, 2H), 4,92 (s, 1H), 4,18-4,22 (m, 1H), 3,67-3,74 (m, 1H), 3,51-3,56 (m, 1H), 3,10-3,16 (m, 1H), 2,94-3,03 (m, 1H), 2,81-2,87 (m, 1H), 2,51-2,62 (m, 2H), 1,67-1,74 (m, 2H), 1,44-1,50 (m, 2H).

35 (2S)-2-((R)-7-Fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-5): MS (ESI): m/z 222 [M+H]⁺, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,06-7,09 (m, 1H), 6,93-6,86 (m, 2H), 4,93 (s, 1H), 4,23-4,18 (m, 1H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,56-3,51 (m, 1H), 3,17-3,11 (m, 1H), 3,03-2,94 (m, 1H), 2,88-2,81 (m, 1H), 2,61 (d, 1H), 2,52 (s a, 1H), 1,74-1,67 (m, 2H), 1,51-1,45 (m, 2H).

EJEMPLO 1.2.3. ((S)-2-((S)-5-Fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-14) y (S)-2-((R)-5-fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-13).



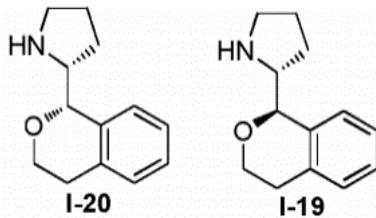
Se prepararon ((S)-2-((S)-5-fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-14) y (S)-2-((R)-5-fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-13) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.2.1, pero usando 2-(2-bromo-6-fluorofenil)etanol en lugar de 2-(2-bromo-5-fluorofenil)etanol.

5 ((S)-2-((S)-5-Fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-14): MS (ESI) m/z 222,1 ($M+H$)⁺¹. RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 7,28~7,22 (m, 1 H), 7,12 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,99~6,95 (c, J = 4,4 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 4,30~4,25 (m, 1 H), 3,79~3,72 (m, 2 H), 3,07~3,01 (m, 1 H), 2,95~2,75 (m, 3 H), 2,06~2,00 (m, 2 H), 1,96~1,79 (m, 2 H).

10 (S)-2-((R)-5-Fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-13): MS (ESI) m/z 222,1 ($M+H$)⁺¹. RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 7,25~7,19 (m, 1 H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,97~6,92 (c, J = 4,4 Hz, 1H), 4,96 (d, J = 0,8 Hz, 1 H), 4,28~4,23 (m, 1 H), 3,73~3,63 (m, 2 H), 3,14~3,09 (m, 1 H), 2,88~2,73 (m, 3 H), 1,76~1,69 (m, 2 H), 1,51~1,41 (m, 2 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 1.2.4. (R)-2-((S)-Isocroman-1-il)pirrolidina (I-20) y (R)-2-((R)-isocroman-1-il)pirrolidina (I-19).

15

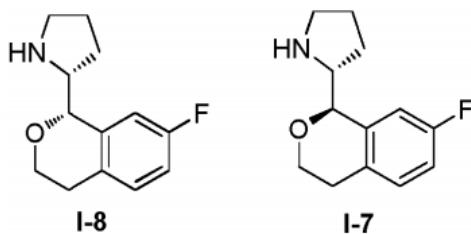


20 Se prepararon (R)-2-((S)-isocroman-1-il)pirrolidina (I-20) y (R)-2-((R)-isocroman-1-il)pirrolidina (I-19) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.2.1, pero usando 2-(2-bromofenil)etanol en lugar de 2-(2-bromo-5-fluorofenil)etanol y (R)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (S)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

25 (R)-2-((S)-Isocroman-1-il)pirrolidina (I-20): m/z = 204 [$M+1$]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,24 - 7,05 (m, 4H), 4,98 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,21~4,16 (m, 1H), 3,76~3,69 (td, J = 11,3, 3,0 Hz, 1H), 3,60~3,57 (td, J = 7,9, 3,5 Hz, 1H), 3,14~3,04 (m, 2H), 2,85~2,81 (m, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,62~2,58 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 1,75 - 1,61 (m, 2H), 1,53 - 1,38 (m, 2H).

30 (R)-2-((R)-Isocroman-1-il)pirrolidina (I-19): m/z = 204 [$M+1$]⁺. RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD) δ 7,36 - 7,18 (m, 4H), 5,04 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,34 - 4,22 (m, 2H), 3,83 (td, J = 11,3, 3,3 Hz, 1H), 3,32 - 3,14 (m, 3H), 2,71 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,34 - 2,03 (m, 4H).

EJEMPLO 1.2.5. (R)-2-((S)-7-Fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-8) y (R)-2-((R)-7-fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-7).



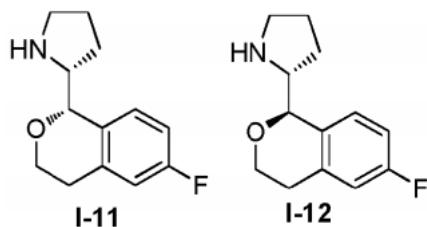
35 Se prepararon (R)-2-((S)-7-fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-8) y (R)-2-((R)-7-fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-7) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.2.1, pero usando 2-(2-bromo-4-fluorofenil)etanol en lugar de 2-(2-bromo-5-fluorofenil)etanol y (R)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (S)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

40 (R)-2-((S)-7-Fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-8): m/z = 222 [$M+1$]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,07-7,11 (m, 1H), 6,87-6,93 (m, 2H), 4,93 (s, 1H), 4,19-4,23 (m, 1H), 3,69-3,75 (m, 1H), 3,51-3,55 (m, 1H), 3,11-3,17 (m, 1H), 2,99-3,00 (m, 1H), 2,81-2,88 (m, 1H), 2,60-2,63 (J = 15,6 Hz, d, 1H), 1,68-1,73 (m, 2H), 1,45-1,49 (m, 2H).

45 (R)-2-((R)-7-Fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-7): m/z = 222 [$M+1$]⁺. RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD): δ 7,14-7,18 (m, 1H), 7,03-7,06 (m, 1H), 6,91-6,96 (m, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,20-4,24 (m, 1H), 3,70-3,76 (m, 1H), 3,58-3,62 (m, 1H), 2,99-3,03 (m, 2H), 2,63-2,75 (m, 2H), 1,94-2,00 (m, 2H), 1,80-1,87 (m, 2H).

EJEMPLO 1.2.6. (R)-2-((S)-6-Fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-11) y (R)-2-((R)-6-fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-12).

50

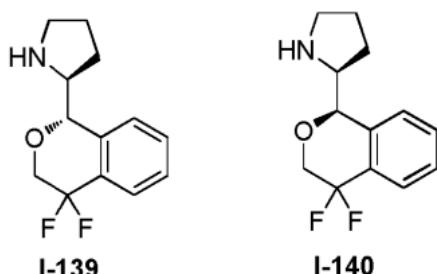


Se prepararon (*R*)-2-((*S*)-6-fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-11) y (*R*)-2-((*R*)-6-fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-12) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.2.1, pero usando (*R*)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (*S*)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

(*R*)-2-((*S*)-6-Fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-11): ESI: m/z = 222 (M+H⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,21 (dd, J¹ = 5,6 Hz, J² = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (td, J¹ = 2,8 Hz, J² = 8,4 Hz, 1H), 6,79 (dd, J¹ = 2,4 Hz, J² = 9,2 Hz, 1H), 4,69 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,19 (m, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,77 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 2,48 (s a, 1H), 1,87-1,68 (m, 4H).

(*R*)-2-((*R*)-6-fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-12): ESI: m/z = 222 (M+H⁺). RMN ¹H de base libre (400 MHz, CDCl₃): δ 7,11 (dd, J¹ = 5,6 Hz, J² = 8,8 Hz, 1H), 6,85 (td, J¹ = 2,8 Hz, J² = 8,8 Hz, 1H), 6,77 (dd, J¹ = 2,4 Hz, J² = 9,2 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,15 (m, 1H), 3,69 (td, J¹ = 2,8 Hz, J² = 11,2 Hz, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,10-2,95 (m, 2H), 2,81-2,74 (m, 1H), 2,58-2,53 (m, 2H), 1,67-1,60 (m, 2H), 1,45-1,38 (m, 2H).

EJEMPLO 1.2.7. (*S*)-2-((*S*)-4,4-Difluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-139) y (*S*)-2-((*R*)-4,4-difluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-140).



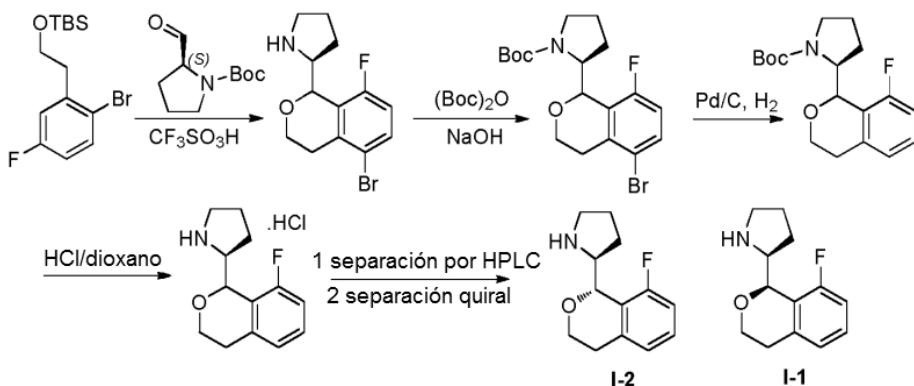
Se prepararon (*S*)-2-((*S*)-4,4-difluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-139) y (*S*)-2-((*R*)-4,4-difluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-140) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.2.1, pero usando 2-(2-bromofenil)-2,2-difluoroetanol en lugar de 2-(2-bromo-5-fluorofenil)etanol.

(*S*)-2-((*S*)-4,4-Difluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-139): MS (ESI): m/z = 240 [M+H]⁺; RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD) 7,80~7,78 (m, 1H), 7,65~7,54 (m, 2H), 7,50~7,48 (m, 1H), 5,16 (s a, 1H), 4,47~4,39 (m, 1H), 4,38~4,34 (m, 1H), 4,17~4,07 (m, 1H), 3,27~3,22 (m, 2H), 2,39~2,23 (m, 2H), 2,18~2,08 (m, 2H).

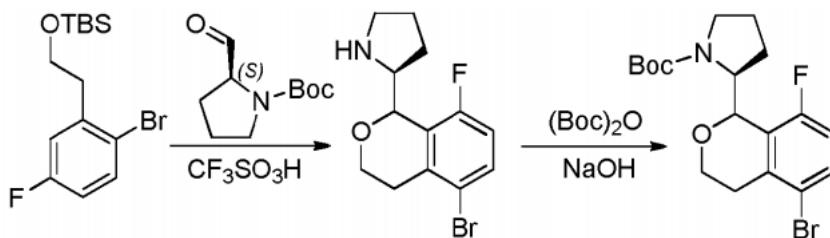
(*S*)-2-((*R*)-4,4-Difluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-140): MS (ESI): m/z = 240 [M+H]⁺; RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD) 7,76~7,75 (m, 1H), 7,60~7,50 (m, 2H), 7,41~7,39 (m, 1H), 5,34 (s a, 1H), 4,54~4,50 (m, 1H), 4,45~4,39 (m, 1H), 4,10~4,00 (m, 1H), 3,41~3,30 (m, 2H), 2,07~1,95 (m, 2H), 1,82~1,60 (m, 2H).

EJEMPLO 1.3. Procedimiento C. Ciertos compuestos proporcionados se elaboraron siguiendo un procedimiento ejemplificado por el Ejemplo 1.3.1.

EJEMPLO 1.3.1. (*S*)-2-((*S*)-8-Fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-2) y (*S*)-2-((*R*)-8-fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-1).



(a). (2S)-2-(5-bromo-8-fluoroisocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

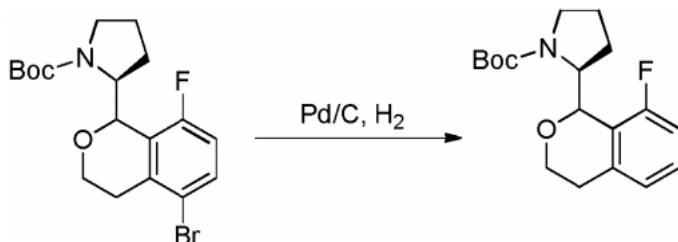


5

Se preparó (2S)-2-(5-bromo-8-fluoroisocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.1.1 (etapa a y etapa b), pero usando 2-(2-bromo-5-fluorofenil)etanol en lugar de 2-feniletanol.

10

(b). (2S)-2-(8-Fluoroisocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

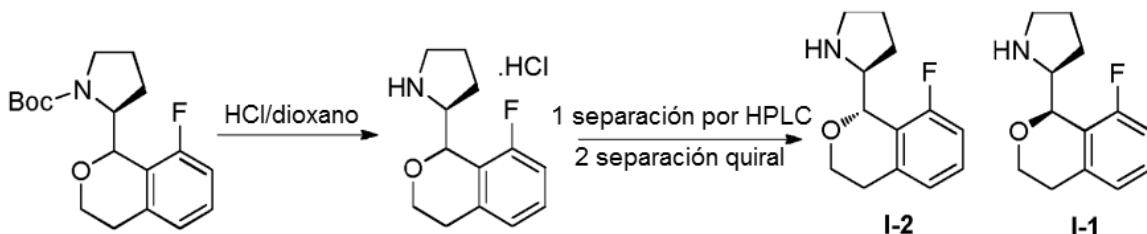


15

Una mezcla de (2S)-2-(5-bromo-8-fluoroisocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,0 g, 5,0 mmol) y Pd/C seco al 10 % (320 mg) en metanol (40 ml) se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para dar el producto crudo, que se purificó por HPLC preparativa para dar el producto deseado, 1,3 g, como un aceite amarillo claro.

20

(c). (S)-2-((S)-8-Fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-2) y (S)-2-((R)-8-Fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-1)



25

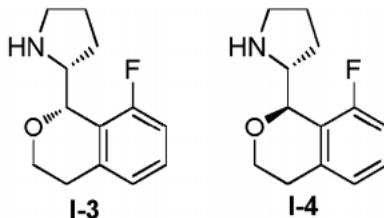
Se prepararon (S)-2-((S)-8-fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-2) y (S)-2-((R)-8-fluoroisocroman-1-il)-pirrolidina (I-1) usando un procedimiento similar al descrito en el Ejemplo 1.1.1 (etapa c y etapa d).

(S)-2-((S)-8-Fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-2): (ESI) m/z: 222 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,19-7,14 (c,

J = 5,6 Hz, 1H), 6,93-6,87 (m, 2H), 5,42 (s a, 1H), 5,03 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,27-4,20 (m, 1H), 3,87-3,82 (m, 1H), 3,71-3,65 (td, *J*¹ = 3,6 Hz, *J*² = 10,4 Hz, 1H), 3,15-3,01 (m, 2H), 2,89-2,83 (m, 1H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,05-1,75 (m, 4H).

5 (*S*)-2-((*R*)-8-Fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-1): (ESI) m/z: 222 [M+H]⁺. RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD): δ 7,35-7,30 (c, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,45-4,41 (td, *J*¹ = 2,4 Hz, *J*² = 8,0 Hz, 1H), 4,33 (c, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,78-3,72 (td, *J*¹ = 2,0 Hz, *J*² = 11,6 Hz, 1H), 3,37 (m, 2H), 3,14 (m, 1H), 2,77 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 2,11-1,93 (m, 2H), 1,83-1,71 (m, 2H).

10 EJEMPLO 1.3.2. (*R*)-2-((*S*)-8-Fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-3) y (*R*)-2-((*R*)-8-fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-4).

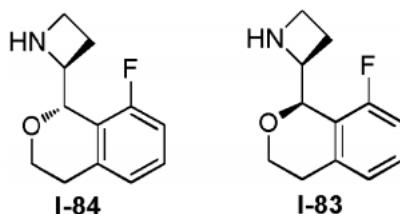


15 Se prepararon (*R*)-2-((*S*)-8-fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-3) y (*R*)-2-((*R*)-8-fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-4) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.3.1, pero usando (*R*)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (*S*)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

20 (*R*)-2-((*S*)-8-Fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-3): ESI: m/z = 222 (M+H⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,18 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 5,19 (s, 1H), 4,20 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,67 (td, *J*¹ = 2,8 Hz, *J*² = 11,6 Hz, 1H), 3,14-2,97 (m, 2H), 2,87 (m, 1H), 2,64 (s a, 1H), 2,60 (s a, 1H), 1,74-1,65 (m, 2H), 1,49-1,37 (m, 2H).

25 (*R*)-2-((*R*)-8-Fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-4): ESI: m/z = 222 (M+H⁺). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,18 (m, 1H), 6,93 (m, 2H), 4,99 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,72 (m, 2H), 3,08 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,16 (s a, 1H), 1,93-1,72 (m, 4H).

25 EJEMPLO DE REFERENCIA 1.3.3. (*S*)-2-((*S*)-8-Fluoroisocroman-1-il)azetidina (I-84) y (*S*)-2-((*R*)-8-fluoroisocroman-1-il)azetidina (I-83).

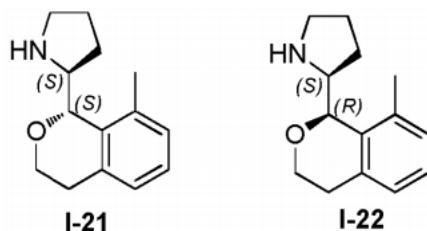


30 Se prepararon (*S*)-2-((*S*)-8-fluoroisocroman-1-il)azetidina (I-84) y (*S*)-2-((*R*)-8-fluoroisocroman-1-il)azetidina (I-83) se prepararon usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.3.1, pero usando (*S*)-2-formilazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (*S*)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

35 (*S*)-2-((*S*)-8-Fluoroisocroman-1-il)azetidina (I-84): MS (ESI): m/z 208 [M+H]⁺, RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD): δ 7,24-7,18 (m, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,6, 1H), 6,93 (t, 1H), 5,08 (s, 2H), 4,23-4,18 (m, 1H), 3,99-3,92 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,74-3,67 (m, 2H), 3,14-3,05 (m, 1H), 2,89-2,84 (m, 1H), 2,66 (d, *J* = 11,6, 1H), 2,43 (m, 1H).

40 (*S*)-2-((*R*)-8-Fluoroisocroman-1-il)azetidina (I-83): MS (ESI): m/z 208 [M+H]⁺, RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD): δ 7,35-7,29 (m, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,6, 1H), 6,98 (t, 1H), 5,29 (s, 1H), 5,19 (t, 1H), 4,44-4,39 (m, 1H), 4,04 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,93-3,78 (m, 2H), 3,18 (m, 1H), 2,82 (d, *J* = 16,1 Hz), 2,38 (m, 2H).

EJEMPLO 1.3.4. (*S*)-2-((*S*)-8-Metilisocroman-1-il)pirrolidina (I-21) y (*S*)-2-((*R*)-8-metilisocroman-1-il)pirrolidina (I-22).

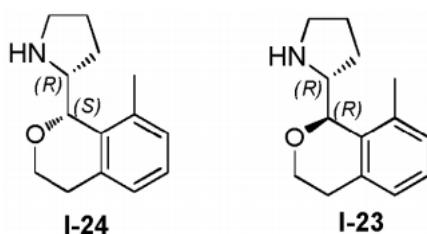


Se prepararon (*S*)-2-((*S*)-8-metilisocroman-1-il)pirrolidina (I-21) y (*S*)-2-((*R*)-8-metilisocroman-1-il)pirrolidina (I-22) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.3.1, pero usando 2-(2-bromo-5-metilfenil)etanol en lugar de 2-(2-bromo-5-fluorofenil)etanol.

(*S*)-2-((*S*)-8-Metilisocroman-1-il)pirrolidina (I-21): ESI: m/z = 218 (M+H⁺). RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD): δ 7,14-7,22 (m, 2H), 7,08-7,09 (J = 7,2 Hz, d, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,24-4,29 (m, 1H), 4,01-4,05 (m, 1H), 3,60-3,66 (m, 1H), 3,36-3,38 (m, 1H), 3,20-3,24 (m, 2H), 2,66-2,70 (J = 16 Hz, d, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,03-2,24 (m, 4H).

(*S*)-2-((*R*)-8-Metilisocroman-1-il)pirrolidina (I-22): ESI: m/z = 218 (M+H⁺). RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD): δ 7,16-7,19 (J = 14,8 Hz, t, 1H), 7,05-7,11 (m, 2H), 5,44 (s, 1H), 4,21-4,27 (m, 2H), 3,60-2,67 (m, 1H), 3,35-3,38 (m, 2H), 3,04-3,13 (m, 1H), 2,65-2,69 (J = 16 Hz, d, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,90-2,06 (m, 2H), 1,76-1,83 (m, 1H), 1,56-1,59 (m, 1H).

EJEMPLO 1.3.5. (*R*)-2-((*S*)-8-Metilisocroman-1-il)pirrolidina (I-24) y (*R*)-2-((*R*)-8-metilisocroman-1-il)pirrolidina (I-23).

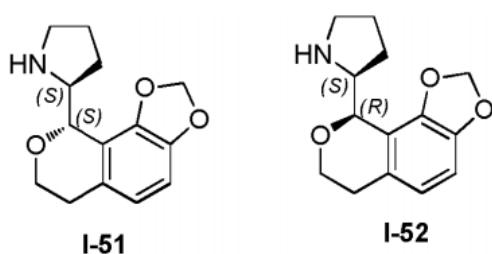


Se prepararon (*R*)-2-((*S*)-8-metilisocroman-1-il)pirrolidina (I-24) y (*R*)-2-((*R*)-8-metilisocroman-1-il)pirrolidina (I-23) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.3.1, pero usando 2-(2-bromo-5-metilfenil)etanol en lugar de 2-(2-bromo-5-fluorofenil)etanol y (*R*)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (*S*)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

(*R*)-2-((*S*)-8-Metilisocroman-1-il)pirrolidina (I-24): ESI: m/z = 218 (M+H⁺). RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD): δ 7,05-7,19 (m, 3H), 5,44 (s, 1H), 4,21-4,27 (m, 2H), 3,60-3,66 (m, 1H), 3,35-3,39 (m, 2H), 3,04-3,13 (m, 1H), 2,65-2,69 (J = 16,4 Hz, d, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,90-2,06 (m, 2H), 1,76-1,83 (m, 1H), 1,53-1,59 (m, 1H).

(*R*)-2-((*R*)-8-Metilisocroman-1-il)pirrolidina (I-23): ESI: m/z = 218 (M+H⁺). RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD): δ 7,19-7,23 (J = 14,8 Hz, t, 1H), 7,14-7,16 (J = 7,2 Hz, d, 1H), 7,08-7,09 (J = 7,6 Hz, d, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,24-4,28 (m, 1H), 4,00-4,04 (m, 1H), 3,60-3,66 (m, 1H), 3,35-3,39 (m, 1H), 3,17-3,26 (m, 2H), 2,66-2,70 (J = 16 Hz, d, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,03-2,25 (m, 4H).

EJEMPLO 1.3.6. ((*S*)-2-((*S*)-7,9-Dihidro-6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*h*]isocromen-9-il)pirrolidina (I-51) y (*S*)-2-((*R*)-7,9-dihidro-6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*h*]isocromen-9-il)pirrolidina (I-52).

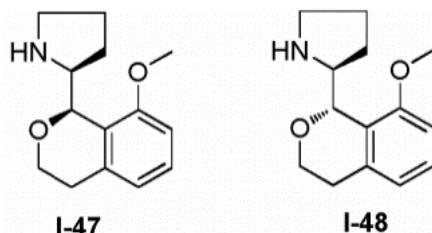


Se prepararon (*S*)-2-((*S*)-7,9-dihidro-6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*h*]isocromen-9-il)pirrolidina (I-51) y (*S*)-2-((*R*)-7,9-dihidro-6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*h*]isocromen-9-il)pirrolidina (I-52) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.3.1, pero usando 2-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etanol en lugar de 2-(2-bromo-5-fluorofenil)etanol.

(*S*)-2-((*S*)-7,9-Dihidro-6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*h*]isocromen-9-il)pirrolidina (I-51): ESI: M/Z = 248 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,68 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,21~4,17 (m, 2,7 Hz, 1H), 3,85 (td, J₁ = 7,6, J₂ = 2,9 Hz, 1H), 3,68 (td, J₁ = 10,9, J₂ = 3,1 Hz, 1H), 3,08~3,02 (m, 1H), 3,00 - 2,89 (m, 1H), 2,79~2,74 (m, 1H), 2,61~2,56 (m, 1H), 2,17 (s, 1H), 1,91~1,75 (m, 4H).

(*S*)-2-((*R*)-7,9-Dihidro-6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*h*]isocromen-9-il)pirrolidina (I-52): ESI: M/Z = 248 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 6,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,94 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,86 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,18~4,14 (m, 1H), 3,96 (td, J₁ = 7,9, J₂ = 3,0 Hz, 1H), 3,64 (td, J₁ = 11,5, J₂ = 2,7 Hz, 1H), 3,17 - 3,05 (m, 1H), 3,00 - 2,85 (m, 1H), 2,81~2,75 (m, 1H), 2,59~2,55 (m, 1H), 1,75~1,70 (m, 2H), 1,56 ~1,48 (m, 2H).

EJEMPLO 1.3.7. (*S*)-2-((*R*)-8-Metoxiisocroman-1-il)pirrolidina (I-47) y (*S*)-2-((*S*)-8-metoxiisocroman-1-il)pirrolidina (I-48).

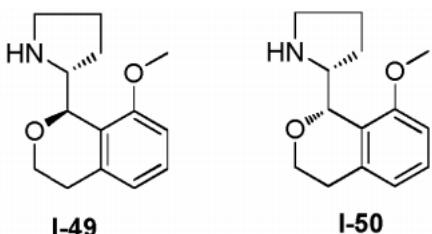


5 Se prepararon (*S*)-2-((*R*)-8-metoxiisocroman-1-il)pirrolidina (I-47) y (*S*)-2-((*S*)-8-metoxiisocroman-1-il)pirrolidina (I-48) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.3.1, pero usando 2-(2-bromo-5-metoxifenil)etanol en lugar de 2-(2-bromo-5-fluorofenil)etanol.

10 (*S*)-2-((*R*)-8-Metoxiisocroman-1-il)pirrolidina (I-47): MS (ESI): m/z 234,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 10,42 (s, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 7,19 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,76~6,70 (c, J = 7,6 Hz, 2 H), 5,41 (s, 1 H), 4,81 (s, 1 H), 4,26~4,22 (c, J = 5,2 Hz, 1 H), 3,98~3,82 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 3,50~3,44 (m, 2 H), 3,05~2,96 (m, 1 H), 2,58 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 2,07~1,88 (m, 2 H), 1,75~1,61 (m, 1 H).

15 (*S*)-2-((*S*)-8-Metoxiisocroman-1-il)pirrolidina (I-48): MS (ESI): m/z 234,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 9,46 (s, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,15 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,74~6,71 (m, 2 H), 5,02 (s, 1 H), 4,46~4,41 (m, 1 H), 4,23~4,18 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,75~3,67 (m, 1 H), 3,61~3,55 (m, 1 H), 3,11~3,042 (m, 1 H), 2,78~2,72 (m, 1 H), 2,51 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 2,24~2,16 (m, 1 H), 2,04~1,86 (m, 2 H), 1,84~1,78 (m, 1 H).

20 EJEMPLO 1.3.8. (*R*)-2-((*R*)-8-Metoxiisocroman-1-il)pirrolidina (I-49) y (*R*)-2-((*S*)-8-metoxiisocroman-1-il)pirrolidina (I-50).

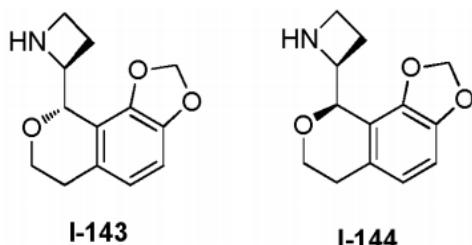


25 Se prepararon (*R*)-2-((*R*)-8-metoxiisocroman-1-il)pirrolidina (I-49) y (*R*)-2-((*S*)-8-metoxiisocroman-1-il)pirrolidina (I-50) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.3.1, pero usando 2-(2-bromo-5-metoxifenil)etanol en lugar de 2-(2-bromo-5-fluorofenil)etanol y (*R*)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (*S*)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

30 (*R*)-2-((*R*)-8-Metoxiisocroman-1-il)pirrolidina (I-49): MS (ESI): m/z 234,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD): δ 7,19 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,84 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,77 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 5,04 (s, 1 H), 4,19~4,14 (m, 1 H), 3,86~3,82 (m, 4 H), 3,63~3,56 (m, 1 H), 3,09~2,98 (m, 2 H), 2,74~2,60 (m, 2 H), 1,99~1,81 (m, 4 H).

35 (*R*)-2-((*S*)-8-Metoxiisocroman-1-il)pirrolidina (I-50): MS (ESI): m/z 234,1 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 7,18 (t, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,83 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,76 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 5,18 (s, 1 H), 4,16~4,12 (m, 1 H), 4,03~4,01 (m, 1 H), 3,99 (s, 3 H), 3,82~3,54 (m, 1 H), 3,16~3,10 (m, 1 H), 3,02~2,93 (m, 1 H), 2,60 (d, J = 16,0 Hz, 1 H), 1,78~1,70 (m, 2 H), 1,69~1,53 (m, 1 H), 1,52~1,48 (m, 1 H).

40 EJEMPLO DE REFERENCIA 1.3.9. (*S*)-2-((*S*)-7,9-Dihidro-6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)azetidina (I-143) y (*S*)-2-((*R*)-7,9-dihidro-6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-h]isocromen-9-il)azetidina (I-144).



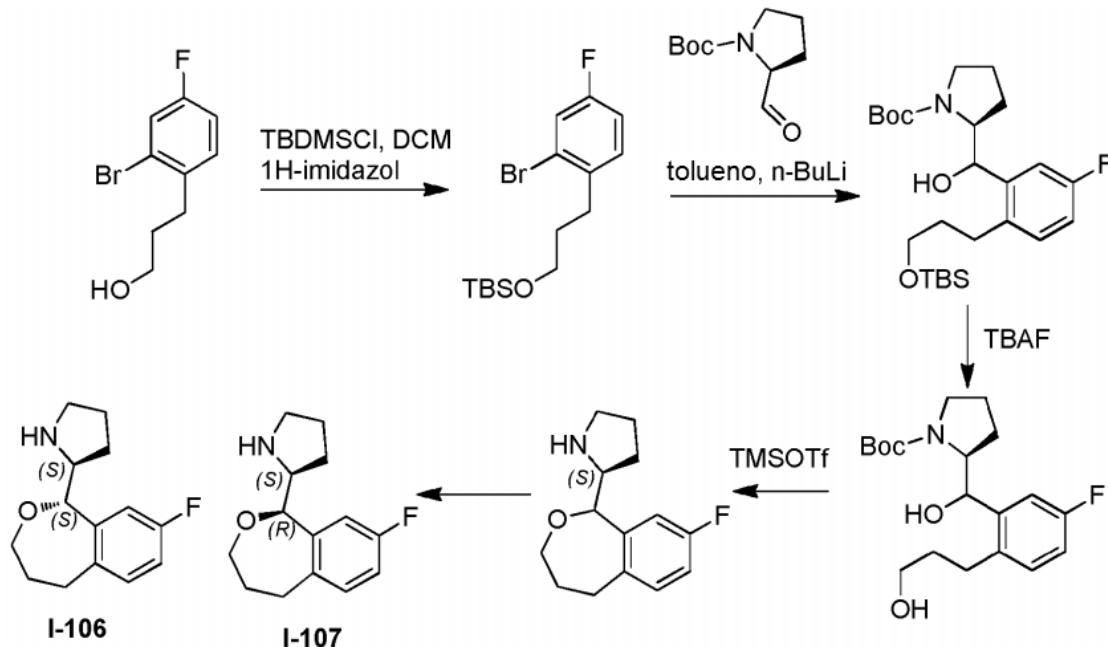
Se prepararon (*S*)-2-((*S*)-7,9-dihidro-6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*h*]isocromen-9-il)azetidina (I-143) y (*S*)-2-((*R*)-7,9-dihidro-6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*h*]isocromen-9-il)azetidina (I-144) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.3.1, pero usando 2-(6-bromobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)etanol en lugar de 2-(2-bromo-5-fluorofenil)etanol y (*S*)-2-formilazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (*S*)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

(*S*)-2-((*S*)-7,9-Dihidro-6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*h*]isocromen-9-il)azetidina (I-143): MS (ESI): m/z 234,1 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) 6,69~6,59 (m, 2 H), 5,95 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,75~4,74 (m, 1H), 4,61~4,56 (m, 1H), 4,29~4,24 (m, 1H), 3,76~3,72 (m, 1H), 3,58~3,54 (m, 1H), 3,46~3,41 (m, 1H), 3,01~2,93 (m, 1H), 2,70~2,62 (m, 2H), 2,32~2,02 (m, 1H).

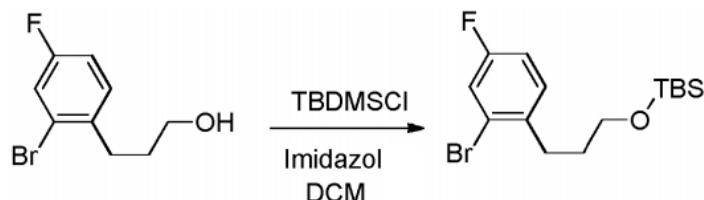
(*S*)-2-((*R*)-7,9-Dihidro-6*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*h*]isocromen-9-il)azetidina (I-144): MS (ESI): m/z 234,1 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOD) 6,78~6,71 (m, 2 H), 5,98 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,28~5,23 (m, 1H), 5,14~5,13 (m, 1H), 4,39~4,36 (m, 1H), 4,02~3,98 (m, 1H), 3,92~3,80 (m, 2H), 3,08~3,01 (m, 1H), 2,71~2,66 (m, 1H), 2,18~2,08 (m, 2H).

EJEMPLO 1.4. Procedimiento D. Ciertos compuestos proporcionados se elaboraron siguiendo un procedimiento ejemplificado por el Ejemplo 1.4.1.

EJEMPLO DE REFERENCIA 1.4.1. (*S*)-2-((*S*)-8-Fluoro-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-106) y (*S*)-2-((*R*)-8-fluoro-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-107).

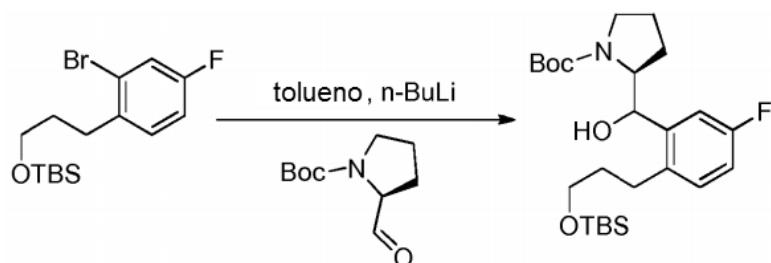


(a). (3-(2-Bromo-4-fluorofenil)propoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano



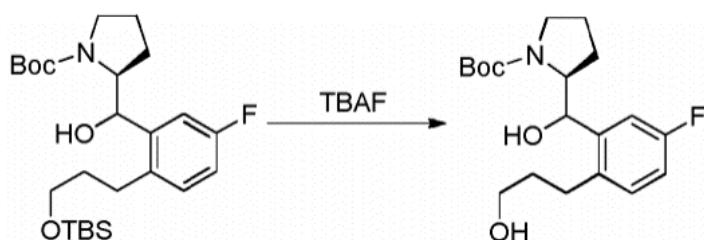
A una solución de 3-(2-bromo-4-fluorofenil)propanol (14,2 g, 60,9 mmol) en DCM (150 ml) se añadieron imidazol (8,29 g, 121,8 mmol) y TBDMSCl (11,9 g, 79,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se añadió agua (300 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 150 ml) y las fases orgánicas se combinaron, se lavaron, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna (PE) para dar 3-(2-bromo-4-fluorofenilpropoxi)(terc-butil)dimetilsilano (19,6 g) como un aceite incoloro. MS (ESI): m/z 329 (M+H)⁺.

10 (b) (2S)-2-((2-(3-(terc-Butildimetilsiloxi)propil)-5-fluorofenil)(hidroxi)-metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



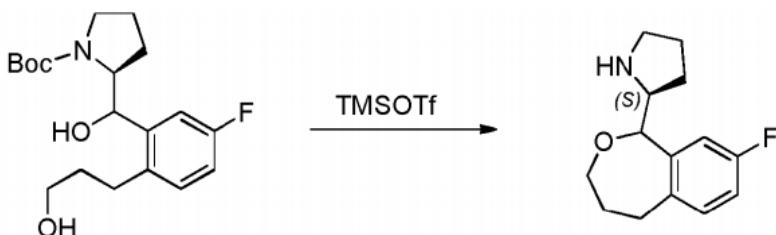
15 A una solución de (3-(2-bromo-4-fluorofenil)propoxi)(terc-butil)dimetilsilano (6,95 g, 20 mmol) en tolueno (60 ml) a - 78 °C se añadió *n*-BuLi (16 ml, 40 mmol). Tras agitar la mezcla a esta temperatura durante 2 h, se añadió (S)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (5,98 g, 30 mmol). La mezcla se agitó a esta temperatura durante un período adicional de 3 h, y se inactivó con cloruro de amonio (ac. sat. 20 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml x 2), y la fase orgánica se lavó con solución salina saturada acuosa saturada (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhídrico, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1) para dar el producto deseado (3,2 g) como un aceite naranja.

20 (c). (2S)-2-((5-Fluoro-2-(3-hidroxipropil)fenil)(hidroxi)-metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



25 A una solución de (2S)-2-((2-(3-(tert-Butildimetilsiloxi)propil)-5-fluorophenyl)(hidroxi)-metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (3,2 g, 6,84 mmol) en THF (30 ml) se añadió TBAF (3,58 g, 13,68 mmol). Tras agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h, el disolvente se evaporó al vacío para dar un aceite. Se añadió EtOAc (150 ml) al recipiente de reacción y la mezcla bifásica resultante se transfirió a un embudo de decantación. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (3 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhídrico, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto crudo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 354 (M+H)⁺.

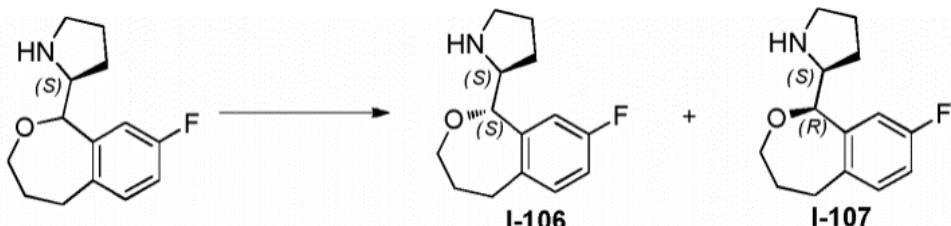
30 (d). (2S)-2-(8-Fluoro-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina



A una solución de *(2S)-2-((5-fluoro-2-(3-hidroxipropil)fenil)(hidroxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo* (2 g, 5,66 mmol) en DCM (10 ml) se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (3,77 g, 16,98 mmol). Tras agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 3 h, el disolvente se evaporó al vacío para dar el producto crudo. Se añadió agua (50 ml) al producto crudo. La mezcla se lavó con PE (50 ml x 3). Se añadió NaOH (ac. 40 %) a la mezcla hasta pH básico (pH > 9). A continuación la mezcla se extrajo con DCM (100 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhídrico, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto crudo como una mezcla de diastereómeros. MS (ESI) m/z 236 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

5

(e), *(S)-2-((S)-8-Fluoro-1,3,4,S-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina* (I-106) y *(S)-2-((R)-8-fluoro-1,3,4,S-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina* (I-107)



15

La *(S)-2-(8-fluoro-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina* de la etapa previa (800 mg) se purificó por HPLC prep. para dar *(S)-2-((S)-8-fluoro-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina* (I-106, 200 mg) y *(S)-2-((R)-8-fluoro-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina* (I-107, 250 mg).

20

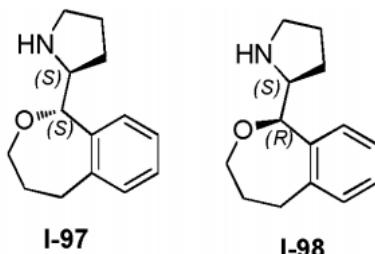
(S)-2-((S)-8-Fluoro-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-106): MS (ESI) m/z 236 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD) δ 7,26~7,23 (m, 1 H), 7,02~6,95 (m, 2 H), 5,06 (m, 1 H), 4,28~4,20 (m, 2 H), 3,93~3,86 (m, 1 H), 3,44~3,31 (m, 2 H), 3,17~3,10 (m, 1 H), 2,97~2,91 (m, 1 H), 2,24~2,05 (m, 4 H), 1,98~1,92 (m, 2 H).

25

(S)-2-((R)-8-Fluoro-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-107): MS (ESI) m/z 236 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD) δ 7,28~7,25 (m, 1 H), 7,05~6,78 (m, 2 H), 4,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 4,28~4,15 (m, 2 H), 4,06~3,99 (m, 1 H), 3,45~3,39 (m, 2 H), 3,1~3,04 (m, 1 H), 2,31~2,11 (m, 3 H), 1,86~1,81 (m, 3 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 1.4.2. *(S)-2-((S)-1,3,4,5-Tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina* (I-97) y *(S)-2-((R)-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina* (I-98).

30



Se prepararon *(S)-2-((S)-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina* (I-97) y *(S)-2-((R)-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina* (I-98) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.4.1, pero usando 3-(2-bromofenil)propan-1-ol en lugar de 3-(2-bromo-4-fluorofenil)propan-1-ol.

35

(S)-2-((S)-1,3,4,5-Tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-97): MS (ESI): m/z 218 [$\text{M}+\text{H}$]⁺, RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD): δ 7,35 - 7,11 (m, 4H), 4,83 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,31 - 4,13 (m, 2H), 4,02-3,95 (m, 1H), 3,47 - 3,34 (m, 2H), 3,17-3,06 (m, 2H), 2,37 - 2,21 (m, 1H), 2,19 - 2,06 (m, 2H), 1,96 - 1,74 (m, 3H).

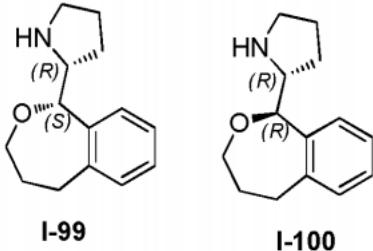
40

(S)-2-((R)-1,3,4,5-Tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-98): MS (ESI): m/z 218 [$\text{M}+\text{H}$]⁺, RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD): δ 7,36 - 7,12 (m, 4H), 5,08 (d, $J = 3,4$ Hz, 1H), 4,37 - 4,18 (m, 2H), 4,02 - 3,81 (m, 1H), 3,54 - 3,38

(m, 2H), 3,22-3,16 (m, 1H), 3,10 - 2,92 (m, 1H), 2,32 - 1,87 (m, 6H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 1.4.3. (*R*)-2-((*S*)-1,3,4,5-Tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-99) y (*R*)-2-((*R*)-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-100).

5



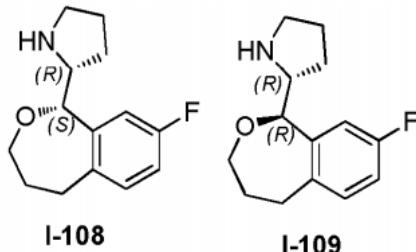
Se prepararon (*R*)-2-((*S*)-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-99) y (*R*)-2-((*R*)-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-100) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.4.1, pero usando 3-(2-bromofenil)propan-1-ol en lugar de 3-(2-bromo-4-fluorofenil)propan-1-ol y (*R*)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (*S*)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

(*R*)-2-((*S*)-1,3,4,5-Tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-99): MS (ESI): m/z 218 [M+H]⁺, RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD): δ 7,30 - 7,16 (m, 4H), 5,07 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 4,25 (tt, J = 8,5, 3,2 Hz, 2H), 3,90 (ddd, J = 12,2, 10,5, 4,4 Hz, 1H), 3,47 - 3,33 (m, 2H), 3,15 (ddd, J = 14,4, 8,7, 3,4 Hz, 1H), 2,97 (ddd, J = 14,5, 8,5, 3,2 Hz, 1H), 2,28 - 2,04 (m, 4H), 2,02-1,82 (m, 2H).

(*R*)-2-((*R*)-1,3,4,5-Tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-100): MS (ESI): m/z 218 [M+H]⁺, RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD): δ 7,37 - 7,12 (m, 4H), 4,85 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,34 - 4,12 (m, 2H), 3,99 (ddd, J = 12,2, 10,7, 4,2 Hz, 1H), 3,40 (ddd, J = 24,0, 12,0, 7,5 Hz, 2H), 3,21-2,95 (m, 2H), 2,27 (dtd, J = 12,6, 7,8,4,8 Hz, 1H), 2,20 - 2,05 (m, 2H), 1,96 -1,72 (m, 3H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 1.4.4. (*R*)-2-((*S*)-8-Fluoro-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-108) y (*R*)-2-((*R*)-8-fluoro-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-109).

25

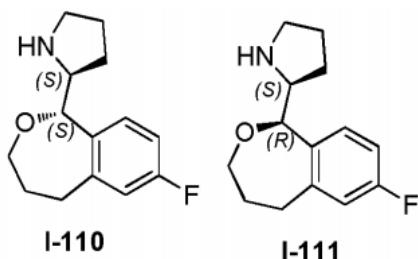


Se prepararon (*R*)-2-((*S*)-8-fluoro-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-108) y (*R*)-2-((*R*)-8-fluoro-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-109) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.4.1, pero usando (*R*)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (*S*)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

(*R*)-2-((*S*)-8-Fluoro-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-108): MS (ESI): m/z 236 [M+H]⁺, RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD): δ 7,08~7,04 (m, 1 H), 6,92~6,89 (m, 1 H), 6,80~6,75 (m, 1 H), 4,36 (m, 1 H), 4,09 (m, 1 H), 3,81 (m, 1 H), 3,51 (m, 1 H), 2,94 (m, 2 H), 2,80 (m, 2 H), 1,88 (m, 1 H), 1,73 (m, 2 H), 1,64 (m, 2 H), 1,40 (m, 1 H).

(*R*)-2-((*R*)-8-Fluoro-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-109): MS (ESI): m/z 236 [M+H]⁺, RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD): δ 7,27~7,23 (m, 1 H), 7,01~6,98 (m, 2 H), 5,06 (d, J = 3,6 Hz, 1 H), 4,24 (m, 2 H), 3,92 (m, 1 H), 3,40 (m, 2 H), 3,14 (m, 1 H), 2,97 (m, 1 H), 2,11 (m, 4 H), 1,93 (m, 2 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 1.4.5. (*S*)-2-((*S*)-7-Fluoro-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-110) y (*S*)-2-((*R*)-7-fluoro-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-111).

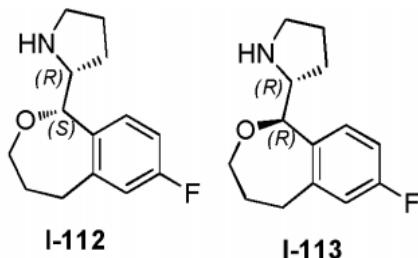


Se prepararon (*S*)-2-((*S*)-7-fluoro-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-110) y (*S*)-2-((*R*)-7-fluoro-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-111) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.4.1, pero usando 3-(2-bromo-5-fluorofenil)propan-1-ol en lugar de 3-(2-bromo-4-fluorofenil)propan-1-ol.

(*S*)-2-((*S*)-7-Fluoro-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-110): MS (ESI): m/z 236 [M+H]⁺, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,24 (dd, J¹ = 5,2 Hz, J² = 8,0 Hz, 1H), 6,91-6,83 (m, 2H), 5,53 (s a, 1H), 4,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 3,94-3,87 (td, J¹ = 3,2 Hz, J² = 12,0 Hz, 1H), 3,85-3,79 (c, J = 8,0 Hz, 1H), 3,27-3,21 (m, 1H), 3,12-3,01 (m, 2H), 2,97-2,91 (m, 1H), 2,06-1,72 (m, 5H), 1,66-1,54 (m, 1H).

(*S*)-2-((*R*)-7-Fluoro-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-111): MS (ESI): m/z 236 [M+H]⁺, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,25-7,22 (dd, J¹ = 6,0 Hz, J² = 8,0 Hz, 1H), 6,90-6,84 (m, 2H), 4,52 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,24-4,19 (m, 1H), 3,85-3,79 (td, J¹ = 3,6 Hz, J² = 11,2 Hz, 1H), 3,61-3,55 (m, 1H), 3,10-2,86 (m, 4H), 2,21 (s a, 1H), 2,06-1,75 (m, 6H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 1.4.6. (*R*)-2-((*S*)-7-Fluoro-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-112) y (*R*)-2-((*R*)-7-fluoro-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-113).

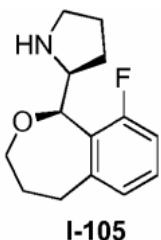


Se prepararon (*R*)-2-((*S*)-7-fluoro-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-112) y (*R*)-2-((*R*)-7-fluoro-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-113) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.4.1, pero usando 3-(2-bromo-5-fluorofenil)propan-1-ol en lugar de 3-(2-bromo-4-fluorofenil)propan-1-ol y (*R*)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (*S*)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

(*R*)-2-((*S*)-7-Fluoro-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-112): MS (ESI): m/z 236 [M+H]⁺, RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD): δ 7,24-7,21 (dd, J¹ = 5,6 Hz, J² = 8,4 Hz, 1H), 7,04-6,95 (m, 2H), 5,03 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,29-4,20 (m, 2H), 3,93-3,86 (m, 1H), 3,44-3,33 (m, 2H), 3,16-3,10 (m, 1H), 3,01-2,95 (m, 1H), 2,27-2,06 (m, 4H), 1,97-1,85 (m, 2H).

(*R*)-2-((*R*)-7-Fluoro-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-113): MS (ESI): m/z 236 [M+H]⁺, RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,24 (dd, J¹ = 5,6 Hz, J² = 8,0 Hz, 1H), 6,91-6,83 (m, 2H), 5,57 (s a, 1H), 4,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 3,94-3,79 (m, 2H), 3,27-3,21 (m, 1H), 3,12-3,01 (m, 2H), 2,97-2,91 (m, 1H), 2,06-1,72 (m, 5H), 1,66-1,54 (m, 1H).

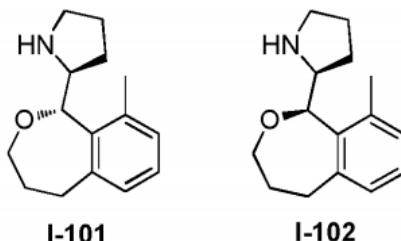
EJEMPLO DE REFERENCIA 1.4.7. (*S*)-2-((*R*)-9-Fluoro-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-105).



Se preparó (*S*)-2-((*R*)-9-fluoro-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-105) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.4.1, pero usando 3-(2-bromo-3-fluorofenil)propan-1-ol en lugar de 3-(2-bromo-4-fluorofenil)propan-1-ol. ESI: m/z = 236 (M+H)⁺. RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD): δ 7,33~7,28 (m, 1H), 7,06~7,01 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 4,20~4,15 (m, 1H), 4,09~4,06 (m, 1H), 3,68~3,60 (m, 1H), 3,46~3,35 (m, 3H), 2,69~2,66 (m, 1H), 2,26~2,15 (m, 3H), 2,01~1,96 (m, 1H), 1,89~1,84 (m, 2H).

5

EJEMPLO DE REFERENCIA 1.4.8. ((*S*)-2-((*S*)-9-Metil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-101) y (*S*)-2-((*R*)-9-metil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-102).



10

Se prepararon (*S*)-2-((*S*)-9-metil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-101) y (*S*)-2-((*R*)-9-metil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-102) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.4.1, pero usando 3-(2-bromo-3-metilfenil)propan-1-ol en lugar de 3-(2-bromo-4-fluorofenil)propan-1-ol.

15

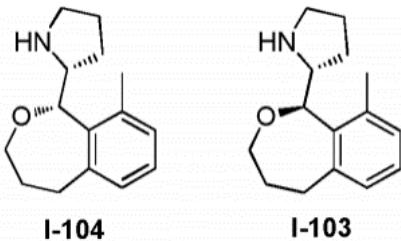
(*S*)-2-((*S*)-9-Metil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-101): (ESI) m/z: 232 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,11-7,07 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04-7,02 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,97-6,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,06-5,04 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,61-3,46 (m, 3H), 3,17-3,11 (m, 1H), 2,90-2,83 (m, 1H), 2,56-2,51 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,10-2,05 (m, 1H), 2,04 (s a, 1H), 1,84-1,57 (m, 5H).

20

(*S*)-2-((*R*)-9-Metil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-102): (ESI) m/z: 232 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 7,18-7,15 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12-7,10 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,04-7,02 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,39-5,38 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,14-4,08 (m, 1H), 3,99-3,94 (m, 1H), 3,61-3,35 (m, 4H), 2,58-2,53 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,35-2,10 (m, 3H), 2,04-1,92 (m, 1H), 1,83-1,72 (m, 2H).

25

EJEMPLO DE REFERENCIA 1.4.9. (*R*)-2-((*S*)-9-Metil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-104) y (*R*)-2-((*R*)-9-metil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-103).



30

Se prepararon (*R*)-2-((*S*)-9-metil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-104) y (*R*)-2-((*R*)-9-metil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-103) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.4.1, pero usando 3-(2-bromo-3-metilfenil)propan-1-ol en lugar de 3-(2-bromo-4-fluorofenil)propan-1-ol y (*R*)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (*S*)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

35

(*R*)-2-((*S*)-9-Metil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-104): (ESI) m/z: 232 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 7,18-7,15 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,12-7,10 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,04-7,02 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,39-5,38 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,14-4,08 (m, 1H), 3,99-3,94 (m, 1H), 3,61-3,35 (m, 4H), 2,58-2,53 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,35-2,10 (m, 3H), 2,04-1,92 (m, 1H), 1,83-1,72 (m, 2H).

40

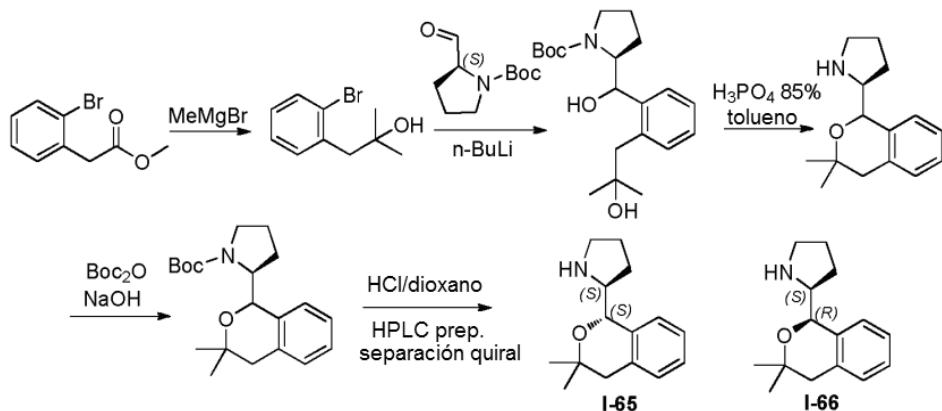
(*R*)-2-((*R*)-9-Metil-1,3,4,5-tetrahidrobenzo[c]oxepin-1-il)pirrolidina (I-103): (ESI) m/z: 232 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,11-7,07 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04-7,02 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,97-6,95 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,06-5,04 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,61-3,46 (m, 3H), 3,17-3,11 (m, 1H), 2,90-2,83 (m, 1H), 2,56-2,51 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,17 (s a, 1H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,84-1,57 (m, 5H).

45

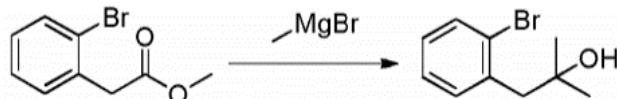
EJEMPLO 1.5. Procedimiento E. Ciertos compuestos proporcionados se elaboraron siguiendo un procedimiento ejemplificado por el Ejemplo 1.5.1.

EJEMPLO 1.5.1. (*S*)-2-((*S*)-3,3-Dimetilisocroman-1-il)pirrolidina (I-65) y (*S*)-2-((*R*)-3,3-dimetilisocroman-1-il)pirrolidina

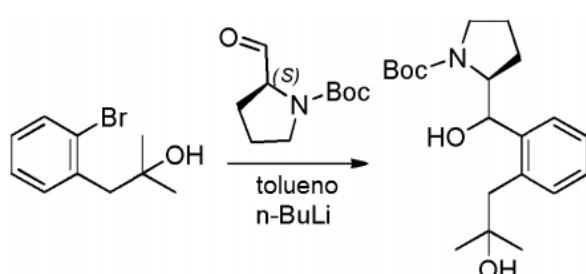
(I-66).



5 (a). 1-(2-Bromofenil)-2-metilpropan-2-ol

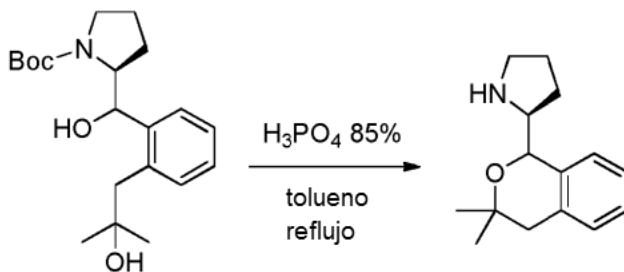


10 A una solución de 2-(2-bromofenil)acetato de metilo (5 g, 21,83 mmol) en THF (100 ml) a -78 °C se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (21,83 ml, 3 M en Et₂O). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 16 h, y a continuación se calentó gradualmente a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se enfrió a 0 °C, y se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (2 ml). Tras 10 minutos, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 120 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (PE:EtOAc = 20:1) para producir 1-(2-bromofenil)-2-metilpropan-2-ol (4,5 g) como un aceite incoloro.

15 (b). (2S)-2-(Hidroxi(2-(2-hidroxi-2-metilpropil)fenil)metyl)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

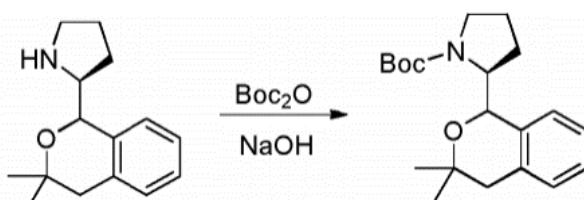
20 A una solución de 1-(2-bromofenil)-2-metilpropan-2-ol (4,5 g, 15,71 mmol) en tolueno (80 ml) se añadió butillitio (2,21 g, 34,56 mmol) a -78 °C. Tras agitar a -78 °C durante 1 h, se añadió (S)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,07 g, 20,42 mmol) en tolueno (20 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante un período adicional de 3 h. La mezcla se vertió agua con hielo y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. A continuación, el residuo se purificó por cromatografía en columna para dar el producto crudo (0,99 g). ESI: m/z = 350 (M+H⁺).

25 (c). (2S)-2-(3,3-Dimetilisocroman-1-il)pirrolidina



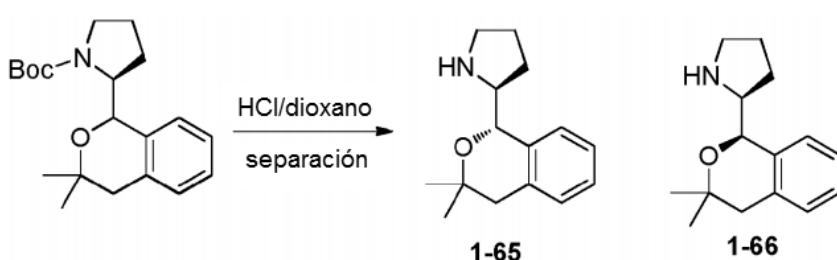
A una solución de *(2S)-2-(hidroxi(2-(2-hidroxi-2-metilpropil)fenil)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo* (4 g, 5,95 mmol) en tolueno (100 ml) se añadió ácido fosfórico al 85 % (10 ml). La mezcla de reacción se calentó a 110 °C durante 16 h. El tolueno se retiró por destilación y se añadió agua (100 ml) al residuo resultante, y se lavó con acetato de etilo (2 x 80 ml). La fase acuosa se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI: m/z = 232 (M+H⁺).

5 (d). *(2S)-2-(3,3-Dimetilisocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo*



A una solución de *(2S)-2-(3,3-dimetilisocroman-1-il)pirrolidina* en agua de la etapa previa se añadieron NaOH (0,31 g, 7,86 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,72 g, 7,86 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (2 x 60 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el regresivo, que se purificó por HPLC prep. para dar *(2S)-2-(3,3-dimetilisocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo*, 780 mg, como un aceite amarillo. ESI: m/z = 332 (M+H⁺).

10 20 (e). *(S)-2-((S)-3,3-Dimetilisocroman-1-il)pirrolidina (I-65) y (S)-2-((R)-3,3-dimetilisocroman-1-il)pirrolidina (I-66)*

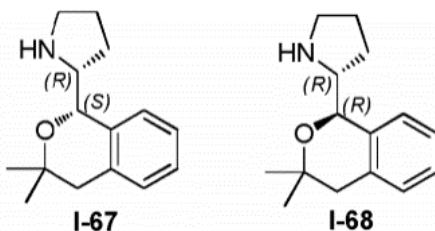


A una solución de *(2S)-2-(3,3-dimetilisocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo* (780 mg, 2,35 mmol) en acetato de etilo (20 ml) se añadió HCl/dioxano (1,44 g, 40 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Tras finalizar, la mezcla se concentró y el residuo se separó por HPLC prep. para dar dos diastereómeros, cada uno de los cuales se purificó de nuevo por HPLC quiral: AS-H (250*4,6 mm 5 μm) y fase móvil: MeOH (DEA al 0,1 %) para dar *(S)-2-((S)-3,3-dimetilisocroman-1-il)pirrolidina (I-65)* (120 mg) y *(S)-2-((R)-3,3-dimetilisocroman-1-il)pirrolidina (I-66)* (80 mg).

25 30 (*S*)-2-((*S*)-3,3-Dimetilisocroman-1-il)pirrolidina (I-65): ESI: m/z = 232 (M+H⁺). RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD): δ 7,28-7,37 (m, 3H), 7,19-7,21 (m, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,23-4,28 (m, 1H), 3,30-3,33 (m, 2H), 3,06-3,10 (J = 15,6 Hz, d, 1H), 2,64-2,68 (J = 16 Hz, d, 1H), 2,26-2,32 (m, 2H), 2,02-2,18 (m, 2H), 1,43 (s, 3H), 1,20 (s, 3H).

35 (*S*)-2-((*R*)-3,3-Dimetilisocroman-1-il)pirrolidina (I-66): ESI: m/z = 232 (M+H⁺). RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 7,17-7,28 (m, 4H), 5,23 (s, 1H), 4,31-4,35 (m, 1H), 3,32-3,37 (m, 2H), 2,89-2,94 (J = 16,4 Hz, d, 1H), 2,65-2,69 (J = 16 Hz, d, 1H), 2,03-2,08 (m, 1H), 1,93-1,98 (m, 1H), 1,70-1,76 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,21 (s, 3H).

EJEMPLO 1.5.2. ((*R*)-2-((*S*)-3,3-Dimetilisocroman-1-il)pirrolidina (I-67) y (*R*)-2-((*R*)-3,3-dimetilisocroman-1-il)pirrolidina (I-68).



Se prepararon (*R*)-2-((*S*)-3,3-dimetilisocroman-1-il)pirrolidina (I-67) y (*R*)-2-((*R*)-3,3-dimetil-isocroman-1-il)pirrolidina (I-68) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.5.1, pero usando (*R*)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (*S*)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

5

(*R*)-2-((*S*)-3,3-Dimetilisocroman-1-il)pirrolidina (I-67): ESI: m/z = 232 (M+H⁺). RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD): δ 7,14-7,25 (m, 4H), 5,15 (s, 1H), 4,01-4,06 (m, 1H), 3,24-3,32 (m, 1H), 3,10-3,16 (m, 1H), 2,87-2,91 (J = 15,6 Hz, d, 1H), 2,62-2,66 (J = 15,6 Hz, d, 1H), 1,83-1,95 (m, 2H), 1,56-1,67 (m, 2H), 1,41 (s, 3H), 1,19 (s, 3H).

10

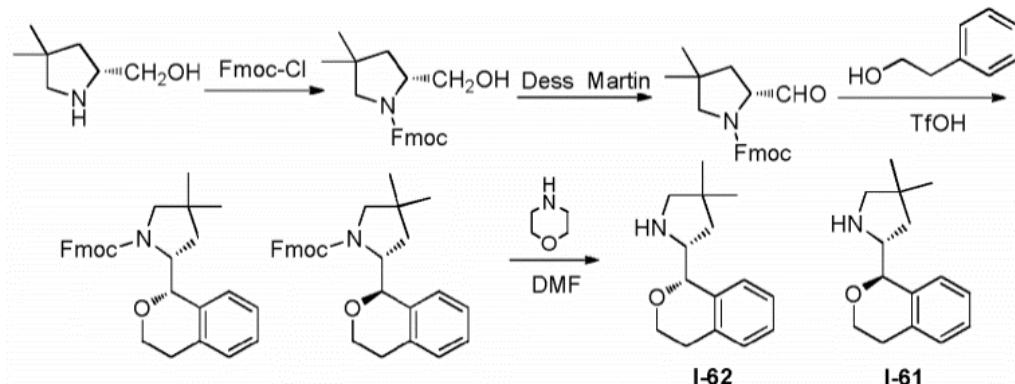
(*R*)-2-((*R*)-3,3-dimetil-isocroman-1-il)pirrolidina (I-68): ESI: m/z = 232 (M+H⁺). RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 7,28-7,36 (m, 3H), 7,19-7,21 (m, 1H), 5,03 (s, 1H), 4,23-4,27 (m, 1H), 3,23-3,32 (m, 2H), 3,05-3,09 (J = 16 Hz, d, 1H), 2,64-2,68 (J = 16 Hz, d, 1H), 2,26-2,32 (m, 2H), 2,04-2,17 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,20 (s, 3H).

15

EJEMPLO 1.6. Procedimiento General F. Ciertos compuestos proporcionados se elaboraron siguiendo un procedimiento ejemplificado por el Ejemplo 1.6.1.

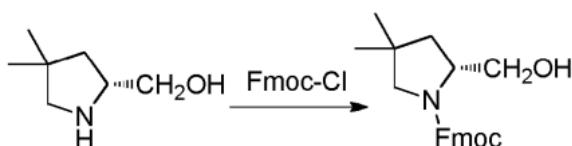
20

EJEMPLO 1.6.1. (*R*)-2-((*S*)-Isocroman-1-il)-4,4-dimetilpirrolidina (I-62) y (*R*)-2-((*R*)-Isocroman-1-il)-4,4-dimetilpirrolidina (I-61).



(a). (*R*)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetil-pirrolidina-1-carboxilato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo

25



A una solución de (*R*)-(4,4-dimetilpirrolidin-2-il)metanol (3,2 g, 24,77 mmol) en THF (100 ml) y agua (30 ml) se añadió Na₂CO₃ (7,87 g, 74,30 mmol) como un sólido. La suspensión se enfrió a 0 °C y se añadió Fmoc-Cl (9,61 g, 37,15 mmol) gota a gota. Tras la adición, el baño de refrigeración se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua (200 ml). El sólido resultante se retiró por filtración a través de una capa de Celite. El filtrado se separó y se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada diluida (50 ml x 2), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar un producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna (EtOAc/PE = 1:10) para dar el producto (7,1 g) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI⁺): m/z = 352,3 (M+H).

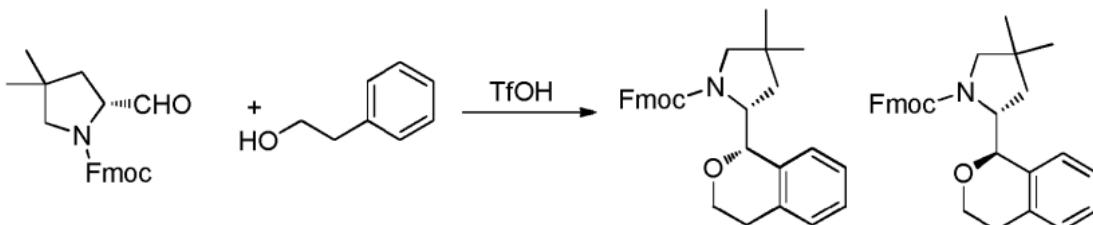
35

(b). (*R*)-2-formil-4,4-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo



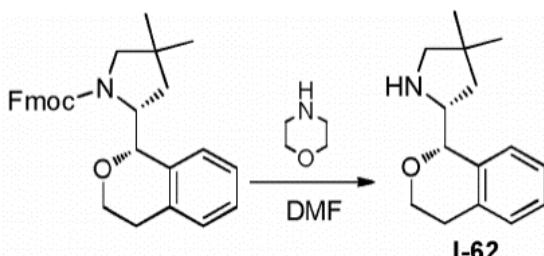
A una solución de (*R*)-2-(hidroximetil)-4,4-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo (7,1 g, 20,20 mmol) en DCM (80 ml) se añadió reactivo de Dess-Martin (25,71 g, 60,61 mmol) lentamente a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y a continuación la reacción se interrumpió con NaHCO₃ (sat. ac. 100 ml). A continuación la mezcla resultante se extrajo con DCM (200 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (50 ml x 2), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/PE = 1:10) para dar el producto (3,25 g) como un aceite incoloro. LC/MS (ESI⁺): m/z = 351,2 (M+H).

(c). (*R*)-2-((*S*)-Isocroman-1-il)-4,4-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo y (*R*)-2-((*R*)-isocroman-1-il)-4,4-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo



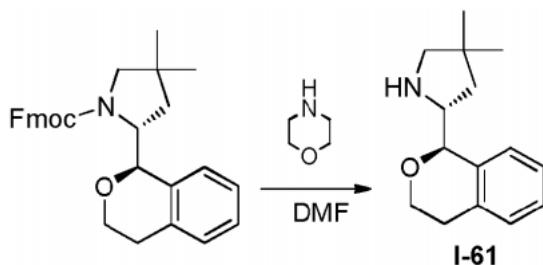
A una solución de (*R*)-2-formil-4,4-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo (3,25 g, 9,30 mmol) en DCM (16 ml) se añadió 2-feniletanol (1,136 g, 9,30 mmol) y TfOH (2 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió Na₂CO₃ sólido para ajustar el pH a 7-8, y se añadió EtOAc (300 ml). La mezcla se lavó con agua (100 ml x 2), NaCl sat. (100 ml x 2), se secó y se concentró para dar el producto crudo, que se purificó por HPLC prep. para dar (*R*)-2-((*S*)-isocroman-1-il)-4,4-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo (1,02 g) y (*R*)-2-((*R*)-isocroman-1-il)-4,4-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo (1-11) (805 mg). LC-MS: 454,1 (M+H).

(d). (*R*)-2-((*S*)-Isocroman-1-il)-4,4-dimetilpirrolidina



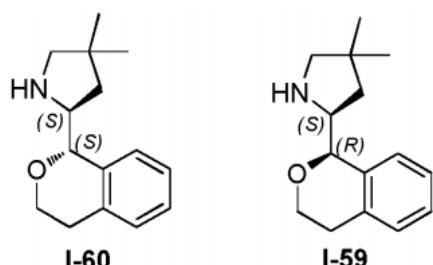
A una solución de (*R*)-2-((*S*)-isocroman-1-il)-4,4-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo (1,02 g) en DMF (8 ml) se añadió morfolina (8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El sólido resultante se retiró por filtración. Al filtrado se le añadió EtOAc (200 ml) y a continuación la mezcla se lavó con agua (30 ml x 3), NaCl sat. (30 ml x 3), se secó y se concentró para dar un residuo, que se purificó por HPLC prep. para dar el producto (300 mg). LC-MS: 232,2 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 7,28-7,10 (m, 4H), 4,96 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 3,80-3,72 (m, 2H), 3,10-3,02 (m, 1H), 2,80 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,70-2,61 (m, 2H), 1,40-1,26 (m, 1H), 1,24-1,19 (m, 1H), 1,03 (s, 3H), 1,01 (s, 3H).

(e). (*R*)-2-((*R*)-Isocroman-1-il)-4,4-dimetilpirrolidina



A una solución de (*R*)-2-((*R*)-isocroman-1-il)-4,4-dimetilpirrolidina-1-carboxilato de (9*H*-fluoren-9-il)metilo (805 mg) en DMF (8 ml) se añadió morfolina (8 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El sólido resultante se retiró por filtración y al filtrado se le añadió EtOAc (200 ml). La mezcla se lavó con agua (30 ml x 3), NaCl sat. (30 ml x 3), se secó y se concentró para dar un residuo, que se purificó por HPLC prep. para dar el producto (242 mg). LC-MS:232,2 (M+H). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): 7,28-7,10 (m, 4H), 4,71 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,25-4,20 (m, 1H), 3,80-3,72 (m, 2H), 3,07-2,98 (m, 1H), 2,80 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 2,70-2,61 (m, 2H), 1,79-1,74 (m, 1H), 1,68-1,63 (m, 1H), 1,10 (s, 3H), 1,08 (s, 3H).

EJEMPLO 1.6.2. (*S*)-2-((*S*)-Isocroman-1-il)-4,4-dimetilpirrolidina (I-60) y (*S*)-2-((*R*)-isocroman-1-il)-4,4-dimetilpirrolidina (I-59).



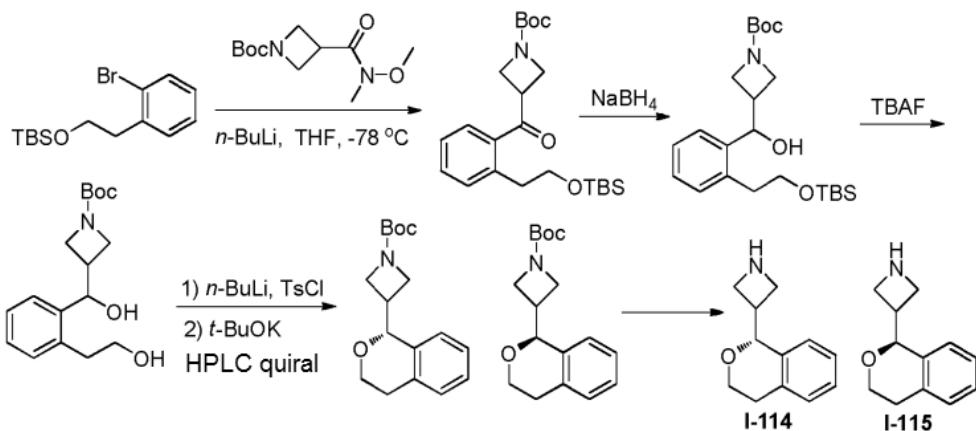
Se prepararon (*S*)-2-((*S*)-isocroman-1-il)-4,4-dimetilpirrolidina (I-60) y (*S*)-2-((*R*)-isocroman-1-il)-4,4-dimetilpirrolidina (I-59) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.6.1, pero usando (*S*)-(4,4-dimetilpirrolidin-2-il)metanol en lugar de (*R*)-(4,4-dimetilpirrolidin-2-il)metanol.

(*S*)-2-((*S*)-Isocroman-1-il)-4,4-dimetilpirrolidina (I-60): LC-MS: 232,2 (M+H). RMN ¹H (sal de HCl, DMSO-d₆, 400 MHz): 9,62 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,33-7,18 (m, 4H), 4,90 (s, 1H), 4,32-4,28 (m, 1H), 4,27-4,18 (m, 1H), 3,78-3,73 (m, 1H), 3,17-3,04 (m, 1H), 2,83-2,66 (m, 2H), 2,58-2,53 (m, 1H), 2,12-1,93 (m, 1H), 1,89-1,78 (m, 1H), 1,17 (s, 3H), 1,12 (s, 3H).

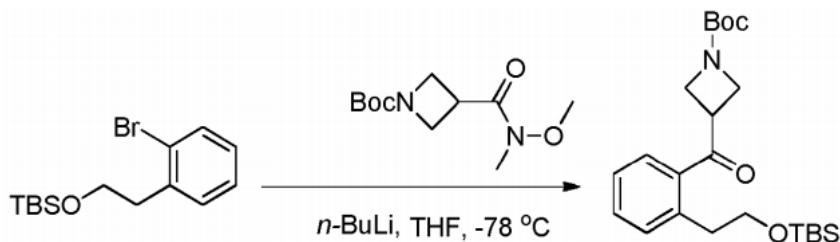
(*S*)-2-((*R*)-Isocroman-1-il)-4,4-dimetilpirrolidina (I-59): LC-MS:232,2 (M+H). RMN ¹H (sal de HCl, DMSO-d₆, 400 MHz): 9,62 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,33-7,18 (m, 4H), 4,90 (s, 1H), 4,32-4,28 (m, 1H), 4,27-4,18 (m, 1H), 3,78-3,73 (m, 1H), 3,17-3,04 (m, 1H), 2,83-2,66 (m, 2H), 2,58-2,53 (m, 1H), 2,12-1,93 (m, 1H), 1,89-1,78 (m, 1H), 1,17 (s, 3H), 1,12 (s, 3H).

EJEMPLO 1.7. Procedimiento G. Ciertos compuestos proporcionados se elaboraron siguiendo un procedimiento ejemplificado por el Ejemplo 1.7.1.

EJEMPLO DE REFERENCIA 1.7.1. (*R*)-3-(Isocroman-1-il)azetidina (I-114) y (*S*)-3-(isocroman-1-il)azetidina (I-115).



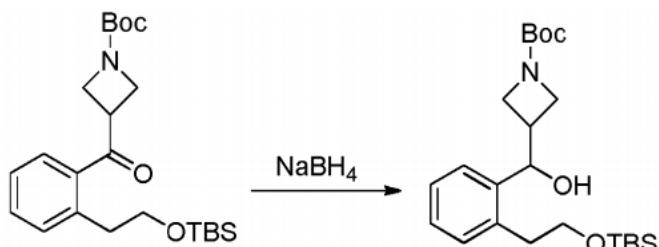
(a). 3-(2-(terc-Butildimetilsiloxi)etil)benzoil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



5

A una solución agitada de (2-bromofenetoxi)(terc-butilo)dimetsilano (15,77 g, 50 mmol) en THF seco (200 ml) se añadió gota a gota *n*-butillitio (25 ml, 60 mmol, solución 2,4 M en hexano) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió una solución de 3-(metoxi(metil)carbamoyl)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (12,2 g, 50 mmol) en THF seco (50 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 h y a continuación se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml). La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica combinada se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo: 5/1) para proporcionar butildimetsiloxi(oxi)etil)benzoil)azetidina-1-carboxilato (13,3 g) como un aceite incoloro.

(b). 3-((2-(2-((terc-Butildimetilsilil)oxi)etil)fenil)(hidroxi)metil)-azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

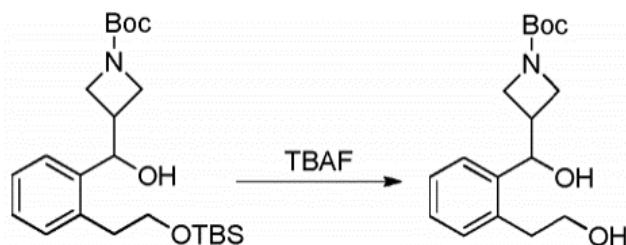


20

A una solución de 3-(2-(2-((terc-butildimethylsilyloxy)ethyl)benzoil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (13,22 g, 31,5 mmol) en metanol (157 ml) se añadió borohidruro sódico (1,79 g, 47,25 mmol) lentamente a 0 °C. A continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se retiró y al residuo se le añadieron agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml). La mezcla bifásica resultante se transfirió a un embudo de decantación. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con solución salina saturada (50 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró para dar un residuo, que se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:5) para dar el producto (13 g) como un aceite incoloro.

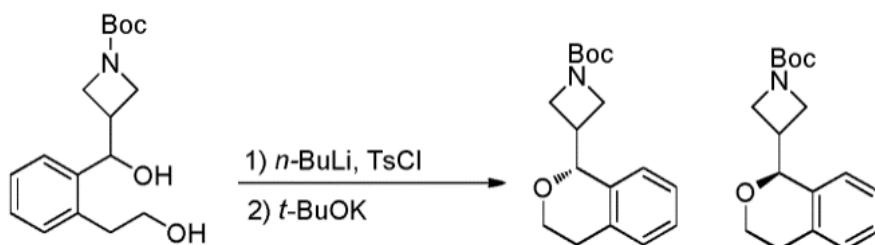
(c). 3-(Hidroxi(2-(2-hidroxietil)fenil)metil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo

30



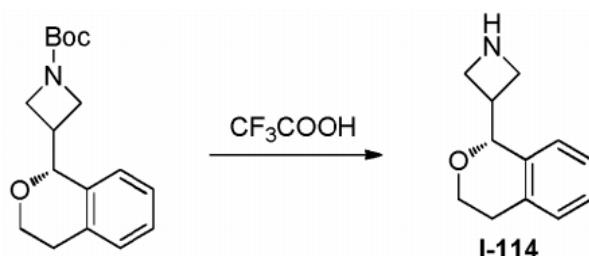
A una solución de 3-((2-(2-((terc-butildimetilsilil)oxi)etil)fenil)(hidroxi)metil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,5 g, 15,42 mmol) en tetrahidrofurano (75 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (4,03 g, 15,42 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y se retiró el disolvente. El residuo se diluyó con EtOAc (500 ml), se lavó con solución salina saturada (4 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo/éter de petróleo = 1:5) para dar el producto como un aceite incoloro (4,7 g).

5 10 (d). (R)-3-(Isocroman-1-il)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo y (S)-3-(isocroman-1-il)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



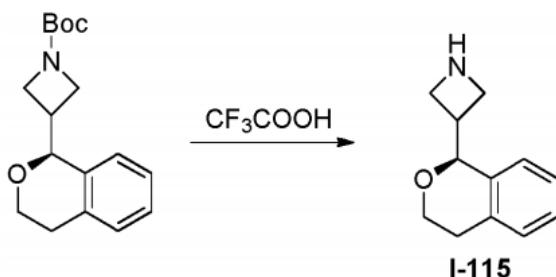
15 20 25 A una solución de 3-(hidroxi(2-(2-hidroxietil)fenil)metil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,5 g, 14,64 mmol) en tolueno (100 ml) se añadió *n*-butillitio (6,89 ml, 16,54 mmol) a 0 °C. Después de 30 min, se añadió cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (3,15 g, 16,54 mmol) a la mezcla. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h adicional y se añadió *n*-butillitio (9,15 ml, 21,96 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 16 h y a continuación se vertió en agua con hielo, y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (2 x 100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un residuo, que se purificó por HPLC prep. para dar la mezcla racémica de 3-(isocroman-1-il)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite amarillo (1,5 g). A continuación el racemato se separó por HPLC quiral, columna: OZ-H (250*4,6 mm 5 µm) y fase móvil: MeOH (DEA al 0,1 %) para dar (R)-3-(isocroman-1-il)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo y (S)-3-(isocroman-1-il)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo como un aceite incoloro.

(e). (R)-3-(Isocroman-1-il)azetidina (I-114)



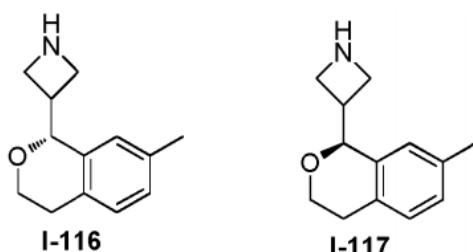
30 35 A una solución de (R)-3-(isocroman-1-il)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,4 g, 1,38 mmol) en DCM (10 ml) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (2 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y el disolvente se retiró. El residuo se disolvió en agua (15 ml), seguido de la adición de NH₄OH acuoso. La mezcla resultante se extrajo con DCM (20 ml x 5). La fase orgánica se combinó, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar (R)-3-(isocroman-1-il)azetidina (I-114) (0,25 g) como un aceite amarillo. MS (ESI): *m/z* 190 [M+H]⁺, RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD) δ 7,26 - 7,17 (m, 3H), 7,13 - 7,06 (m, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,34 - 4,22 (m, 2H), 3,98 - 3,82 (m, 2H), 3,77 (dd, *J* = 10,4, 6,3 Hz, 1H), 3,69 - 3,55 (m, 1H), 3,17 (m, 1H), 2,79 - 2,67 (m, 1H).

(f). (S)-3-(Isocroman-1-il)azetidina (I-115)



A una solución de (*S*)-3-(isocroman-1-il)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (0,45 g, 1,56 mmol) en DCM (10 ml) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (2 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y el disolvente se retiró. El residuo se disolvió en agua (15 ml), seguido de la adición de NH₄OH acuoso. La mezcla resultante se extrajo con DCM (20 ml x 5). La fase orgánica se combinó, se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró para dar (*S*)-3-(isocroman-1-il)azetidina (0,27 g) como un aceite amarillo. MS (ESI): *m/z* 190 [M+H]⁺, RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD) δ 7,15 - 7,04 (m, 3H), 7,00 - 6,92 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,26 (m, 1H), 4,16 (p, *J* = 10,2 Hz, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,65 (dd, *J* = 10,3, 6,4 Hz, 1H), 3,55 - 3,44 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,61 (d, *J* = 16,5 Hz, 1H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 1.7.2. ((*R*)-3-(7-Metilisocroman-1-il)azetidina (I-116) y (*S*)-3-(7-metilisocroman-1-il)azetidina (I-117).



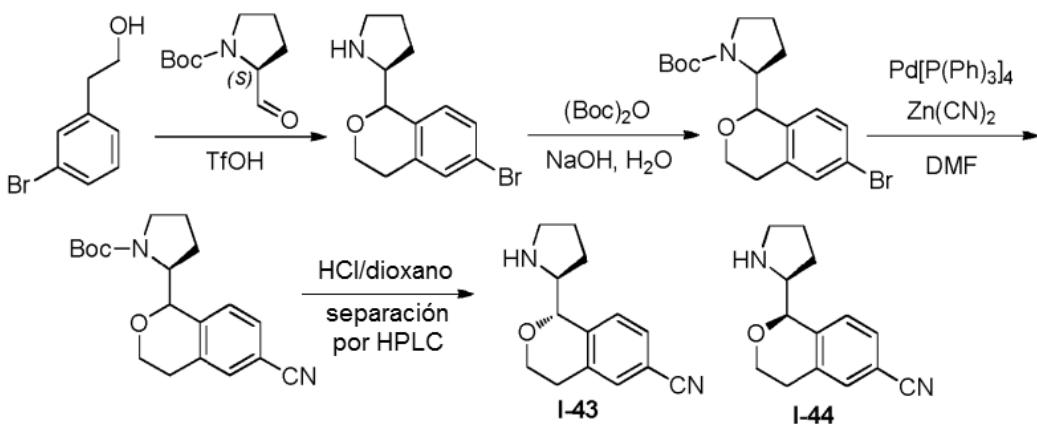
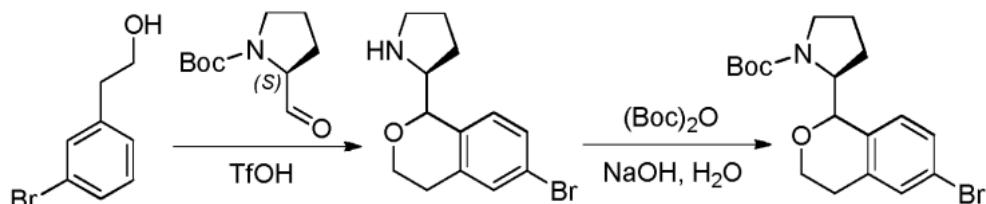
Se prepararon (*R*)-3-(7-metilisocroman-1-il)azetidina (I-116) y (*S*)-3-(7-metilisocroman-1-il)azetidina (I-117) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.7.1, pero usando (2-bromo-4-metilfenetoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano en lugar de (2-bromofenetoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano.

(*R*)-3-(7-Metilisocroman-1-il)azetidina (I-116): MS *m/z* 204 [M+H]⁺, RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD) δ 7,06 (M, 2H), 6,91 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,36 (M, 1H), 4,33 - 4,20 (m, 2H), 3,98 - 3,89 (m, 1H), 3,88 - 3,72 (m, 2H), 3,67 - 3,54 (m, 1H), 3,19 - 3,04 (m, 1H), 2,67 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H).

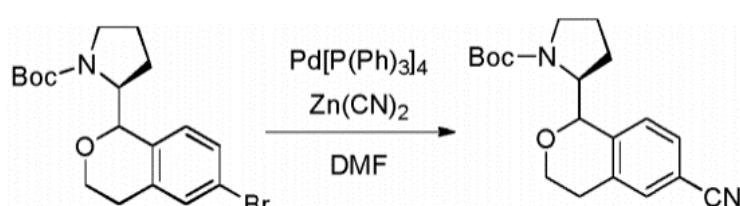
(*S*)-3-(7-Metilisocroman-1-il)azetidina (I-117): MS *m/z* 204 [M+H]⁺, RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD) δ 7,05 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,36 (m 1H), 4,27 (dd, *J* = 15,6, 7,1 Hz, 2H), 3,93 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H), 3,89 - 3,72 (m, 2H), 3,66 - 3,54 (m, 1H), 3,20 - 3,05 (m, 1H), 2,67 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H).

EJEMPLO 1.8. Procedimiento H. Ciertos compuestos proporcionados se elaboraron siguiendo un procedimiento ejemplificado por el Ejemplo 1.8.1.

EJEMPLO 1.8.1. (*S*)-1-((*S*)-Pirrolidin-2-il)isocroman-6-carbonitrilo (I-43) y (*R*)-1-((*S*)-pirrolidin-2-il)isocroman-6-carbonitrilo (I-44).

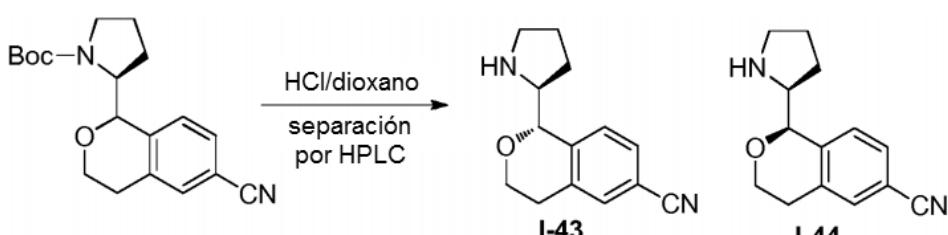
(a). (2S)-2-(6-Bromoisocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

Se preparó (2S)-2-(6-bromoisocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo usando el Procedimiento General A partiendo de 2-(3-bromofenil)etanol y (S)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

10 (b). (2S)-2-(6-Cianoisocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

15 Una mezcla de (2S)-2-(6-bromoisocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3,93 g, 10,31 mmol), dicianocinc (2,42 g, 20,63 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)paladio (1,19 g, 1,03 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 120 °C en un reactor de microondas durante 3 h en atmósfera de nitrógeno. Tras finalizar, la mezcla se filtró y el filtrado se purificó por cromatografía ultrarrápida para proporcionar el producto (2,2 g) como un aceite amarillo claro.

20 (c). (S)-1-((S)-Pyrrolidin-2-yl)isocroman-6-carbonitrile (I-43) y (R)-1-((S)-Pyrrolidin-2-yl)isocroman-6-carbonitrile (I-44)

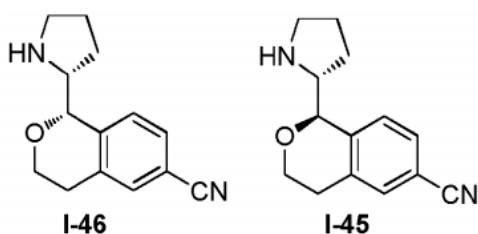


25 Se agitó (2S)-2-(6-cianoisocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,1 g, 6,39 mmol) en HCl/dioxano (3 M) (20 ml) a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 h. A la mezcla se le añadió NH4OH (ac.) hasta pH 8~9 y la mezcla se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por HPLC prep. para dar los dos diastereómeros, cada uno de los cuales se purificó por separado a continuación por separación quiral usando columna: AY-H (250*4,6 mm 5 µm); fase móvil: *n*-hexano (DEA al 0,1 %); EtOH (DEA al 0,1 %) = 80:20, seguido de otra separación quiral usando columna: OJ-H 4,6*250 mm 5 µm, fase móvil: MeOH (DEA al 0,1 %), para proporcionar I-43 e I-44. MS (ESI) *m/z* 229,1 (*M*+H)⁺.

(S)-1-((S)-Pirrolidin-2-il)isocroman-6-carbonitrilo (I-43): MS (ESI) m/z 229,1 ($M+H^+$). RMN 1H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,49~7,40 (m, 3 H), 4,79 (s, 1 H), 4,27~4,22 (m, 1 H), 3,78~3,72 (m, 1 H), 3,60~3,55 (m, 1 H), 3,11~3,06 (m, 2 H), 2,80~2,67 (m, 2 H), 1,95~1,75 (m, 5 H).

5 (R)-1-((S)-Pirrolidin-2-il)isocroman-6-carbonitrilo (I-44): MS (ESI) m/z : 229,1 ($M+H^+$). RMN 1H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD): δ 7,62 (d, J = 7,2 Hz, 2 H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 5,27 (s, 1 H), 4,42~4,33 (m, 2 H), 3,86~3,79 (m, 1 H), 3,38~3,33 (m, 2 H), 3,19~3,11 (m, 1 H), 2,79 (d, J = 16,8 Hz, 1 H), 2,11~1,93 (m, 2 H), 1,79~1,72 (m, 2 H).

10 EJEMPLO 1.8.2. (S)-1-((R)-Pirrolidin-2-il)isocroman-6-carbonitrilo (I-46) y (R)-1-((R)-pirrolidin-2-il)isocroman-6-carbonitrilo (I-45).

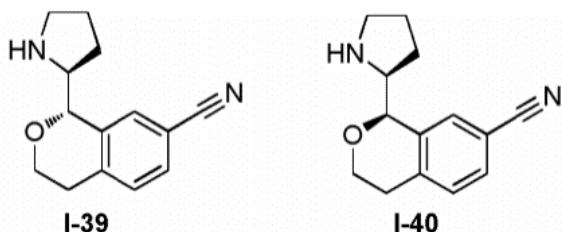


15 Se prepararon (S)-1-((R)-pirrolidin-2-il)isocroman-6-carbonitrilo (I-46) y (R)-1-((R)-pirrolidin-2-il)isocroman-6-carbonitrilo (I-45) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.8.1, pero usando (R)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (S)-2-formilpirrolidina -1-carboxilato de *terc*-butilo.

20 (S)-1-((R)-Pirrolidin-2-il)isocroman-6-carbonitrilo (I-46): ESI: m/z = 229 ($M+H^+$). RMN 1H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD): δ 7,62-7,63 (J = 6,8 Hz, d, 1H), 7,43-7,45 (J = 8,4 Hz, d, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,33-4,43 (m, 2H), 3,79-3,86 (m, 1H), 3,34-3,39 (m, 2H), 3,11-3,19 (m, 1H), 2,64-2,77 (m, 2H), 2,77-2,81 (J = 16 Hz, d, 1H), 1,94-2,10 (m, 2H), 1,65-1,79 (m, 2H).

25 (R)-1-((R)-Pirrolidin-2-il)isocroman-6-carbonitrilo (I-45): ESI: m/z = 229 ($M+H^+$). RMN 1H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD): δ 7,65-7,67 (J = 13,2 Hz, d, 1H), 7,53-7,55 (m, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,28-4,35 (m, 2H), 3,83-3,89 (m, 1H), 3,20-3,30 (m, 3H), 2,77-2,82 (J = 17,2 Hz, d, 1H), 2,07-2,35 (m, 4H).

EJEMPLO 1.8.3. (S)-1-((S)-Pirrolidin-2-il)isocroman-7-carbonitrilo (I-39) y (R)-1-((S)-pirrolidin-2-il)isocroman-7-carbonitrilo (I-40).

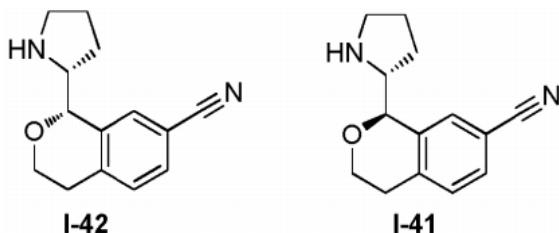


30 Se prepararon (S)-1-((S)-pirrolidin-2-il)isocroman-7-carbonitrilo (I-39) y (R)-1-((S)-pirrolidin-2-il)isocroman-7-carbonitrilo (I-40) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.8.1, pero usando 2-(4-bromofenil)etanol en lugar de 2-(3-bromofenil)etanol.

35 (S)-1-((S)-Pirrolidin-2-il)isocroman-7-carbonitrilo (I-39): MS (ESI): m/z 229 ($M+H^+$). RMN 1H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD) δ 7,78 (s, 1H), 7,66 (dd, J = 7,9, 0,9 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,45 - 4,24 (m, 2H), 3,87 (td, J = 11,4, 3,3 Hz, 1H), 3,32 - 3,19 (m, 3H), 2,82 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 2,41 - 2,23 (m, 2H), 2,22 - 1,97 (m, 2H).

40 (R)-1-((S)-Pirrolidin-2-il)isocroman-7-carbonitrilo (I-40): MS (ESI): m/z 229 ($M+H^+$). RMN 1H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD) δ 7,72 (d, J = 23,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,43 (td, J = 8,3, 2,7 Hz, 1H), 4,35 (dd, J = 11,4, 6,0 Hz, 1H), 3,83 (td, J = 11,7, 2,9 Hz, 1H), 3,38 (ddd, J = 11,9, 10,4, 7,6 Hz, 2H), 3,18 (ddd, J = 17,8, 11,9, 6,2 Hz, 1H), 2,82 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 2,14 - 1,90 (m, 2H), 1,87 - 1,66 (m, 2H).

45 EJEMPLO 1.8.4. (S)-1-((R)-Pirrolidin-2-il)isocroman-7-carbonitrilo (I-42) y (R)-1-((R)-pirrolidin-2-il)isocroman-7-carbonitrilo (I-41).



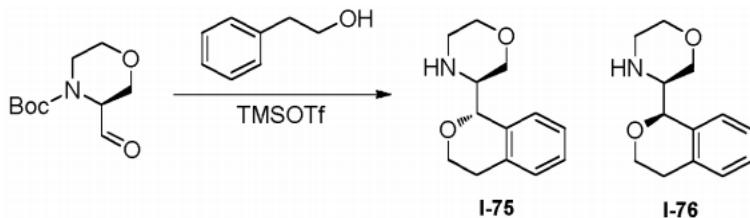
Se prepararon (S)-1-((R)-pirrolidin-2-il)isocroman-7-carbonitrilo (I-42) y (R)-1-((R)-pirrolidin-2-il)isocroman-7-carbonitrilo (I-41) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.8.1, pero usando 2-(4-bromofenil)etanol en lugar de 2-(3-bromofenil) etanol y (R)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (S)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

(S)-1-((R)-Pirrolidin-2-il)isocroman-7-carbonitrilo (I-42): MS (ESI) m/z: 229,1 ($M+H$)⁺¹. RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD): δ 7,70 (s, 1 H), 7,62 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,25 (s, 1 H), 4,46~4,42 (m, 1 H), 4,37~4,11 (m, 1 H), 3,87~3,80 (m, 1 H), 3,42~3,32 (m, 2 H), 3,22~3,14 (m, 1 H), 2,81 (d, J = 16,4 Hz, 1 H), 2,10~1,82 (m, 2 H), 1,80~1,71 (m, 2 H).

(R)-1-((R)-Pirrolidin-2-il)isocroman-7-carbonitrilo (I-41): MS (ESI) m/z: 229,1 ($M+H$)⁺¹ RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD): δ 7,78 (s, 1 H), 7,65 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,44 (d, J = 8,0 Hz, 1 H), 5,08 (s, 1 H), 4,36~4,59 (m, 2 H), 3,90~3,83 (m, 1 H), 3,32~3,22 (m, 3 H), 2,81 (d, J = 17,2 Hz, 1 H), 2,34~2,03 (m, 4 H).

EJEMPLO 1.9. Procedimiento I. Ciertos compuestos proporcionados se elaboraron siguiendo un procedimiento ejemplificado por el Ejemplo 1.9.1.

EJEMPLO DE REFERENCIA 1.9.1. (S)-3-((S)-Isocroman-1-il)morfolina (I-75) y (S)-3-((R)-isocroman-1-il)morfolina (I-76).

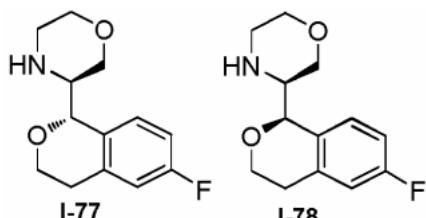


A una solución de (S)-3-formilmorfolina-4-carboxilato de *terc*-butilo (0,5 g, 2,32 mmol) en DCM (10 ml) se añadieron TMSOTf (2,06 g, 9,28 mmol) y 2-feniletanol (0,28 g, 2,32 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se vertió en hielo-agua, se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y el disolvente se retiró. El producto crudo se purificó por HPLC prep. para proporcionar (S)-3-((S)-isocroman-1-il)morfolina (I-75) (70 mg) y (S)-3-((R)-isocroman-1-il)morfolina (I-76) (50 mg) como un aceite naranja.

(S)-3-((S)-Isocroman-1-il)morfolina (I-75): MS (ESI) m/z 220 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD) δ 7,33 (m, 3 H), 7,26 (m, 1 H), 4,99 (s, 1 H), 4,23 (m, 2 H), 3,98 (m, 3 H), 3,77 (m, 2 H), 3,18 (m, 3 H), 2,73 (m, 1 H).

(S)-3-((R)-Isocroman-1-il)morfolina (I-76): MS (ESI) m/z 220 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD) δ 7,22 (m, 3 H), 7,15 (m, 1 H), 4,82 (s, 1 H), 4,18 (m, 1 H), 3,72 (m, 2 H), 3,38 (m, 4 H), 2,98 (m, 3 H), 2,63 (m, 1 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 1.9.2. (S)-3-((S)-6-Fluoroisocroman-1-il)morfolina (I-77) y (S)-3-((R)-6-fluoroisocroman-1-il)morfolina (I-78).



Se prepararon (S)-3-((S)-6-fluoroisocroman-1-il)morfolina (I-77) y (S)-3-((R)-6-fluoroisocroman-1-il)morfolina (I-78) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.9.1, pero usando 2-(3-fluorofenil)etanol en lugar

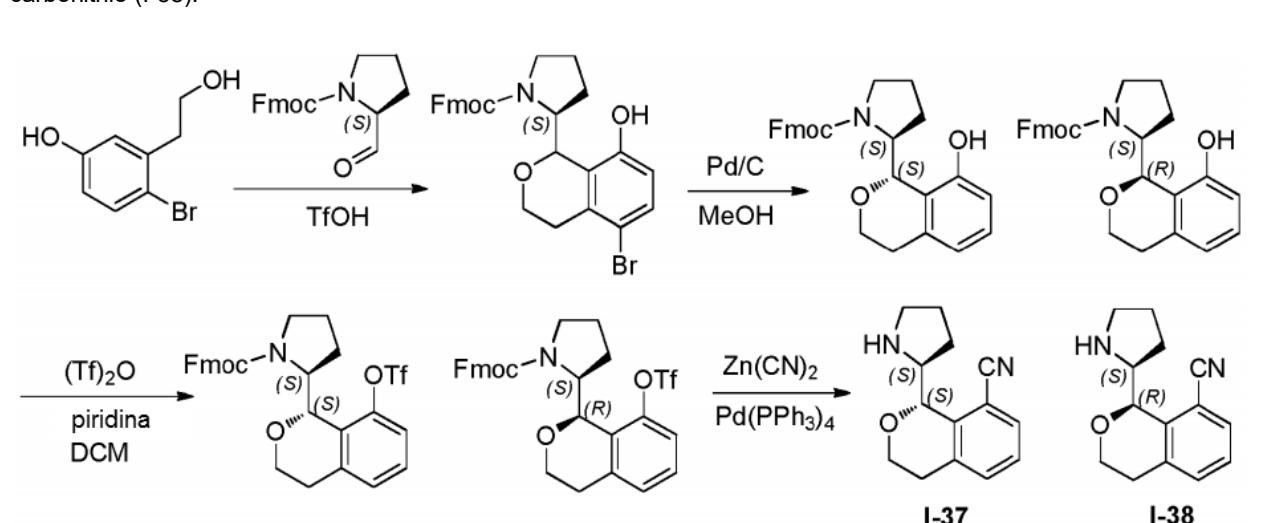
de 2-fenileanol.

(S)-3-((S)-6-Fluoroisocroman-1-il)morfolina (I-77): MS (ESI) m/z 238 ($M+H$)⁺, RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD) δ 7,23 (m, 1 H), 6,97 (m, 1 H), 6,90 (m, 1 H), 4,79 (s, 1 H), 4,17 (m, 1 H), 3,76 (m, 1 H), 3,64 (m, 1 H), 3,39 (m, 4 H), 3,00 (m, 3 H), 2,65 (m, 1 H).

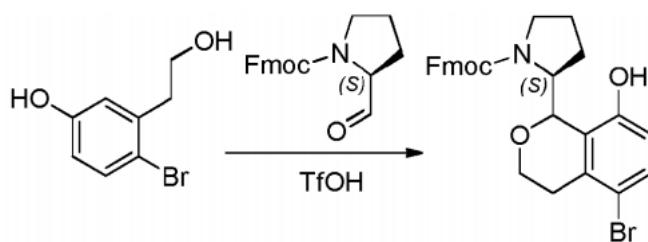
(S)-3-((R)-6-Fluoroisocroman-1-il)morfolina (I-78): MS (ESI) m/z 238 ($M+H$)⁺, RMN ¹H sal de HCl, (400 MHz, MeOD) δ 7,23 (m, 1 H), 6,97 (m, 1 H), 6,90 (m, 1 H), 4,69 (s, 1 H), 4,17 (m, 1 H), 3,91 (m, 1 H), 3,70 (m, 3 H), 3,47 (m, 1 H), 3,29 (m, 1 H), 3,03 (m, 1 H), 2,82 (m, 2 H), 2,67 (m, 1 H).

EJEMPLO 1.10. Procedimiento J.

EJEMPLO 1.10.1. (S)-1-((S)-Pirrolidin-2-il)isocroman-8-carbonitrilo (I-37) y (R)-1-((S)-pirrolidin-2-il)isocroman-8-carbonitrilo (I-38).

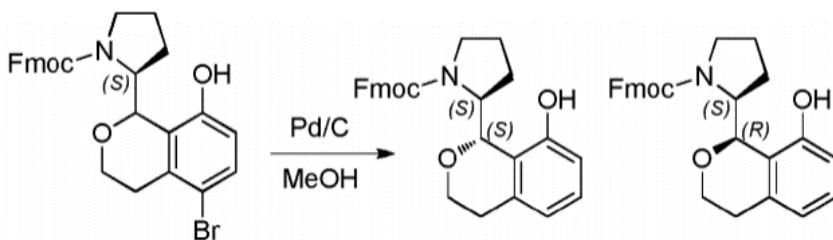


(a). (2S)-2-(5-Bromo-8-hidroxilisocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo



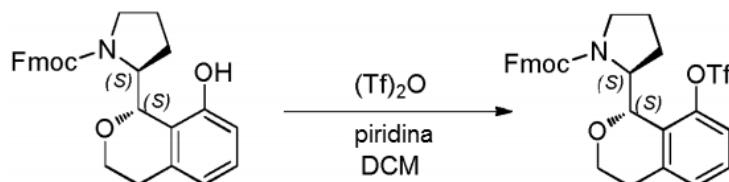
Se agitaron 4-bromo-3-(2-hidroxietil)fenol (4,0 g, 18,43 mmol), (S)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo (8,88 g, 27,65 mmol) en tolueno (40 ml) a 0 °C. Se añadió ácido trifluorometanosulfónico (10 ml) gota a gota a la solución a esta temperatura. La mezcla se agitó a 0 °C durante un período adicional de 2-3 h y se añadió agua con hielo (100 ml). La mezcla se filtró a presión reducida, se lavó con metanol (100 ml). El filtrado se concentró al vacío y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (80 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhídrico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 20:1-10:1-5:1) para producir el producto deseado como un sólido incoloro. MS (ESI) m/z 520,1 ($M+H$)⁺.

(b). (S)-2-((S)-8-Hidroxilisocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo y (S)-2-((R)-8-hidroxilisocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo



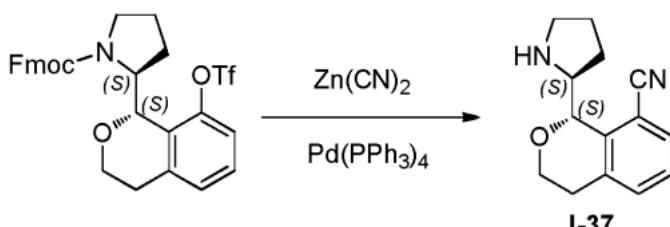
Se añadió paladio sobre carbono activado, Pd al 10 %/C (3,2 g), a una solución de (2S)-2-(5-bromo-8-hidroxiisocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo (10,3 g, 19,80 mmol) en metanol (150 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante una noche. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite a presión reducida, se lavó con metanol (3 x 100 ml). El filtrado combinado se concentró en vacío para proporcionar el producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:acetato de etilo = 20:1-10:1-5:1) para proporcionar los dos estereoisómeros, (S)-2-((S)-8-hidroxiisocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo (1,1 g) y (S)-2-((R)-8-hidroxiisocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo (2,1 g) como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 442,1 ($M+H^+$)⁺.

(c). (S)-2-((S)-8-(Trifluorometilsulfoniloxi)isocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo



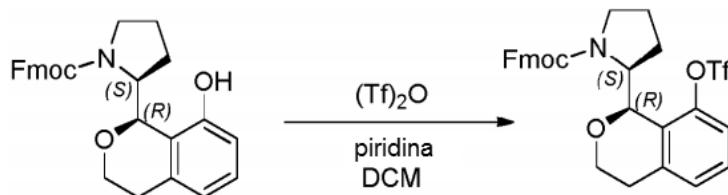
Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (1,35 ml, 2,26 mmol) a una solución de (2S)-2-(8-hidroxiisocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo (500 mg, 1,13 mmol), y piridina (890 mg, 11,3 mmol) en diclorometano (60 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante aproximadamente 2-3 h y se añadió agua con hielo (80 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron, se secó, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto crudo (850 mg) como un aceite amarillo claro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 573,9 ($M+H^+$)⁺.

(d). (S)-1-((S)-Pirrolidin-2-il)isocroman-8-carbonitrilo (I-37)



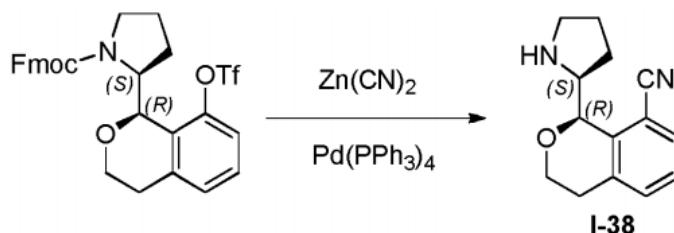
Una mezcla de (S)-2-((S)-8-(trifluorometilsulfoniloxi)isocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo (850 mg, 1,48 mmol), dicianocinc (350 mg, 2,96 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)platino (350 mg, 0,30 mmol) en dimetilsulfóxido (6 ml) se agitó a 120 °C en un reactor de microondas durante 6,5 h. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite y se lavó con metanol (100 ml). El filtrado se concentró y se añadió agua (10 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano:metanol = 20:1 (3 x 80 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con solución salina saturada (80 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto crudo, que se purificó por HPLC prep. para proporcionar I-37 (158 mg) como un aceite amarillo claro. MS (ESI) m/z 228,9 ($M+H^+$)⁺. RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD): δ 7,81 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 7,60-7,49 (m, 2 H), 4,69 (d, J = 11,6 Hz, 1 H), 4,37-4,32 (c, J = 6,4 Hz, 1 H), 3,97-3,89 (m, 1H), 3,85-3,78 (m, 2 H), 3,74-3,66 (m, 1 H), 3,19-3,10 (m, 1 H), 2,86-2,82 (dd, J¹ = 3,2 Hz, J² = 13,6 Hz, 1 H), 2,57-2,52 (m, 1 H), 2,38-2,31 (m, 1 H), 2,14-1,98 (m, 2 H).

(e). (S)-2-((R)-8-(Trifluorometilsulfoniloxi)isocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo



Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,33 ml, 2 mmol) a una solución de (2S)-2-((R)-8-hidroxiisocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo (441 mg, 1 mmol), y piridina (790 mg, 10,0 mmol) en diclorometano (60 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante aproximadamente 2~3 h y se añadió agua con hielo (60 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 80 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto crudo (713 mg) como un aceite amarillo claro, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI) m/z 573,9 (M+H)⁺.

10 (f). (S)-1-((R)-Pirrolidin-2-il)isocroman-8-carbonitrilo (I-38)

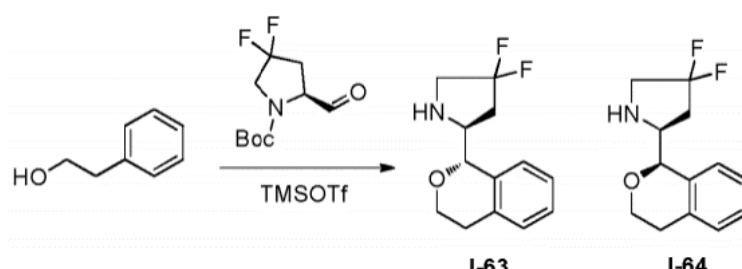


15 Una mezcla de (S)-2-((R)-8-(trifluorometilsulfoniloxi)isocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de (9H-fluoren-9-il)metilo (713 mg, 1,24 mmol), dicianocinc (291 mg, 2,48 mmol), tetraquis(trifenilfosfina)platino (1,43 g, 1,24 mmol) en dimetilsulfóxido (6 ml) se agitó a 120 °C en un reactor de microondas durante 6,5 h. La mezcla se filtró a través de una capa de Celite, se lavó con metanol (100 ml). El filtrado se concentró y se añadió agua (10 ml). La mezcla se extrajo con diclorometano:metanol = 20:1 (3 x 80 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución salina saturada (80 ml), se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto crudo, que se purificó por HPLC prep., seguido de purificación por HPLC quiral usando columna: OZ-H 250*4,6 mm 5 μm; disolvente: MeOH (DEA al 0,1 %) para proporcionar (S)-1-((R)-pirrolidin-2-il)isocroman-8-carbonitrilo (I-38) como un aceite amarillo claro (86 mg). MS (ESI) m/z 228,9 (M+H)⁺. RMN ¹H (HCl, 400 MHz, MeOD): δ 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,71~7,60 (m, 2 H), 4,93 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,32~4,24 (m, 2 H), 3,88~3,83 (m, 1 H), 3,72~3,67 (m, 1 H), 3,62~3,56 (m, 1 H), 3,28~3,20 (m, 1 H), 3,09~3,03 (m, 1 H), 2,30~2,12 (m, 4 H).

20 EJEMPLO 1.11. Procedimiento K.

EJEMPLO 1.11.1. (S)-4,4-Difluoro-2-((S)-isocroman-1-il)pirrolidina (I-63) y (S)-4,4-difluoro-2-((R)-isocroman-1-il)pirrolidina (I-64).

30



35 A una solución de (S)-4,4-difluoro-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (800 mg, 3,4 mmol) se añadió 2-feniletanol (0,42 g, 3,4 mmol) y trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (2,27 g, 10,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió agua (100 ml) al recipiente de reacción, y la mezcla bifásica resultante se transfirió a un embudo de decantación. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto crudo, que se purificó por HPLC prep. para proporcionar (S)-4,4-difluoro-2-((S)-isocroman-1-il)pirrolidina (I-63, 200 mg) y (S)-4,4-difluoro-2-((R)-isocroman-1-il)pirrolidina (I-64, 180 mg).

40

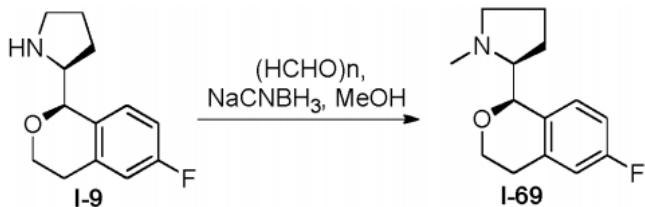
(S)-4,4-Difluoro-2-((S)-isocroman-1-il)pirrolidina (I-63): ESI: m/z = 240 (M+H)⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,25 - 7,18 (m, 2H), 7,17 - 7,10 (m, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,25 (ddd, J = 11,1, 5,8, 1,3 Hz, 1H), 3,97 - 3,86 (m, 1H), 3,81-3,74 (m,

1H), 3,46~3,38 (m, 1H), 3,22~3,00 (m, 2H), 2,64 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 2,21~2,01 (m, 2H), 1,96~1,84 (m, 1H).

(S)-4,4-Difluoro-2-((R)-isocroman-1-il)pirrolidina (I-64): ESI: m/z = 240 ($M+H^+$). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,25~7,18 (m, 2H), 7,17~7,10 (m, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,25 (ddd, $J = 11,1, 5,8, 1,3$ Hz, 1H), 3,97~3,86 (m, 1H), 3,81~3,74 (m, 1H), 3,46~3,38 (m, 1H), 3,22~3,00 (m, 2H), 2,64 (d, $J = 16,2$ Hz, 1H), 2,21~2,01 (m, 2H), 1,96~1,84 (m, 1H).

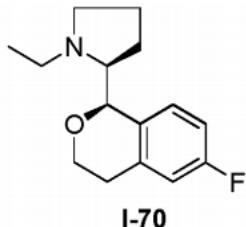
EJEMPLO 1.12. Procedimiento L. Ciertos compuestos proporcionados se elaboraron siguiendo un procedimiento ejemplificado por el Ejemplo 1.12.1.

10 EJEMPLO 1.12.1. (S)-2-((R)-6-Fluoroisocroman-1-il)-1-metilpirrolidina (I-69).



15 A una solución de (S)-2-((R)-6-fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-9, 0,13 g, 0,6 mmol) en metanol (10 ml) se añadieron (HCHO) n (0,09 g, 3 mmol) y NaCNBH $_3$ (0,15 g, 2,4 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a esta temperatura durante una noche. La mezcla se concentró al vacío para dar el residuo, que se purificó por HPLC prep., seguido de neutralización con NaHCO $_3$ (ac. sat.). La solución se extrajo con DCM (50 ml x 2). Las fases orgánicas se secaron, se filtraron, y el disolvente se evaporó al vacío para dar el producto deseado como un aceite amarillo (80 mg). (ESI) m/z: 236 [$M+H^+$]. RMN 1H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD) δ 7,27~7,23 (dd, $J^1 = 5,6$ Hz, $J^2 = 8,8$ Hz, 1H), 7,04~6,98 (m, 2 H), 5,33 (s, 1H), 4,34~4,30 (m, 1H), 4,18~4,13 (m, 1H), 3,87~3,80 (m, 1H), 3,73~3,67 (m, 1H), 3,28~3,21 (c, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,16~3,10 (m, 4H), 2,75~2,71 (d, $J = 16,4$ Hz), 2,11~1,67 (m, 4H).

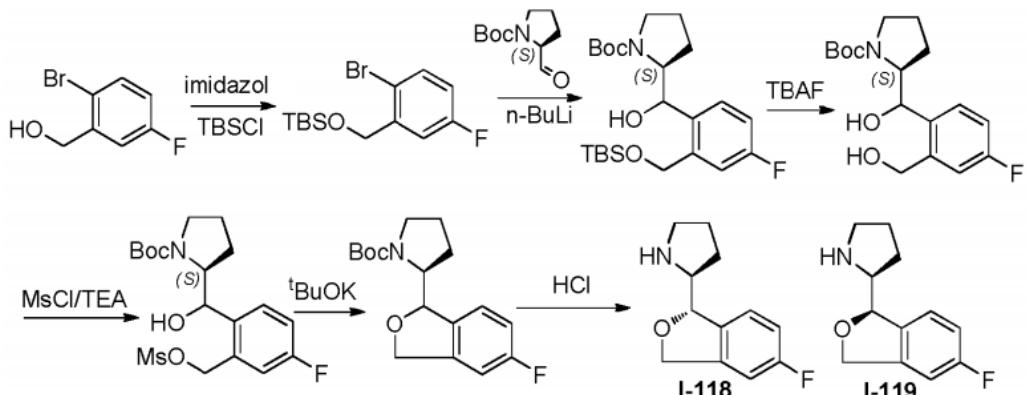
20 EJEMPLO 1.12.2. (S)-1-Etil-2-((R)-6-fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-70).



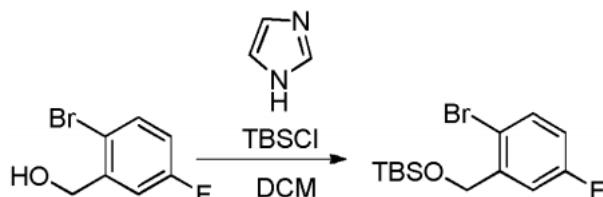
25 Se preparó (S)-1-etil-2-((R)-6-fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-70) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.12.1, pero usando acetaldehído en lugar de (HCHO) n . (ESI) m/z: 250 [$M+H^+$]. RMN 1H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD) δ 7,27~7,24 (dd, $J^1 = 5,6$ Hz, $J^2 = 8,4$ Hz, 1H), 7,05~6,98 (m, 2H), 5,31 (s, 1H), 4,37~4,30 (m, 1H), 4,23~4,18 (m, 1H), 3,86~3,59 (m, 3H), 3,30~3,08 (m, 3H), 2,75~2,71 (d, $J = 16,4$ Hz, 1H), 2,08~1,94 (m, 2H), 1,87~1,75 (m, 2H), 1,49~1,43 (t, 3H).

30 EJEMPLO 1.13. Procedimiento M. Ciertos compuestos proporcionados se elaboraron siguiendo un procedimiento ejemplificado por el Ejemplo 1.13.1.

35 EJEMPLO DE REFERENCIA 1.13.1. (S)-2-((S)-5-Fluoro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)pirrolidina (I-118) y (S)-2-((R)-5-fluoro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)pirrolidina (I-119).



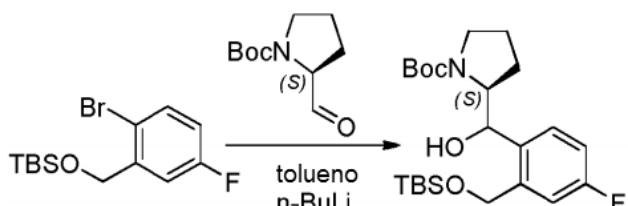
(a). (2-Bromo-5-fluorobenciloxy)(terc-butil)dimetilsilano



5

A una solución de (2-bromo-5-fluorofenil)metanol (25,6 g, 124,86 mmol) en diclorometano (750 ml) se añadió 1*H*-imidazol (17 g, 249,72 mmol) y *terc*-butilclorodimetilsilano (37,64 g, 249,72 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y a continuación se lavó con solución salina saturada (3 x 200 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo) para dar el producto como un aceite incoloro (36,2 g).

(b). (2*S*)-2-((2-(((*terc*-Butildimetsilsilil)oxi)metil)-4-fluorofenil)(hidroxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

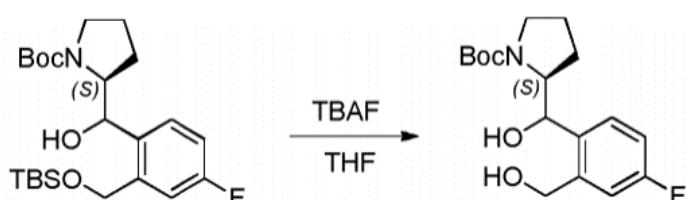


15

A una solución de ((2-bromo-5-fluorobenciloxy)(*terc*-butilo)dimetilsilano (3,19 g, 10 mmol) en tolueno (25 ml) se añadió gota a gota *terc*-butillitio (0,96 g, 15 mmol) a -78 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió (*S*)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,99 g, 15 mmol) en tolueno (10 ml) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 3 h y se vertió en agua con hielo. La fase orgánica se separó y se lavó con solución salina saturada (3370 ml), se secó sobre sulfato sódico y se evaporó en vacío para dar el producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna (PE:EtOAc = 15:1) para dar el compuesto del título (4 g) como un aceite incoloro.

(c). (2*S*)-2-((4-Fluoro-2-(hidroximetil)fenil)(hidroxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

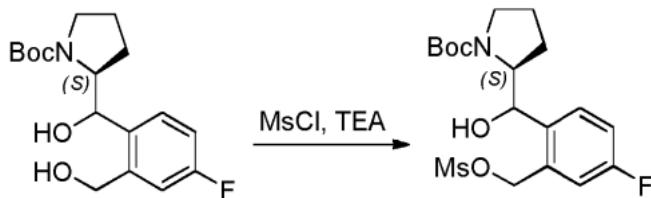
25



A una solución de (2*S*)-2-((2-(((*terc*-butildimethylsilyl)oxy)metil)-4-fluorofenil)(hidroxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,5 g, 11,4 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (2,98 g, 11,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y a continuación se concentró para dar un residuo, que se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se neutralizó con una solución saturada de bicarbonato sódico,

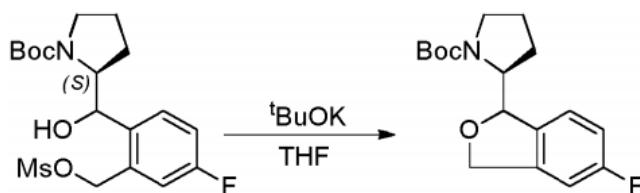
se lavó con solución salina saturada (4 x 50 ml), se secó sobre sulfato sódico y se concentró en vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo:acetato de etilo = 5:1) para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (3,3 g), MS (ESI): m/z 326 [M+H]⁺.

- 5 (d). (S)-2-((4-Fluoro-2-((metilsulfoniloxi)metil)fenil)(hidroxi)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



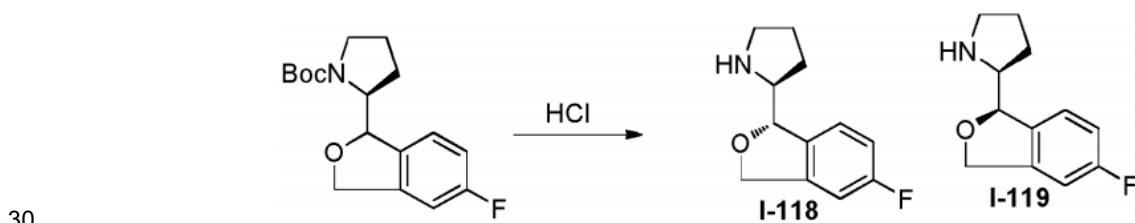
- 10 A una solución de (2S)-2-((4-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3 g, 7,38 mmol) en acetato de etilo (150 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,8 g, 7,01 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y a continuación se lavó con agua (3 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar el producto crudo (3,4 g), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

- 15 (e). (S)-2-(5-Fluoro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



- 20 A una solución de (2S)-2-((4-fluoro-2-((metilsulfoniloxi)metil)fenil)(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3 g, 7,44 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) se añadió 2-metilpropan-2-olato potásico (2,5 g, 22,32 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Tras finalizar, se añadieron agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml) a la mezcla. La fase orgánica se separó, se lavó con agua (3 x 80 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y a continuación se concentró para dar el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo:acetato de etilo = 20:1) para dar el compuesto del título (1,9 g) como un aceite incoloro.

- 25 (f). (S)-2-((S)-5-Fluoro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)pirrolidina (**I-118**) y (S)-2-((R)-5-fluoro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)pirrolidina (**I-119**)

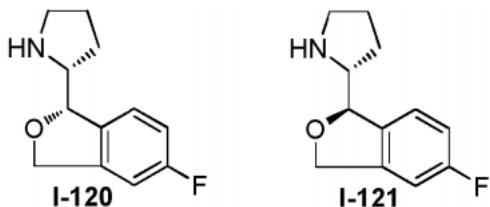


- 30 A una solución de (2S)-2-(5-fluoro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (100 mg, 0,33 mmol) en metanol (10 ml) se añadió HCl/1,4-dioxano (0,58 g, 16 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h para producir una mezcla de dos diastereómeros, que se separó por HPLC para dar (S)-2-((S)-5-fluoro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)pirrolidina (**I-118**) y (S)-2-((R)-5-fluoro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)pirrolidina (**I-119**).

- 35 (S)-2-((S)-5-Fluoro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)pirrolidina (**I-118**): ESI: m/z = 208 (M+H)⁺. RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD): δ 7,39-7,43 (m, 1H), 7,11-7,14 (m, 2H), 5,38 (s, 1H), 5,08-5,26 (m, 2H), 3,90-3,95 (m, 1H), 3,29-3,33 (m, 1H), 2,01-2,33 (m, 6H).

- 40 (S)-2-((R)-5-Fluoro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)pirrolidina (**I-119**): ESI: m/z = 208 (M+H)⁺. RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD): δ 7,35-7,38 (m, 1H), 7,10-7,14 (m, 2H), 5,63 (s, 1H), 5,15-5,26 (m, 2H), 4,12-4,16 (m, 1H), 3,34-3,38 (m, 1H), 1,95-2,12 (m, 2H), 1,62-1,79 (m, 4H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 1.13.2. (*R*)-2-((*S*)-5-Fluoro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)pirrolidina (I-120) y (*R*)-2-((*R*)-5-fluoro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)pirrolidina (I-121).



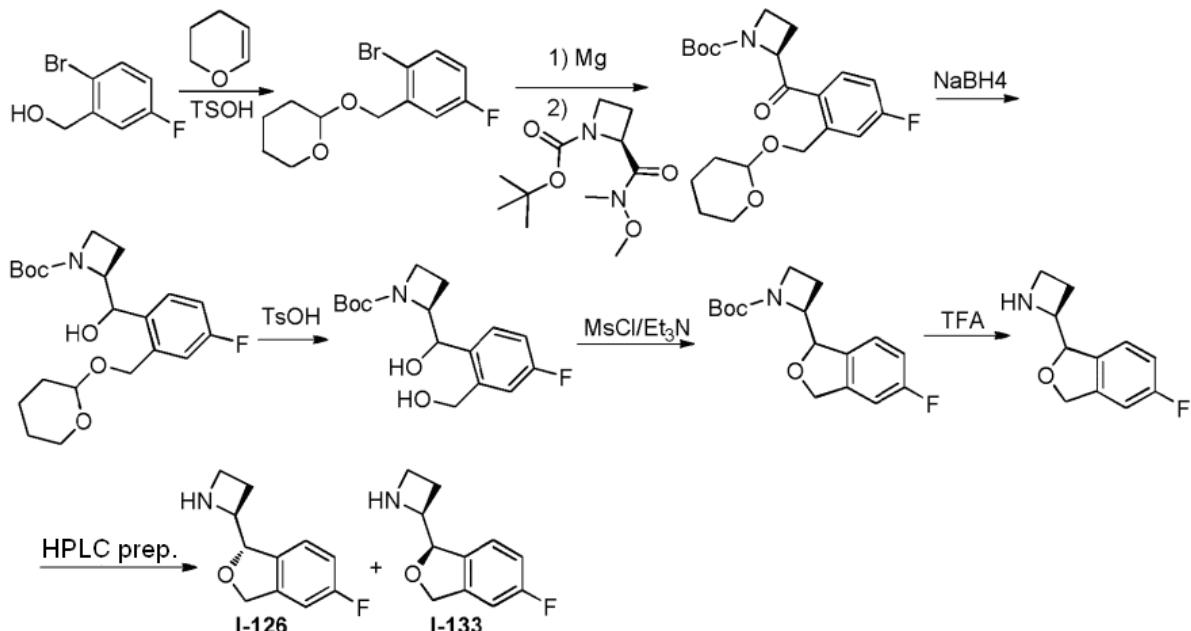
5 Se prepararon (*R*)-2-((*S*)-5-fluoro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)pirrolidina (I-120) y (*R*)-2-((*R*)-5-fluoro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)pirrolidina (I-121) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.13.1, pero usando (*R*)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (*S*)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

10 (*R*)-2-((*S*)-5-Fluoro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)pirrolidina (I-120): ESI: m/z = 208 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 7,36-7,40 (m, 1H), 7,11-7,13 (m, 2H), 5,63 (s, 1H), 5,15-5,25 (m, 2H), 4,14-4,18 (m, 1H), 3,33-3,38 (m, 1H), 1,95-2,10 (m, 2H), 1,62-1,81 (m, 4H).

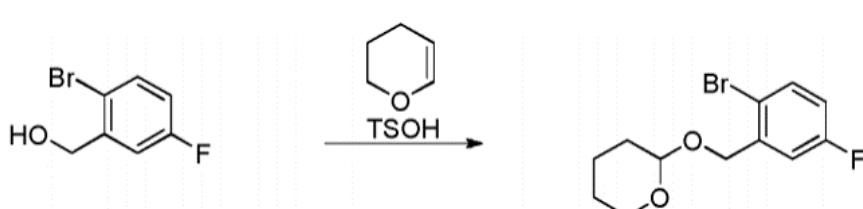
15 (*R*)-2-((*R*)-5-Fluoro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)pirrolidina (I-121): ESI: m/z = 208 ($M+H$)⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 7,40-7,43 (m, 1H), 7,10-7,14 (m, 2H), 5,39 (s, 1H), 5,08-5,37 (m, 2H), 3,90-3,96 (m, 1H), 3,28-3,33 (m, 1H), 2,08-2,35 (m, 6H).

20 EJEMPLO 1.14. Procedimiento N. Ciertos compuestos proporcionados se elaboraron siguiendo un procedimiento ejemplificado por el Ejemplo 1.14.1.

EJEMPLO DE REFERENCIA 1.14.1. (*S*)-2-((*S*)-5-Fluoro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)pirrolidina (I-126) y (*S*)-2-((*R*)-5-fluoro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)pirrolidina (I-133).



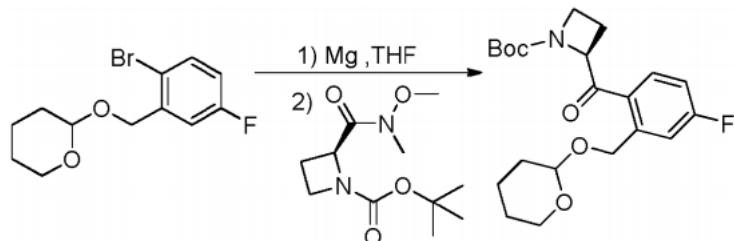
(a). 2-((2-Bromo-5-fluorobenzyl)oxy)tetrahydro-2*H*-pirano



A una solución de (2-bromo-5-fluorofenil)metanol (40 g, 195 mmol) en diclorometano (200 ml) a 0 °C se añadieron ácido 4-metilbencenosulfónico (1 g, 5,85 mmol) y 3,4-dihidro-2H-pirano (24,5 g, 292 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se añadió NaHCO₃ (300 ml) acuoso saturado al recipiente de reacción, y la mezcla bifásica resultante se transfirió a un embudo de decantación. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con

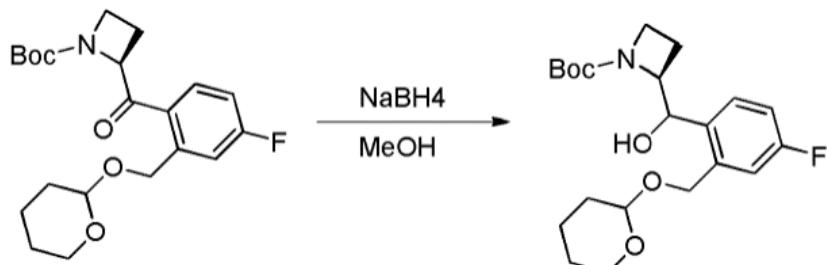
5 NaCl acuoso saturado (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con una elución isocrática de EtOAc (5 %) y éter de petróleo (95 %) para proporcionar 2-((2-bromo-5-fluorobencil)oxi)tetrahidro-2H-pirano (41,9 g, 145 mmol) como un aceite incoloro.

10 (b). (2S)-2-(4-Fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil)benzoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



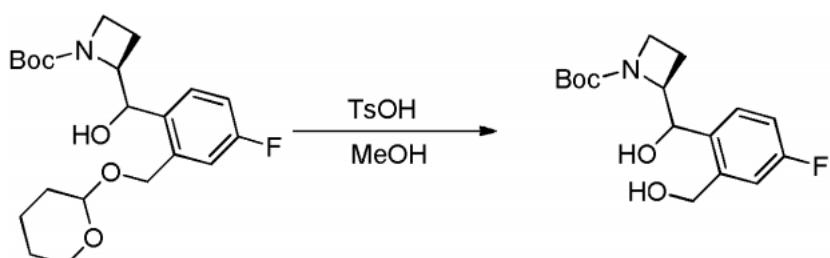
15 A una solución de 2-((2-bromo-5-fluorobencil)oxi)tetrahidro-2H-pirano (11,5 g, 40 mmol) en THF (40 ml) se añadieron magnesio (1,94 g, 80 mmol) y un grano de yodo. La mezcla se agitó a la temperatura de refluxo durante 2 h. Tras finalizar, se añadió (S)-2-(metoxi-(metil)carbamoyl)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (4,88 g, 20 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 3 h. Se añadió agua (100 ml) al recipiente de reacción, y la mezcla bifásica resultante se transfirió a un embudo de decantación. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con una elución isocrática de EtOAc (20 %) y éter de petróleo (80 %) para proporcionar el compuesto del título (6 g) como un aceite incoloro.

20 (c). (2S)-2-((4-Fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil)fenil)-(hidroximetil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo
25



30 A una solución de (2S)-2-(4-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil)benzoil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (6 g, 15,2 mmol) en MeOH (30 ml) se añadió NaBH₄ (0,575 g, 15,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua (100 ml) al recipiente de reacción, y la mezcla bifásica resultante se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite resultante se purificó por HPLC en fase inversa para proporcionar el compuesto del título (5,2 g) como un sólido blanco.

35 (d). (2S)-2-((4-Fluoro-2-(hidroximetil)fenil)(hidroximetil)azetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

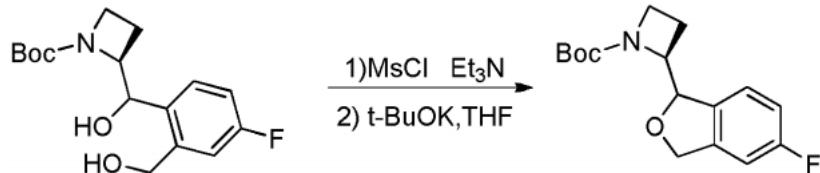


A una solución de (2S)-2-((4-fluoro-2-((tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil)fenil)(hidroximetil)azetidina-1-carboxilato de

terc-butilo (3 g, 7,58 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió ácido 4-metilbencenosulfónico (130 mg, 0,758 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (60 ml) al recipiente de reacción, y la mezcla bifásica resultante se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío.

5 El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

(e). (2S)-2-(5-Fluoro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo



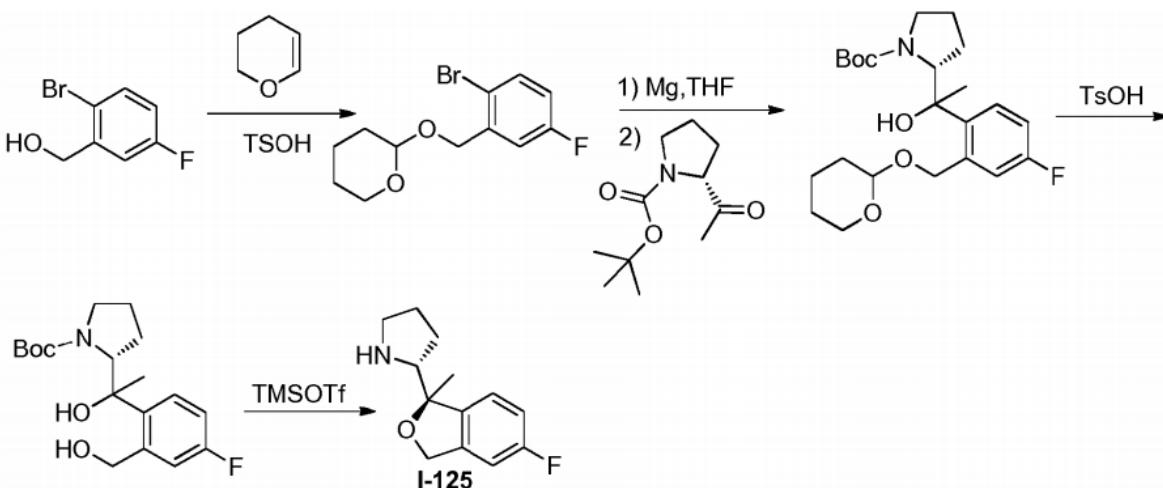
10 A una solución de ((2S)-2-((4-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)(hidroxi)metil)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (8 g, 25,7 mmol) en DCM (30 ml) se añadieron MsCl (5 g, 30,1 mmol), y Et₃N (0,35 g, 2,57 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El disolvente se retiró y se añadió t-BuOK (3,37 g, 30,1 mmol) en THF (30 ml) al residuo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h y a continuación se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con DCM (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con una elución isocrática de EtOAc (10 %) y éter de petróleo (90 %) para proporcionar el compuesto del título (5,6 g) como un sólido blanco. ESI: m/z = 605 (M+1)

15 (m, 2H), 5,33 (s, 1H), 5,20 (dd, J = 12,7, 1,9 Hz, 1H), 5,03 (dd, J = 12,7, 1,1 Hz, 1H), 4,90-4,81 (m, 1H), 4,01 (dd, J = 18,9, 9,3 Hz, 1H), 3,78 (td, J = 10,1, 5,5 Hz, 1H), 3,23 (dt, J = 3,3, 1,6 Hz, 1H), 2,77 (ddt, J = 11,9, 9,9, 8,6 Hz, 1H), 2,59 - 2,47 (m, 1H), 1,92 - 1,91 (m, 1H).

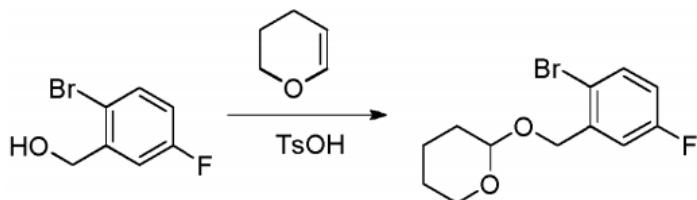
20 (R)-2-((R)-5-Fluoro-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)azetidina (I-128): ESI: m/z = 194 (M+H⁺). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,25 (dd, J = 8,3, 4,8 Hz, 1H), 7,09 - 6,96 (m, 2H), 5,33 (s, 1H), 5,20 (dd, J = 12,7, 1,9 Hz, 1H), 5,03 (dd, J = 12,7, 1,1 Hz, 1H), 6,84-4,36 (m, 8H), 4,90 - 4,81 (m, 1H), 4,01 (dd, J = 18,9, 9,3 Hz, 1H), 5,34 - 2,59 (m, 1H), 3,78 (td, J = 10,1, 5,5 Hz, 1H), 3,23 (dt, J = 3,3, 1,6 Hz, 1H), 2,77 (ddt, J = 11,9, 9,9, 8,6 Hz, 1H), 2,59 - 2,47 (m, 1H), 1,92 - 1,91 (m, 1H), 1,08 - 0,90 (m, 1H).

25 EJEMPLO 1.15. Procedimiento O. Ciertos compuestos proporcionados se elaboraron siguiendo un procedimiento ejemplificado por el Ejemplo 1.15.1.

EJEMPLO DE REFERENCIA 1.15.1. (R)-2-((S)-5-Fluoro-1-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)pirrolidina (I-125).



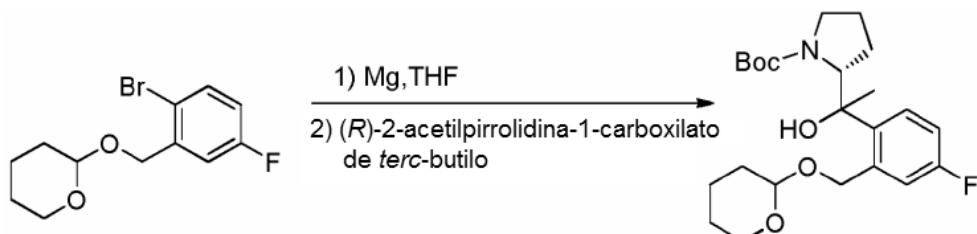
35 (a). 2-(2-Bromo-5-fluorobenciloxy)tetrahidro-2H-pirano



A una solución de (2-bromo-5-fluorofenil)metanol (20 g, 97,5 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) se añadieron ácido 4-metilbencenosulfónico (0,502 g, 2,92 mmol) y 3,4-dihidro-2*H*-pirano (12,2 g, 146 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras finalizar, se añadió NaHCO_3 acuoso saturado (100 ml) al recipiente de reacción, y la mezcla bifásica resultante se transfirió a un embudo de decantación. Las fases se separaron, y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con una elución isocrática de éter de petróleo (100 %) y EtOAc (5 %) para proporcionar el compuesto del título (22,9 g) como un aceite incoloro.

10

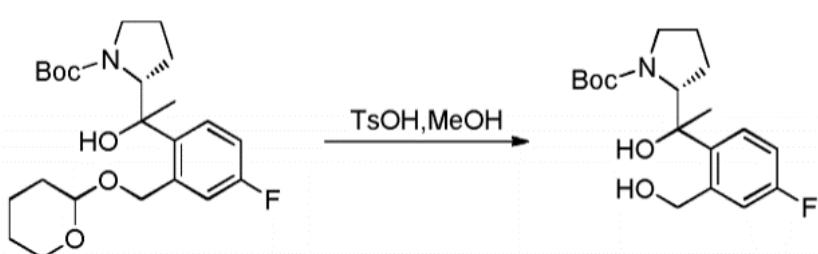
(b). (2*R*)-2-(1-(4-Fluoro-2-((tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)methyl)fenil)-1-hidroxietil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



15 A una solución de 2-((2-bromo-5-fluorobencil)oxi)tetrahidro-2*H*-pirano (8,67 g, 30 mmol) en THF (40 ml) se añadieron magnesio (1,45 g, 60 mmol) y un grano de yodo. La reacción se agitó a la temperatura de refluxo durante 2 h. Tras finalizar, se añadió (*R*)-2-acetylpirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,12 g, 28,7 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 3 h. Tras finalizar, se añadió agua (50 ml) al recipiente de reacción, y la mezcla bifásica resultante se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un aceite, que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con una elución isocrática de EtOAc (10 %) y éter de petróleo (90 %) para proporcionar el compuesto del título (3,49 g) como un aceite incoloro.

25

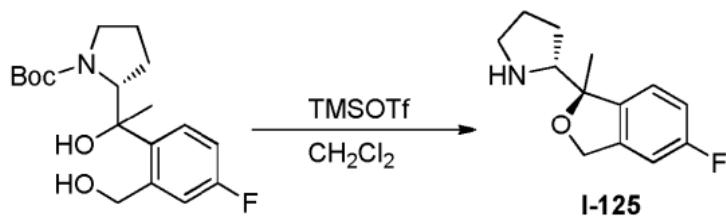
(c). (2*R*)-2-(1-(4-Fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-1-hidroxietil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



30 A una solución de (2*R*)-2-(1-(4-fluoro-2-(((tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)methyl)fenil)-1-hidroxietil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (4 g, 9,44 mmol) en MeOH (100 ml) se añadió ácido 4-metilbencenosulfónico (323 mg, 1,88 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Tras finalizar, el disolvente se evaporó al vacío para proporcionar un aceite. Se añadió agua (100 ml) al recipiente de reacción, y la mezcla bifásica resultante se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar un sólido blanco, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI: m/z = 340 ($\text{M}+\text{H}^+$).

35

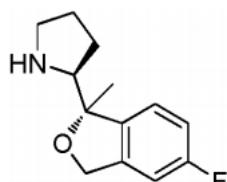
(d). (*R*)-2-((*S*)-5-Fluoro-1-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)pirrolidina (I-125)



5 A una solución de (*2R*)-2-(1-(4-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-1-hidroxietil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,2 g, 3,53 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió trifluorometanosulfonato de trimetilsililo (2,33 g, 10,5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua (60 ml) al recipiente de reacción, y la mezcla bifásica resultante se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con DCM (2 x 60 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhídrico, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite resultante se purificó por HPLC en fase inversa para proporcionar I-125 (497 mg). ESI: m/z = 222 (M+H⁺). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,46 - 7,37 (m, 1H), 7,20 - 7,07 (m, 2H), 5,22 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 5,11 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,14 (dd, J = 12,1, 4,7 Hz, 1H), 3,28 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,43 - 2,27 (m, 1H), 2,24 - 2,01 (m, 3H), 1,51 (s, 3H).

10

EJEMPLO DE REFERENCIA 1.15.2. (*S*)-2-((*R*)-5-Fluoro-1-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)pirrolidina (I-122).

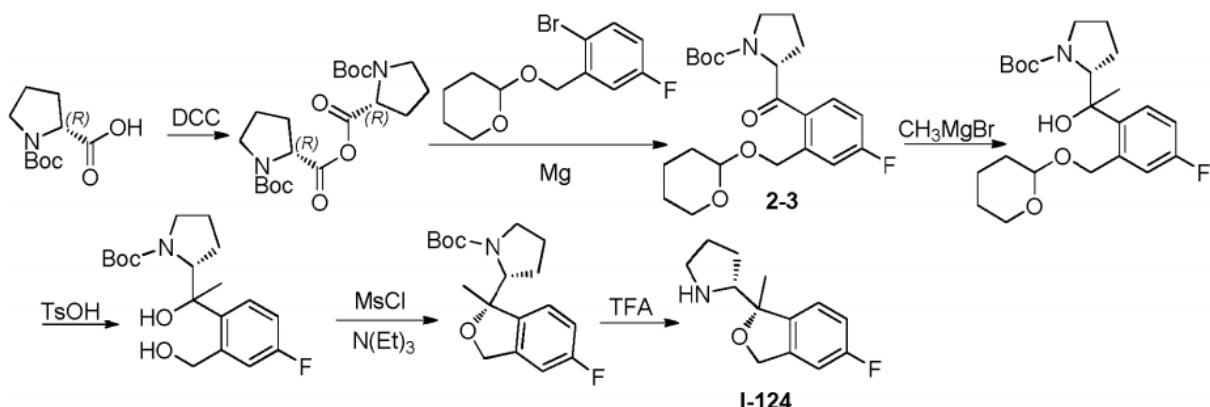


15 Se preparó (*S*)-2-((*R*)-5-fluoro-1-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)pirrolidina (I-122) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.15.1, pero usando (*S*)-2-acetilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (*R*)-2-acetilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. ESI: m/z = 222 (M+H⁺). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,32 (dd, J = 8,3, 4,8 Hz, 1H), 7,18 - 7,02 (m, 2H), 5,26 - 5,07 (m, 2H), 4,09 - 3,96 (m, 1H), 3,40 - 3,33 (m, 2H), 2,09 - 1,91 (m, 2H), 1,71-1,67 m, 1H), 1,65 - 1,52 (m, 4H).

20

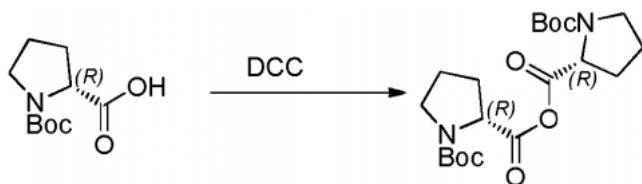
EJEMPLO 1.16. Procedimiento P. Ciertos compuestos proporcionados se elaboraron siguiendo un procedimiento ejemplificado por el Ejemplo 1.16.1.

25 EJEMPLO DE REFERENCIA 1.16.1. ((*R*)-2-((*R*)-5-Fluoro-1-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)pirrolidina (I-124).



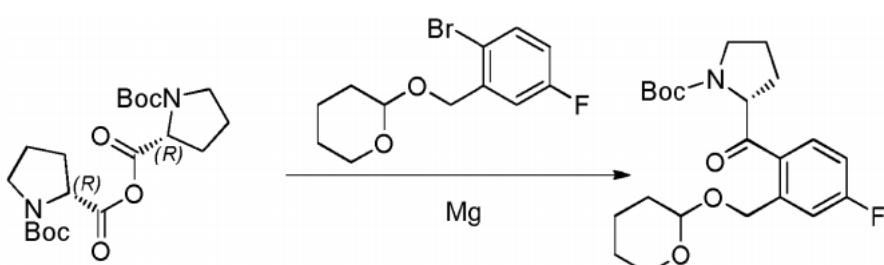
(a). Anhídrido (*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico

30



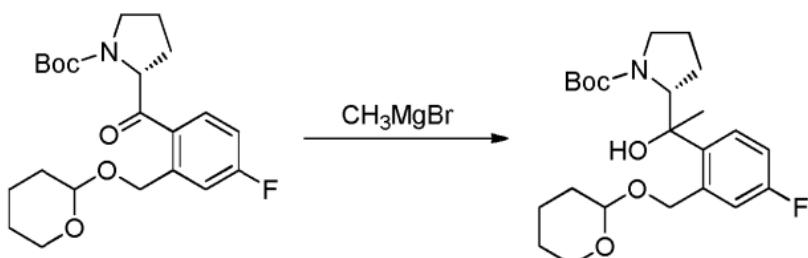
5 A una solución de ácido (*R*)-1-(*terc*-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico (20 g, 92,9 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) se añadió *N,N'*-metanodiimidodiciclohexanamina (9,57 g, 46,4 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. Tras finalizar, el sólido blanco se retiró por filtración. El filtrado se evaporó al vacío para dar un aceite. Tras la adición de éter (100 ml), el precipitado sólido se retiró por filtración. El filtrado se evaporó al vacío para dar el producto crudo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

10 (b). (2*R*)-2-(4-Fluoro-2-((tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)methyl)benzoil)-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



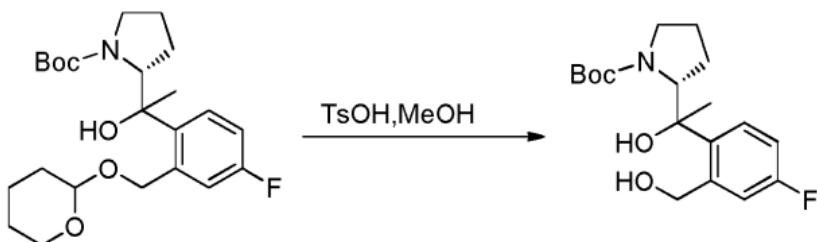
15 A una solución de 2-((2-bromo-5-fluorobencil)oxi)tetrahidro-2*H*-pirano (7 g, 24,2 mmol) en THF (20 ml) se añadió magnesio (1,17 g, 48,4 mmol). La mezcla se agitó a la temperatura de refluxo durante 2 h. Tras finalizar, se añadió bromuro de (4-fluoro-2-(((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)methyl)fenil)magnesio (7,58 g, 24,2 mmol). La reacción se agitó a esta temperatura durante 3 h. Tras finalizar, se añadió agua (50 ml) al recipiente de reacción, y la mezcla bifásica resultante se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con una elución isocrática de EtOAc (10 %) y éter de petróleo (90 %) para proporcionar el compuesto del título (5 g) como un aceite incoloro.

20 (c). (2*R*)-2-(1-(4-Fluoro-2-((tetrahidro-2*H*-piran-2-iloxi)methyl)fenil)-1-hidroxietil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



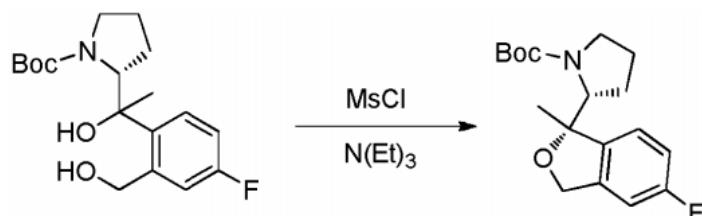
25 A una solución de (2*R*)-2-(4-fluoro-2-(((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)methyl)benzoil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,0 g, 4,90 mmol) en THF (20 ml) se añadió bromuro de metilmagnesio (4,89 ml, 14,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió NH₄Cl acuoso saturado (100 ml) al recipiente de reacción, y la mezcla bifásica resultante se transfirió a un embudo de decantación, y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el producto crudo, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI: m/z = 446 (M+Na⁺).

30 (d). Preparación de (2*R*)-2-(1-(4-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-1-hidroxietil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



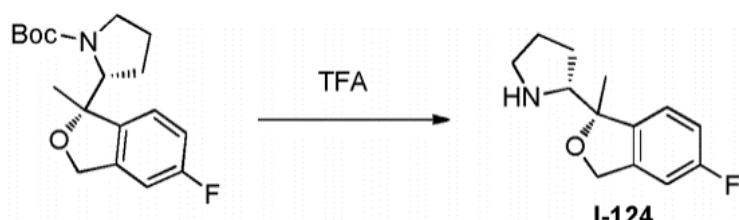
A una solución de *(2R*)-2-(1-(4-fluoro-2-((tetrahidro-2*H*-piran-2-il)oxi)methyl)fenil)-1-hidroxietilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,1 g, 4,95 mmol) en MeOH (80 ml) se añadió ácido 4-metilbencenosulfónico (85,2 mg, 495 µmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, y a continuación el disolvente se evaporó al vacío para dar un aceite. A continuación se añadió NaHCO₃ acuoso saturado (10 ml) al recipiente de reacción, y la mezcla bifásica resultante se transfirió a un embudo de decantación y se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con una elución isocrática de EtOAc (20 %) y éter de petróleo (80 %) para proporcionar el compuesto del título (1,49 g) como un aceite incoloro. ESI: m/z = 340 (M+H⁺).

(e). *(R*)-2-((S)-5-Fluoro-1-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



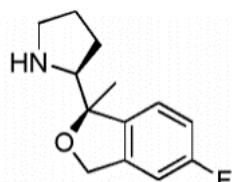
A una solución de *(2R*)-2-(1-(4-fluoro-2-(hidroximetil)fenil)-1-hidroxietilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,6 g, 4,71 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (2,37 g, 23,5 mmol) y a continuación seguido de cloruro de metanosulfonilo (1,61 g, 14,1 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua (100 ml) al recipiente de reacción, y la mezcla bifásica resultante se transfirió a un embudo de decantación. Las fases se separaron, y la fase orgánica se lavó con NaCl acuoso saturado (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con una elución isocrática de EtOAc (10 %) y éter de petróleo (90 %) para proporcionar el compuesto del título (1,09 g) como un sólido blanco.

(f). *(R*)-2-((R)-5-Fluoro-1-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)pirrolidina (I-124)



A una solución de *(2R*)-2-(5-fluoro-1-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 1,55 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió ácido 2,2,2-trifluoroacético (1,76 g, 15,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Tras finalizar, la mezcla de reacción se evaporó al vacío para proporcionar el producto crudo. El aceite resultante se purificó por HPLC en fase inversa para proporcionar I-124 (200 mg) como un aceite incoloro. ESI: m/z = 222 (M+1). RMN ¹H (500 MHz, MeOD): δ 7,25 (dd, J = 8,3, 4,8 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 15,0, 8,6 Hz, 2H), 5,18 - 5,03 (m, 2H), 3,58 - 3,41 (m, 1H), 3,14-3,09 (m, 1H), 2,96-2,91 (m, 1H), 1,83-1,74 (m, 2H), 1,62 - 1,49 (m, 4H), 1,45-1,37 (1H).

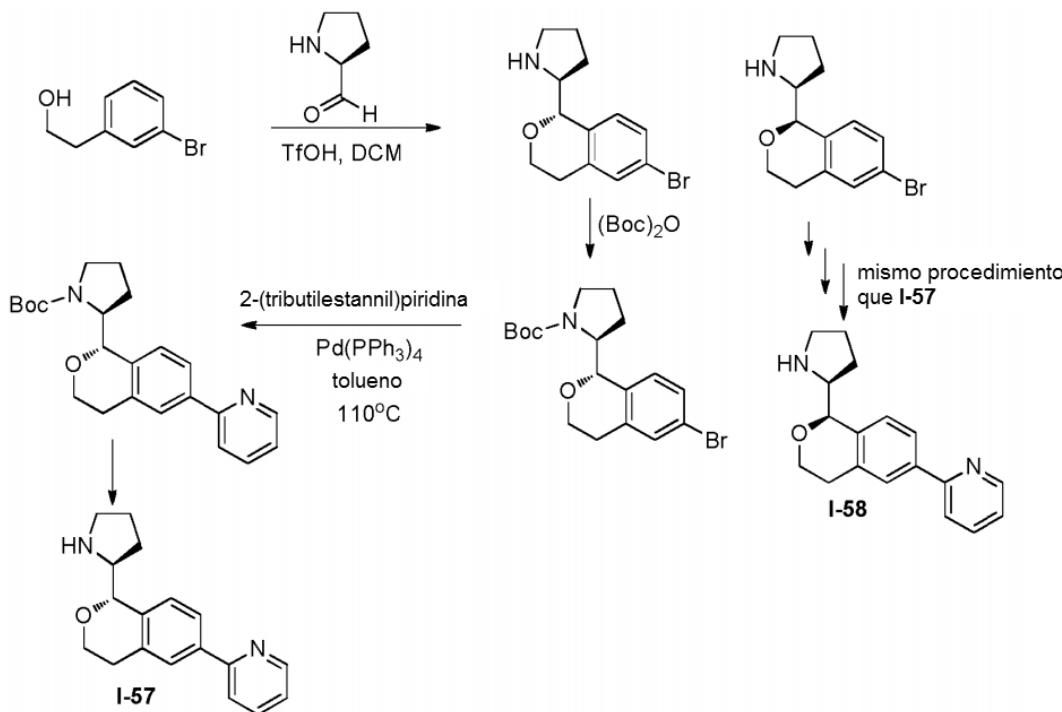
EJEMPLO DE REFERENCIA 1.16.2. *(S*)-2-((S)-5-Fluoro-1-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)pirrolidina (I-123).

**I-123**

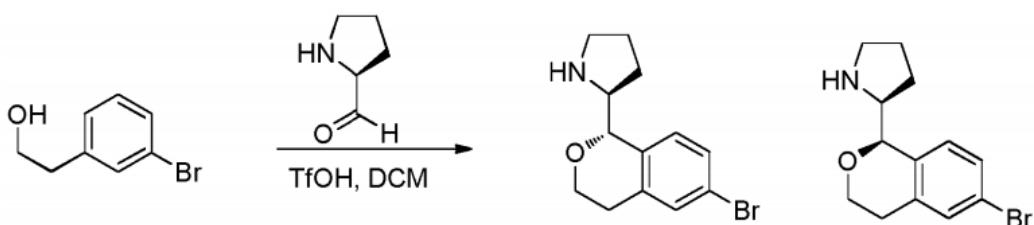
Se preparó (*S*)-2-((*S*)-5-fluoro-1-metil-1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)pirrolidina (I-123) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.16.1, pero usando ácido (*S*)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico en lugar de ácido (*R*)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidina-2-carboxílico. ESI: m/z = 222 (M+H⁺). RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ 7,22 (dd, J = 8,2, 4,9 Hz, 1H), 7,11 - 6,90 (m, 2H), 5,19 - 5,00 (m, 2H), 3,13-2,94 (m, 1H), 2,81-2,77 (m, 1H), 1,83 - 1,64 (m, 2H), 1,53 (s, 3H), 1,49-1,41 (m, 1H), 1,39-1,29 (m, 1H).

EJEMPLO 1.17. Procedimiento Q.

EJEMPLO 1.17.1. 2-((*S*)-1-((*S*)-Pirrolidin-2-il)isocroman-6-il)piridina (I-57) y 2-((*R*)-1-((*S*)-pirrolidin-2-il)isocroman-6-il)piridina (I-58).



(a). (*S*)-2-((*S*)-6-Bromoisocroman-1-il)pirrolidina y (*S*)-2-((*R*-6-bromoisocroman-1-il)pirrolidina

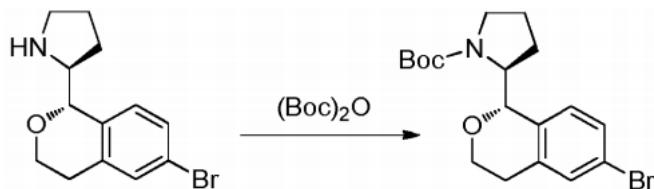


A una solución de 2-(3-bromofenil)-etanol (10 g, 49,7 mmol) en DCM (100 ml) se añadió (*S*)-pirrolidina-2-carbaldehído (5,9 g, 59,6 mmol) a 0 °C. Se añadió ácido trifluorometanosulfónico (37,2 g, 248 mmol) gota a gota. Tras la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 8 h. Tras finalizar, se añadió agua (5 ml) al recipiente de reacción y la mezcla bifásica resultante se transfirió a un embudo de decantación. Las fases se separaron y la fase acuosa se

extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar una mezcla de dos diastereómeros, que se separó por HPLC quiral (Columna: OZ-H 250*4,6 mm 5 μm , Fase Móvil: MeOH (DEA al 0,1 %) para producir (S)-2-((S)-6-bromoisocroman-1-il)pirrolidina (6,12 g) y (S)-2-((R)-6-bromoisocroman-1-il)pirrolidina (6,13 g). MS (ESI) m/z 284 [M+H]⁺.

5

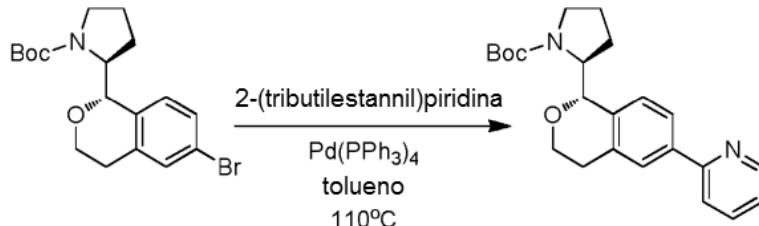
(b). (S)-2-((S)-6-Bromoisocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



- 10 A una solución de (S)-2-((S)-6-bromoisocroman-1-il)pirrolidina (6 g, 21,2 mmol) en NaOH/agua (30 ml) a temperatura ambiente se añadió dicarbonato de *terc*-butilo (5,54 g, 25,4 mmol). La reacción se agitó a esta temperatura durante 2 h. Tras finalizar, la mezcla bifásica resultante se transfirió a un embudo de decantación. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con DCM (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. MS (ESI) m/z: 384 [M+H]⁺.

15

(c). (S)-2-((S)-6-(Piridin-2-il)isocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

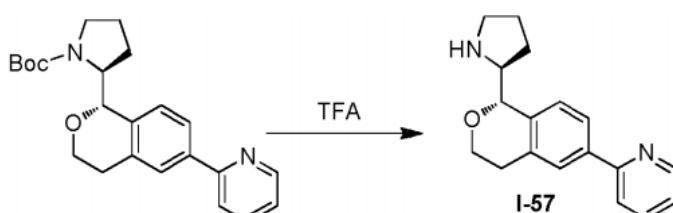


- 20 A una solución de (S)-2-((S)-6-bromoisocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2 g, 5,23 mmol) en tolueno (50 ml) se añadieron 2-(tributilestannil)piridina (2,3 g, 6,27 mmol) y paladio-trifenilfosfano (1:4) (6,04 mg, 0,523 mmol). La mezcla se agitó a 110 °C durante 6 h. Tras finalizar, se añadió agua (5 ml) al recipiente de reacción y la mezcla bifásica resultante se transfirió a un embudo de decantación. Las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (éter de petróleo/EtOAc de 20:1 a 5:1) para proporcionar el producto del título (1,36 g) como un aceite incoloro. MS (ESI) m/z: 381 [M+H]⁺.

25

(d). 2-((S)-1-((S)-Pirrolidin-2-il)isocroman-6-il)piridina (I-57)

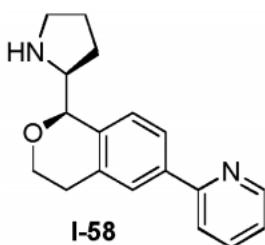
30



- 35 A una solución de (S)-2-((S)-6-(piridin-2-il)isocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 1,31 mmol) en diclorometano (50 ml), se añadió ácido trifluoroacético (224 mg, 1,97 mmol) gota a gota a 0 °C. Tras la adición, la mezcla se agitó a esta temperatura durante aproximadamente 3 h. Tras el tratamiento se obtuvo 2-((S)-1-((S)-pirrolidin-2-il)isocroman-6-il)piridina (I-57). MS (ESI) m/z: 281 [M+H]⁺. RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD): δ 8,89 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,78 - 8,68 (m, 1H), 8,46 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,10 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,97 - 7,86 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,17 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 4,91 (s, 11H), 4,45 - 4,33 (m, 2H), 3,92 (td, J = 11,3, 3,3 Hz, 1H), 3,66 - 3,14 (m, 6H), 2,92 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,35 (dt, J = 16,8, 6,9 Hz, 2H), 2,15 (ddd, J = 21,1, 13,0, 6,0 Hz, 2H).

40

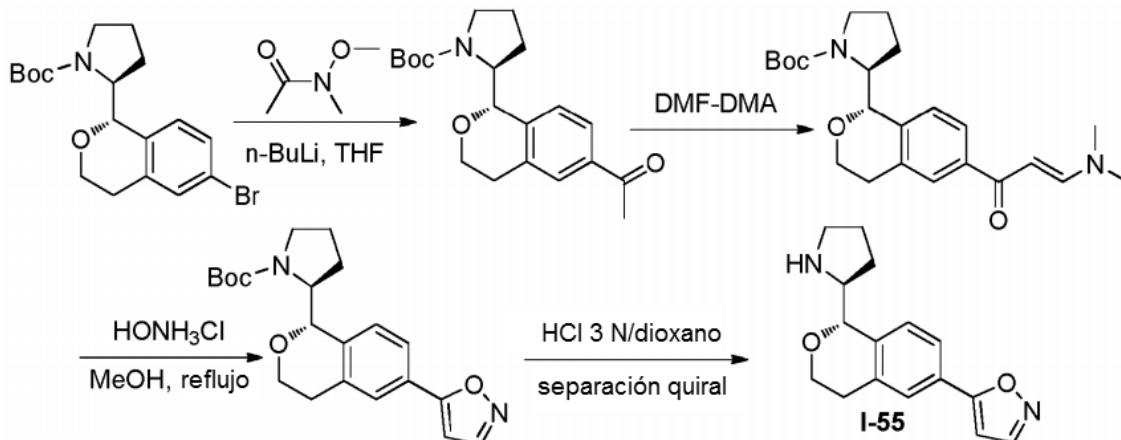
(e). 2-((R)-1-((S)-Pirrolidin-2-il)isocroman-6-il)piridina (I-58)



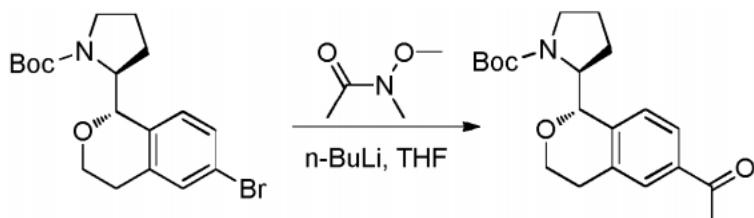
Se sintetizó I-58 usando el mismo método que para el Compuesto I-57 como se ha descrito anteriormente. (ESI) m/z: 281 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,72 - 8,65 (m, 1H), 7,82-7,68 (m, 3H), 7,31 - 7,19 (m, 3H), 5,04 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 4,23 (ddd, J = 11,1, 5,7, 1,6 Hz, 1H), 3,77 (td, J = 11,3, 3,0 Hz, 1H), 3,69 - 3,60 (m, 1H), 3,48 (s, 1H), 3,20 - 2,95 (m, 2H), 2,85 (dt, J = 11,1, 7,6 Hz, 1H), 2,73 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 2,01 (s, 4H), 1,70 (dd, J = 14,3, 7,0 Hz, 2H), 1,49 (ddd, J = 15,0, 7,7, 2,7 Hz, 2H).

EJEMPLO 1.18. Procedimiento R. Ciertos compuestos proporcionados se elaboraron siguiendo un procedimiento ejemplificado por el Ejemplo 1.18.1.

EJEMPLO 1.18.1. 5-((S)-1-((S)-Pirrolidin-2-il)isocroman-6-il)isoxazol (I-55).

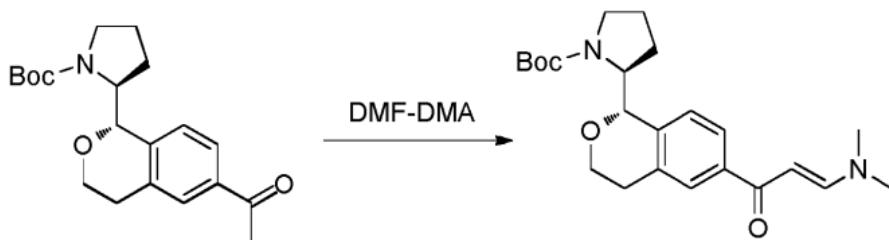


(a). (S)-2-((S)-6-Acetylisocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



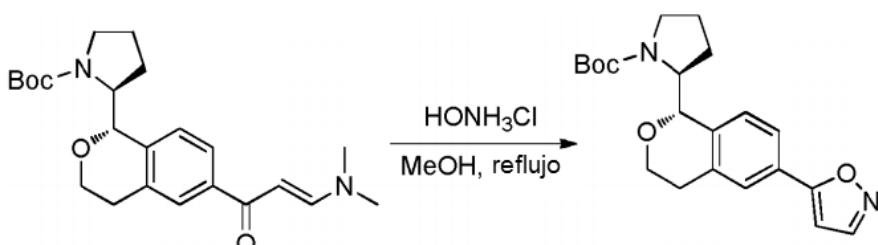
A una solución de (S)-2-((S)-6-bromoisocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,5 g, 3,32 mmol) en THF (25 ml) se añadió *n*-BuLi (1,6 N en hexano) (3,1 ml) a -78 °C en atmósfera de nitrógeno. Tras agitar la mezcla a esta temperatura durante 1 h, se añadió una solución de *N*-metoxi-*N*-metilacetamida (444 mg, 4,31 mmol) en THF (2 ml). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h adicional. La mezcla se inactivó con agua (100 ml), se extrajo con EtOAc (70 ml x 2), se secó y se concentró al vacío para dar el producto crudo, que se purificó por TLC prep., eluyendo con PE:EtOAc = 5:1 para producir el compuesto del título.

(b). (S)-2-((S)-6-((E)-3-(Dimetilamino)acriloyl)isocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una solución de (S)-2-((S)-6-acetilisocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (520 mg, 1,50 mmol) y DMF-DMA (0,535 g, 4,5 mmol) se calentó a 100 °C con agitación durante una noche. La mezcla se concentró al vacío para dar el producto crudo, que se usó directamente en la siguiente etapa. (ESI) m/z: 401 [M+H]⁺.

5

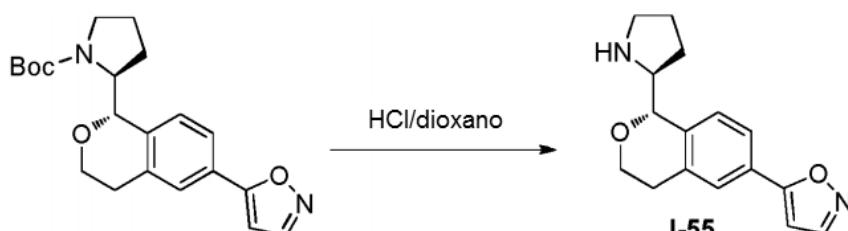
(c). (S)-2-((S)-6-(Isoxazol-5-il)isocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

10

A una solución de (S)-2-((S)-6-((E)-3-(dimetilamino)acriloil)isocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (720 mg, 0,876 mmol) en MeOH (30 ml) se añadió clorhidrato de hidroxilamina (182 mg, 2,62 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C con agitación durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío para dar el crudo, que se diluyó con agua (100 ml), y se extrajo con DCM (70 ml x 2). La fase orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío para dar el producto crudo. (ESI) m/z: 315 [M-56+H]⁺.

15

(d). 5-((S)-1-((S)-Pirrolidin-2-il)isocroman-6-il)isoxazol (I-55)

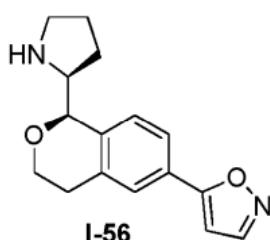


20

A una solución de (S)-2-((S)-6-(isoxazol-5-il)isocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (420 mg, 0,812 mmol) en DCM (5 ml) se añadió HCl 3 N/dioxano (6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y a continuación se concentró al vacío para dar el crudo, que se purificó por HPLC prep. para dar un residuo. El residuo se liofilizó para dar la sal de TFA, que se basificó con NaHCO₃ sat., se extrajo con DCM/MeOH = 20:1 (50 ml x 2), se secó y se concentró al vacío para producir I-55. (ESI) m/z: 271 [M+H]⁺. RMN ¹H(sal de HCl, 400 MHz, MeOD): δ 8,46 (s, 1H), 7,81-7,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,51-7,49 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,37-4,28 (m, 2H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,30-3,23 (m, 3H), 2,84-2,80 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,34-2,25 (m, 2H), 2,20-2,04 (m, 2H).

25

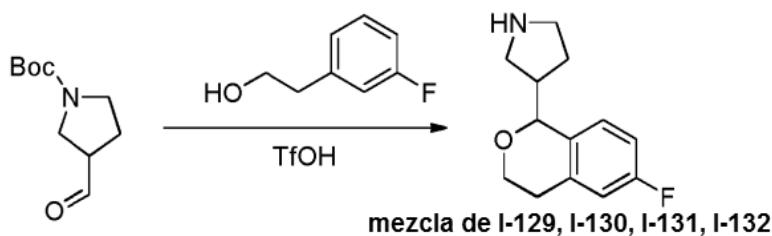
30 EJEMPLO 1.18.2. 5-((R)-1-((S)-Pirrolidin-2-il)isocroman-6-il)isoxazol (I-56).



Se preparó 5-((*R*)-1-((*S*)-pirrolidin-2-il)isocroman-6-il)isoxazol (I-56) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.18.1, pero usando (*S*)-2-((*R*)-6-bromoisocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (*S*)-2-((*S*)-6-bromoisocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo. (ESI) m/z: 271 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, MeOD): δ 8,46-8,45 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,76-7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,41-7,39 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,84-6,83 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,46-4,41 (m, 1H), 4,37-4,33 (m, 1H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,40-3,37 (m, 2H), 3,21-3,13 (m, 1H), 2,83-2,79 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 2,09-1,95 (m, 2H), 1,83-1,77 (m, 2H).

EJEMPLO 1.19. Procedimiento S.

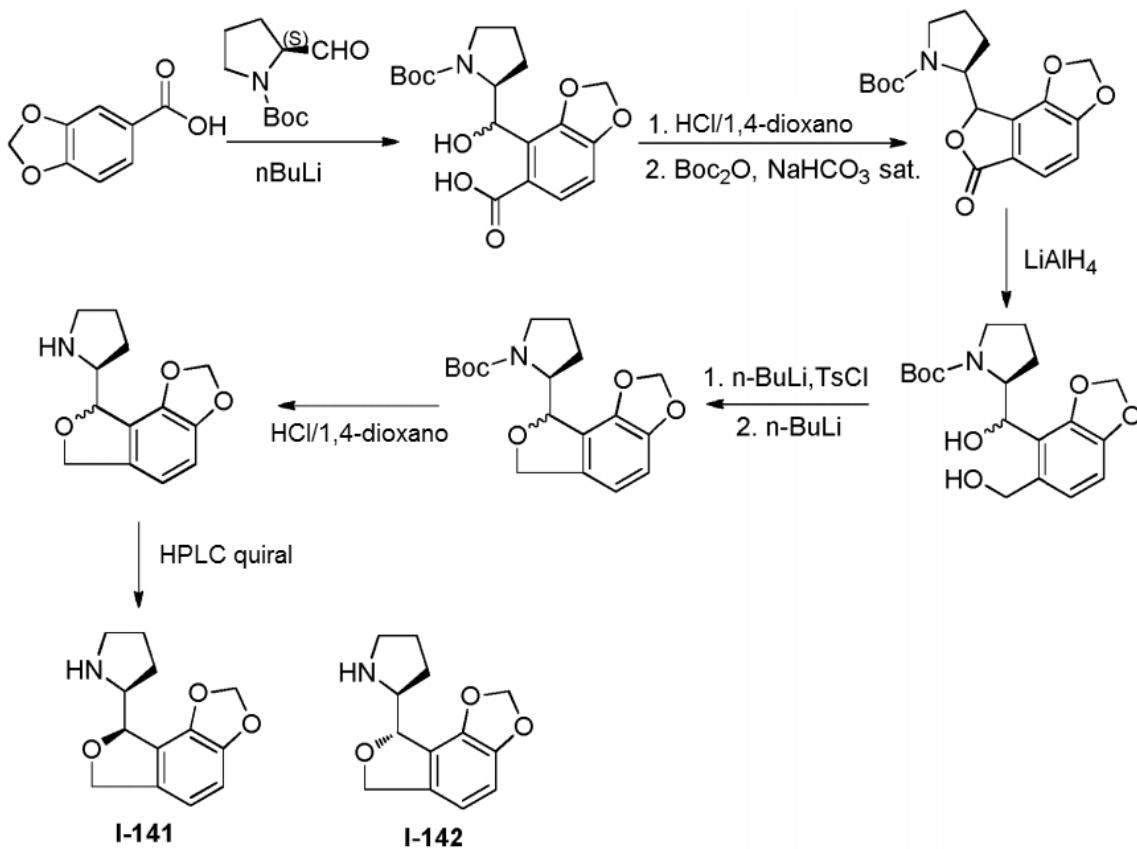
EJEMPLO 1.19.1. 3-(6-Fluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-129, I-130, I-131, I-132).



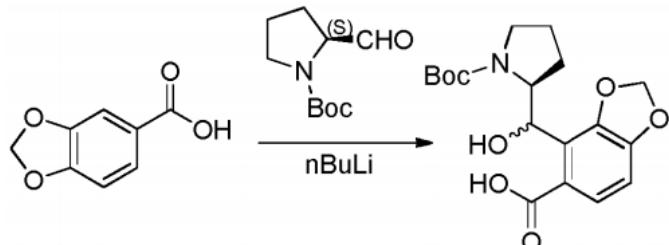
A una mezcla de 3-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (550 mg, 2,76 mmol) y 2-(3-fluorofenil)etanol (386 mg, 2,76 mmol) se añadió ácido trifluorometanosulfónico (1,24 g, 8,28 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h adicionales. Tras finalizar, la mezcla se inactivó con NaHCO₃ sat. (100 ml) hasta pH > 7, se extrajo con DCM (80 ml x 2). Las fases orgánicas se secaron y se concentraron para dar el crudo, que se purificó por HPLC prep. para dar el producto deseado como sal de TFA, que se basificó con NaHCO₃ sat. (30 ml) de nuevo, se extrajo con DCM (2 x 20 ml), se secó y se concentró al vacío para producir la mezcla de 4 estereoisómeros. (ESI) m/z: 222 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃): δ 7,11-7,06 (m, 1H), 6,92-6,87 (m, 1H), 6,84-6,82 (m, 1H), 4,80-4,78 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,21-4,16 (m, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,72-3,64 (m, 1H), 3,25-2,76 (m, 6H), 2,63-2,58 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,66-1,46 (m, 1H).

EJEMPLO 1.20. Procedimiento T.

EJEMPLO DE REFERENCIA 1.20.1. (*S*)-2-((*R*)-6,8-Dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-e]isobenzofuran-8-il)-pirrolidina (I-141) y (*S*)-2-((*S*)-6,8-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-e]isobenzofuran-8-il)-pirrolidina (I-142).



(a). Ácido 4-((*S*)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)(hidroxi)metil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-carboxílico

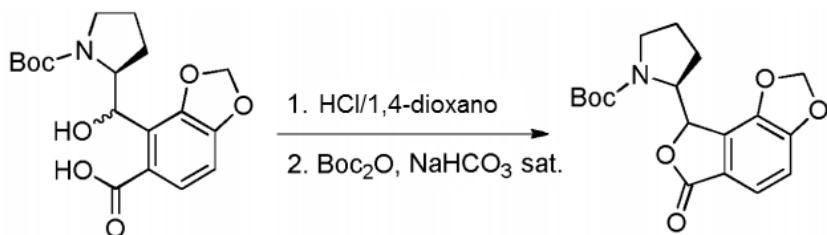


5

A una solución de ácido benzo[*d*][1,3]dioxol-5-carboxílico (3,32 g, 20 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) a -78 °C se añadió *n*-butillitio en *n*-hexano (2,5 M, 17,5 ml, 44,0 mmol) gota a gota durante un período de 15 min. Se permitió que la temperatura de reacción aumentara a -20 °C lentamente. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h y de nuevo se enfrió a -78 °C. A la mezcla se le añadió una solución de (*S*)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,97 g, 15 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) gota a gota durante un período de 5 min. La mezcla de reacción se agitó durante 6 h y a continuación se inactivó con agua (100 ml) a -78 °C. La mezcla se lavó con acetato de etilo (3 x 50 ml) y la fase orgánica combinada se extrajo con agua (50 ml). Las fases acuosas combinadas se ajustaron a pH = 5 con cuidado con una solución de HCl 0,5 M a 0 °C, se extrajeron con diclorometano (3 x 50 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío para dar ácido 4-((*S*)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)(hidroxi)metil)benzo[*d*][1,3]dioxol-5-carboxílico crudo como un aceite amarillo (5,5 g, pureza aproximadamente 50 %); MS (ESI): m/z = 366 [M+H]⁺.

(b). (2*S*)-2-(6-Oxo-6,8-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-*e*]isobenzofuran-8-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

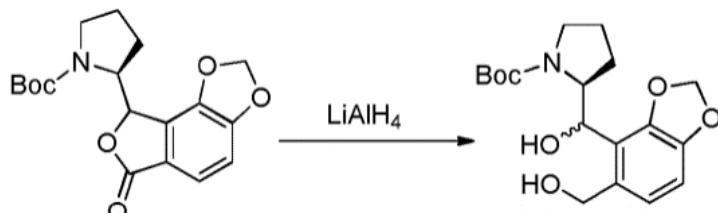
20



5 A una solución de ácido 4-(((S)-1-(terc-butoxicarbonil)pirrolidin-2-il)(hidroxi)metil)benzo[d][1,3]dioxol-5-carboxílico (5,5 g, pureza: 50 %, 7,52 mmol) en metanol (100 ml) se añadió HCl 4 M/1,4-dioxano (2,74 g, 75,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró para dar un residuo. Se añadieron agua (30 ml), tetrahidrofurano (30 ml), bicarbonato sódico (2,48 g, 29,6 mmol), y dicarbonato de di-terc-butilo (3,23 g, 14,8 mmol) al residuo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y a continuación se extrajo con acetato de etilo (3 x 60 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1) para dar (2S)-2-(6-oxo-6,8-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-e]isobenzofuran-8-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco (2,4 g). MS (ESI): m/z = 292 [M-55]⁺.

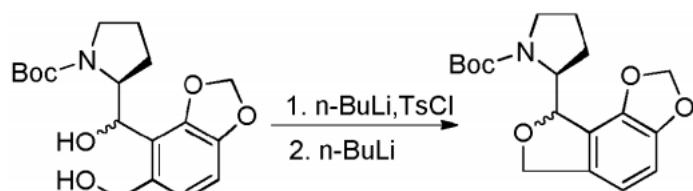
10

(c) (2S)-2-(Hidroxi(5-(hidroximetil)benzo[d][1,3]dioxol-4-il)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



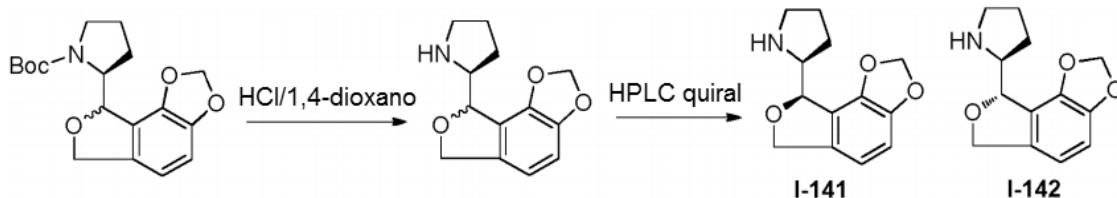
15 A una solución de (2S)-2-(6-oxo-6,8-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-e]isobenzofuran-8-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,1 g, 6,04 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) a 0 °C se añadió hidruro de litio y aluminio (229 mg, 6,04 mmol) en porciones. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 h y a continuación se interrumpió con agua (0,5 ml en 10 ml de tetrahidrofurano, gota a gota a 0 °C durante 5 min) y a continuación con solución de hidróxido sódico al 15 % (0,5 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min y se filtró a través de Celite. La torta filtrada se lavó con diclorometano (200 ml). El filtrado combinado se concentró para dar un residuo que se diluyó con solución salina saturada (50 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyendo con éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1) para dar (2S)-2-(hidroxi(5-(hidroximetil)benzo[d][1,3]dioxol-4-il)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo como un sólido blanco (2,0 g). MS (ESI): m/z = 352 [M+H]⁺.

(d). (2S)-2-(6,8-Dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-e]isobenzofuran-8-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo



30 A una solución de (2S)-2-(hidroxi(5-(hidroximetil)benzo[d][1,3]dioxol-4-il)metil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (1,9 g, 5,40 mmol) en tetrahidrofurano (120 ml) a -78 °C se añadió n-butillitio en n-hexano (2,5 M, 2,37 ml, 5,94 mmol). La reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min. A continuación, se añadió una solución de cloruro de 4-metilbenceno-1-sulfonilo (1,13 g, 5,94 mmol) en tetrahidrofurano (12 ml). Tras agitar la mezcla de reacción a esta temperatura durante 1 h, se añadió una solución de n-butillitio en n-hexano (2,5 M, 2,37 ml, 5,94 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente lentamente, se agitó a temperatura ambiente durante 16 h adicionales y a continuación se inactivó con agua (150 ml) a 0 °C. Se extrajo con acetato de etilo (33100 ml) y las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por TLC prep. (eluyendo con éter de petróleo:acetato de etilo = 4:1) para dar (2S)-2-(6,8-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-e]isobenzofuran-8-il)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo como un aceite amarillo (680 mg). MS (ESI): m/z = 334 [M+H]⁺.

(e). (S)-2-((R)-6,8-Dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-e]isobenzofuran-8-il)pirrolidina (I-141) y (S)-2-((S)-6,8-dihidro-

[1,3]dioxolo[4,5-e]isobenzofuran-8-il)pirrolidina (I-142)

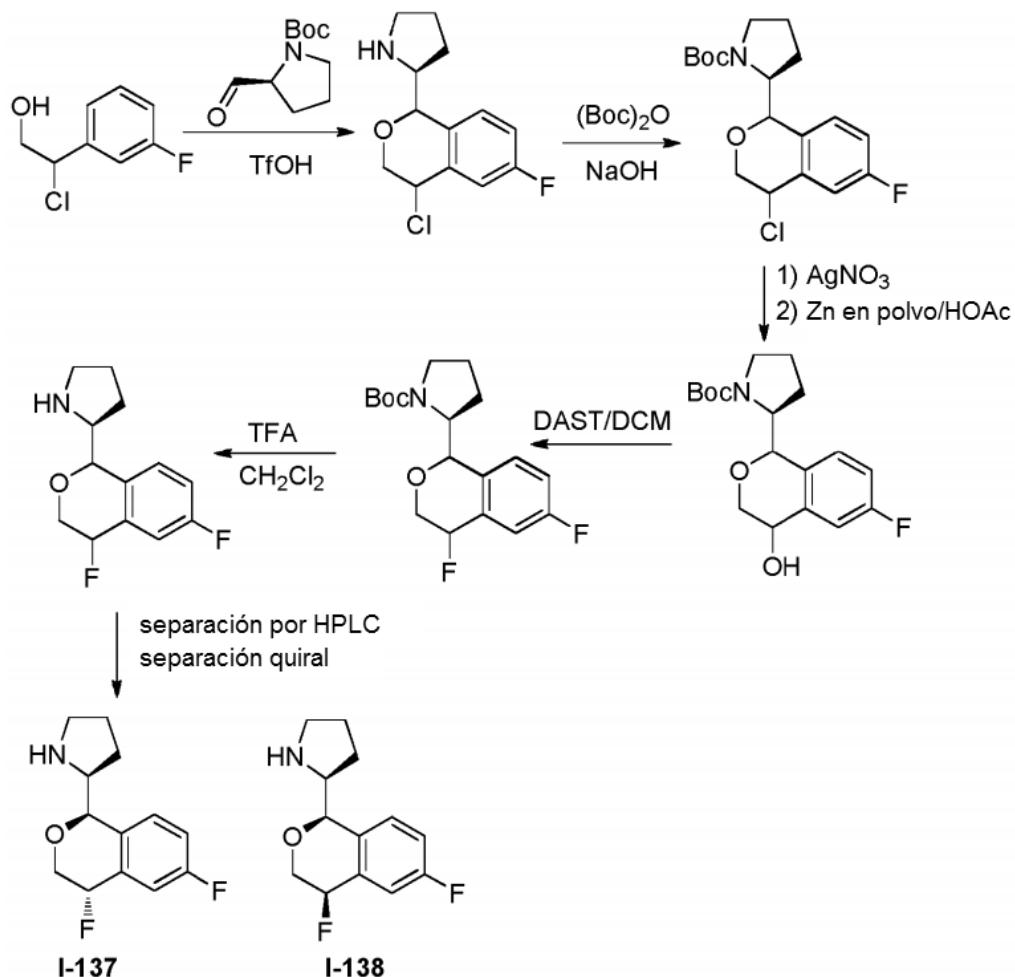
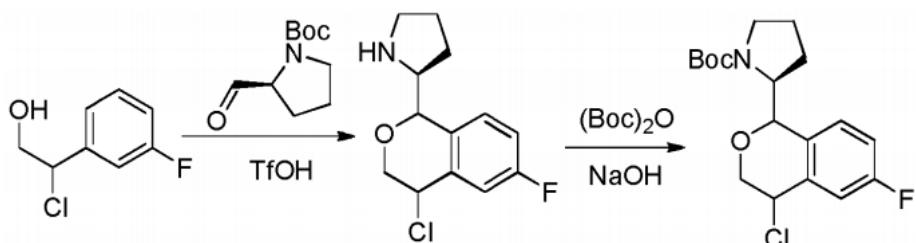
5 A una solución de (2*S*)-2-(6,8-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-e]isobenzofuran-8-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,1 g, 3,3 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió una solución de ácido clorhídrico 4 M/1,4-dioxano (4 M, 2 ml, 8 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h y se concentró al vacío para dar un residuo, que se lavó con éter de petróleo (50 ml), seguido de acetato de etilo (5 ml) para dar la sal clorhidrato de (2*S*)-2-(6,8-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-e]isobenzofuran-8-il)pirrolidina como un sólido amarillo (0,7 g). Esta mezcla de dos diastereómeros se separó por HPLC quirala (codisolvente: MeOH (NH₄OH al 0,5 %), Columna: AS-H 4,6 x 250 mm 5 μm) para dar (S)-2-((*R*)-6,8-dihidroisobenzofuro[4,5-d][1,3]dioxol-8-il)pirrolidina (I-141, aceite incoloro 282 mg) y (S)-2-((*S*)-6,8-dihidroisobenzofuro[4,5-d][1,3]dioxol-8-il)pirrolidina (I-142, aceite incoloro 124 mg).

15 (S)-2-((*R*)-6,8-Dihidroisobenzofuro[4,5-d][1,3]dioxol-8-il)pirrolidina (I-141): MS (ESI): m/z 233 [M+H]⁺; RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD): δ 6,87-6,89 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6,78-6,80 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6,01-6,04 (dd, J = 11,6 Hz, 2 H), 5,61-5,61 (d, J = 2 Hz, 1 H), 4,90-5,18 (m, 2 H), 4,04-4,09 (m, 1 H), 3,31-3,34 (m, 1 H), 1,74-2,07 (m, 4 H).

20 (S)-2-((*S*)-6,8-Dihidroisobenzofuro[4,5-d][1,3]dioxol-8-il)pirrolidina (I-142): MS (ESI): m/z 233 [M+H]⁺, RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD): δ 6,88-6,90 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6,80-6,82 (d, J = 8 Hz, 1 H), 6,02-6,06 (dd, J = 15,2 Hz, 2 H), 5,40-5,41 (d, J = 4 Hz, 1 H), 5,16-5,19 (d, J = 12 Hz, 1 H), 5,02-5,04 (d, J = 8 Hz, 1 H), 3,87-3,91 (m, 1 H), 3,25-3,36 (m, 2 H), 2,28-2,31 (m, 1 H), 2,06-2,17 (m, 3 H).

EJEMPLO 1.21. Procedimiento U. Ciertos compuestos proporcionados se elaboraron siguiendo un procedimiento ejemplificado por el Ejemplo 1.21.1.

25 EJEMPLO 1.21.1. (S)-2-((1*R*,4*S*)-4,6-Difluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-137) y (S)-2-((1*R*,4*R*)-4,6-difluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-138).

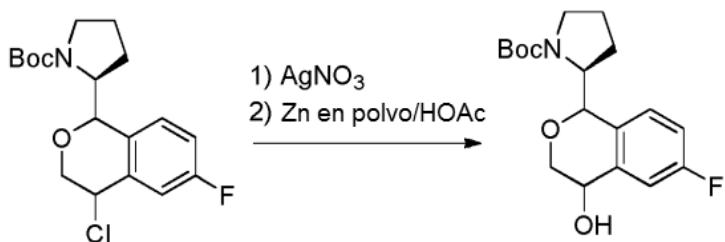
(a). (2*S*)-2-(4-Chloro-6-fluoroisocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

5

A una solución de 2-cloro-2-(3-fluorofenil)etanol (50 g, 287 mmol) en diclorometano (300 ml) en baño de sal con hielo se añadió ácido trifluorometanosulfónico (129 g, 861 mmol) y (S)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (114 g, 574 mmol) gota a gota (la temperatura interna se mantuvo < -5 °C). Tras la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y a continuación se basificó con hidróxido sódico (20 % ac.) a pH = 10. Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (188 g, 861 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, se inactivó con agua (300 ml), y se extrajo con diclorometano (200 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío para dar un residuo, que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1 para dar el producto deseado (65 g) como un aceite amarillo.

10

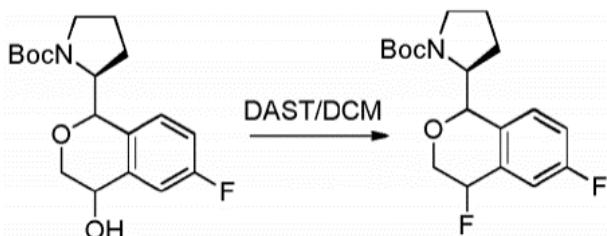
15 (b). (2*S*)-2-(6-Fluoro-4-hidroxiisocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de (2S)-2-(4-cloro-6-fluoroisocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (50 g, 140,8 mmol) en tetrahidrofurano/agua (200 ml, 1:1) se añadió nitrato de plata (119,7 g, 704 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 4 h. Tras la refrigeración a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3) y las fases orgánicas se secaron y se concentraron al vacío para dar un residuo. Al residuo se añadió ácido acético (200 ml) y cinc en polvo (45,8 g, 704 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y a continuación se filtró sobre Celite. El filtrado se evaporó al vacío para dar un aceite, que se disolvió en agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Las fases orgánicas se lavaron con bicarbonato sódico (ac. sat.), se secaron y se concentraron al vacío para dar el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con éter de petróleo:acetato de etilo = 2:1 para proporcionar (2S)-2-(6-fluoro-4-hidroxiisocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (35,0 g) como un aceite amarillo.

(c). (2S)-2-(4,6-Difluoroisocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo

15



A una solución de (2S)-2-(6-fluoro-4-hidroxiisocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (30 g, 88,9 mmol) en diclorometano (60 ml) en baño de sal con hielo se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (21,5 g, 133 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h y después se vertió en bicarbonato sódico acuoso saturado (300 ml). La mezcla bifásica resultante se transfirió a un embudo de decantación. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhídrico, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida con una elución en gradiente de éter de petróleo:acetato de etilo = 10:1 para proporcionar (2S)-2-(4,6-difluoroisocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (16 g) como un aceite amarillo.

(d). (S)-2-((1*R*,4*S*)-4,6-Difluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-137) y (S)-2-((1*R*,4*R*)-4,6-difluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-138)

30



35

A una solución de (2S)-2-(4,6-difluoroisocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,8 g, 17,1 mmol) en diclorometano (L) se añadió ácido trifluoroacético (30 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y a continuación se evaporó al vacío para dar el producto crudo, que se purificó por HPLC prep., seguido de separación quiral: Columna: AY-H (250 x 4,6 mm 5 µm); Fase Móvil: *n*-hexano (DEA al 0,1 %):EtOH (DEA al 0,1 %) = 90:10 para dar (S)-2-((1*R*,4*S*)-4,6-difluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-137, 900 mg) y (S)-2-((1*R*,4*R*)-4,6-difluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-138, 860 mg).

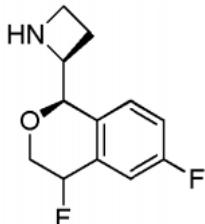
(S)-2-((1*R*,4*S*)-4,6-Difluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-137): MS (ESI): m/z = 240 [M+H]⁺; RMN ¹H (sal de HCl,

400 MHz, MeOD): δ 7,35~7,30 (m, 1H), 7,20~7,16 (m, 1 H), 5,81~5,65 (m, 1H), 5,24 (s, 1 H), 4,51~4,48 (m, 1H), 4,41~4,36 (m, 1H) 3,75~3,69 (m, 1H), 3,37~3,31 (m, 2H), 2,06~2,1.91 (m, 2H), 1,83~1,68 (m, 2H).

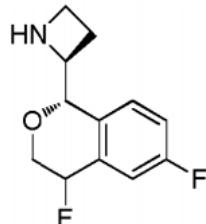
5 (S)-2-((1*R*,4*R*)-4,6-Difluoroisocroman-1-il)pirrolidina (I-138): MS (ESI): m/z = 240 [M+H]⁺; RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD): δ 7,38~7,42 (m, 1 H), 7,23~7,32 (m, 2 H), 5,33~5,45 (m, 1 H), 5,16~5,18 (m, 1 H), 4,44~4,51 (m, 2 H), 3,90~4,03 (m, 1 H), 3,34~3,42 (m, 2 H), 1,78~2,07 (m, 4 H).

EJEMPLO DE REFERENCIA 1.21.2. (2*S*)-2-((1*R*)-4,6-Difluoroisocroman-1-il)azetidina (I-135) y (2*S*)-2-((1*S*)-4,6-difluoroisocroman-1-il)azetidina (I-136).

10



I-135



I-136

15 Se prepararon (2*S*)-2-((1*R*)-4,6-difluoroisocroman-1-il)azetidina (I-135) y (2*S*)-2-((1*S*)-4,6-difluoroisocroman-1-il)azetidina (136) usando un procedimiento análogo al que se describe en el Ejemplo 1.21.1, pero usando (S)-2-formilazetidina-1-carboxilato de *terc*-butilo en lugar de (S)-2-formilpirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo.

20 (2*S*)-2-((1*R*)-4,6-Difluoroisocroman-1-il)azetidina (I-135): MS (ESI): m/z = 224 [M+H]⁺; RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD): δ 7,35~7,32 (m, 1H), 7,25~7,22 (m, 1 H), 7,18~7,13 (m, 1H) 5,89~5,72 (m, 1H), 5,17~5,12 (m, 2 H), 4,62~4,57 (m, 1H), 4,03~3,77 (m, 3H), 2,32~2,26 (m, 2H).

25 (2*S*)-2-((1*S*)-4,6-Difluoroisocroman-1-il)azetidina (136): MS (ESI): m/z = 224 [M+H]⁺; RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD): δ 7,35~7,30 (m, 2H), 7,22~7,17 (m, 1 H), 5,72~5,61 (m, 1H), 5,11~5,08 (m, 2 H), 4,49~4,43 (m, 1H), 4,11~4,04 (m, 1H), 3,93~3,81 (m, 2H), 2,98~2,94 (m, 1H), 2,60~2,56 (m, 1H).

25 EJEMPLO 1.22. Procedimiento V.

EJEMPLO 1.22.1. (1*R*)-6-Fluoro-1-((*S*)-pirrolidin-2-il)isocroman-4-ol; (I-134).



I-134

30 A una solución de (S)-2-((*R*)-6-fluoro-4-hidroxiisocroman-1-il)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2,2 g, 6,5 mmol, preparada en el Ejemplo 21.1) en diclorometano (20 ml) se añadió ácido trifluoroacético (6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y a continuación se evaporó al vacío para dar un residuo, que se purificó por HPLC prep. para dar (1*R*)-6-fluoro-1-((*S*)-pirrolidin-2-il)isocroman-4-ol (650 mg). m/z = 238 [M+H]⁺. RMN ¹H (sal de HCl, 400 MHz, MeOD): δ 7,36~7,33 (m, 1H), 7,28~7,25 (m, 1 H), 7,08~7,03 (m, 1H) 5,22 (s, 1H), 4,82~4,78 (m, 1H), 4,39~4,35 (m, 1H) 4,30~4,26 (m, 1H), 3,46 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 3,38~3,28 (m, 2H), 2,05~2,01 (m, 2H), 1,77~1,68 (m, 2H).

40 EJEMPLO 2. Ensayos biológicos

40 EJEMPLO 2.1 Ensayo *in vitro*

45 Se sometieron a ensayo ciertos compuestos mediante ensayos de unión *in vitro* usando procedimientos convencionales. La Tabla 2 muestra la fuente de membrana, radioligando, ligando usado para definir condiciones de unión no específica e incubación para cada receptor. Los expertos en la materia conocen bien estos receptores y

ensayos, tal como se ejemplifica mediante los siguientes: Abramovitz, M. *et al.* (2000), Biochem. Biophys. Acta., 1483: 285-293 (EP4, IP (PGI₂)); Aharony, D. *et al.* (1993), Mol. Pharmacol., 44: 356-363 (NK2); Ardati, A. *et al.* (1997), Mol. Pharmacol., 51: 816-824 (NOP (ORL1)); Bignon, E. *et al.* (1999), J. Pharmacol. Exp. Ther. 289: 742-751 (CCK₁ (CCK_A)); Bloomquist, B.T. *et al.* (1998), Biochem. Biophys. Res. Commun., 243: 474-479 (GAL₂); Brockhaus, M. *et al.* (1990), Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 87: 3127-3131 (TNF- α); Brown, G.B. (1986), J. Neurosci., 6: 2064-2070 (canal de Na⁺ (sitio 2)); Buchan, K.W. *et al.* (1994), Brit. J. Pharmacol., 112: 1251-1257 (ETA); Cesura, A.M. *et al.* (1990), Mol. Pharmacol., 37: 358-366 (MAO-A); Choi, D.S. *et al.* (1994), FEBS Lett., 352: 393-399 (5-HT2B); Clark, A.F. *et al.* (1996), Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 37: 805-813 (GR); Couvineau, A. *et al.* (1985), Biochem. J., 231: 139-143 (VPAC₁ (VIP₁)); Dorje, F. *et al.* (1991), J. Pharmacol. Exp. Ther., 256: 727-733 (M1, M2, M3, M4); Ferry, G. *et al.* (2001), Eur. J. Pharmacol., 417: 77-89 (PPAR γ); Fuchs, S. *et al.* (2001), Mol. Med., 7: 115-124 (ETB); Fuhlendorff, J. *et al.* (1990), Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 87: 182-186 (Y2); Ganapathy ME. *et al.* (1999), J. Pharmacol. Exp. Ther., 289: 251-260 (sigma (no selectivo)); Gopalakrishnan, M. *et al.* (1996), J. Pharmacol. Exp. Ther., 276: 289-297 (α 4 β 2 neuronal N); Greengrass, P. y Bremner, R. (1979), Eur. J. Pharmacol., 55: 323-326 (α ₁ (no selectivo)); Grandy, D.K. *et al.* (1989), Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 86: 9762-9766 (D25); Guard, S. *et al.* (1993), Eur. J. Pharmacol., 240: 177-184 (BB (no selectivo)); Heuillet, E. *et al.* (1993), J. Neurochem., 60: 868-876 (NK1, P2X); Hope, A.G. *et al.* (1996), Brit. J. Pharmacol., 118: 1237-1245 (5-HT3); Hoyer, D. *et al.* (1985), Eur. J. Pharmacol., 118: 1-12 (5-HT1B); Hugues, M. *et al.* (1982), J. Biol. Chem., 257: 2762-2769 (5-HT2A, canal de SKCa); Joseph, S.S. *et al.* (2004), Naun.-Sch. Arch. Pharm., 369: 525-532 (β 2); Le, M.T. *et al.* (2005), Eur. J. Pharmacol., 513: 35-45 (AT1); Le Fur, G. *et al.* (1983), Life Sci., 33: 449-457 (BZD (periférico)); Lee, Y.M. *et al.* (1993), J. Biol. Chem., 268: 8164-8169 (CCK₂ (CCK_B)); Leurs, R. *et al.* (1994), Brit. J. Pharmacol., 112: 847-854 (H2); Levin, M.C. *et al.* (2002), J. Biol. Chem., 277: 30429-30435 (β 1); Lewin, A.H. *et al.* (1989), Mol. Pharmacol., 35: 189-194 (canal de Cl⁻ (abierto por GABA)); Lukas, R.J. (1986), J. Neurochem., 46: 1936-1941 (tipo músculo N); Luthin, D.R. *et al.* (1995), Mol. Pharmacol., 47: 307-313; (A2A); Mackenzie, R.G. *et al.* (1994), Eur. J. Pharmacol., 266: 79-85 (D3); Mulheron, J.G. *et al.* (1994), J. Biol. Chem., 269: 12954-12962 (5-HT1A); Meng, F. *et al.* (1993), Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 90: 9954-9958 (κ (KOP)); Monsma, F.J. *et al.* (1993), Mol. Pharmacol., 43: 320-327 (5-HT6); Neote, K. *et al.* (1993), Cell, 72: 415-425 (CCR1); Pacholczyk, T. *et al.* (1991), Nature, 350: 350-354 (sst (no selectivo, transportador de norepinefrina)); Peralta, E. G. *et al.* (1987), Embo. J., 6: 3923-3929 (M3); Pristupa, Z.B. *et al.* (1994), Mol. Pharmacol., 45: 125-135 (transportador de dopamina); Pruneau, D. *et al.* (1998), Brit. J. Pharmacol., 125: 365-372 (B2); Rees, S. *et al.* (1994), FEBS Lett., 355: 242-246 (5-HT5a); Reynolds, I.J. *et al.* (1986), J. Pharmacol. Exp. Ther., 237: 731-738 (canal de Ca²⁺ (L, sitio de verapamilo)); Rinaldi-Carmona, M. *et al.* (1996), J. Pharmacol. Exp. Ther., 278: 871-878 (CB1); Salvatore, C.A. *et al.* (1993), Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 90: 10365-10369 (A3); Sarau, H.M. *et al.* (1997), J. Pharmacol. Exp. Ther., 281: 1303-1311 (NK3); Schioth, H.B. *et al.* (1997), Neuropeptides, 31: 565-571 (MC4); Sharples, C.G.V. *et al.* (2000), J. Neurosci., 20: 2783-2791 (α 7 neuronal N); Shen, Y. *et al.* (1993), J. Biol. Chem., 268: 18200-18204 (5-HT7); Sills, M.A. *et al.* (1991), Eur. J. Pharmacol., 192: 19-24 (NMDA); Simon, J. *et al.* (1995), Pharmacol. Toxicol., 76: 302-307 (P2Y); Simonin, F. *et al.* (1994), Mol. Pharmacol., 46: 1015-1021 (δ ₂ (DOP)); Smit, M.J. *et al.* (1996), Brit. J. Pharmacol., 117: 1071-1080 (H1); Sorensen, R.G. y Blaustein, M.P. (1989), Mol. Pharmacol., 36: 689-698 (canal de KV); Speth, R.C. *et al.* (1979), Life Sci., 24: 351-358 (BZD (central)); Stam, N.J. *et al.* (1994), Eur. J. Pharmacol., 269: 339-348 (5-HT2C); Sullivan, K.A. *et al.* (1997), Biochem. Biophys. Res. Commun., 233: 823-828 (GAL₁); Tahara, A. *et al.* (1998), Brit. J. Pharmacol., 125: 1463-1470 (V1a); Tatsumi, M. *et al.* (1999), Eur. J. Pharmacol., 368: 277-283 (transportador de 5-HT); Townsend, Nicholson, A. y Schofield, P.R. (1994), J. Biol. Chem., 269: 2373-2376 (A1); Tsuji, A. *et al.* (1988), Antimicrob. Agents Chemother., 32: 190-194 (GABA (no selectivo)); Tsuzuki, S. *et al.* (1994), Biochem. Biophys. Res. Commun., 200: 1449-1454 (AT2); Uhlen, S. y Wikberg, J.E. (1991), Pharmacol. Toxicol., 69: 341-350 (α ₂ (no selectivo)); Van Tol, H.H.M. *et al.* (1992), Nature, 358: 149-152 (D_{4,4}); Vignon, J. *et al.* (1986), Brain Res., 378: 133-141 (PCP); Vita, N. *et al.* (1993), FEBS Lett., 317: 139-142 (NTS₁ (NT₁)); White, J.R. *et al.* (1998), J. Biol. Chem., 273: 10095-10098 (CXCR2 (IL-8B), μ (MOP)); Wieland, H. A. *et al.* (1995), J. Pharmacol. Exp. Ther., 275: 143-149 (Y1); Witt-Enderby, P.A. y Dubocovich, M.L. (1996), Mol. Pharmacol., 50: 166-174 (MT₁ (ML_{1A})); Zhou, Q.Y. *et al.* (1990), Nature, 347: 76-80 (D1).

En resumen, se incubó una membrana con un radioligando en presencia y ausencia de un compuesto de ensayo en las condiciones pertinentes, antes de filtración y lavado. La cantidad del radioligando unido a una membrana se determinó usando recuento de centelleo líquido. La unión total (la unión de un radioligando a sitios tanto receptores como no receptores) se determinó incubando una membrana con un radioligando solo. La unión no específica (unión a sitios no receptores) de un radioligando se determinó incubando una membrana en presencia de una concentración de saturación de un ligando no marcado (el ligando usado para definir la unión no específica). La unión específica (solo la unión a sitios receptores) se calculó restando la unión no específica de la unión total.

Tabla 2.

Ensayo	Fuente	Ligando	Conc. (nM)	No Específica	Incubación
A1	recombinante humana (células CHO)	[³ H]DPCPX	1	DPCPX (1 μ M)	60 min TA

Tabla 2.

Ensayo	Fuente	Ligando	Conc. (nM)	No Específica	Incubación
A2A	recombinante humana (células HEK-293)	[3H]CGS 21680	6	NECA (10 µM)	120 min TA
A3	recombinante humana (células HEK-293)	[125I]AB-MECA	0,15	IB-MECA (1 µM)	120 min TA
α_1 (no selectivo)	corteza cerebral de rata	[3H]prazosina	0,25	prazosina (0,5 µM)	60 min TA
α_2 (no selectivo)	corteza cerebral de rata	[3H]RX 821002	0,5	(-)epinefrina (100 µM)	60 min TA
β_1	recombinante humana (células HEK-293)	[3H](-)CGP 12177	0,3	alprenolol (50 µM)	60 min TA
β_2	recombinante humana (células CHO)	[3H](-)CGP 12177	0,3	alprenolol (50 µM)	120 min TA
AT1	recombinante humana (células HEK-293)	[125I][Sar1, Ile8]-AT-II	0,05	angiotensina-II (10 µM)	120 min 37 °C
AT2	recombinante humana (células HEK-293)	[125I]CGP 42112A	0,01	angiotensina-II (1 µM)	4 h 37 °C
BZD (periférico)	corazón de rata	[3H]PK 11195	0,2	PK 11195 (10 µM)	15 min TA
BB (no selectivo)	corteza cerebral de rata	[125I][Tyr4] bombesina	0,01	bombesina (1 µM)	60 min TA
B2	recombinante humana (células CHO)	[3H]bradiquinina	0,3	bradiquinina (1 µM)	60 min TA
CB1	recombinante humana (células CHO)	[3H]CP 55940	0,5	WIN 55212-2 (10 µM)	120 min 37 °C
CCK ₁ (CCK _A)	recombinante humana (células CHO)	[125I]CCK-8s	0,08	CCK-8s (1 µM)	60 min TA
CCK ₂ (CCK _B)	recombinante humana (células CHO)	[125I]CCK-8s	0,08	CCK-8s (1 µM)	60 min TA
D1	recombinante humana (células CHO)	[3H]SCH 23390	0,3	SCH 23390 (1 µM)	60 min TA
D2S	recombinante humana (células HEK-293)	[3H]metil-espiperona	0,3	(+)butaclamol (10 µM)	60 min TA

Tabla 2.

Ensayo	Fuente	Ligando	Conc. (nM)	No Específica	Incubación
D3	recombinante humana (células CHO)	[3H]metil-espiperona	0,3	(+) butaclamol (10 µM)	60 min TA
D _{4.4}	recombinante humana (células CHO)	[3H]metil-espiperona	0,3	(+) butaclamol (10 µM)	60 min TA
ETA	recombinante humana (células CHO)	[125I]endotelina-1	0,03	endotelina-1 (100 nM)	120 min 37 °C
ETB	recombinante humana (células CHO)	[125I]endotelina-1	0,03	endotelina-1 (0,1 µM)	120 min 37 °C
GABA (no selectivo)	corteza cerebral de rata	[3H]GABA	10	GABA (100 µM)	60 min TA

(continuación)

Ensayo	Fuente	Ligando	Conc. (nM)	No Específica	Incubación
GAI ₁	recombinante humana (células HEK-293)	[125I]galanina	0,1	galanina (1 µM)	80 min TA
GAL ₂	recombinante humana (células CHO)	[125I]galanina	0,05	galanina (1 µM)	120 min TA
CXCR2 (IL-8B)	recombinante humana (células HEK-293)	[125I]IL-8	0,025	IL-8 (30 nM)	60 min TA
CCR1	recombinante humana (células HEK-293)	[125I]MIP-1α	0,01	MIP-1α (100 nM)	120 min TA
TNF-α	células U-937	[125I]TNF-α	0,1	TNF-α (10 nM)	120 min 4 °C
H1	recombinante humana (células HEK-293)	[3H]pirilamina	1	pirilamina (1 µM)	60 min TA
H2	recombinante humana (células CHO)	[125I]APT	0,075	tiotidina (100 µM)	120 min TA
MC4	recombinante humana (células CHO)	[125I]NDP-α-MSH	0,05	NDP-α-MSH (1 µM)	120 min 37 °C
MT ₁ (ML _{1A})	recombinante humana (células CHO)	[125I]2-yodomelatonina	0,01	melatonina (1 µM)	60 min TA
M1	recombinante humana (células CHO)	[3H]pirenzepina	2	atropina (1 µM)	60 min TA
M2	recombinante humana (células CHO)	[3H]AF-DX 384	2	atropina (1 µM)	60 min TA
M3	recombinante humana (células CHO)	[3H]4-DAMP	0,2	atropina (1 µM)	60 min TA

Tabla 2.

Ensayo	Fuente	Ligando	Conc. (nM)	No Específica	Incubación
M4	recombinante humana (células CHO)	[3H]4-DAMP	0,2	atropina (1 µM)	60 min TA
M5	recombinante humana (células CHO)	[3H]4-DAMP	0,3	atropina (1 µM)	60 min TA
NK1	células U-373MG (endógenas)	[125I]BH-SP	0,15	[Sar9, Met(O2)11]-SP (1 µM)	60 min TA
NK2	recombinante humana (células CHO)	[125I]NKA	0,1	[Nleu10]-NKA (4-10) (300 nM)	60 min TA
NK3	recombinante humana (células CHO)	[3H]SR 142801	0,4	SB 222200 (10 µM)	120 min TA
Y1	células SK-N-MC (endógenas)	[125I]péptido YY	0,025	NPY (1 µM)	120 min 37 °C
Y2	células KAN-TS	[125I]péptido YY	0,015	NPY (1 µM)	60 min 37 °C
NTS ₁ (NT ₁)	recombinante humana (células CHO)	[125I]Tyr3-neurotensina	0,05	neurotensina (1 µM)	60 min 4 °C
α4β2 neuronal N	células SH-SY5Y (recombinante humana)	[3H]citisina	0,6	nicotina (10 µM)	120 min 4 °C
α7 neuronal N	células SH-SY5Y (recombinante humana)	[125I]α-bungarotoxina	0,05	α-bungarotoxina (1 µM)	120 min 37 °C

(continuación)

Ensayo	Fuente	Ligando	Conc. (nM)	No Específica	Incubación
tipo muscular N	células TE671 (endógenas)	[125I]α-bungarotoxina	0,5	α-bungarotoxina (5 µM)	120 min TA
δ ₂ (DOP)	recombinante humana (células CHO)	[3H]DADLE	0,5	naltrexona (10 µM)	120 min TA
κ (KOP)	recombinante de rata (células CHO)	[3H]U 69593	1	naloxona (10 µM)	60 min TA
μ (MOP)	recombinante humana (células HEK-293)	[3H]DAMGO	0,5	naloxona (10 µM)	120 min TA
NOP (ORL1)	recombinante humana (células HEK-293)	[3H]nociceptina	0,2	nociceptina (1 µM)	60 min TA
PPAR _γ	recombinante humana (<i>E. coli</i>)	[3H]rosiglitazona	5	rosiglitazona (10 µM)	120 min 4 °C
EP4	recombinante humana (células HEK-293)	[3H]PGE2	0,5	PGE2 (10 µM)	120 min TA
IP (PGI ₂)	recombinante humana (células HEK-293)	[3H]ileprost	6	ileprost (10 µM)	60 min TA

Tabla 2.

Ensayo	Fuente	Ligando	Conc. (nM)	No Específica	Incubación
P2Y	corteza cerebral de rata	[35S]dATPaS	10	dATPaS	60 min TA
5-HT1A	recombinante humana (células HEK-293)	[3H]8-OH-DPAT	0,3	8-OH-DPAT (10 µM)	60 min TA
5-HT1B	corteza cerebral de rata	[125I]CYP (+ 30 µM isoproterenol)	0,1	serotonina (10 µM)	120 min 37 °C
5-HT2A	recombinante humana (células HEK-293)	[3H]ketanserina	0,5	ketanserina (1 µM)	60 min TA
5-HT2B	recombinante humana (células CHO)	[125I](±)DOI	0,2	(±)DOI (1 µM)	60 min TA
5-HT2C	recombinante humana (células HEK-293)	[3H]mesulergina	1	RS 102221 (10 µM)	120 min 37 °C
5-HT5a	recombinante humana (células HEK-293)	[3H]LSD	1,5	serotonina (100 µM)	120 min 37 °C
5-HT6	recombinante humana (células CHO)	[3H]LSD	2	serotonina (100 µM)	120 min 37 °C
5-HT7	recombinante humana (células CHO)	[3H]LSD	4	serotonina (10 µM)	120 min TA
sigma (no selectivo)	células de Jurkat (endógenas)	[3H]DTG	10	Haloperidol (10 µM)	120 min TA
sst (no selectivo)	células AtT-20	[125I]Tyr11-somatostatina-14	0,05	somatostatina-14 (300 nM)	60 min 37 °C

(continuación)

Ensayo	Fuente	Ligando	Conc. (nM)	No Específica	Incubación
GR	células IM-9 (citosol)	[3H]dexametasona	1,5	triamcinolona (10 µM)	6 h 4 °C
VPAC ₁ (VIP ₁)	recombinante humana (células CHO)	[125I]VIP	0,04	VIP (1 µM)	60 min TA
V1a	recombinante humana (células CHO)	[3H]AVP	0,3	AVP (1 µM)	60 min TA
BZD (central)	corteza cerebral de rata	[3H]flunitrazepam	0,4	diazepam (3 µM)	60 min 4 °C
NMDA	corteza cerebral de rata	[3H]CGP 39653	5	L-glutamato (100 µM)	60 min 4 °C
PCP	corteza cerebral de rata	[3H]TCP	10	MK 801 (10 µM)	120 min 37 °C
P2X	vejiga urinaria de rata	[3H]α,β-MeATP	3	α,β-MeATP (10 µM)	120 min 4 °C
5-HT3	recombinante humana (células CHO)	[3H]BRL 43694	0,5	MDL 72222 (10 µM)	120 min TA

Tabla 2.

Ensayo	Fuente	Ligando	Conc. (nM)	No Específica	Incubación
canal de Ca ²⁺ (L, sitio de verapamilo)	corteza cerebral de rata	[3H]D888	3	D 600 (10 µM)	120 min TA
canal de KV	corteza cerebral de rata	[125I]α-dendrotoxina	0,01	α-dendrotoxina (50 nM)	80 min TA
canal de SKCa	corteza cerebral de rata	[125I]apamina	0,007	apamina (100 nM)	60 min 4 °C
canal de Na ⁺ (sitio 2)	corteza cerebral de rata	[3H]batracotoxinina	10	veratridina (300 µM)	60 min 37 °C
canal de Cl ⁻ (abierto por GABA)	corteza cerebral de rata	[35S]TBPS	3	picROTOXINA (20 µM)	120 min TA
transportador de norepinefrina	recombinante humana (células CHO)	[3H]nisoxetina	1	desipramina (1 µM)	120 min 4 °C
transportador de dopamina	recombinante humana (células CHO)	[3H]BTCP	4	BTCP (10 µM)	120 min 4 °C
transportador de 5-HT	recombinante humana (células CHO)	[3H]imipramina	2	imipramina (10 µM)	60 min TA
MAO-A	corteza cerebral de rata	[3H]Ro 41-1049	10	clorgilina (1 µM)	60 min 37 °C

ES 2 911 910 T3

La Tabla 3 muestra ciertos compuestos y receptores para los que la unión específica del compuesto de ensayo (medida por porcentaje de inhibición) fue superior al 50 %.

Tabla 3.

Compuesto	Receptor (porcentaje de inhibición)
I-1	α1 (55 %); α2 (95 %); 5HT1a (79 %); 5HT2b (79 %); 5HT2c (63 %); 5HT7 (88 %)
I-5	α1 (59 %); α2 (96 %); GABA (57 %); KOP (71 %); 5HT1a (52 %); 5HT2b (72 %); 5HT7 (60 %)
I-9	5HT7 (80 %); α1 (73 %); α2 (91 %); 5HT1a (77 %); 5HT2b (76 %); 5HT2c (61 %)
I-29	α1 (69 %); α2 (97 %); κ (89 %); 5HT1a (71 %); 5HT2b (80 %); 5HT2c (67 %); 5HT7 (52 %)
I-83	α2 (77 %); 5HT1a (87 %); 5HT2b (83 %); 5HT2c (64 %); 5HT5a (58 %); 5HT7 (99 %)
I-90	α1 (64 %); α2 (71 %); 5HT1a (64 %); 5HT2b (77 %); 5HT2c (59 %); 5HT7 (96 %); Sert (80 %); sigma (63 %)
I-94	α1 (72 %); κ (67 %); 5HT2b (76 %); 5HT7 (74 %); sigma (85 %)

Tabla 3.

I-96	α1 (81 %); α2 (81 %); 5HT2b (58 %); 5HT7 (69 %); M4 (53 %)
------	--

5

EJEMPLO 2.2. Ensayo neurofarmacológico (SmartCube™)

Además, para demostrar la utilidad de los compuestos proporcionados para tratar enfermedades y trastornos neurológicos y psiquiátricos, se evaluaron compuestos ejemplares usando el cribado neurofarmacológico descrito en 10 S.L. Roberds *et al.*, Front. Neurosci. 9 de septiembre de 2011; 5:103 (doi: 10.3389/fnins.2011.00103) ("Roberds"). Como se informó en *Roberds*, dado que algunas enfermedades psiquiátricas resultan generalmente de trastornos de comunicación o circuitería entre células, algunos sistemas intactos son útiles para detectar mejoras en puntos finales relevantes para la enfermedad. Generalmente, estos puntos finales son de naturaleza comportamental, requiriendo a 15 menudo observación e interpretación humana. Para facilitar el ensayo de múltiples compuestos para efectos comportamentales relevantes para enfermedades psiquiátricas, PsychoGenics, Inc. (Tarrytown, NY, "PGI") desarrolló SmartCube™, un sistema automatizado en el que se capturan comportamientos de ratones tratados con compuesto mediante video digital y se analizan con algoritmos informáticos. (D. Brunner *et al.*, Drug Discov. Today 2002, 7:S107-S112). El sistema analítico de PGI usa datos de SmartCube™ para comparar la firma comportamental de un compuesto de ensayo con una base de datos de firmas comportamentales obtenidas usando un gran conjunto de diversos 20 compuestos de referencia. (La composición de la base de datos así como la validación del método se describen con más detalle en *Roberds*). De este modo, los efectos neurofarmacológicos de un compuesto de ensayo pueden predecirse por similitud con clases principales de compuestos, tales como antipsicóticos, ansiolíticos y antidepresivos.

25 El sistema SmartCube™ produce una firma de actividad que indica la probabilidad de que la actividad del compuesto de ensayo a la dosis administrada coincida con una clase dada de agentes neurofarmacológicos. (Véase, por ejemplo, *Roberds*, Figuras 2 y 3). El compuesto de ensayo se compara simultáneamente con múltiples clases de agentes; de ese modo, se genera una probabilidad separada para cada efecto comportamental medido (por ejemplo, actividad ansiolítica, actividad analgésica, etc.). En la Tabla 4, se informan estas probabilidades para cada efecto comportamental medido como sigue:

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

30

donde LOQ es el límite de cuantificación.

35 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 del ensayo comportamental. Para cada compuesto, se administraron inyecciones a 3 dosis diferentes. Para cada efecto comportamental medido, se presentan resultados para la(s) dosis más eficaces.

Tabla 4

Compuesto	DP	AX	SD	PS	MS	AD	CE	AG	XG	HA	UN
I-1	++	++	++	+++	++	+	++	++	+	+	++
I-2	+	++	++	++	++	+	+	+	+	+	+

ES 2 911 910 T3

(continuación)

Compuesto	DP	AX	SD	PS	MS	AD	CE	AG	XG	HA	UN
I-3	+++	++	++	++	++	+	++	++	+	+	+++
I-4	++	+++	+	++	+	+	++	++	+	+	+
I-5	++	++	+	+++	++	+	++	++	+	+	+++
I-6	++	++	+	++	+	+	+	+	+	+	+++
I-7	++	++	+	++	+	+	++	++	+	+	+++
I-8	+++	++	++	+++	+	+	++	+	+	+	++
I-9	++	++	++	+++	++	+	++	++	+	+	+++
I-10	++	++	+	++	+	+	++	++	+	+	+
I-11	++	++	+	+++	+	+	++	++	+	+	++
I-12	++	++	+	++	+	+	+	++	+	+	++++
I-13	+++	++	+	++++	++	+	++	++	+	+	++
I-14	+++	++	+	+++	++	+	++	++	+	+	+
I-15	++	+++	+	++	+	+	++	++	+	+	+
I-16	++	++	+	+++	++	+	++	+	+	+	+++
I-17	+++	++	+	++	+	+	++	+	+	+	+
I-18	++	+++	++	+++	++	+	++	++	+	+	++
I-19	+	++	+	++++	+	+	++	+	+	+	++++
I-20	++	++	++	++++	++	+	++	++	+	+	+++
I-21	++	++	+	++	+	+	+	++	+	+	+++
I-22	+++	++	+	+++	+	+	++	++	+	+	+
I-23	++	++	++	+++	++	+	++	+++	+	+	+
I-24	+++	++	++	++	++	+	++	++	+	+	+
I-25	++	++	+	++	+	+	++	+++	+	+	++
I-26	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-27	++	+++	+	++	++	+	++	++	+	+	+
I-28	++	+++	+	++	+	+	+	++	+	+	++
I-29	++	+++	+	++	++	+	+++	++	+	+	++
I-30	++	+++	++	+++	+	+	++	++	+	+	+
I-31	++	+++	++	+++	++	+	++	++	+	+	+

Tabla 4

Compuesto	DP	AX	SD	PS	MS	AD	CE	AG	XG	HA	UN
I-32	++	++	++	+++	+	+	++	+++	+	+	+
I-33	++	++	++	+++	+	+	++	+	+	+	+
I-34	++	++	++	++	+	+	++	++	+	+	+++
I-35	++	++	++	+++	+	+	++	+	+	+	++
I-36	++	++	+	+++	++	+	++	++	+	+	++
I-37	++	++	+	++	+	+	+	+	+	+	+++
I-38	++	++	+	+	+	+	+	++	+	+	+
I-39	+	++	+	+	+	+	++	++	+	+	++

ES 2 911 910 T3

(continuación)

Compuesto	DP	AX	SD	PS	MS	AD	CE	AG	XG	HA	UN
I-40	++	++	+	+++	+	+	++	+	+	+	+
I-41	+++	++	++	++	++	+	++	++	+	+	+
I-42	+++	++	++	++	+	+	++	++	+	+	+
I-43	++	+++	+	++	+	+	++	++	+	+	+
I-44	++	+++	+	+++	++	+	++	++	+	+	+
I-45	++	+++	+	+	+	+	+	++	+	+	+
I-46	++	++	++	++++	+	+	++	++	+	+	+
I-47	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-48	++	++	+	++	+	+	++	+++	+	+	+
I-49	++	++	++	++	++	+	++	++	+	+	++
I-50	++	+++	+	++	+	+	++	++	+	+	+++
I-51	+	++	+	+	+	+	+	++	+	+	++
I-52	++	++++	+	++	+	+	++	++	+	+	+++
I-53	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-54	+++	+++	+	++	++	+	++	++	+	+	+
I-55	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-56	+++	++	+	++	++	++	++	+++	+	+	+
I-57	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-58	+++	++	+	++	++	+	+	++	+	+	+
I-59	++	++	+	++	++	+	++	+	+	+	+
I-60	++	++	++	+++	+	+	++	++	+	+	++
I-61	++	++	+	++	++	+	+	+++	++	+	+
I-62	++	++	+	++	+	+	+++	++	+	+	+
I-63	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-64	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-65	++	++	++	++	+	+	++	+++	+	+	+
I-66	++	++	+	+++	+	+	++	++	+	+	++
I-67	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-68	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-69	++	++	+	++	+	+	++	+++	+	+	+
I-70	++	+++	+	+	+	+	+	++	+	+	+
I-71	++	+++	+	++	++	+	++	+	+	+	+
I-72	+	++	+	+	+	+	+	++	++	+	+++
I-73	++	++	+	+	++	+	++	++	+	+	+++
I-74	++	++	++	+++	+	+	++	++	+	+	+
I-75	+++	++	++	++	++	+	++	+	+	+	+
I-76	++	++	+	++	+	+	+	++	+	+	+

ES 2 911 910 T3

Tabla 4

Compuesto	DP	AX	SD	PS	MS	AD	CE	AG	XG	HA	UN
I-77	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-78	++	+++	+	++	+	+	++	++	+	+	+
I-79	++	+++	+	+++	++	++	++	++	+	+	+
I-80	+++	++	+	++	++	+	++	++	+	+	+++
I-81	++	+++	+++	++	+	+	++	++	+	+	+
I-82	+++	++	++	++	++	+	++	++	+	+	++
I-83	++	++	+	+++	++	++	+++	++	+	+	+
I-84	++	++	++	++++	++	+	+	+	+	+	+
I-85	++	++	++	+++	+	+	++	+	+	+	++
I-86	++	+++	++	+++	+	+	++	+++	+	+	++
I-87	++	++	+	+++	+	+	+	++	+	+	++
I-88	++	+++	+	++	+	+	++	++	+	+	+++
I-89	+++	++	+	+++	++	++	++	++	+	+	+
I-90	+++	+++	++	++	+	+	++	++	+	+	++
I-91	++	++	++	+++	+	+	++	++	+	+	++
I-92	++	++	+	+++	++	+	+++	++	+	+	+
I-93	+++	++	++	++	+	++	++	+++	+	+	++
I-94	+++	++	+	+++	+	+	++	++	+	+	++
I-95	++	++	+	++	+	+	++	+++	+	+	+
I-96	+++	++	+	+++	++	+	++	+++	+	+	+
I-97	++	++	++	+++	++	+	++	+++	+	+	+
I-98	+++	++	++	+++	++	+	+	+	+	+	+
I-99	+++	++	++	++	+	+	++	++	+	+	+
I-100	++	++	++	+++	++	+	+++	++	+	+	+
I-101	++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-102	++	+++	+	++	++	+	++	++	+	+	+
I-103	++	++	++	+	+	+	+	++	+	+	+++
I-104	++	++	++	+	+	+	+	+++	+	+	++
I-105	++	+++	++	++	+	+	++	++	+	+	++++
I-106	+	++	+	++	+	+	+++	++	+	+	+
I-107	++	+++	++	+++	++	+	++	++	+	+	++
I-108	++	++	++	+++	+	+	++	++	+	+	++
I-109	+++	++	++	++	++	+	+	++	+	+	++
I-110	++	++	++	++++	+	+	++	++	+	+	+++
I-111	++	++	++	++++	+	+	++	++	+	+	+++
I-112	++	++	+	+++	+	+	++	+	+	+	+
I-113	+++	++	++	++	+	+	++	++	+	+	+
I-114	+++	++	++	++	+	+	++	++	+	+	+
I-115	++	++	++	++	+	+	++	++	+	+	+++

(continuación)

Compuesto	DP	AX	SD	PS	MS	AD	CE	AG	XG	HA	UN
I-116	++	++	++	+++	+	+	+	+	+	+	+
I-117	++	++	+	+++	+	+	++	+	+	+	+
I-118	++	+++	++	+++	++	+	++	++	+	+	+
I-119	++	++	+	+++	+	+	++	+++	+	+	+
I-120	++	++	++	++	++	+	+++	++	+	+	++
I-121	++	+++	++	++	+	+	++	+++	+	+	++

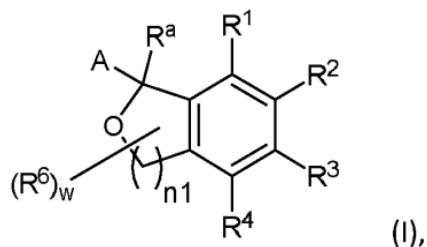
Tabla 4

Compuesto	DP	AX	SD	PS	MS	AD	CE	AG	XG	HA	UN
I-122	++	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-123	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-124	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-125	++++	++	++	+	+	+	++	++	+	+	+
I-126	+++	++	++	+++	+	+	++	++	+	+	++
I-127	++	++	+	++	+	+	++	++	+	+	++
I-128	++	++	+	++++	+	+	+	++	+	+	+
I-134	+	++	+	+	+	+	+	+	+	+	+
I-135	++	++	++	+++	++	+	++	++	+	+	++
I-137	++	++	++	++++	++	+	++	++	+	+	++
I-138	++	++	+	+++	+	+	+	+	+	+	++
I-139	++	++	+	+++	+	+	++	+	+	+	+
I-140	++	++	+++	++	++	+	+++	++	+	+	++
I-141	++	++	+	++	+	++	+++	++	+	++	++++
I-142	++	+++	+	++	+	+	++	++	+	+	++
I-143	++	++	+	++	+	+	+	++	+	+	+++
I-144	+++	++	+	+++	++	++	++	++	+	+	+++

DP: antidepresivo; AX: ansiolítico; SD: hipnótico sedante; PS: antipsicótico; MS: estabilizador del estado de ánimo; AD: TDAH; CE: potenciador cognitivo; AG: analgésico; XG: ansiogénico; HA: alucinógeno; UN: actividad del SNC sin caracterizar.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:

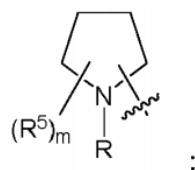


5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde:

A es

10



m es 0, 1, o 2;

n1 es 2;

15

R es -H o alquilo C₁-C₃;

R^a es -H o alquilo C₁-C₃;

R¹, R², R³, y R⁴ son independientemente -H, halo, -OH, -NH₂, alquilo C₁-C₃, -OR⁷, -NHR⁷, -N(R⁷)R⁷, -CN, fenilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en donde:

20

cada caso de R⁷ es independientemente alquilo C₁-C₂ sin sustituir o alquilo C₁-C₂ sustituido con 1-3 halo,

cada caso de alquilo C₁-C₃ está independientemente sin sustituir o sustituido con 1-3 halo,

y

el fenilo o heteroarilo está sin sustituir o sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente entre halo, -OH, -OCH₃, -OCF₃, -NH₂, -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₃, etilo, -CF₃, y -CN,

25

en donde opcionalmente

dos casos adyacentes de R¹, R², R³, y R⁴ juntos forman -O-CH₂-O-, -O-CH(CH₃)-O-, -O-C(CH₃)₂-O-, -O-CH₂-CH₂-O-, u -O-C(CH₃)₂-C(CH₃)₂-O-;

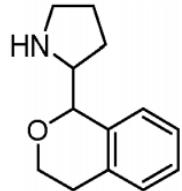
30

cada caso de R⁵ es independientemente halo, -CH₃, o etilo;

cada caso de R⁶ es independientemente halo, -CH₃, etilo u -OH; y

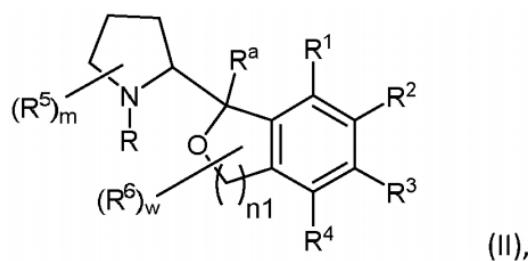
w es 0, 1, o 2;

con la condición de que el compuesto no sea:



35

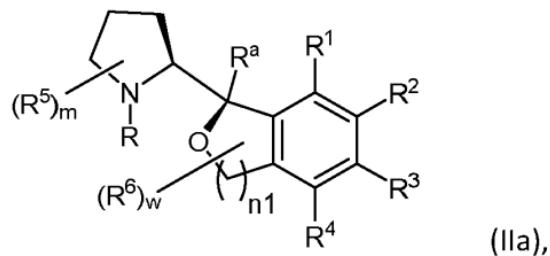
2. El compuesto de la reivindicación 1 de fórmula (II):



(II),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 3. El compuesto de la reivindicación 2 de fórmula (IIa):

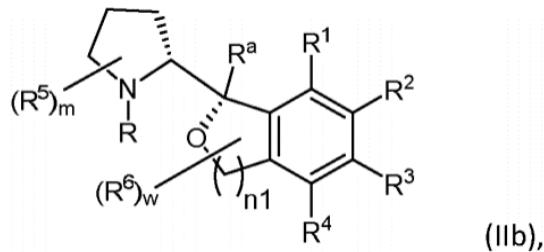


(IIa),

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

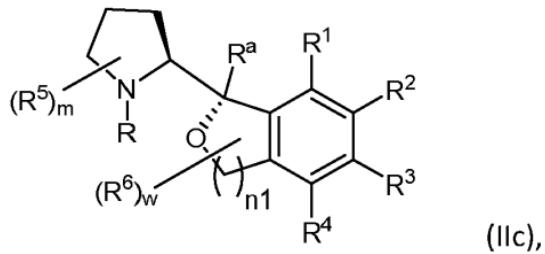
4. El compuesto de la reivindicación 2 de fórmula (IIb):



(IIb),

- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de la reivindicación 2 de fórmula (IIc):

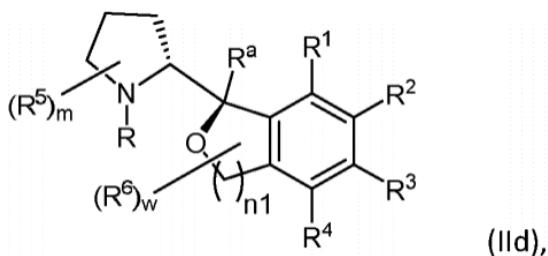


(IIc),

20

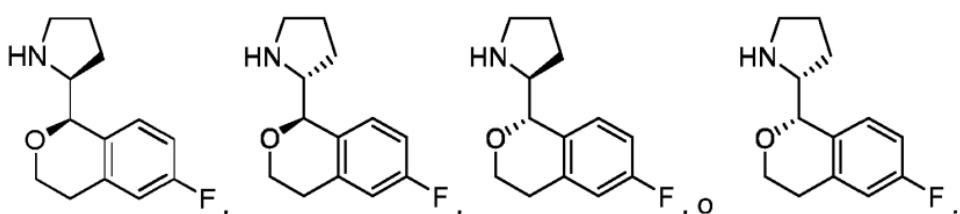
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto de la reivindicación 2 de fórmula (IId):



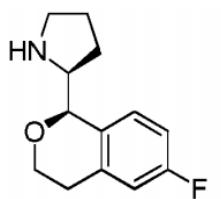
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 7. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde al menos dos de R¹, R², R³, y R⁴ son -H o en donde al menos tres de R¹, R², R³, y R⁴ son -H.
- 10 8. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R^a es -H.
- 10 9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R es -H.
- 15 10. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde m es 0 y/o en donde w es 0.
- 15 11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹, R², R³, y R⁴ son independientemente -H, halo, alquilo C₁-C₃, -OR⁷ o -CN.
- 20 12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R¹, R², R³, y R⁴ son independientemente -H, -F, -CH₃, -OCH₃, o -CN.
- 20 13. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado entre:



25

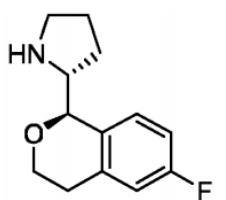
14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o 7-13, en donde el compuesto es:



30

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

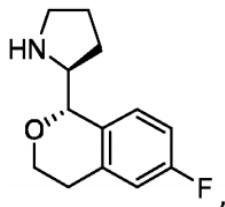
- 30 15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 6, o 7-13, en donde el compuesto es:



35

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

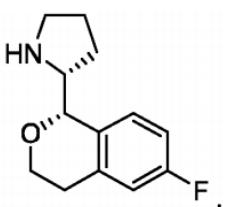
16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 5, o 7-13, en donde el compuesto es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

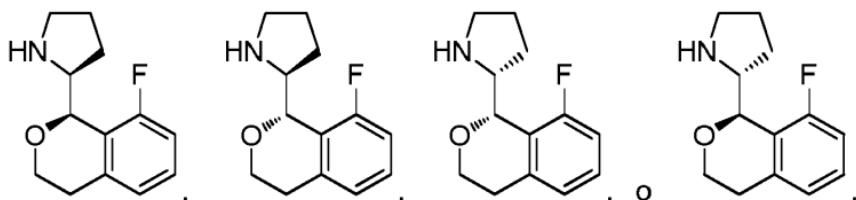
17. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4, o 7-13, en donde el compuesto es:

10



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 18. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado entre:



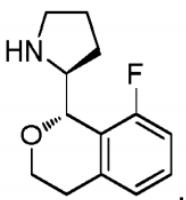
19. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, o 7-12, en donde el compuesto es:

20



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

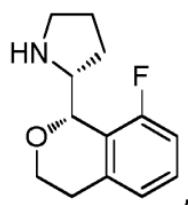
25 20. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 5, o 7-12, en donde el compuesto es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

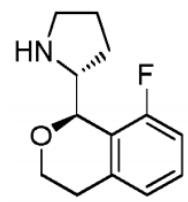
30

21. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 4, o 7-12, en donde el compuesto es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 22. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, 6, o 7-12, en donde el compuesto es:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

23. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, seleccionado entre los siguientes compuestos, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

TABLA 1

 I-1	 I-2
 I-3	 I-4

TABLA 1

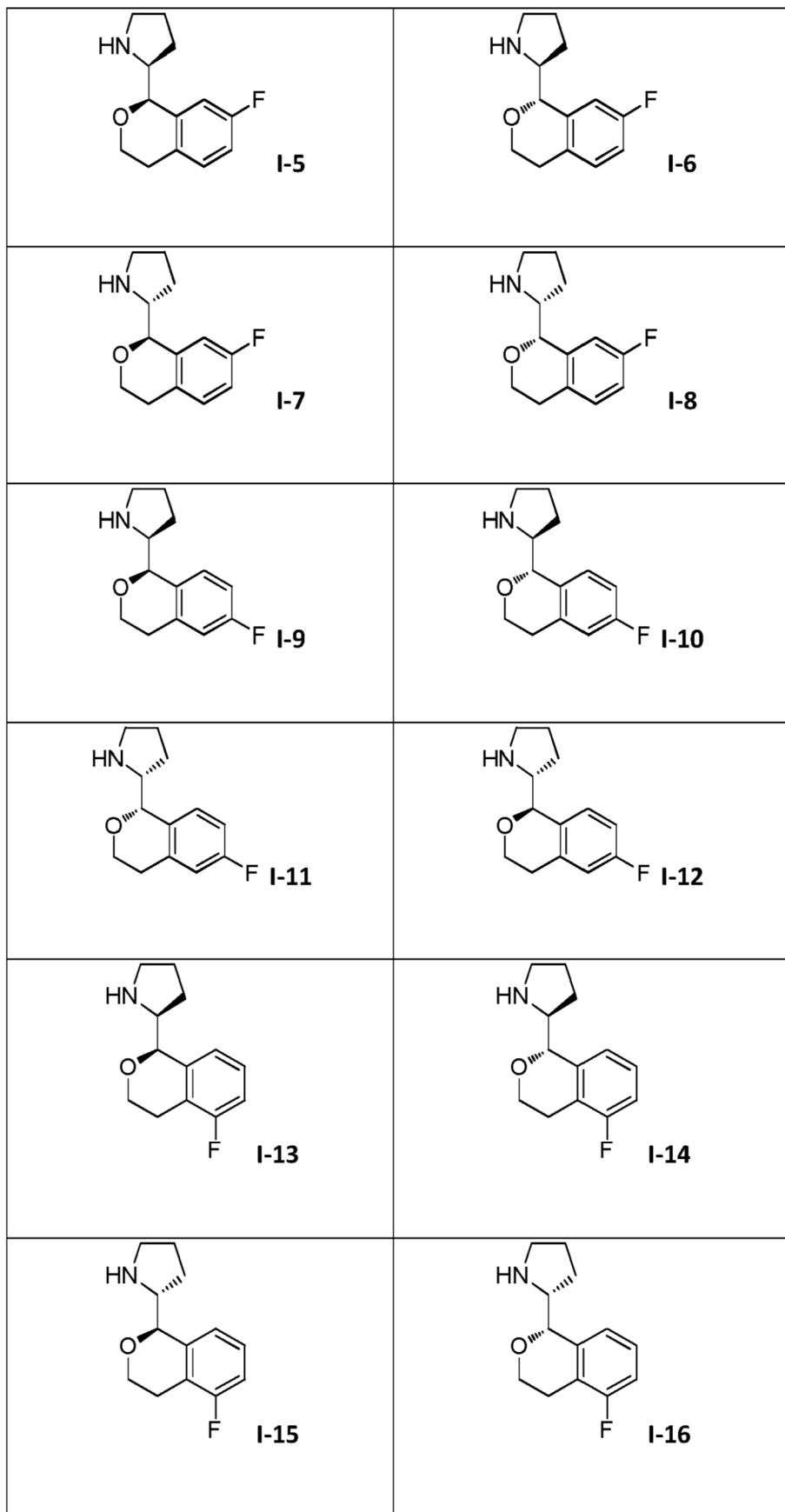


TABLA 1

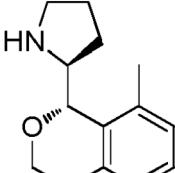
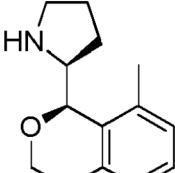
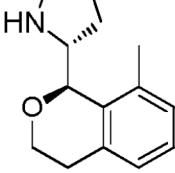
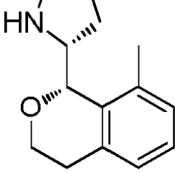
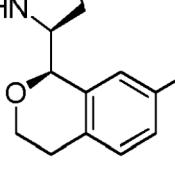
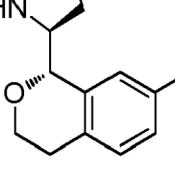
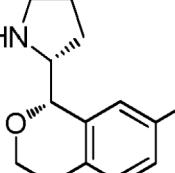
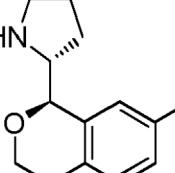
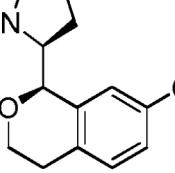
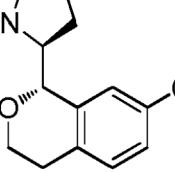
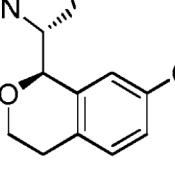
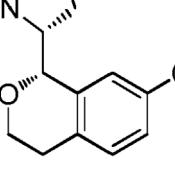
 I-21	 I-22
 I-23	 I-24
 I-25	 I-26
 I-27	 I-28
 I-29	 I-30
 I-31	 I-32

TABLA 1

TABLA 1

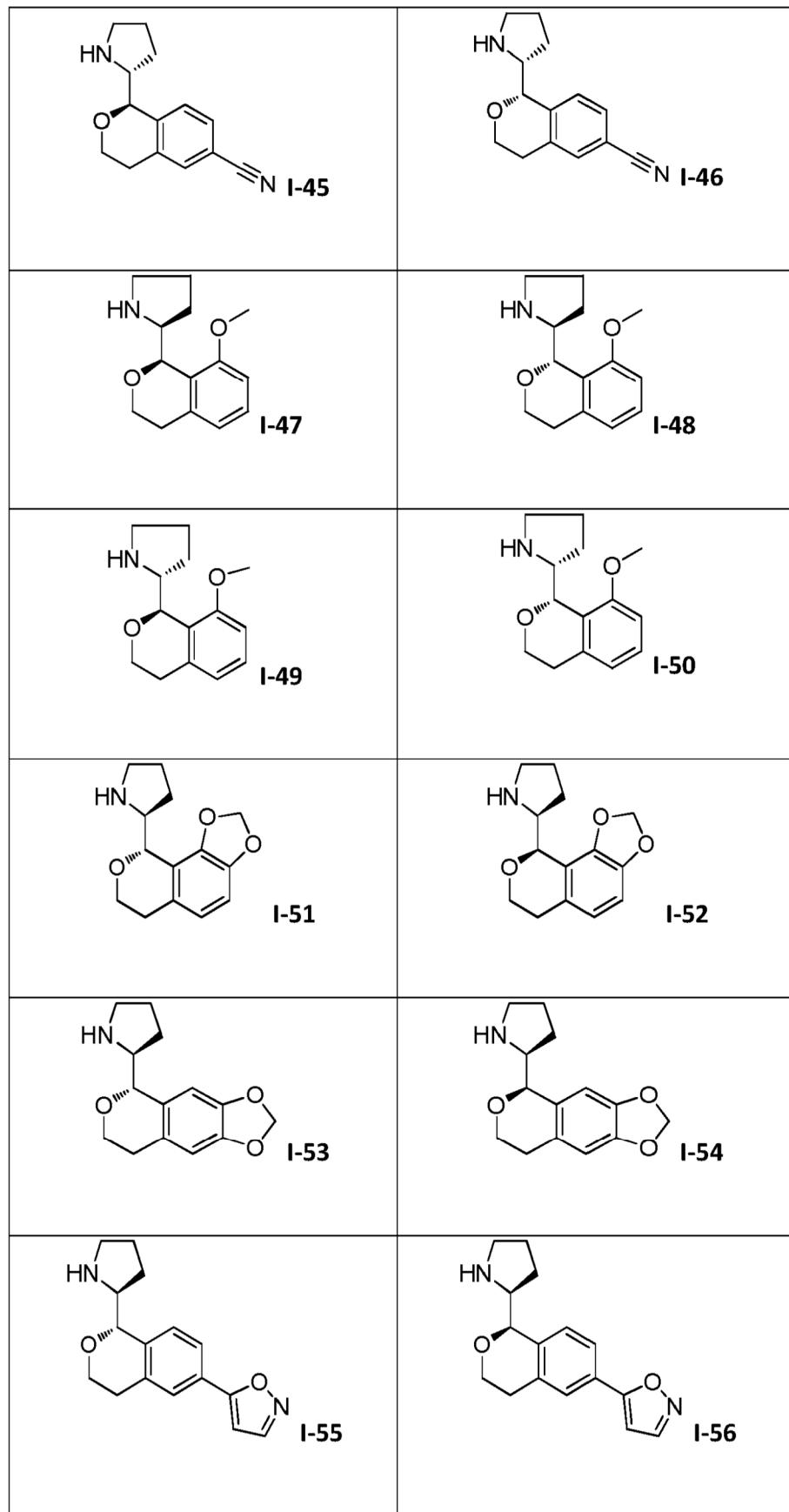


TABLA 1

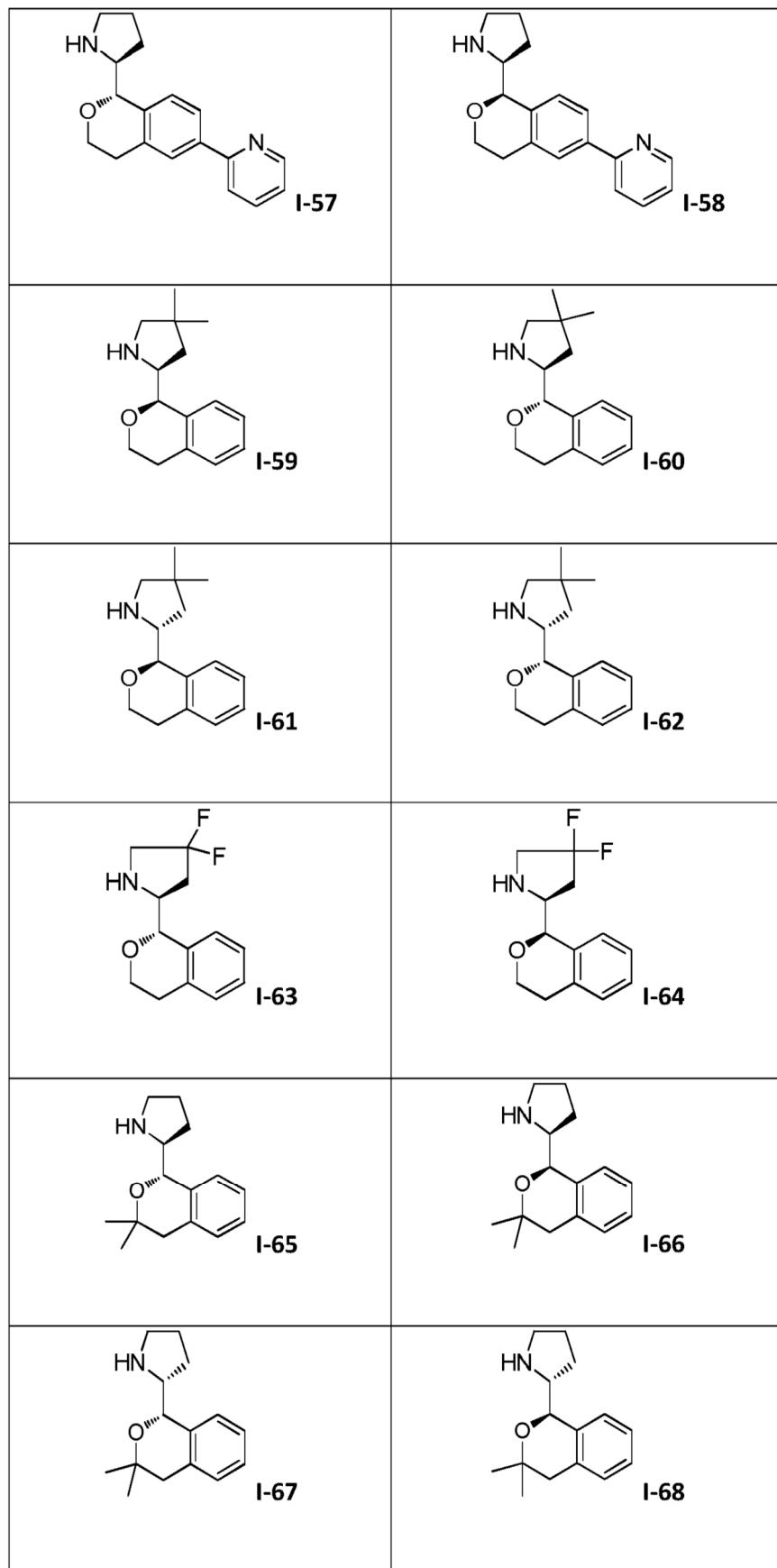
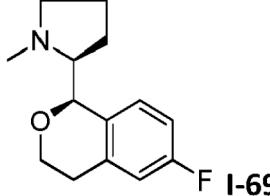
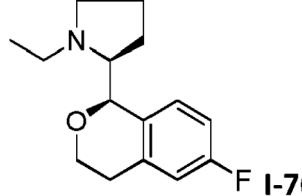
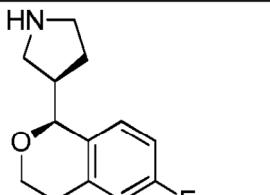
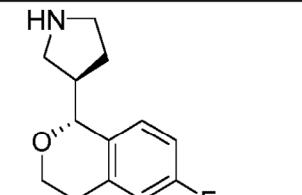
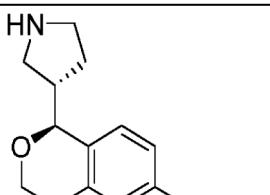
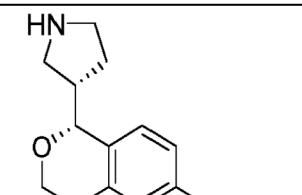
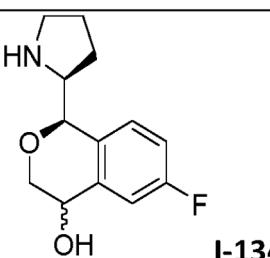
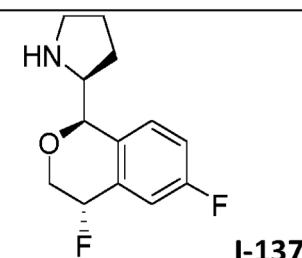
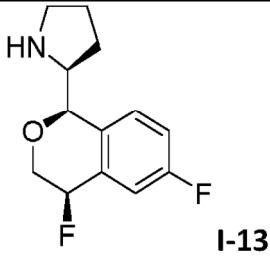
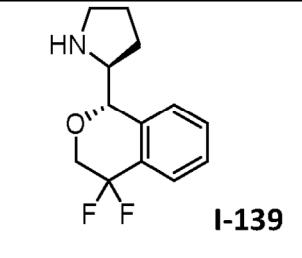
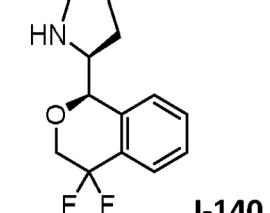
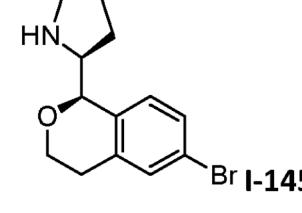


TABLA 1

24. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo, adyuvante o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 5 25. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-23, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno neurológico o psiquiátrico.
- 10 26. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 25, en donde el trastorno neurológico o psiquiátrico es depresión mayor, esquizofrenia, trastorno bipolar, trastorno obsesivo compulsivo (TOC), trastorno de pánico, o trastorno de estrés postraumático (TEPT).
- 15 27. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 26, en donde el trastorno neurológico o psiquiátrico es trastorno bipolar, manía, psicosis, o esquizofrenia.
28. El compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 27, en donde el trastorno neurológico o psiquiátrico es trastorno bipolar.