

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 889 876**

51 Int. Cl.:

C07C 217/74 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.01.2016** **PCT/US2016/015019**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.08.2016** **WO16123164**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2016** **E 16703034 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.06.2021** **EP 3250549**

54 Título: **Ciclopropilmetanaminas como agonistas selectivos del receptor 5-HT(2C)**

30 Prioridad:

29.01.2015 US 201562109104 P

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

14.01.2022

73 Titular/es:

**THE BOARD OF TRUSTEES OF THE UNIVERSITY
OF ILLINOIS (100.0%)
352 Henry Administration Building 506 South
Wright Street
Urbana, IL 61801, US**

72 Inventor/es:

**KOZIKOWSKI, ALAN y
CHENG, JIANJUN**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 889 876 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

Ciclopropilmetanaminas como agonistas selectivos del receptor 5-HT_{2C})

5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de patente de Estados Unidos n.º 62/109.104, presentada el 29 de enero de 2015.

10 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos que modulan los receptores 5-HT₂. Más particularmente, la presente invención se refiere a agonistas de 5-HT_{2C}) altamente selectivos. Los compuestos se utilizan para tratar enfermedades y dolencias en las que la modulación de los receptores 5-HT₂) proporciona un beneficio, tal como obesidad y trastornos psiquiátricos.

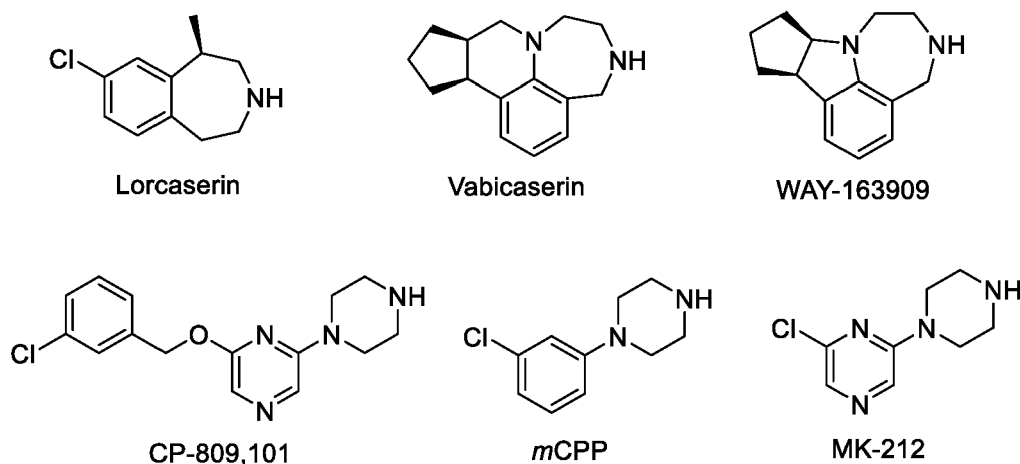
Antecedentes de la invención

La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) es un neurotransmisor importante que se encuentra principalmente en el tracto gastrointestinal, las plaquetas y el sistema nervioso central (SNC). 5-HT participa en la regulación de una variedad de funciones fisiológicas, como los movimientos intestinales, estado anímico, cognición y apetito (1). Estas funciones están mediadas a través de receptores de la serotonina, que pertenecen a la superfamilia del receptor acoplado a la proteína G (GPCR) que se compone de siete subfamilias (5-HT₁₋₇) y 14 isoformas (2).

Recientemente, el receptor de la serotonina 2C (5-HT_{2C}) ha mostrado ser una diana farmacológica prometedora para el tratamiento de una variedad de trastornos del SNC, que incluyen la obesidad y los trastornos mentales, como esquizofrenia, depresión y ansiedad (3). Adicionalmente, basándose en el estudio tanto de su distribución como de su función biológica, los receptores 5-HT_{2C}) en los ganglios basales son igualmente esenciales para la regulación del movimiento repetitivo y en la circunvolución cingulada median muchos de los efectos de los neurotransmisores en los comportamientos de tipo obsesivo/compulsivo. Por tanto, los agonistas del receptor 5-HT_{2C}) pueden ser útiles para el tratamiento de algunos trastornos neurológicos, como el síndrome de Rett.

Una de las muchas ventajas del receptor 5-HT_{2C} como diana farmacológica para el SNC se debe al hecho de que se encuentra casi exclusivamente en el SNC (4). Por tanto, los compuestos que activan selectivamente este receptor deberían tener un impacto limitado en los tejidos periféricos. Sin embargo, se ha notificado que la activación de otros dos subtipos de 5-HT₂ estrechamente relacionados, es decir, los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2B}, está asociada con alucinaciones y valvulopatía cardíaca, respectivamente (5). Por tanto, la identificación de ligandos que posean una alta selectividad contra los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2B} es un criterio clave para el avance terapéutico de los agonistas de 5-HT_{2C}. Este objetivo ha sido un desafío debido a la alta conservación de los determinantes moleculares involucrados en el reconocimiento de ligandos dentro de esta subfamilia de receptores (6).

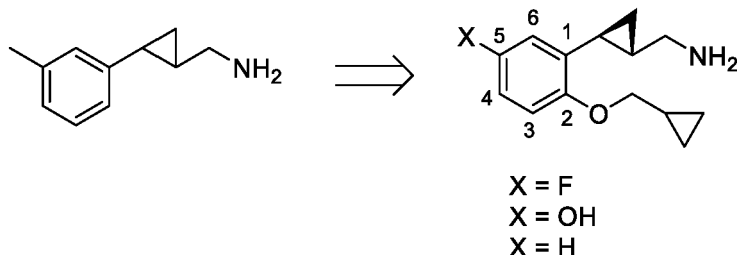
En la actualidad, están siendo evaluados numerosos agonistas de 5-HT_{2C} (Tabla 1) que tienen usos terapéuticos potenciales o como herramienta química para el estudio de las funciones biológicas del receptor 5-HT_{2C}. Entre estos, lorcaserina (Belviq) fue autorizada para el tratamiento de la obesidad. Aunque se ha notificado que tenía una selectividad 100 veces mayor para 5-HT_{2C} respecto al subtipo 5-HT_{2B}, lorcaserina posee actividad agonista completa en 5-HT_{2B} (CE₅₀ = 943 ± 90 nM, E_{máx} = 100 %) (7). Por lo tanto, no es sorprendente que se haya descubierto que lorcaserina produce una mayor incidencia de trastornos de las válvulas cardíacas en los ensayos clínicos en comparación con el grupo del placebo (8). Vabicaserina (SCA-136) se dirige a los receptores 5-HT_{2C} (CE₅₀ = 8 nM, E_{máx} = 100 %) y se ha probado en ensayos clínicos para el tratamiento de la esquizofrenia (9). Sin embargo, mostró una eficacia moderada sobre los receptores 5-HT_{2B} (E_{máx} = 50 %) y buena potencia (CE₅₀ = 12 o 102 nM dependiendo de las densidades del receptor) (10). WAY-163909, un análogo de vabicaserina, mostró tener selectividad hacia 5-HT_{2C} (CE₅₀ = 8 nM; E_{máx} = 90 %), mientras que no posee actividad agonista en 5-HT_{2A} y una eficacia débil en receptores 5-HT_{2B} (E_{máx} = 40 %). WAY-163909 tiene una buena actividad preclínica de tipo antipsicótico en varios modelos animales (11). El compuesto CP-809.101 es uno de los ligandos 5-HT_{2C} más selectivos y potentes desarrollados (CE₅₀ = 0,11 nM, E_{máx} = 93 %), con una selectividad de aproximadamente 600 de 5-HT_{2C} frente a 5-HT_{2B}. Sin embargo, sigue siendo relativamente potente en 5-HT_{2B} (CE₅₀ = 65,3 nM, E_{máx} = 57 %) (12). Debido a la genotoxicidad de este compuesto, no se pudo pasar a la evaluación clínica (13). No obstante, CP-809.101 tiene similitudes estructurales con mCPP y MK-212, dos compuestos descubiertos hace décadas y utilizados como herramientas para el estudio farmacológico de los receptores 5-HT_{2C} (14).

**Tabla 1.** Agonistas de 5-HT_{2C} representativos

Los compuestos que poseen la estructura base de la 2-fenilciclopropilmetilamina se desarrollaron como agonistas selectivos de 5-HT_{2C}. Esta estructura base concreta se derivó de una campaña inicial de cribado de alto rendimiento (HTS) en la que la tranilcipromina se identificó como un acierto (15). La investigación llevó a la identificación de compuestos que tenían un grupo 2-ciclopropilmetoxi en la posición 2, como se ilustra mediante los compuestos de la

Tabla 2. El compuesto, que tiene una sustitución de flúor en la posición 5 del anillo de benceno, mostró buena potencia en el receptor 5-HT_{2C} (CE₅₀ = 21 nM), con una selectividad solo moderada para 5-HT_{2B} (CE₅₀ = 289 nM) (16). La sustitución del átomo de flúor por un grupo hidroxilo produjo una mejora tanto de potencia como de selectividad, pero se descubrió que la biodisponibilidad era demasiado baja (F = 3,2 % en ratones, datos no publicados). Un compuesto que carece de sustitución en la misma posición mostró una buena potencia como

agonista parcial (CE₅₀ = 55 nM, E_{máx} = 61 %), con excelente selectividad frente a 5-HT_{2A} y 5-HT_{2B} (17).

**Tabla 2.** Agonistas selectivos de 5-HT_{2C} basados en el estructura base de 2-fenilciclopropilmetilamina.

Estos hallazgos indican que existe una necesidad en la técnica de fármacos que interactúen selectivamente con los subtipos de receptores 5-HT (2) y, en particular, los agonistas selectivos del receptor 5-HT(2C), que presenten un efecto mínimo sobre los receptores 5-HT(2A) y 5-HT(2B). Los agonistas selectivos del receptor 5-HT(2C) pueden ser

útiles para el tratamiento de la obesidad y trastornos relacionados o asociados, incluyendo hipertensión, hiperlipidemia, diabetes y enfermedades cardiovasculares, y evitar la interacción con varios receptores relacionados y no relacionados asociados con una morbilidad y mortalidad significativas, por ejemplo, cardiopatía valvular asociada con activación del subtipo de receptor 5-HT(2B) y alucinaciones asociadas con la activación del subtipo de receptor 5-HT(2A).

Los agonistas selectivos del receptor 5-HT(2C) pueden ser útiles en el tratamiento de la depresión, ansiedad, trastorno de pánico, esquizofrenia, TOC, epilepsia, migraña y síndrome de Rett. Además, los agonistas del receptor 5-HT(2C) se describen adicionalmente en los documentos WO 2006/065600 y WO 2007/025144 como útiles para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, en la prevención o el tratamiento de las placas seniles y en el tratamiento de la disfunción sexual en hombres y mujeres, incluido el tratamiento de la disfunción eréctil.

Se ha informado de varios compuestos sintéticos que muestran actividad agonista del receptor 5-HT(2C), incluidas las patentes de EE. UU. N. 6.962.939; 6.777.407; 7.012.089; 6.953.787; y 7.071.185; patentes de EE. UU. con números de publicación 2005/197380; 2005/020573; 2006/154290; 2005/026925; 2005/0143452; 2002/032199; y 2005/0261347; y las solicitudes PCT publicadas WO 2000/035922; WO 2006/065600; WO 2006/077025; y WO 2005/007614, por ejemplo.

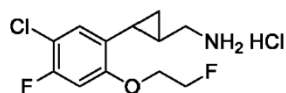
J. Chen, Tetrahedron Letters 56 (2015), páginas 3420-3422, divulga el compuesto (+)-(2-(5-cloro-2-isopropoxifenil)ciclopropil)metanamina como un agonista selectivo de la serotonina 2C.

Un importante avance en la técnica sería el descubrimiento de agonistas selectivos del receptor 5-HT(2C) que sean útiles en el tratamiento de enfermedades y dolencias donde el agonismo del receptor 5-HT(2C) proporciona un beneficio, como trastornos psiquiátricos, comportamientos adictivos, trastornos cognitivos, obesidad, trastornos del movimiento y drogadicción, por ejemplo. Existe una necesidad significativa en la técnica de compuestos eficaces, composiciones y usos en el tratamiento de tales enfermedades y dolencias, solos o junto con otras terapias utilizadas para tratar estas enfermedades y dolencias. La presente invención se refiere a la satisfacción de esta necesidad.

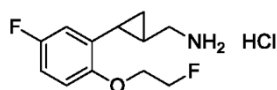
Sumario de la invención

La presente invención se refiere a agonistas del receptor 5-HT(2C), composiciones farmacéuticas que comprenden los agonistas del receptor 5-HT(2C) y su uso en el tratamiento de enfermedades y dolencias en las que el agonismo de los receptores 5-HT(2C) proporciona un beneficio, como trastornos psiquiátricos y obesidad. Los presentes agonistas del receptor 5-HT(2C) presentan selectividad sobre otros miembros de la familia de receptores 5-HT(2).

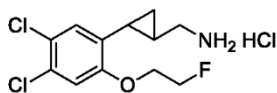
Más particularmente, la presente invención se refiere a un enantiómero (+) de un compuesto seleccionado del siguiente grupo de compuestos:



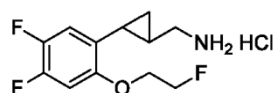
Ejemplo 4



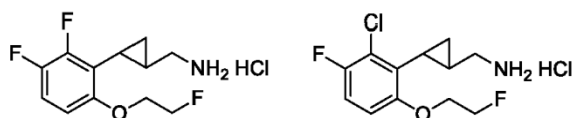
Ejemplo 10



Ejemplo 34



Ejemplo 42



Ejemplo 47

Ejemplo 52

o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. En otra realización, la presente invención proporciona el uso de estos compuestos para tratar un trastorno del sistema nervioso central o un daño al sistema nervioso central, un trastorno metabólico o alimentario, un trastorno gastrointestinal, apnea del sueño, hipertensión, hiperlipidemia, enfermedad cardiovascular, demencia, déficit de memoria, defecto cognitivo leve, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, un déficit intelectual asociado con la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, discinesia, dolor crónico, migraña, epilepsia, abuso o adicción al alcohol y las drogas, o disfunción sexual en hombres o mujeres, o un trastorno neurológico.

Preferentemente, el trastorno del sistema nervioso central es ansiedad, un trastorno de pánico, un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, psicosis, un trastorno de adaptación, distonía, depresión clínica, trastorno bipolar, un comportamiento adictivo, una adicción compuesta, trastorno obsesivo compulsivo, un trastorno del movimiento o un trastorno cognitivo, el trastorno metabólico o alimentario es dislipidemia, diabetes Tipo 2, diabetes insípida, síndrome metabólico u obesidad, y el trastorno neurológico es el síndrome de Rett.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha especificado anteriormente y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Breve descripción de las figuras

La Fig. 1 contiene gráficos para la distancia acumulada recorrida en una prueba de actividad estimulada por anfetaminas utilizando compuestos (+)-Ejemplo 25, (+)-Ejemplo 19, (+)-Ejemplo 8 y (+)-Ejemplo 10

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

La presente invención está dirigida a novedosos moduladores de la actividad de 5-HT(2C) y su uso en tratamientos terapéuticos de, por ejemplo, trastornos psiquiátricos, obesidad, trastornos cognitivos, adicción, trastornos del movimiento y adicción a compuestos. Los presentes compuestos modulan selectivamente los receptores 5-HT(2C) sobre otros receptores 5-HT(2).

El término "una enfermedad o dolencia donde la modulación de los receptores 5-HT(2C) proporciona un beneficio" se refiere a una dolencia en la que los receptores 5-HT(2C) y/o la acción de los receptores 5-HT(2C) es importante o necesaria, por ejemplo, para el inicio, progresión, expresión de dicha enfermedad o dolencia, o una enfermedad o una dolencia que se sabe que se va a tratar mediante una modulación de los receptores 5-HT(2C). Los ejemplos de dichas dolencias incluyen, aunque no de forma limitativa, trastornos esquizoafectivos, ansiedad, trastornos de pánico, trastornos de adaptación, esquizofrenia, depresión clínica, trastorno bipolar, comportamientos adictivos, adicción a compuestos (p. ej., cocaína, metanfetamina y anfetamina), trastornos de adaptación, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos del movimiento (p. ej., enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson y discinesia), trastornos cognitivos (p. ej., enfermedad de Alzheimer y deterioro cognitivo leve), trastornos metabólicos (p. ej., dislipidemia, diabetes Tipo 2, síndrome metabólico y obesidad), dolor crónico, distonía y trastornos alimentarios. Un experto habitual en la materia puede determinar fácilmente si un compuesto trata una enfermedad o dolencia mediada por los receptores 5-HT(2C) para cualquier tipo de célula concreta, por ejemplo, mediante ensayos que se pueden utilizar convenientemente para evaluar la actividad de un compuesto en particular.

La expresión "segundo agente terapéutico" se refiere a un agente terapéutico diferente de un compuesto de la invención y que es conocido por tratar la enfermedad o dolencia de interés. Por ejemplo, cuando la obesidad es la enfermedad o dolencia de interés, el segundo agente terapéutico puede ser un fármaco antiobesidad conocido.

Como se usa en el presente documento, los términos "tratar", "que trata", "tratamiento", y similares se refieren a eliminar, reducir, mitigar, revertir y/o mejorar una enfermedad o dolencia y/o los síntomas asociados con la misma. Aunque no se impide, el tratamiento de una enfermedad o dolencia no requiere que la enfermedad, dolencia, o los síntomas asociados con la misma, se eliminen completamente, incluyendo el tratamiento de los signos agudos o crónicos, síntomas y/o funcionamientos incorrectos. Como se usa en el presente documento, los términos "tratar", "que trata", "tratamiento", y similares pueden incluir "tratamiento profiláctico", que se refiere a reducir la probabilidad de volver a desarrollar una enfermedad o dolencia, o la reincidencia de una enfermedad o dolencia controlada anteriormente, en un sujeto que no tiene, pero está en riesgo o es susceptible a, volver a desarrollar una enfermedad o dolencia o una reincidencia de la enfermedad o dolencia, "tratamiento" por tanto también incluye profilaxis de la recidiva o profilaxis de fase. El término "tratar" y los sinónimos contemplan administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención a un individuo que necesita dicho tratamiento. Un tratamiento puede estar orientado sintomáticamente, por ejemplo, a suprimir síntomas. Se puede realizar durante un corto periodo de tiempo, orientarse a medio plazo, o puede ser un tratamiento a largo plazo, por ejemplo dentro del contexto de una terapia de mantenimiento.

El término "cantidad terapéuticamente eficaz" o "dosis eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad del uno o varios principios activos que, cuando se administra(n), es(son) suficiente(s), para administrar eficazmente el uno o varios principios activos para el tratamiento de una enfermedad o dolencia de interés a un individuo que lo necesita.

El término "recipiente" significa cualquier receptáculo y cierre del mismo adecuado para almacenar, enviar, dispensar, y/o manipular un producto farmacéutico.

El término "prospecto" significa la información que acompaña un producto farmacéutico que proporciona una descripción de cómo administrar el producto, junto con los datos de seguridad y eficacia necesarios para permitir al médico, farmacéutico y paciente tomar una decisión informada respecto al uso del producto. El prospecto generalmente se considera como la "etiqueta" de un producto farmacéutico.

"Administración concurrente", "administrado en combinación", "administración simultánea", y expresiones similares significan que dos o más agentes se administran concurrentemente al sujeto que se está tratando. Por "concurrentemente", se entiende que cada agente se administra bien simultánea o secuencialmente, en cualquier orden en diferentes puntos temporales. Sin embargo, si no se administra simultáneamente, se entiende que se administran a un individuo en una secuencia y de forma lo suficientemente cercana en el tiempo como para proporcionar el efecto terapéutico deseado y pueden actuar de forma concertada. Por ejemplo, un compuesto de la invención se puede administrar al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden en puntos temporales

diferentes como un segundo agente terapéutico. Un compuesto presente y el segundo agente terapéutico se pueden administrar por separado, en cualquier forma adecuada y por cualquier vía adecuada. Cuando un compuesto presente y el segundo agente terapéutico no se administran concurrentemente, se entiende que se pueden administrar en cualquier orden a un sujeto que lo necesita. Por ejemplo, un compuesto presente se puede administrar antes de (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas o 12 semanas antes), de manera concomitante con, o después de (por ejemplo, 5 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos, 1 hora, 2 horas, 4 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 96 horas, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 6 semanas, 8 semanas, o 12 semanas después) de la administración del tratamiento con un segundo agente terapéutico, a un individuo que lo necesita. Un compuesto de acuerdo con la invención y el segundo agente terapéutico se pueden administrar con una separación de 1 minuto, 10 minutos de separación, 30 minutos de separación, menos de 1 hora de separación, separación de 1 hora, separación de 1 hora a 2 horas, separación de 2 horas a 3 horas, separación de 3 horas a 4 horas, separación de 4 horas a 5 horas, separación de 5 horas a 6 horas, separación de 6 horas a 7 horas, separación de 7 horas a 8 horas, separación de 8 horas a 9 horas, separación de 9 horas a 10 horas, separación de 10 horas a 11 horas, separación de 11 horas a 12 horas, no más de 24 horas de separación o no más de 48 horas de separación. Los componentes de las terapias combinadas se pueden administrar con una separación de entre 1 minuto y 24 horas.

El término "agonista" se refiere generalmente a un compuesto que interactúa con un receptor y lo activa, tal como uno o más de los receptores de la familia de receptores 5-HT₂, e inicia una respuesta fisiológica o farmacológica característica de ese receptor.

El término "antagonista" se refiere generalmente a un compuesto que se une al receptor en el mismo sitio que un agonista, pero que no activa la respuesta intracelular iniciada por la forma activa del receptor y, de este modo, un antagonista puede inhibir las respuestas intracelulares por los agonistas.

Como se usa en el presente documento, la expresión "agonista selectivo del receptor 5-HT(2C)" significa un compuesto agonista que es selectivo para la unión y activación de los receptores 5-HT(2C) en comparación con los otros receptores de la familia de receptores 5-HT₂. Un agonista de la presente invención puede ser selectivo para el receptor 5-HT(2C) sobre el receptor 5-HT(2B), ser selectivo para el receptor 5-HT(2C) sobre el receptor 5-HT(2A) o ser selectivo para el receptor 5-HT(2C) sobre los receptores 5-HT(2B) y 5-HT(2A). Un agonista del receptor 5-HT(2C) presente puede presentar actividad agonista con respecto al receptor 5-HT(2A). Un agonista selectivo del receptor 5-HT(2C) puede presentar 5 veces, 10 veces, 20 veces, 30 veces, 40 veces, 50 veces, 60 veces, 70 veces, 80 veces, 90 veces, 100 veces o 200 veces o más actividad por el receptor 5-HT(2C) en comparación con uno o ambos receptores 5-HT(2B) o 5-HT(2A).

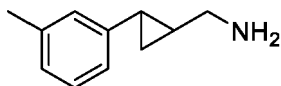
La selectividad se puede evaluar, por ejemplo, determinando las relaciones de la CE₅₀ para diferentes receptores. Puede usarse cualquier método conocido en la técnica que sea fiable y preciso para medir la actividad agonista del receptor para evaluar la selectividad de un agonista dado. Como entiende una persona experta en la técnica, la selectividad se puede determinar, por ejemplo, utilizando un ensayo de unión al receptor o un ensayo funcional. Pueden emplearse los métodos descritos en los ejemplos en el presente documento o en los métodos detallados en las referencias citadas en el presente documento. Los agonistas del receptor de 5-HT(2C) de la presente invención también pueden presentar selectividad sobre los receptores de las familias de 5-HT distintas de las de la familia de 5-HT₂. Los agonistas del receptor 5-HT(2C) de la presente invención pueden presentar actividad antagonista para los receptores 5-HT(2B).

Un agonista del receptor 5-HT(2C) presente presenta un valor de la CE₅₀ para la activación de receptores 5-HT(2C) humanos de 100 nM o menos. Preferentemente, los agonistas del receptor 5-HT(2C) presentan valores de la CE₅₀ para la activación de receptores 5-HT(2C) humanos de 25 nM o menos. Más preferentemente, los agonistas del receptor 5-HT(2C) presentan valores de la CE₅₀ para la activación de receptores 5-HT(2C) humanos de 10 nM o menos. Los compuestos de la presente invención pueden presentar 5 veces o más selectividad como agonistas para los receptores 5-HT(2C) en comparación con los receptores 5-HT(2B) o los receptores 5-HT(2A) evaluados mediante la determinación de las relaciones de CE₅₀. Preferentemente, los compuestos de la presente invención pueden presentar una selectividad de 10 veces o más como agonistas de los receptores 5-HT(2C) en comparación con los receptores 5-HT(2B) o los receptores 5-HT(2A), según se evalúa mediante la determinación de las relaciones de la CE₅₀. Incluso más preferentemente, los presentes compuestos presentan 100 veces o más selectividad como agonistas para los receptores 5-HT(2C) en comparación con los receptores 5-HT(2B) o los receptores 5-HT(2A), según se evalúa mediante la determinación de las relaciones de la CE₅₀.

El uso de los términos "un", "uno/a", "el/la" y referentes similares usados en el contexto para describir la invención (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) debe considerarse inclusivo tanto del plural como del singular, salvo que se indique de otro modo. Se pretende que la enumeración de los intervalos de valores en el presente documento sirva como método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que se encuentra comprendido en el intervalo, salvo que se indique otra cosa en el presente documento, y cada valor y subintervalo separado se incorpora a la memoria descriptiva como si se hubiera citado individualmente en el presente documento. El uso de todos y cada uno de los ejemplos, o redacción ilustrativa (por ejemplo, "tal como" y "similar")

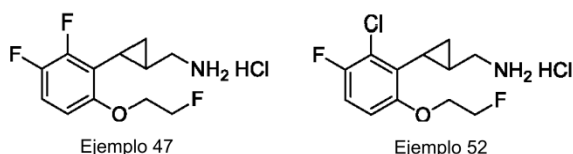
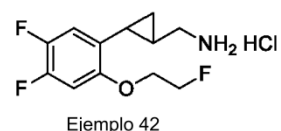
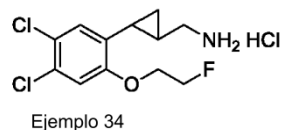
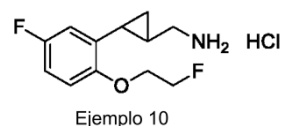
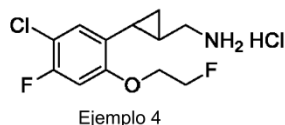
proporcionado en el presente documento, pretende ilustrar mejor la invención y no supone una limitación en el alcance de la invención salvo que se indique otra cosa.

Se conocen agonistas selectivos del receptor 5-HT_{2C}. Por ejemplo, el siguiente compuesto es un potente agonista moderadamente selectivo de 5-HT_{2C} que tiene una selectividad de 120 y 14 veces sobre 5-HT_{2A} y 5-HT_{2B}, respectivamente (CE₅₀ = 585, 65 y 4,8 nM en subtipos 2A, 2B y 2C, respectivamente). El compuesto (10-60 mg/kg) también demostró efectos moderados de tipo antidepressivo en un ensayo de comportamiento comúnmente utilizado.



Sin embargo, este compuesto no muestra suficiente selectividad sobre el receptor 5-HT_{2B} para calificar como un potencial candidato clínico. En particular, el grado de selectividad se consideró demasiado bajo para evitar los efectos secundarios atribuidos a la actividad de 5-HT_{2B}. Por consiguiente, se buscaron nuevos candidatos a fármacos con una mayor selectividad para los subtipos.

La presente invención se refiere a un enantiómero (+) de un compuesto seleccionado del siguiente grupo de compuestos:



o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo. Los compuestos de la invención modulan los receptores 5-HT_{2C} y son útiles en el tratamiento de una variedad de enfermedades y dolencias. En particular, los compuestos de la invención se utilizan para tratar una enfermedad o dolencia en la que la actividad de los receptores 5-HT_{2C} proporciona un beneficio, por ejemplo, dolencias psiquiátricas y obesidad.

Como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a grupos de hidrocarburo saturado de cadena lineal y ramificada, ejemplos no limitantes de los cuales incluyen metilo, etilo y grupos propilo, butilo y pentilo de cadena lineal y ramificada que contienen el número indicado de átomos de carbono. El término C_n significa que el grupo alquilo tiene "n" átomos de carbono.

El término "halo" se define como flúor, cloro, bromo y yodo.

Además, las sales de los presentes agonistas del receptor 5-HT_{2C} también se incluyen en la presente invención y pueden usarse. Se puede obtener un solo enantiómero por resolución del producto final o por síntesis estereoespecífica a partir de material de partida isoméricamente puro o mediante el uso de un reactivo auxiliar quiral, por ejemplo, véase Z. Ma *et al.*, Tetrahedron: Asymmetry, 8(6), páginas 883 - 888 (1997). La resolución del producto final, de un compuesto intermedio o de un material de partida se puede obtener por cualquier método adecuado

conocido en la técnica.

Los compuestos de la invención pueden existir como sales. Las sales de los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos o por separado haciendo reaccionar el compuesto con un ácido que tenga un catión adecuado. Las sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de fórmula estructural (I) pueden ser sales de adición de ácido formadas con ácidos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de ácidos que se pueden utilizar para formar sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos, tales como nítrico, bórico, ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, y fosfórico, y ácidos orgánicos tales como oxálico, maleico, succínico, tartárico, y cítrico. Los ejemplos no limitantes de sales de compuestos de la invención incluyen, pero no se limitan, las sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, bisulfato, 2-hidroxietansulfonato, fosfato, hidrogenofosfato, acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bisulfato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, digluconato, glicerolfosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formiato, succinato, fumarato, maleato, ascorbato, isetionato, salicilato, metanosulfonato, mesitilenosulfonato, naftilenosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, paratoluenosulfonato, undecanoato, lactato, citrato, tartrato, gluconato, metanosulfonato, etanodisulfonato, benceno sulfonato y p-toluenosulfonato. Además, los grupos amino disponibles presentes en los compuestos de la invención se pueden cuaternizar con cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo; y bromuros de bencilo y fenetilo.

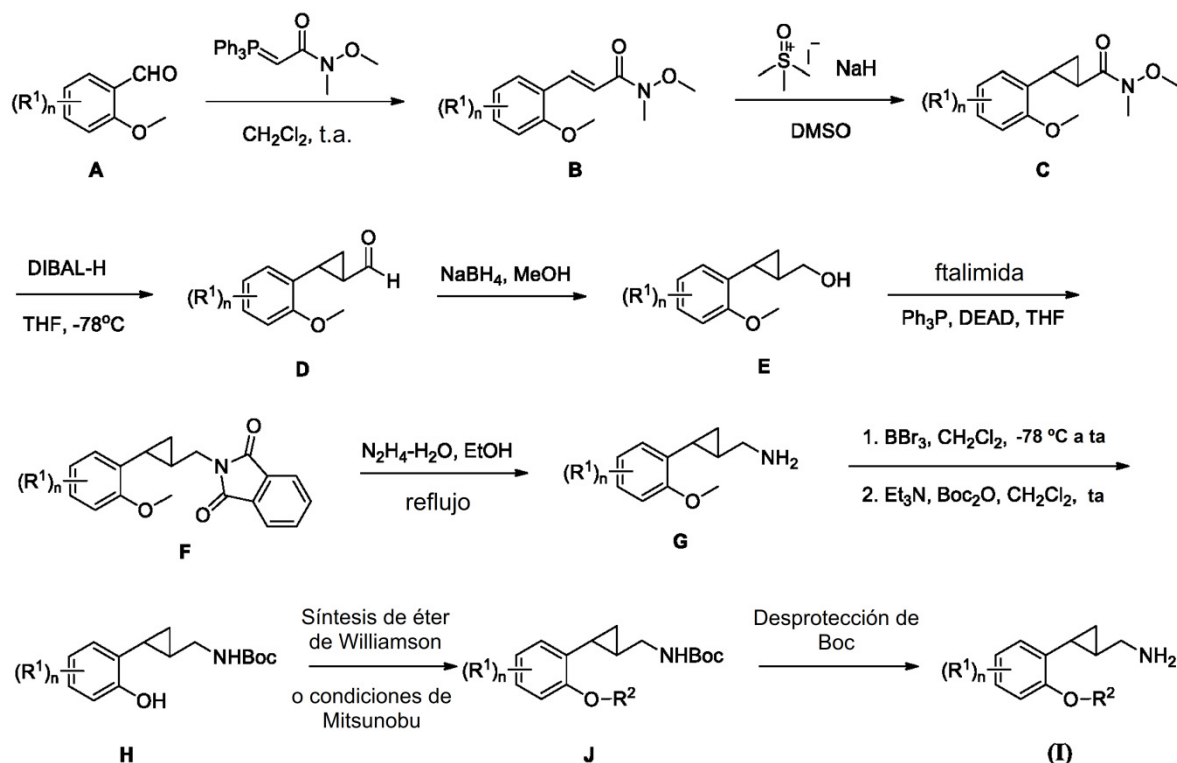
La presente invención abarca los enantiómeros (+) de los compuestos especificados en la reivindicación 1. Las formas ópticamente activas pueden obtenerse mediante resolución de los racematos o mediante síntesis asimétrica. Los enantiómeros (+) están sustancialmente libres del enantiómero (-) correspondiente. Por lo tanto, un enantiómero sustancialmente libre del enantiómero correspondiente se refiere a un compuesto que se aísla o separa mediante técnicas de separación o se prepara libre del enantiómero correspondiente. "Sustancialmente libre" significa que el compuesto está formado por una proporción significativamente mayor de un enantiómero. El compuesto puede estar formado por al menos aproximadamente un 90 % en peso de un enantiómero preferido. El compuesto puede estar formado por al menos aproximadamente un 99 % en peso de un enantiómero preferido. Los enantiómeros preferidos pueden aislarse de mezclas racémicas mediante cualquier método conocido por los expertos en la materia, incluyendo cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales o preparadas mediante métodos descritos en el presente documento. Véase, por ejemplo, Jacques, *et al.*, "Enantiomers, Racemates and Resolutions" (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S. H., *et al.*, Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E. L. "Stereochemistry of Carbon Compounds" (McGraw-Hill, N.Y., 1962); Wilen, S. H. "Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions" pág. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. de Notre Dame Press, Notre Dame, Ind. 1972).

Se plantea la hipótesis, pero no se confía, en que los sustituyentes alcoxilo en la posición 2 del anillo de benceno se pueden acomodar dentro de una cavidad hidrófoba, que podría variar en tamaño entre los receptores 5-HT_{2C}, 5-HT_{2A} y 5-HT_{2B}. Esta cavidad puede ser ligeramente más grande para los receptores 5-HT_{2C} en comparación con los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2B} porque (a) pequeños grupos unidos a la posición 2 mostraron buena actividad en los tres subtipos (menos selectividad) y (b) aumentando el tamaño del sustituyente resultó en una disminución de la actividad en 5-HT_{2A} y 5-HT_{2B}, manteniendo una buena actividad en 5-HT_{2C}. Por consiguiente, al lograr un equilibrio adecuado de tamaño y lipofilidad, se han descubierto agonistas de 5-HT_{2C} más potentes con selectividad mejorada contra los subtipos 5-HT_{2A} y 5-HT_{2B}.

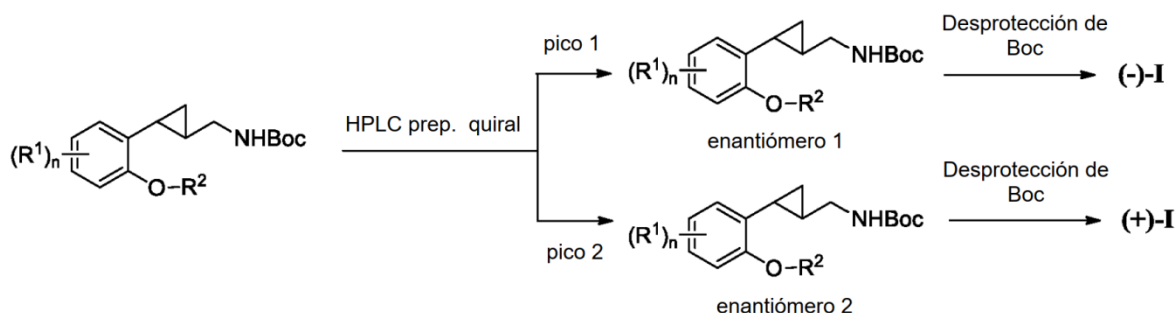
Métodos sintéticos

Los compuestos de la presente invención se preparan empleando métodos como se describe en este documento o se preparan mediante modificación o adaptación de rutina de los métodos en el presente documento, por ejemplo, mediante selección de materiales de partida, o variación de reactivos, disolventes y/o métodos de purificación, en vista del conocimiento en la técnica.

Todos los compuestos podrían prepararse con los intermedios indicados o mediante el siguiente esquema general, comenzando a partir de 2-metoxil benzaldehídos con sustituciones adecuadas en el anillo de benceno. Los aldehídos (**A**) se trataron con *N*-metoxi-*N*-metil-2-(trifenilfosforaniliden)acetamida para dar las (*E*)-*N*-metoxi-3-(2-metoxifenil)-*N*-metilacrilamidas (**B**), que proporcionarían el ciclopropano (**C**) en conformación *trans* en condiciones de ciclopropanación de Corey-Chaykovsky. Las amidas de Weinreb (**C**) se redujeron después con DIBA1-H para dar los correspondientes aldehídos (**D**) y después los alcoholes (**E**) con reducción de NaBH₄. Después, los alcoholes (**E**) se convirtieron en imidas de Gabriel (**F**) en condiciones de Mitsunobu, que se pudieron desproteger con hidrazina para dar aminas primarias (**G**). Los éteres de metoxilo (**G**) se convirtieron en fenoles (**H**) con tribromuro de borano (BBr₃) y los grupos amino se protegieron como intermedios de Boc. La síntesis de éter de Williamson o las condiciones de Mitsunobu con los fenoles proporcionaron los intermedios de Boc (**J**), que luego se desprotegieron para dar los compuestos (**I**).



Las *N*-Boc-aminas se separaron con HPLC quiral y posteriormente la desprotección con Boc proporcionó ambos enantiómeros (-) y (+) en formas ópticas puras.



Datos de caracterización de compuestos y procedimientos sintéticos

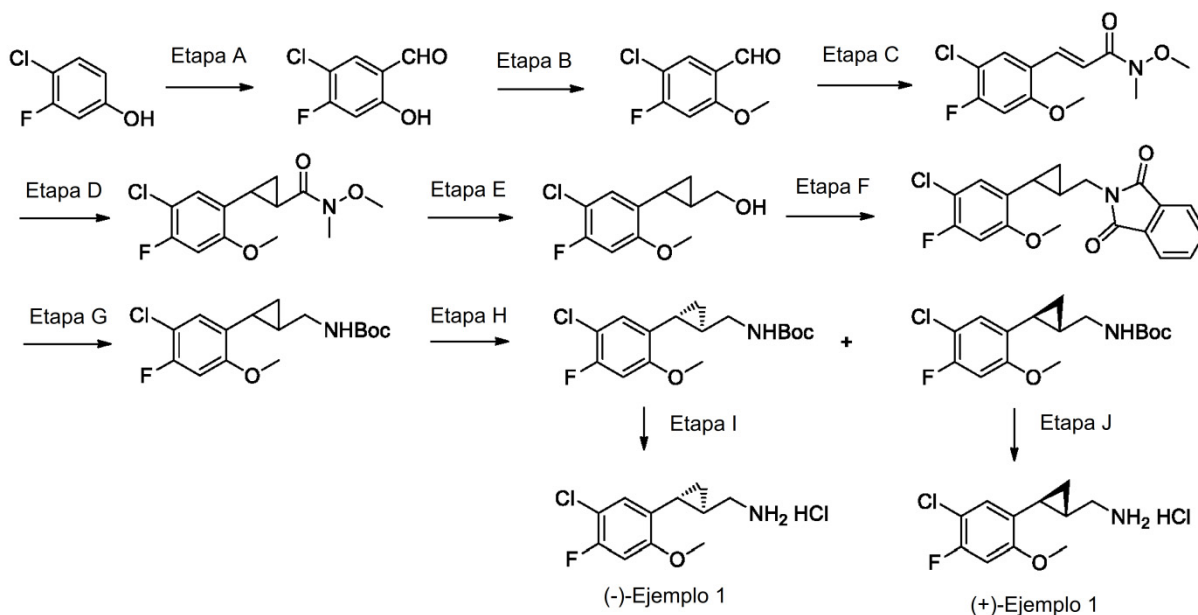
- 10 **General.** Todos los productos químicos y disolventes se adquirieron de Sigma-Aldrich o Fisher Scientific y se usaron sin purificación adicional. Las reacciones de microondas se llevaron a cabo en Biotage Initiator Microwave Synthesizer. Los intermedios sintéticos se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida CombiFlash en gel de sílice de malla 230 - 400. Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C se registraron en un espectrómetro Bruker DPX-400 o AVANCE-400, a 400 MHz y 100 MHz respectivamente. Los desplazamientos químicos de RMN se informaron en δ
- 15 (ppm) usando picos de disolvente residual como estándar (CDCl_3 : 7,26 ppm (^1H), 77,23 ppm (^{13}C); CD_3OD : 3,31 ppm (^1H), 49,15 ppm (^{13}C); $\text{DMSO}-d_6$: 2,50 ppm (^1H), 39,52 ppm (^{13}C)). Los espectros de masas se midieron en el modo IEN a un potencial de ionización de 70 eV con un CL_EM MSD (Hewlett-Packard). La pureza de todos los compuestos finales (superior al 95 %) se determinó mediante HPLC analítica (columna ACE 3AQ C_{18} (150 x 4,6 mm, tamaño de partícula 3 μM), TFA al 0,05 % en H_2O /TFA al 0,05 % en el sistema de elución en gradiente de MeOH).
- 20 Los valores de rotación óptica se registraron en un polarímetro automático Autopol IV.

En los siguientes Ejemplos, los (+)-enantiómeros de los Ejemplos 4, 10, 34, 42, 47 y 52 son compuestos de la presente invención. Todos los compuestos ejemplificados adicionales no están incluidos en las reivindicaciones adjuntas y solo se dan como referencia.

Ejemplo 1

(-)-(2-(5-Cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(5-Cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl) Ruta 1:



5

Etapa A: 5-Cloro-4-fluoro-2-hidroxibenzaldehído

Se disolvió 3-fluoro-4-clorofenol (14,8 g, 100 mmol) en TFA (100 ml) y se añadió hexametileno-tetramina (16,8 g, 120 mmol) en pequeñas porciones. Después, la mezcla se calentó a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron H_2SO_4 conc. (4 ml) y H_2O (100 ml) y se agitó durante 10 min. Después, la mezcla se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 100 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron con cromatografía ultrarrápida (EA al 0 - 30 % en hexano) para dar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color amarillo claro (5,8 g, 33 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 11,22 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 7,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

15

Etapa B: 5-Cloro-4-fluoro-2-metoxibenzaldehído

A una solución de 5-cloro-4-fluoro-2-hidroxibenzaldehído (5,7 g, 33 mmol) en DMF (50 ml) se le añadieron K_2CO_3 (9,1 g, 66 mmol) y MeI (9,4 g, 66 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se añadió agua, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron con cromatografía ultrarrápida para dar un sólido de color blanco (5,2 g, 84 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 10,33 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H), 3,94 (s, 3H).

20

Etapa C: (E)-3-(5-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-N-metoxi-N-metilacrilamida

A una solución de 5-cloro-4-fluoro-2-metoxibenzaldehído (4,1 g, 22 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) se le añadió N-metoxi-N-metil(trifenil-fosforanilidene)acetamida (9,5 g, 26 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El disolvente se retiró y el sólido se purificó con cromatografía ultrarrápida para dar un sólido de color blanco (6,2 g, 84 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 7,90 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,32 (s, 3H).

25

Etapa D: 2-(5-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-N-metoxi-N-metilciclopropanocarboxamida

A una suspensión de yoduro de trimetilsulfoxonio (8,8 g, 40 mmol) en DMSO anhidro (50 ml) en argón, se le añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 1,6 g, 40 mmol) en pequeñas porciones. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, antes de añadirse lentamente una solución de (E)-3-(5-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-N-metoxi-N-metilacrilamida (5,5 g, 20 mmol) en DMSO anhidro (50 ml) se añadió lentamente. La solución transparente resultante se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron con cromatografía ultrarrápida para dar un sólido de color blanco (4,9 g, 85 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 6,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,63 - 2,58 (m, 1H), 2,29 - 2,24 (m, 1H), 1,59 - 1,54 (m, 1H), 1,27 - 1,21 (m, 1H).

35

40

Etapa E: (2-(5-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)ciclopropil)metanol

Una solución de 2-(5-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)-*N*-metoxi-*N*-metilciclopropanocarboxamida (5,0 g, 17,4 mmol) en THF anhidro (80 ml) se enfrió a -78 °C en una argón. A esta solución se le añadió DIBAL-H (1,0 M en ciclohexano, 26,1 ml, 26,1 mmol), y la solución se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Se añadió una solución acuosa saturada de sal de Rochelle (100 ml) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para dar un aceite incoloro. Después, el aceite se disolvió en MeOH (100 ml) y se añadió NaBH₄ (1,2 g, 31,6 mmol) en pequeñas porciones. Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió HCl 1 N (30 ml) y la mezcla se concentró y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron con cromatografía ultrarrápida para dar un aceite incoloro (3,7 g, 92 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 6,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 3,86 - 3,82 (m, 4H), 3,31 (dd, *J* = 11,2, 8,4 Hz, 1H), 1,88 (a, 1H), 1,84 - 1,79 (m, 1H), 1,20 - 1,16 (m, 1H), 1,03 - 0,98 (m, 1H), 0,90 - 0,85 (m, 1H).

Etapas F: 2-((2-(5-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)ciclopropil)metil)isoindolina-1,3-diona

Una solución de (2-(5-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)ciclopropil)metanol (3,40 g, 14,7 mmol), trifenilfosfina (5,03 g, 19,2 mmol) y ftalimida (3,25 g, 22,1 mmol) en THF anhidro (100 ml) se enfrió con un baño de hielo y se añadió lentamente DEAD (3,34 g, 19,2 mmol). Después, la solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante una noche. La solución se concentró para dar el producto en bruto, que se purificó con cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 0 - 20 % en hexanos) para dar un sólido de color blanco (5,0 g, 94 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 7,89 - 7,86 (m, 2H), 7,75 - 7,72 (m, 2H), 6,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,79 (dd, *J* = 14,0, 6,8 Hz, 1H), 3,63 (dd, *J* = 14,0, 8,0 Hz, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,08 - 2,03 (m, 1H), 1,40 - 1,35 (m, 1H), 1,02 - 0,93 (m, 2H).

Etapas G: ((2-(5-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de 2-((2-(5-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)ciclopropil)metil)isoindolina-1,3-diona (5,0 g, 13,9 mmol) en EtOH (80 ml) se le añadió hidrato de hidrazina (N₂H₄·1,5H₂O, 2,5 g, 41,7 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 h. El disolvente se retiró al vacío después de enfriarse a temperatura ambiente para dar un sólido de color blanco, que se disolvió en NaOH 1 N (100 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. Después, se añadió Et₃N (3,9 ml, 27,8 mmol) y Boc₂O (4,6 g, 20,8 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La concentración y purificación con cromatografía ultrarrápida proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (3,9 g, 85 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 6,91 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 5,19 (a, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,54 - 3,50 (m, 1H), 2,74 - 2,69 (m, 1H), 1,74 - 1,69 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,01 - 0,95 (m, 2H), 0,83 - 0,80 (m, 1H); RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz) δ 158,0 (d, *J*_{CF} = 8,2 Hz), 157,0 (d, *J*_{CF} = 244,7 Hz), 155,9, 128,2, 127,3 (d, *J*_{CF} = 3,4 Hz), 111,3 (d, *J*_{CF} = 17,6 Hz), 99,8 (d, *J*_{CF} = 25,0 Hz), 79,1, 55,9, 45,1, 28,6, 21,1, 16,4, 11,1.

Etapas H: Después, la forma racémica del ((2-(5-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de *terc*-butilo (500 mg) se separó con HPLC quiral (columna quiral RegisPack (25 cm x 21,1 mm, 10 μm), sistema de elución: EtOH al 4,75 % en *n*-hexano (isotáctico), caudal: 18 ml/min.) Se aisló ((2-(5-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de (+)-*terc*-butilo (170 mg, 100 % ee) como el primer pico y ((2-(5-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de (-)-*terc*-butilo (165 mg, 98 % ee) como el segundo.

Etapas I: (-)-(2-(5-Cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Se disolvió ((2-(5-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de (+)-*terc*-butilo (140 mg, 0,42 mmol) en HCl 2 M (g) en Et₂O (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. El sólido de color blanco se recogió por filtración y se secó sobre vacío para dar el compuesto del subtítulo (85 mg, 75 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,08 (dd, *J* = 13,2, 7,2 Hz, 1H), 2,93 (dd, *J* = 13,2, 8,0 Hz, 1H), 2,06 - 2,00 (m, 1H), 1,29 - 1,21 (m, 1H), 1,13 - 1,08 (m, 1H), 1,04 - 0,98 (m, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ 159,8, 158,6 (d, *J*_{CF} = 235,0 Hz), 129,2, 128,0, 112,0 (d, *J*_{CF} = 17,9 Hz), 101,2 (d, *J*_{CF} = 25,4 Hz), 56,8, 45,1, 19,3, 17,7, 12,9; [α]_D²⁰ -37,4 (c 0,5, MeOH).

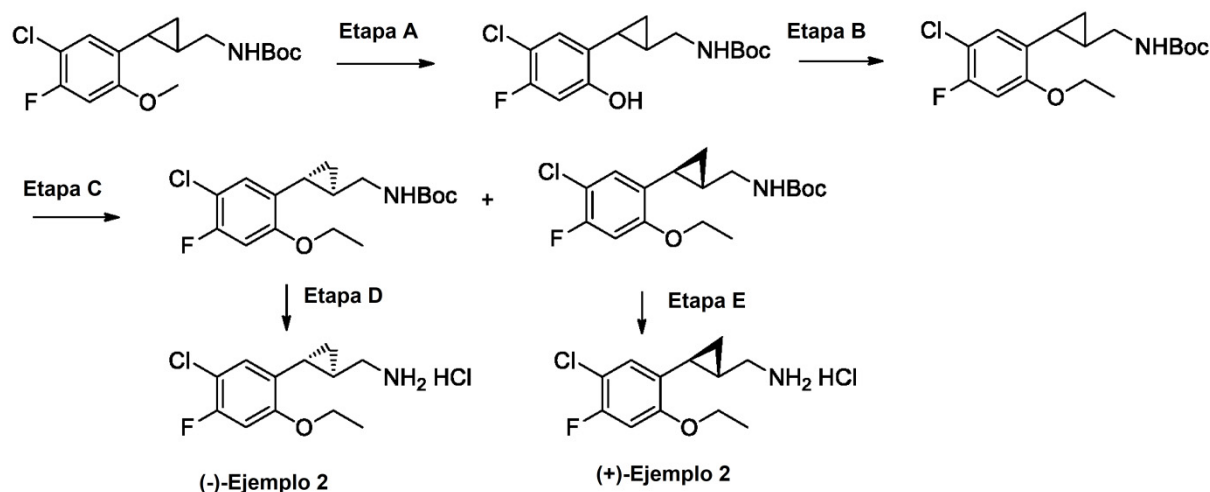
Etapas J: (+)-(2-(5-Cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Se disolvió ((2-(5-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de (-)-*terc*-butilo (135 mg, 0,41 mmol) en HCl 2 M (g) en Et₂O (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. El sólido de color blanco se recogió por filtración y se secó sobre vacío para dar el compuesto del subtítulo (70 mg, 64 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,06 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,08 (dd, *J* = 13,2, 7,2 Hz, 1H), 2,92 (dd, *J* = 13,2, 8,0 Hz, 1H), 2,06 - 2,00 (m, 1H), 1,28 - 1,21 (m, 1H), 1,14 - 1,08 (m, 1H), 1,04 - 0,98 (m, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ 159,8, 158,6 (d, *J*_{CF} = 234,8 Hz), 129,2, 128,0, 112,1 (d, *J*_{CF} = 17,8 Hz), 101,2 (d, *J*_{CF} = 25,7 Hz), 56,8, 45,1, 19,3, 17,7, 12,9; [α]_D²⁰ +35,6 (c 0,5, MeOH).

Ejemplo 2

(-)-(2-(5-Cloro-2-etoxi-4-fluorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(5-Cloro-2-etoxi-4-fluorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl) **Ruta 2:**



Etapa A: ((2-(5-cloro-4-fluoro-2-hidroxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de *terc*-butilo

Una solución de ((2-(5-cloro-4-fluoro-2-metoxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de *terc*-butilo (4,6 g, 13,9 mmol) en DCM anhidro (50 ml) se enfrió a -78 °C en argón. Se añadió tribromuro de borano (1,0 M en DCM, 50 ml) mediante una jeringa y la solución se agitó a la misma temperatura durante 2 h. Se añadió lentamente MeOH (20 ml), y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se concentró. El residuo se suspendió en DCM y se añadió lentamente Et₃N (8,4 ml, 60 mmol), seguido de Boc₂O (4,37 g, 20 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente antes de añadirse HCl 1 N y se agitó durante otros 5 min. Después, la capa orgánica se separó y se lavó posteriormente con NaHCO₃ sat. y salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó con cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del subtítulo en forma de un sólido de color blanco (3,2 g, 73 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 7,84 (a, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,10 (a, 1H), 3,49 - 3,45 (m, 1H), 2,89 - 2,86 (m, 1H), 1,85 - 1,82 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,07 - 1,02 (m, 1H), 0,86 - 0,82 (m, 1H), 0,74 - 0,70 (m, 1H).

Etapa B: ((2-(5-cloro-2-etoxi-4-fluorofenil)ciclopropil)metil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de ((2-(5-cloro-4-fluoro-2-hidroxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de *terc*-butilo (170 mg, 0,53 mmol) en DMF anhidra (2 ml) se le añadieron K₂CO₃ (148 mg, 1,07 mmol) y EtI (168 mg, 1,07 mmol) y la mezcla se calentó a 80 °C en un reactor de microondas durante 1 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron con cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite incoloro (150 mg, 82 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 6,91 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 5,09 (a, 1H), 4,06 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,59 - 3,56 (m, 1H), 2,73 - 2,68 (m, 1H), 1,75 - 1,72 (m, 1H), 1,52 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H), 1,45 (s, 9H), 1,01 - 0,97 (m, 2H), 0,81 - 0,77 (m, 1H).

Etapa C: Después, la forma racémica del ((2-(5-cloro-2-etoxi-4-fluorofenil)ciclopropil)metil)carbamato de *terc*-butilo (150 mg) se separó con HPLC quiral (columna quiral RegisPack (25 cm x 21,1 mm, 10 μm), sistema de elución: EtOH al 4,75 % en n-hexano (isotáctico), caudal: 18 ml/min.) Se aisló ((2-(5-cloro-2-etoxi-4-fluorofenil)ciclopropil)metil)carbamato de (+)-*terc*-butilo (50 mg, 100 % ee) como los primeros picos y ((2-(5-cloro-2-etoxi-4-fluorofenil)ciclopropil)metil)carbamato de (-)-*terc*-butilo (50 mg, 90 % ee) como el segundo.

Etapa D: (-)-(2-(5-Cloro-2-etoxi-4-fluorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de ((2-(5-cloro-2-etoxi-4-fluorofenil)-ciclopropil)metil)carbamato de (+)-*terc*-butilo con HCl 2 M (g) en éter como se describe en el Ejemplo 1. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,09 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,06 (dd, *J* = 13,2, 7,2 Hz, 1H), 2,97 (dd, *J* = 13,2, 8,0 Hz, 1H), 2,07 - 2,04 (m, 1H), 1,46 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,31 - 1,27 (m, 1H), 1,11 - 1,07 (m, 1H), 1,04 - 1,00 (m, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ 159,0, 158,5 (d, *J*_{CF} = 243,8 Hz), 129,1, 128,1, 112,0 (d, *J*_{CF} = 17,9 Hz), 101,9 (d, *J*_{CF} = 25,6 Hz), 65,9, 45,1, 19,2, 17,9, 15,1, 13,3; [α]_D²⁰ - 30,6 (c 0,5, MeOH).

Etapa E: (+)-(2-(5-Cloro-2-etoxi-4-fluorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de ((2-(5-cloro-2-etoxi-4-fluorofenil)ciclopropil)metil)carbamato de (-)-*terc*-butilo con HCl 2 M (g) en éter como se describe en el Ejemplo 1. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,05 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,09 (c, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,06 (dd, *J* = 12,8, 7,2 Hz, 1H), 2,97 (dd, *J* = 13,2, 8,0 Hz,

1H), 2,07 - 2,03 (m, 1H), 1,46 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,32 - 1,27 (m, 1H), 1,11 - 1,07 (m, 1H), 1,04 - 1,00 (m, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 159,0, 158,5 (d, $J_{\text{CF}} = 243,6$ Hz), 129,1, 128,0, 112,0 (d, $J_{\text{CF}} = 17,6$ Hz), 101,9 (d, $J_{\text{CF}} = 25,0$ Hz), 65,9, 45,1, 19,2, 17,8, 15,1, 13,3; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +28,8$ (c 0,5, MeOH).

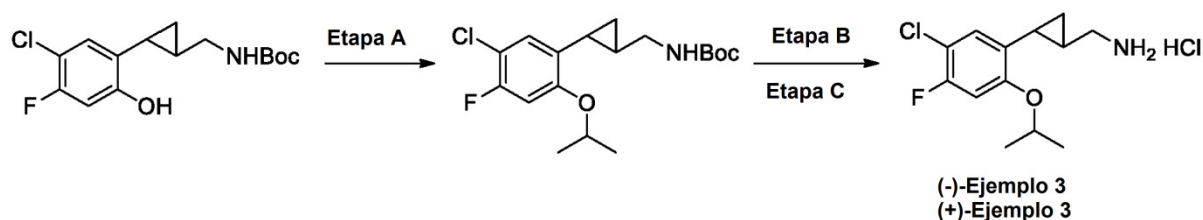
5 Ejemplo 3

(-)-(2-(5-Cloro-4-fluoro-2-isopropoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(5-Cloro-4-fluoro-2-isopropoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

10

Ruta 3:



15 Etapa A: ((2-(5-cloro-4-fluoro-2-isopropoxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de *terc*-butilo

A una solución de ((2-(5-cloro-4-fluoro-2-hidroxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de *terc*-butilo (315 mg, 1,0 mmol) en DMF anhidra (2 ml) se le añadieron K_2CO_3 (276 mg, 2,0 mmol) y 2-yodopropano (340 mg, 2,0 mmol) y la mezcla se calentó a 90°C en un reactor de microondas durante 2 h. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, los extractos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se concentraron y se purificaron con cromatografía ultrarrápida para dar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite incoloro (160 mg, 45 %). RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 6,90 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 5,09 (a, 1H), 4,57 - 4,51 (m, 2H), 3,60 - 3,58 (m, 1H), 2,70 - 2,64 (m, 1H), 1,74 - 1,70 (m, 1H), 1,46 - 1,40 (m, 15H), 1,03 - 0,99 (m, 1H), 0,96 - 0,92 (m, 2H), 0,81 - 0,78 (m, 1H). Etapa B: La forma racémica de este compuesto (150 mg) se separó después con HPLC quiral usando el mismo método como se describe en el Ejemplo 1 y Ejemplo 2 para dar ((2-(5-cloro-4-fluoro-2-isopropoxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de (+)-*terc*-butilo (70 mg, 100 % ee) y ((2-(5-cloro-4-fluoro-2-isopropoxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de (-)-*terc*-butilo (50 mg, 95 % ee) se separó como el segundo pico.

30 Etapa C: (-)-(2-(5-Cloro-4-fluoro-2-isopropoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl) y (+)-(2-(5-Cloro-4-fluoro-2-isopropoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

35 (-)-(2-(5-Cloro-4-fluoro-2-isopropoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl) y (+)-(2-(5-Cloro-4-fluoro-2-isopropoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl) se prepararon a partir de ((2-(5-cloro-4-fluoro-2-isopropoxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de (+)-*terc*-butilo y ((2-(5-cloro-4-fluoro-2-isopropoxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de (-)-*terc*-butilo respectivamente con HCl 2 M (g) en éter.

(-)-(2-(5-Cloro-4-fluoro-2-isopropoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,66 - 4,60 (m, 1H), 3,15 (dd, $J = 12,8, 6,8$ Hz, 1H), 2,89 (dd, $J = 12,8, 8,4$ Hz, 1H), 2,06 - 2,01 (m, 1H), 1,45 - 1,30 (m, 7H), 1,08 - 0,99 (m, 2H); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -33,4$ (c 0,5, MeOH).

40

(+)-(2-(5-Cloro-4-fluoro-2-isopropoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,04 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 4,66 - 4,60 (m, 1H), 3,15 (dd, $J = 12,8, 6,8$ Hz, 1H), 2,89 (dd, $J = 12,8, 8,4$ Hz, 1H), 2,06 - 2,01 (m, 1H), 1,45 - 1,30 (m, 7H), 1,08 - 0,99 (m, 2H); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +32,8$ (c 0,5, MeOH).

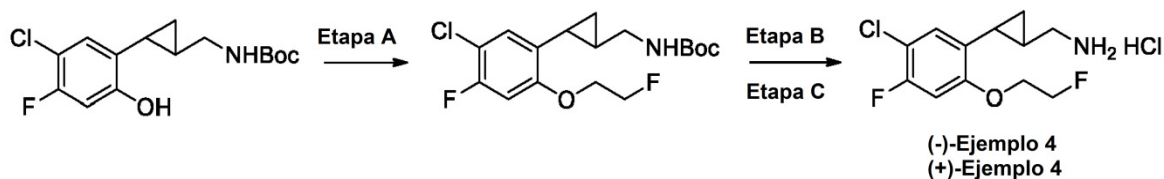
45 Ejemplo 4

(-)-(2-(5-Cloro-4-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(5-Cloro-4-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

50

Ruta 4:



Etapa A: ((2-(5-cloro-4-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metil)carbamato de *tert*-butilo

5 Una solución de ((2-(5-cloro-4-fluoro-2-hidroxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de *tert*-butilo (316 mg, 1,0 mmol), 2-fluoroetanol (192 mg, 3 mmol) y trifenilfosfina (787 mg, 3 mmol) en THF anhidro (3 ml) se enfrió a 0 °C. A esta solución se le añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (522 mg, 3 mmol). Y después, la mezcla se calentó con microondas a 60 °C durante 1 h antes de concentrarse y purificarse con cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 0 - 30 % en hexano) para dar el compuesto del subtítulo en forma de un aceite incoloro (280 mg, 78 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 6,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,98 (a, 1H), 4,93 - 4,88 (m, 2H), 4,28 - 4,19 (m, 2H), 3,52 - 3,48 (m, 1H), 2,82 - 2,79 (m, 1H), 1,82 - 1,79 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,05 - 0,95 (m, 2H), 0,85 - 0,80 (m, 1H).

15 Etapa B: ((2-(5-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metil)carbamato de (+)-*tert*-butilo (90 mg, > 99 % ee) y ((2-(5-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metil)carbamato de (-)-*tert*-butilo (90 mg, > 99 % ee) se prepararon usando HPLC quiral como se ha descrito anteriormente.

20 Etapa C: (-)-(2-(5-Cloro-4-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl) y (+)-(2-(5-Cloro-4-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

25 (-)-(2-(5-Cloro-4-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl) y (+)-(2-(5-Cloro-4-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl) se prepararon a partir de ((2-(5-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metil)carbamato de (+)-*tert*-butilo y ((2-(5-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metil)carbamato de (-)-*tert*-butilo respectivamente, con HCl en Et₂O usando el mismo método como se ha descrito anteriormente.

30 (-)-(2-(5-Cloro-4-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl) RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,10 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 4,86 - 4,76 (m, 2H), 4,35 - 4,24 (m, 2H), 3,05 - 2,97 (m, 2H), 2,10 - 2,04 (m, 1H), 1,26 - 1,15 (m, 2H), 1,05 - 1,00 (m, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ 158,6, 158,5 (d, *J*_{CF} = 244,2 Hz), 129,5, 128,3, 112,7 (d, *J*_{CF} = 17,8 Hz), 102,3 (d, *J*_{CF} = 25,4 Hz), 83,3 (d, *J*_{CF} = 167,0 Hz), 69,7 (d, *J*_{CF} = 18,8 Hz), 45,0, 19,5, 17,8, 12,6; [α]_D²⁰ -26,4 (c 0,5, MeOH).

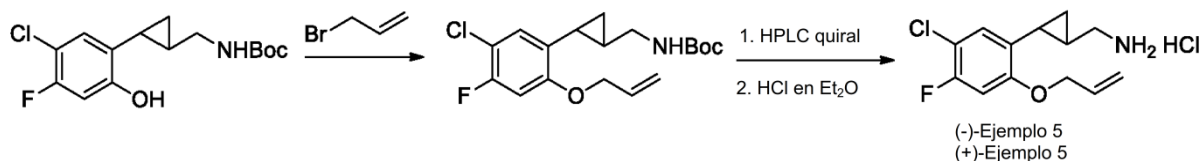
35 (+)-(2-(5-Cloro-4-fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 4,86 - 4,75 (m, 2H), 4,34 - 4,24 (m, 2H), 3,04 - 2,98 (m, 2H), 2,09 - 2,04 (m, 1H), 1,25 - 1,15 (m, 2H), 1,05 - 1,00 (m, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ 158,6, 158,5 (d, *J*_{CF} = 243,9 Hz), 129,5, 128,3, 112,7 (d, *J*_{CF} = 17,5 Hz), 102,3 (d, *J*_{CF} = 25,5 Hz), 83,3 (d, *J*_{CF} = 167,1 Hz), 69,7 (d, *J*_{CF} = 19,0 Hz), 45,0, 19,5, 17,8, 12,6; [α]_D²⁰ +28,4 (c 0,5, MeOH).

Ejemplo 5

40 (-)-(2-(2-(Aliloxi)-5-cloro-4-fluorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(2-(Aliloxi)-5-cloro-4-fluorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

45 **Ruta 5:**



50 Los compuestos del título se prepararon a través de la Ruta 5 usando métodos similares a los descritos anteriormente. La primera etapa paso se realizó usando bromuro de alilo con el reactivo alquilante, en presencia de K₂CO₃ como la base y el DMF como el disolvente.

(-)-(2-(2-(Aliloxi)-5-cloro-4-fluorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,07 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 6,18 - 6,08 (m, 1H), 5,47 (dd, *J* = 13,6, 1,6 Hz, 1H), 5,34 (dd, *J* = 10,4, 1,6 Hz,

1H), 4,62 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,06 (dd, $J = 12,8, 7,2$ Hz, 1H), 2,98 (dd, $J = 12,8, 8,0$ Hz, 1H), 2,11 - 2,05 (m, 1H), 1,32 - 1,28 (m, 1H), 1,13 - 1,01 (m, 2H); RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 158,5, 158,4 (d, $J_{\text{CF}} = 243,8$ Hz), 134,3, 129,2, 128,3, 118,8, 112,3 (d, $J_{\text{CF}} = 17,6$ Hz), 102,4 (d, $J_{\text{CF}} = 25,4$ Hz), 70,9, 45,0, 19,2, 17,9, 13,2; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -36,2$ (c 0,5, MeOH).

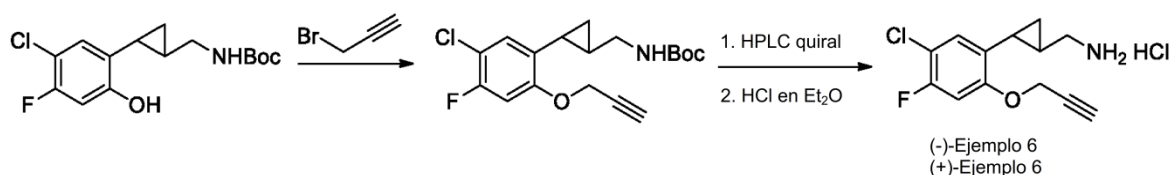
(+)-(2-(2-(Aliloxi)-5-cloro-4-fluorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 6,17 - 6,08 (m, 1H), 5,47 (dd, $J = 13,6, 1,6$ Hz, 1H), 5,34 (dd, $J = 11,2, 1,2$ Hz, 1H), 4,62 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,06 (dd, $J = 11,2, 7,2$ Hz, 1H), 2,99 (dd, $J = 12,8, 5,6$ Hz, 1H), 2,11 - 2,05 (m, 1H), 1,32 - 1,28 (m, 1H), 1,13 - 1,01 (m, 2H); RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 158,5, 158,4 (d, $J_{\text{CF}} = 243,7$ Hz), 134,3, 129,2, 128,3, 118,8, 112,3 (d, $J_{\text{CF}} = 17,6$ Hz), 102,4 (d, $J_{\text{CF}} = 25,4$ Hz), 70,9, 45,0, 19,2, 17,9, 13,2; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +34,6$ (c 0,5, MeOH).

Ejemplo 6

(-)-(2-(5-Cloro-4-fluoro-2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(5-Cloro-4-fluoro-2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Ruta 6:



Los compuestos del título se prepararon a través de la Ruta 6 usando métodos similares a los descritos anteriormente. Se usó bromuro de propargilo como el agente de alquilación en la primera etapa.

(-)-(2-(5-Cloro-4-fluoro-2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,85 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 3,12 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 3,07 (dd, $J = 13,2, 7,2$ Hz, 1H), 2,95 (dd, $J = 12,8, 8,0$ Hz, 1H), 2,06 - 2,02 (m, 1H), 1,27 - 1,23 (m, 1H), 1,16 - 1,12 (m, 1H), 1,05 - 1,00 (m, 1H); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -31,4$ (c 0,5, MeOH).

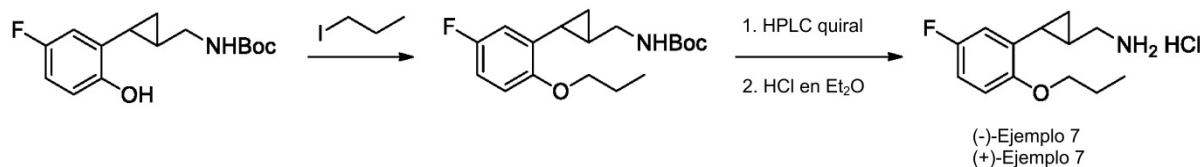
(+)-(2-(5-Cloro-4-fluoro-2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,11 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 11,2$ Hz, 1H), 4,85 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 3,12 (t, $J = 1,6$ Hz, 1H), 3,07 (dd, $J = 13,2, 7,2$ Hz, 1H), 2,95 (dd, $J = 12,8, 8,0$ Hz, 1H), 2,06 - 2,02 (m, 1H), 1,27 - 1,23 (m, 1H), 1,16 - 1,11 (m, 1H), 1,05 - 1,00 (m, 1H); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +31,2$ (c 0,5, MeOH).

Ejemplo 7

(-)-(2-(5-Fluoro-2-propoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(5-Fluoro-2-propoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Ruta 7:



Los compuestos del título se prepararon con la Ruta 7 usando ((2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)ciclopropil)metil)carbamatato de *tert*-butilo (preparado de acuerdo con el documento US20130281539) como el material de partida. Se usó 1-yodopropano como el reactivo de alquilación en la primera etapa.

(-)-(2-(5-Fluoro-2-propoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 6,93 - 6,86 (m, 2H), 6,73 (dd, $J = 9,4, 3,2$ Hz, 1H), 6,17 - 6,10 (m, 1H), 5,45 (dd, $J = 17,2, 1,6$ Hz, 1H), 5,30 (dd, $J = 10,4, 1,6$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,06 (dd, $J = 13,2, 7,6$ Hz, 1H), 2,98 (dd, $J = 13,2, 4,2$ Hz, 1H), 2,21 - 2,15 (m, 1H), 1,34 - 1,30 (m, 1H), 1,14 - 1,02 (m, 2H); RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 158,8 (d, $J_{\text{CF}} = 225,7$ Hz), 154,9, 135,0, 133,0 (d, $J_{\text{CF}} = 7,4$ Hz), 118,2, 114,3 (d, $J_{\text{CF}} = 17,8$ Hz), 114,1, 114,0 (d, $J_{\text{CF}} = 37,3$ Hz), 71,0, 45,1, 19,7, 18,3, 13,7; HRMS (IEN) calculado para $[\text{M}+\text{H}]$: 224,1451, encontrado: 224,1428; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -16,2$ (c 0,4, MeOH).

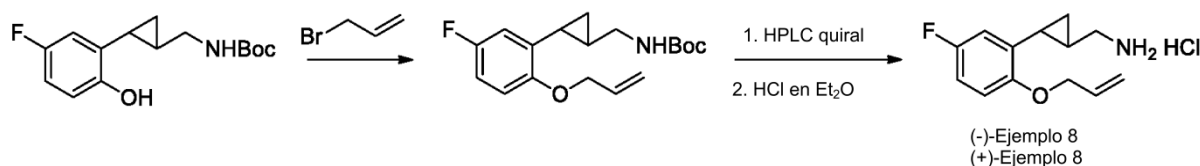
(+)-(2-(5-Fluoro-2-propoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 6,92 - 6,84 (m, 2H), 6,72 (dd, $J = 9,6, 2,8$ Hz, 1H), 4,02 - 3,93 (m, 2H), 3,14 (dd, $J = 13,2, 6,8$ Hz, 1H), 2,91 (dd, $J = 13,2, 8,0$ Hz, 1H), 2,21 - 2,15 (m, 1H), 1,91 - 1,81 (m, 2H), 1,38 - 1,33 (m, 1H), 1,12 - 1,02 (m, 5H); RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 158,6 (d, $J_{\text{CF}} = 235,2$ Hz), 155,4, 132,8 (d, $J_{\text{CF}} = 6,8$ Hz), 114,0 (d, $J_{\text{CF}} = 24,0$ Hz), 113,9 (d, $J_{\text{CF}} = 23,2$ Hz), 113,8 (d, $J_{\text{CF}} = 8,3$ Hz), 71,7, 45,1, 23,9, 19,6, 18,4, 13,9, 11,1; HRMS (IEN) calculado para $[\text{M}+\text{H}]$: 224,1451, encontrado: 224,1428; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +22,5$ (c 0,5, MeOH).

Ejemplo 8

(-)-(2-(2-(Aliloxi)-5-fluorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(2-(Aliloxi)-5-fluorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Ruta 8:



Los compuestos del título se prepararon a través de la Ruta 8 usando métodos similares a los descritos anteriormente.

(-)-(2-(2-(Aliloxi)-5-fluorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 6,93 - 6,86 (m, 2H), 6,73 (dd, $J = 9,4, 3,2$ Hz, 1H), 6,17 - 6,10 (m, 1H), 5,45 (dd, $J = 17,2, 1,6$ Hz, 1H), 5,30 (dd, $J = 10,4, 1,6$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,06 (dd, $J = 13,2, 7,6$ Hz, 1H), 2,98 (dd, $J = 13,2, 4,2$ Hz, 1H), 2,21 - 2,15 (m, 1H), 1,34 - 1,30 (m, 1H), 1,14 - 1,02 (m, 2H); RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 158,8 (d, $J_{\text{CF}} = 225,7$ Hz), 154,9, 135,0, 133,0 (d, $J_{\text{CF}} = 7,4$ Hz), 118,2, 114,3 (d, $J_{\text{CF}} = 17,8$ Hz), 114,1, 114,0 (d, $J_{\text{CF}} = 37,3$ Hz), 71,0, 45,1, 19,7, 18,3, 13,7; HRMS (IEN) calculado para $[\text{M}+\text{H}]$: 222,1294, encontrado: 222,1273; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -16,2$ (c 0,4, MeOH).

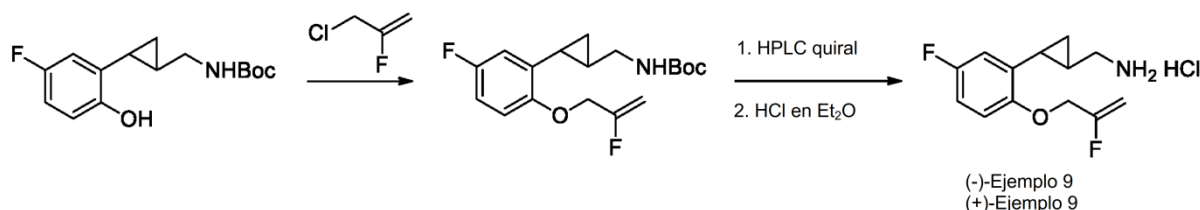
(+)-(2-(2-(Aliloxi)-5-fluorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 6,93 - 6,86 (m, 2H), 6,73 (dd, $J = 9,6, 3,2$ Hz, 1H), 6,17 - 6,10 (m, 1H), 5,45 (dd, $J = 17,2, 1,6$ Hz, 1H), 5,30 (dd, $J = 10,4, 1,6$ Hz, 1H), 4,60 (d, $J = 4,2$ Hz, 2H), 3,07 (dd, $J = 12,8, 7,2$ Hz, 1H), 2,98 (dd, $J = 13,2, 5,6$ Hz, 1H), 2,21 - 2,17 (m, 1H), 1,35 - 1,31 (m, 1H), 1,14 - 1,04 (m, 2H); RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 158,8 (d, $J_{\text{CF}} = 235,7$ Hz), 155,0, 135,0, 133,0 (d, $J_{\text{CF}} = 7,4$ Hz), 118,2, 114,3 (d, $J_{\text{CF}} = 17,0$ Hz), 114,1, 114,0 (d, $J_{\text{CF}} = 36,1$ Hz), 71,0, 45,1, 19,7, 18,3, 13,7; HRMS (IEN) calculado para $[\text{M}+\text{H}]$: 222,1294, encontrado: 222,1273; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +17,5$ (c 0,2, MeOH).

Ejemplo 9

(-)-(2-(5-Fluoro-2-((2-fluoroalil)oxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(5-Fluoro-2-((2-fluoroalil)oxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Ruta 9:



Los compuestos del título se prepararon a través de la Ruta 9 usando métodos similares a los descritos anteriormente.

(-)-(2-(5-Fluoro-2-((2-fluoroalil)oxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 6,98 (dd, $J = 8,8, 4,4$ Hz, 1H), 6,90 (dt, $J = 8,0, 2,8$ Hz, 1H), 6,76 (dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz, 1H), 4,88 (dd, $J = 14,0, 3,2$ Hz, 1H), 4,80 (dd, $J = 41,6, 2,8$ Hz, 1H), 4,66 (d, $J = 14,0$ Hz, 2H), 3,11 (dd, $J = 13,2, 7,2$ Hz, 1H), 2,95 (dd, $J = 13,2, 8,0$ Hz, 1H), 2,21 - 2,15 (m, 1H), 1,37 - 1,32 (m, 1H), 1,15 - 1,05 (m, 2H); RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 163,0 (d, $J_{\text{CF}} = 256,2$ Hz), 159,2 (d, $J_{\text{CF}} = 236,7$ Hz), 154,5, 133,5 (d, $J_{\text{CF}} = 7,4$ Hz), 114,8 (d, $J_{\text{CF}} = 8,4$ Hz), 114,3, 114,2 (d, $J_{\text{CF}} = 48,3$ Hz), 94,8 (d, $J_{\text{CF}} = 16,7$ Hz), 67,8 (d, $J_{\text{CF}} = 32,4$ Hz), 45,0, 19,8, 18,2, 13,7; HRMS (IEN) calculado para $[\text{M}+\text{H}]$:

240,1200, encontrado: 240,1178; $[\alpha]_D^{20}$ -14,3 (c 0,75, MeOH).

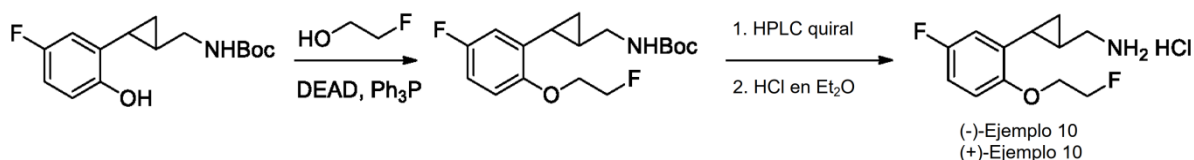
(+)-(2-(5-Fluoro-2-((2-fluoroalil)oxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 6,98 (dd, J = 8,8, 4,4 Hz, 1H), 6,90 (dt, J = 8,0, 2,8 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 4,88 (dd, J = 14,0, 3,2 Hz, 1H), 4,80 (dd, J = 41,6, 2,8 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 3,11 (dd, J = 13,2, 6,8 Hz, 1H), 2,95 (dd, J = 13,2, 8,0 Hz, 1H), 2,21 - 2,16 (m, 1H), 1,37 - 1,33 (m, 1H), 1,16 - 1,05 (m, 2H); RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 163,0 (d, J_{CF} = 256,2 Hz), 159,2 (d, J_{CF} = 236,6 Hz), 154,5, 133,5 (d, J_{CF} = 7,5 Hz), 114,9 (d, J_{CF} = 8,6 Hz), 114,3, 114,2 (d, J_{CF} = 45,5 Hz), 94,8 (d, J_{CF} = 16,7 Hz), 67,8 (d, J_{CF} = 32,3 Hz), 45,0, 19,8, 18,3, 13,7; HRMS (IEN) calculado para $[\text{M}+\text{H}]$: 240,1200, encontrado: 240,1176; $[\alpha]_D^{20}$ +16,0 (c 0,3, MeOH).

Ejemplo 10

(-)-(2-(5-Fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(5-Fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Ruta 10:



Los compuestos del título se prepararon a través de la Ruta 10 usando métodos similares a los descritos anteriormente.

(-)-(2-(5-Fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 6,97 - 6,86 (m, 2H), 6,76 (dd, J = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 4,87 - 4,75 (m, 2H), 4,32 - 4,20 (m, 2H), 3,04 - 3,00 (m, 2H), 2,19 - 2,15 (m, 1H), 1,28 - 1,17 (m, 2H), 1,06 - 1,02 (m, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 159,0 (d, J_{CF} = 236,0 Hz), 155,0, 133,0 (d, J_{CF} = 7,4 Hz), 114,6 (d, J_{CF} = 24,0 Hz), 114,2 (d, J_{CF} = 22,8 Hz), 114,0 (d, J_{CF} = 8,1 Hz), 83,6 (d, J_{CF} = 166,6 Hz), 69,7 (d, J_{CF} = 18,9 Hz), 45,0, 20,0, 18,3, 13,0; HRMS (IEN) calculado para $[\text{M}+\text{H}]$: 228,1200, encontrado: 228,1179; $[\alpha]_D^{20}$ -3,3 (c 0,3, MeOH).

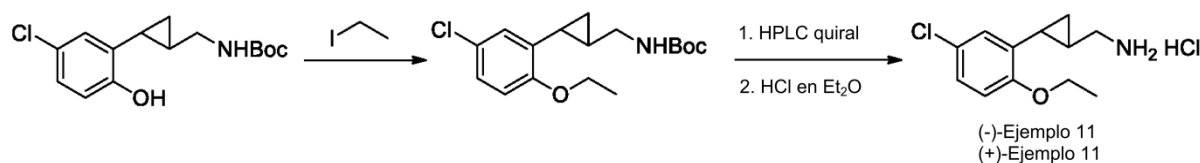
(+)-(2-(5-Fluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 6,97 - 6,88 (m, 2H), 6,76 (dd, J = 9,6, 3,2 Hz, 1H), 4,87 - 4,74 (m, 2H), 4,32 - 4,22 (m, 2H), 3,03 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,20 - 2,15 (m, 1H), 1,28 - 1,25 (m, 1H), 1,22 - 1,17 (m, 1H), 1,07 - 1,02 (m, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 159,0 (d, J_{CF} = 236,2 Hz), 155,0, 133,1 (d, J_{CF} = 7,3 Hz), 114,6 (d, J_{CF} = 24,0 Hz), 114,2 (d, J_{CF} = 17,5 Hz), 114,1 (d, J_{CF} = 3,1 Hz), 83,6 (d, J_{CF} = 166,6 Hz), 69,7 (d, J_{CF} = 19,8 Hz), 45,0, 20,0, 18,3, 13,1; HRMS (IEN) calculado para $[\text{M}+\text{H}]$: 228,1200, encontrado: 228,1173; $[\alpha]_D^{20}$ +3,6 (c 0,3, MeOH).

Ejemplo 11

(-)-(2-(5-Cloro-2-etoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(5-Cloro-2-etoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Ruta 11:



Los compuestos del título se prepararon a través de la Ruta 11 usando ((2-(5-cloro-2-hidroxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de *tert*-butilo (preparado usando los métodos similares descritos para ((2-(5-fluoro-2-hidroxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de *tert*-butilo en el documento US20130281539) como el material de partida.

(-)-(2-(5-Cloro-2-etoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,13 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,13 - 4,06 (m, 2H), 3,06 (dd, J = 13,2, 7,2 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 13,2, 5,6 Hz, 1H), 2,15 - 2,11 (m, 1H), 1,45 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,35 - 1,32 (m, 1H), 1,13 - 1,08 (m, 1H), 1,06 - 1,02 (m, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 157,9, 132,7, 128,1, 127,5, 126,5, 113,8, 65,4, 45,1, 19,4, 18,2, 15,3, 13,6;

HRMS calculado para $[M+H]^+$: 226,0993, encontrado: 227,1001; $[\alpha]_D^{20}$ -47,2 (c 0,5, MeOH).

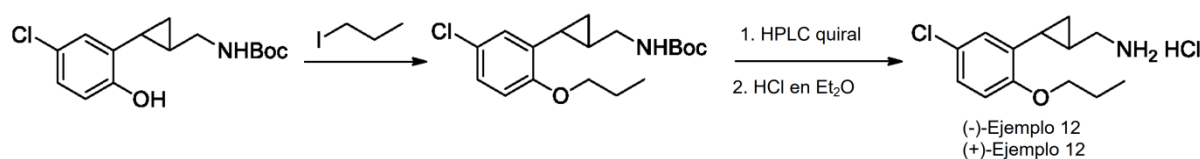
(+)-(2-(5-Cloro-2-etoxifenil)ciclopropil)metanamina sal HCl. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,14 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,13 - 4,06 (m, 2H), 3,06 (dd, J = 12,8, 7,2 Hz, 1H), 2,98 (dd, J = 12,8, 8,0 Hz, 1H), 2,15 - 2,11 (m, 1H), 1,45 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,35 - 1,31 (m, 1H), 1,13 - 1,08 (m, 1H), 1,06 - 1,02 (m, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 157,9, 132,7, 128,1, 127,5, 126,5, 113,8, 65,4, 45,1, 19,4, 18,2, 15,3, 13,6; HRMS calculado para $[M+H]^+$: 226,0993, encontrado: 227,1003. $[\alpha]_D^{20}$ + 39,4 (c 0,5, MeOH).

Ejemplo 12

(-)-(2-(5-Cloro-2-propoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(5-Cloro-2-propoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Ruta 12:



Los compuestos del título se prepararon a través de la Ruta 12 usando métodos similares a los descritos anteriormente.

(-)-(2-(5-Cloro-2-propoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (CD_3OD , 360 MHz) δ 7,11 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,96 (m, 1H), 3,12 (dd, J = 13,1, 6,8 Hz, 1H), 2,89 (dd, J = 13,1, 8,2 Hz, 1H), 2,14 - 2,09 (m, 1H), 1,89 - 1,82 (m, 2H), 1,37 - 1,32 (m, 1H), 1,10 - 1,01 (m, 5H); RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) δ 156,7, 131,5, 126,8, 126,1, 125,2, 112,5, 70,1, 43,8, 22,5, 18,0, 17,0, 12,5, 9,8; HRMS (IEN): m/z $[M+H]^+$ calculado: 240,1155, encontrado: 240,1163; $[\alpha]_D^{20}$ -46,9 (c 0,3, CD_3OD).

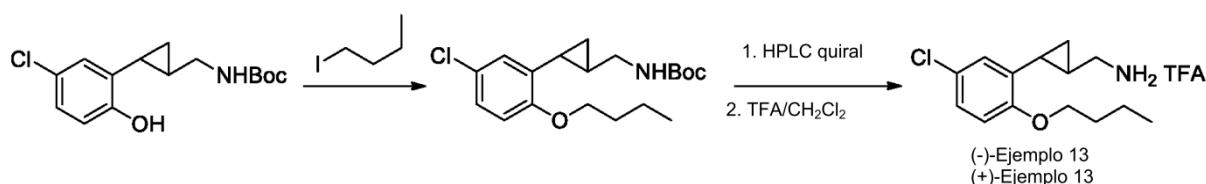
(+)-(2-(5-Cloro-2-propoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,13 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 3,98 (m, 1H), 3,14 (dd, J = 13,1, 6,8 Hz, 1H), 2,91 (dd, J = 13,1, 8,2 Hz, 1H), 2,15 - 2,11 (m, 1H), 1,87 - 1,83 (m, 2H), 1,38 - 1,34 (m, 1H), 1,11 - 1,02 (m, 5H); HRMS (IEN): m/z $[M+H]^+$ calculado para $C_{13}H_{19}ClNO$: 240,1155, encontrado: 240,1220; $[\alpha]_D^{20}$ +43,4 (c 0,2, CD_3OD).

Ejemplo 13

(-)-(2-(2-Butoxi-5-clorofenil)ciclopropil)metanamina (sal TFA)

(+)-(2-(2-Butoxi-5-clorofenil)ciclopropil)metanamina (sal TFA)

Ruta 13:



Los compuestos del título se prepararon a través de la Ruta 13 usando métodos similares a los descritos anteriormente.

(-)-(2-(2-Butoxi-5-clorofenil)ciclopropil)metanamina (sal TFA). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,14 (dd, J = 2,4, 8,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,13 (dd, J = 13,2, 7,2 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 13,2, 7,2 Hz, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,35 (m, 1H), 1,09 - 0,99 (m, 5H); RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) δ 158,0, 132,7, 128,1, 127,4, 126,5, 113,8, 69,5, 45,1, 32,6, 20,5, 19,3, 18,3, 14,3, 13,7; HRMS (IEN) calc. para $C_{14}H_{20}NOCl$ ($[M+H]^+$) 254,1306; encontrado: 254,1306; $[\alpha]_D^{20}$ -30,4 (c 0,12, CH_3OH).

(+)-(2-(2-Butoxi-5-clorofenil)ciclopropil)metanamina (sal TFA). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,14 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,13 (dd, J = 12,8, 6,8 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 12,8, 8,4 Hz, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,81 (m, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,33 (m, 1H), 1,08 - 0,99 (m, 5H); RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) δ 158,0, 132,7, 128,1, 127,4, 126,5, 113,8, 69,5, 45,1, 32,6, 20,5, 19,3, 18,3, 14,3, 13,7; HRMS (IEN) calc.

para $C_{14}H_{20}NOCl$ ($[M+H]^+$) 254,1306; encontrado: 254,1317; $[\alpha]_D^{20} + 32,0$ (c 0,14, CH_3OH).

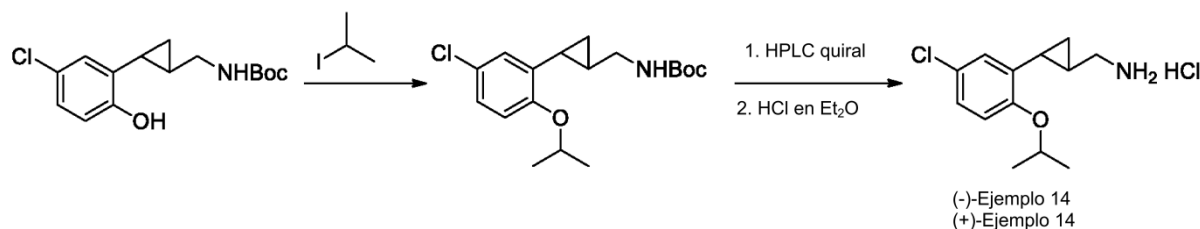
Ejemplo 14

5 (-)-(2-(5-Cloro-2-isopropoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(5-Cloro-2-isopropoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Ruta 14:

10



Los compuestos del título se prepararon a través de la Ruta 14 usando métodos similares a los descritos anteriormente.

15

(-)-(2-(5-Cloro-2-isopropoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,13 (dd, $J = 8,8$, 2,4 Hz, 1H), 6,93 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 3,14 (dd, $J = 13,2$, 6,8 Hz, 1H), 2,89 (dd, $J = 12,8$, 8,4 Hz, 1H), 2,10 (m, 1H), 1,38 - 1,33 (m, 7H), 1,08 - 1,01 (m, 2H); RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) δ 156,7, 133,7, 128,0, 127,5, 126,5, 115,8, 72,1, 45,1, 22,6, 22,4, 19,5, 18,4, 13,8; HRMS (IEN) calc. para $C_{13}H_{18}NOCl$ ($[M+H]^+$) 240,1150; encontrado: 240,1155; $[\alpha]_D^{20} -45,9$ (c 0,17, CH_3OH).

20

(+)-(2-(5-Cloro-2-isopropoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,12 (dd, $J = 8,8$, 2,4 Hz, 1H), 6,93 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 3,15 (dd, $J = 13,2$, 6,4 Hz, 1H), 2,89 (dd, $J = 13,2$, 8,0 Hz, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,37 - 1,33 (m, 7H), 1,09 - 1,00 (m, 2H); RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) δ 156,7, 133,7, 128,0, 127,5, 126,5, 115,8, 72,1, 45,1, 22,6, 22,4, 19,5, 18,4, 13,8; HRMS (IEN) calc. para $C_{13}H_{18}NOCl$ ($[M+H]^+$) 240,1150; encontrado: 240,1156; $[\alpha]_D^{20} +44,7$ (c 0,17, CH_3OH).

25

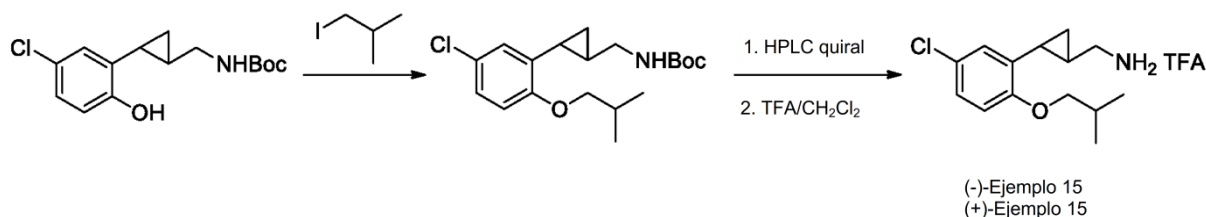
Ejemplo 15

30 (-)-(2-(5-Cloro-2-isobutoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal TFA)

(+)-(2-(5-Cloro-2-isobutoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal TFA)

Ruta 15:

35



Los compuestos del título se prepararon a través de la Ruta 15 usando métodos similares a los descritos anteriormente.

40

(-)-(2-(5-Cloro-2-isobutoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal TFA). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,13 (dd, $J = 2,4$, 8,8 Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,81 - 3,74 (m, 2H), 3,21 (dd, $J = 6,4$, 13,2 Hz, 1H), 2,85 (dd, $J = 8,4$, 13,2 Hz, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,39 (m, 1H), 1,09 - 1,03 (m, 8H). RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) δ 158,0, 132,7, 128,1, 127,3, 126,4, 113,8, 76,2, 45,1, 29,8, 19,8, 19,7, 19,1, 18,4, 13,8. HRMS (IEN) calc. para $C_{14}H_{20}NOCl$ ($[M+H]^+$) 254,1306; encontrado: 254,1316; $[\alpha]_D^{20} -50,0$ (c 0,15, CH_3OH).

45

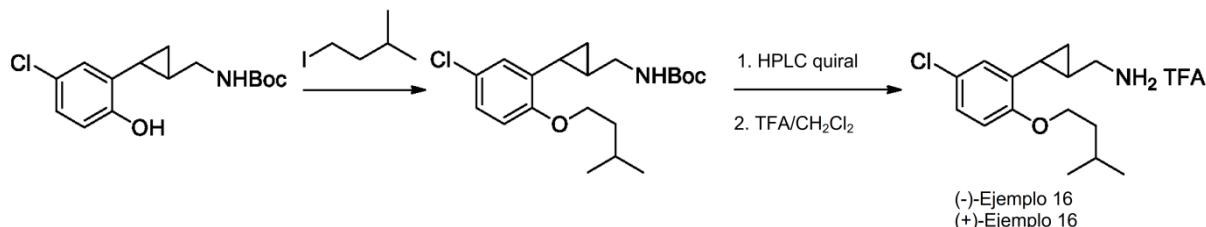
(+)-(2-(5-Cloro-2-isobutoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal TFA). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,13 (dd, $J = 2,4$, 8,8 Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,83 - 3,74 (m, 2H), 3,21 (dd, $J = 6,4$, 12,8 Hz, 1H), 2,85 (dd, $J = 8,8$, 12,8 Hz, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,39 (m, 1H), 1,09 - 1,01 (m, 8H). RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) δ 158,0, 132,7, 128,1, 127,3, 126,4, 113,8, 76,2, 45,1, 29,8, 19,8, 19,7, 19,1, 18,4, 13,8. HRMS (IEN) calc. para $C_{14}H_{20}NOCl$ ($[M+H]^+$) 254,1306; encontrado: 254,1311; $[\alpha]_D^{20} + 55,4$ (c 0,13, CH_3OH).

50

Ejemplo 16

(-)-(2-(5-Cloro-2-(isopentiloxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal TFA)

5 (+)-(2-(5-Cloro-2-(isopentiloxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal TFA)

Ruta 16:

Los compuestos del título se prepararon a través de la Ruta 16 usando métodos similares a los descritos anteriormente.

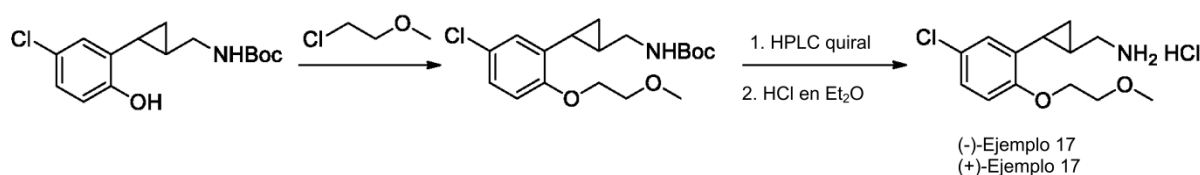
(-)-(2-(5-Cloro-2-(isopentiloxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal TFA). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,14 (dd, $J = 2,4$, 8,8 Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,15 (dd, $J = 6,4$, 13,2 Hz, 1H), 2,90 (dd, $J = 8,4$, 12,8 Hz, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,35 (m, 1H), 1,09 - 0,99 (m, 8H). RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) δ 158,0, 132,7, 128,1, 127,3, 126,4, 113,8, 68,3, 45,1, 39,3, 26,5, 23,2, 23,1, 19,3, 18,3, 13,7. HRMS (IEN) calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NOCl}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 268,1463; encontrado: 268,1473; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -34,9 (c 0,3, CH_3OH).

(+)-(2-(5-Cloro-2-(isopentiloxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal TFA). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,14 (dd, $J = 2,4$, 8,8 Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,04 (m, 2H), 3,15 (dd, $J = 6,4$, 13,2 Hz, 1H), 2,90 (dd, $J = 8,4$, 12,8 Hz, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 1,73 (m, 2H), 1,36 (m, 1H), 1,08 - 0,99 (m, 8H). RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) δ 158,0, 132,7, 128,1, 127,4, 126,4, 113,8, 68,3, 45,1, 39,3, 26,5, 23,2, 23,1, 19,3, 18,3, 13,7. HRMS (IEN) calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NOCl}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 268,1463; encontrado: 268,1473; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +45,5 (c 0,15, CH_3OH).

Ejemplo 17

(-)-(2-(5-Cloro-2-(2-metoxietoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(5-Cloro-2-(2-metoxietoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Ruta 17:

Los compuestos del título se prepararon a través de la Ruta 17 usando métodos similares a los descritos anteriormente.

(-)-(2-(5-Cloro-2-(2-metoxietoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,26 (dd, $J = 2,6$, 8,8 Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,27 - 4,22 (m, 2H), 3,91 - 3,85 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,23 (dd, $J = 6,8$, 13,1 Hz, 1H), 2,98 (dd, $J = 8,2$, 13,0 Hz, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,30 (m, 1H), 1,20 (m, 1H), 1,06 (m, 1H); RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) δ 156,0, 132,1, 127,3, 126,6, 126,0, 114,1, 70,9, 68,1, 58,4, 44,0, 18,7, 16,6, 12,2; HRMS (IEN) calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{Cl}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 256,1099; encontrado: 256,1095; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -18,2 (c 0,23, CD_3OD).

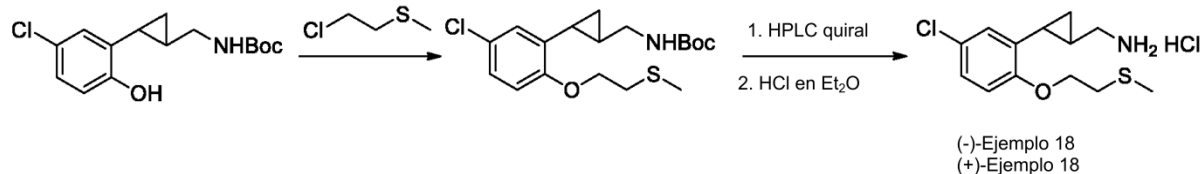
(+)-(2-(5-Cloro-2-(2-metoxietoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,25 (dd, $J = 2,6$, 8,7 Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,24 - 4,20 (m, 2H), 3,90 - 3,84 (m, 2H), 3,46 (s, 3H), 3,21 (dd, $J = 13,1$, 6,8 Hz, 1H), 2,98 (dd, $J = 13,0$, 8,1 Hz, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,28 (m, 1H), 1,18 (m, 1H), 1,06 (m, 1H); RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) δ 156,0, 132,1, 127,3, 126,6, 126,0, 114,1, 70,9, 68,1, 58,4, 44,0, 18,7, 16,6, 12,2; HRMS (IEN) calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{NO}_2\text{Cl}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 256,1099; encontrado: 256,1101; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +11,7 (c 0,35, CD_3OD).

Ejemplo 18

(-)-(2-(5-Cloro-2-(2-(metiltio)etoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(5-Cloro-2-(2-(metiltio)etoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Ruta 18:



Los compuestos del título se prepararon a través de la Ruta 18 usando métodos similares a los descritos anteriormente.

(-)-(2-(5-Cloro-2-(2-(metiltio)etoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,16 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,25 - 4,20 (m, 2H), 3,14 (dd, J = 12,8, 7,2 Hz, 2H), 2,98 - 2,92 (m, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,17 - 2,11 (m, 1H), 1,33 - 1,28 (m, 1H), 1,18 - 1,12 (m, 1H), 1,07 - 1,02 (m, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 157,6, 132,9, 128,2, 127,6, 127,0, 114,2, 68,9, 45,2, 34,4, 19,7, 18,3, 16,0, 13,3; HRMS calculado para $[\text{M}+\text{H}]$: 272,0870, encontrado: 272,0874; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -41,6 (c 0,4 MeOH).

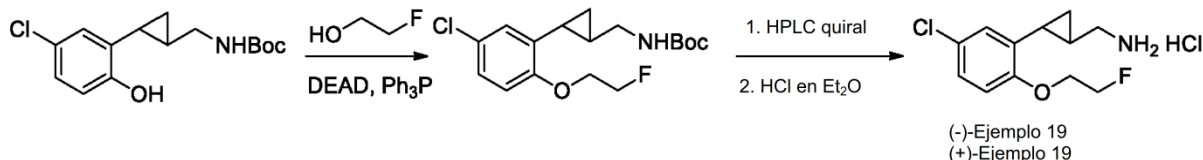
(+)-(2-(5-Cloro-2-(2-(metiltio)etoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,16 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,25 - 4,20 (m, 2H), 3,14 (dd, J = 12,8, 7,2 Hz, 2H), 2,98 - 2,92 (m, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,17 - 2,11 (m, 1H), 1,33 - 1,27 (m, 1H), 1,18 - 1,12 (m, 1H), 1,07 - 1,03 (m, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 157,6, 132,9, 128,2, 127,6, 127,0, 114,2, 68,9, 45,2, 34,4, 19,7, 18,3, 16,0, 13,3; HRMS calculado para $[\text{M}+\text{H}]$: 272,0870, encontrado: 272,0870; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +44,9 (c 0,4, MeOH).

Ejemplo 19

(-)-(2-(5-Cloro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(5-Cloro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Ruta 19:



Los compuestos del título se prepararon a través de la Ruta 19 usando métodos similares a los descritos anteriormente. En la primera etapa se aplicó la reacción de Mitsunobu usando 2-fluoroetanol en presencia de trifetilfosfina y azodicarboxilato de dietilo (DEAD).

(-)-(2-(5-Cloro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (400 MHz, D_2O) δ 7,10 (dd, J = 9,7, 2,6 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,84 - 4,81 (m, 1H), 4,68 - 4,66 (m, 1H), 4,26 - 4,15 (m, 2H), 3,04 (dd, J = 14,5, 7,8 Hz, 1H), 2,92 (dd, J = 14,4, 5,3 Hz, 1H), 2,01 - 1,98 (m, 1H), 1,18 - 1,15 (m, 1H), 1,09 - 1,04 (m, 1H), 0,96 - 0,91 (m, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, D_2O) δ 155,8, 132,0, 127,3, 126,8, 126,2, 114,1, 83,3 (d, J_{CF} = 180,8 Hz), 68,6 (d, J_{CF} = 19,8 Hz), 43,9, 18,7, 16,6, 12,2; HRMS calculado para $[\text{M}+\text{H}]$: 244,0899, encontrado: 244,0907; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -32,5 (c 0,1, MeOH).

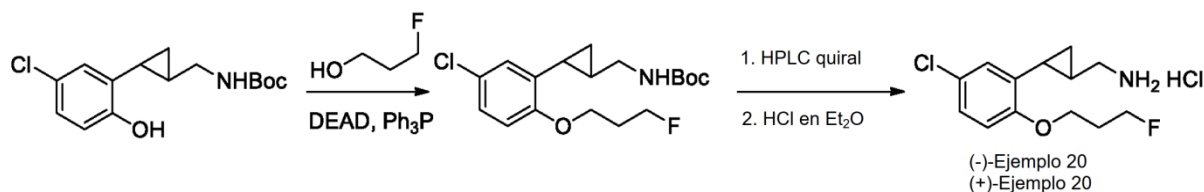
(+)-(2-(5-Cloro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,18 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,80 - 4,74 (m, 2H), 4,34 - 4,27 (m, 2H), 3,05 - 3,00 (m, 2H), 2,15 - 2,11 (m, 1H), 1,27 - 1,17 (m, 2H), 1,06 - 1,02 (m, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, D_2O) δ 155,8, 132,0, 127,3, 126,8, 126,2, 114,1, 83,2 (d, J_{CF} = 180,8 Hz), 68,6 (d, J_{CF} = 19,7 Hz), 43,9, 18,7, 16,5, 12,1; HRMS calculado para $[\text{M}+\text{H}]$: 244,0899, encontrado: 244,0908; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +37,8 (c 0,5, MeOH).

Ejemplo 20

(-)-(2-(5-Cloro-2-(3-fluoropropoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(5-Cloro-2-(3-fluoropropoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Ruta 20:



Los compuestos del título se prepararon a través de la Ruta 20 usando métodos similares a los descritos para el Ejemplo 19. Se usó 3-fluoropropan-1-ol para reemplazar 2-fluoroetanol.

(-)-(2-(5-Cloro-2-(3-fluoropropoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (400 MHz, D_2O) δ 7,25 (dd, $J = 8,8$, 2,4 Hz, 1H), 7,04 - 7,01 (m, 2H), 4,78 - 4,76 (m, 1H), 4,69 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 4,27 - 4,21 (m, 2H), 3,17 (dd, $J = 13,2$, 7,2 Hz, 1H), 3,03 (dd, $J = 13,2$, 8,0 Hz, 1H), 2,30 - 2,15 (m, 3H), 1,42 - 1,38 (m, 1H), 1,14 - 1,05 (m, 2H); RMN ^{13}C (100 MHz, D_2O) δ 155,5, 131,8, 126,9, 125,9, 125,6, 114,0, 82,3 ($J_{\text{CF}} = 157,8$ Hz), 65,6 ($J_{\text{CF}} = 4,6$ Hz), 43,6, 29,5 (d, $J_{\text{CF}} = 19,2$ Hz), 18,1, 16,2, 12,5; HRMS calculado para $[\text{M}+\text{H}]$: 258,1055, encontrado: 258,1056; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -51,4 (c 0,15, MeOH).

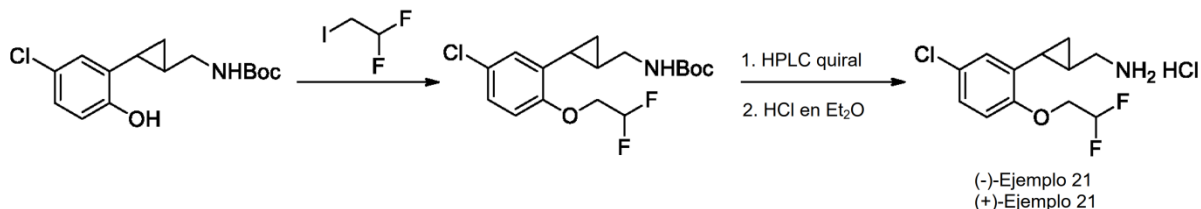
(+)-(2-(5-Cloro-2-(3-fluoropropoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,15 (dd, $J = 9,7$, 2,9 Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 9,8$ Hz), 4,78 - 4,76 (m, 1H), 4,64 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H), 4,18 - 4,11 (m, 2H), 3,15 (dd, $J = 13,2$, 7,2 Hz, 1H), 2,98 (dd, $J = 13,2$, 8,0 Hz, 1H), 2,26 - 2,04 (m, 3H), 1,36 - 1,31 (m, 1H), 1,08 - 1,01 (m, 2H); RMN ^{13}C (D_2O , 100 MHz) δ 155,9, 132,0, 127,2, 126,2, 125,9, 114,2, 82,7 ($J_{\text{CF}} = 175,4$ Hz), 65,8 (d, $J_{\text{CF}} = 5,5$ Hz), 43,9, 29,9 (d, $J_{\text{CF}} = 21,7$ Hz), 18,4, 16,6, 12,8; HRMS calculado para $[\text{M}+\text{H}]$: 258,1055, encontrado: 258,1064; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +44,2 (c 0,15, MeOH).

Ejemplo 21

(-)-(2-(5-Cloro-2-(2,2-difluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(5-Cloro-2-(2,2-difluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Ruta 21:



Los compuestos del título se prepararon a través de la Ruta 21 usando métodos similares a los descritos anteriormente.

(-)-(2-(5-Cloro-2-(2,2-difluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (CD_3OD , 360 MHz) δ 7,15 (dd, $J = 8,7$, 2,6 Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,24 (tt, $J = 54,8$, 3,6 Hz, 1H), 4,27 (dt, $J = 14,2$, 3,6 Hz, 2H), 3,09 (dd, $J = 13,1$, 6,9 Hz, 1H), 2,90 (dd, $J = 13,1$, 6,9 Hz, 1H), 2,12 - 2,09 (m, 1H), 1,32 - 1,28 (m, 1H), 1,13 - 1,09 (m, 1H), 1,05 - 1,01 (m, 1H); RMN ^{13}C (CD_3OD , 90 MHz) δ 155,8, 131,9, 127,1, 126,7, 126,6, 114,3 (t, $J_{\text{CF}} = 238,0$ Hz), 113,2, 67,7 (t, $J_{\text{CF}} = 27,3$ Hz), 43,7, 18,3, 16,9, 12,1; HRMS (IEN): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{NO}$: 262,0810, encontrado: 262,0830; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -34,2 (c 0,2, CD_3OD).

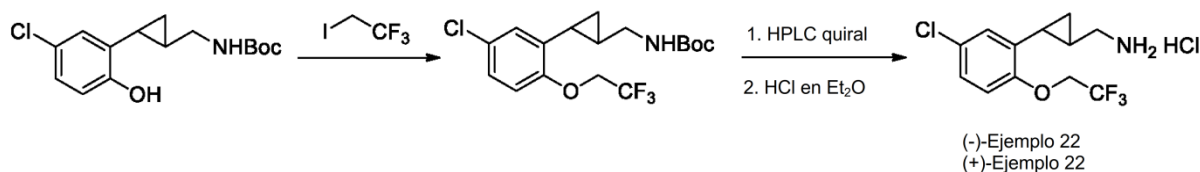
(+)-(2-(5-Cloro-2-(2,2-difluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,18 (dd, $J = 2,6$, 8,7 Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 6,27 (tt, $J = 54,8$, 3,6 Hz, 1H), 4,30 (dt, $J = 14,2$, 3,6 Hz, 2H), 3,12 (dd, $J = 13,1$, 6,9 Hz, 1H), 2,93 (dd, $J = 13,1$, 6,9 Hz, 1H), 2,17 - 2,11 (m, 1H), 1,34 - 1,32 (m, 1H), 1,18 - 1,13 (m, 1H), 1,08 - 1,03 (m, 1H); HRMS (IEN): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{ClF}_2\text{NO}$: 262,0810, encontrado: 262,0816; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +32,0 (c 0,25, CD_3OD).

Ejemplo 22

(-)-(2-(5-Cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(5-Cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Ruta 22:



Los compuestos del título se prepararon a través de la Ruta 22 usando métodos similares a los descritos anteriormente.

(-)-(2-(5-Cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,21 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,61 (c, J = 8,4 Hz, 2H), 3,21 (dd, J = 13,2, 6,4 Hz, 1H), 2,86 (dd, J = 12,6, 8,4 Hz, 1H), 2,15 - 2,10 (m, 1H), 1,41 - 1,35 (m, 1H), 1,15 - 1,05 (m, 2H); RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 156,5, 133,5, 128,6, 128,4, 128,1, 125,4 (c, J_{CF} = 275,4 Hz), 115,0, 67,3 (c, J_{CF} = 34,5 Hz), 44,9, 19,4, 18,2, 13,6; HRMS calculado para $[\text{M}+\text{H}]$: 280,0711, encontrado: 280,0719; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -52,0 (c 0,5, MeOH).

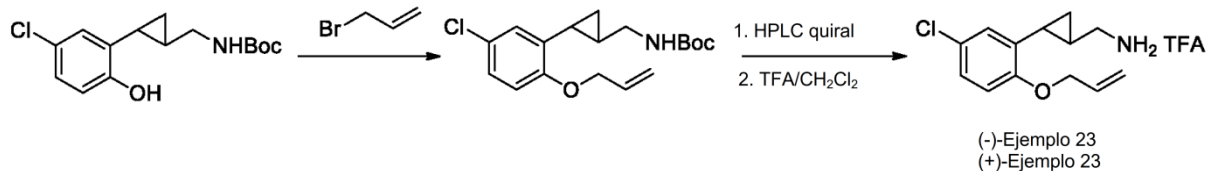
(+)-(2-(5-Cloro-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,21 (dd, J = 8,8, 2,8 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,61 (c, J = 8,4 Hz, 2H), 3,21 (dd, J = 13,2, 6,4 Hz, 1H), 2,86 (dd, J = 13,2, 8,6 Hz, 1H), 2,15 - 2,10 (m, 1H), 1,38 - 1,35 (m, 1H), 1,15 - 1,05 (m, 2H); RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 156,5, 133,5, 128,6, 128,4, 128,1, 125,4 (c, J_{CF} = 275,4 Hz), 115,0, 67,3 (c, J_{CF} = 35,4 Hz), 44,9, 19,4, 18,2, 13,6; HRMS calculado para $[\text{M}+\text{H}]$: 280,0711, encontrado: 280,0712; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +46,3 (c 0,5, MeOH).

Ejemplo 23

(-)-(2-(2-(Aliloxi)-5-clorofenil)ciclopropil)metanamina (sal TFA)

(+)-(2-(2-(Aliloxi)-5-clorofenil)ciclopropil)metanamina (sal TFA)

Ruta 23:



Los compuestos del título se prepararon a través de la Ruta 23 usando métodos similares a los descritos anteriormente.

(-)-(2-(2-(Aliloxi)-5-clorofenil)ciclopropil)metanamina (sal TFA). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,16 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,47 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,32 (m, 1H), 1,12 - 1,02 (m, 2H); RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) δ 157,5, 134,8, 132,8, 128,1, 127,6, 126,8, 118,4, 114,3, 70,6, 45,1, 19,4, 18,3, 13,5; HRMS (IEN) calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NOCl}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 238,0993; encontrado: 238,0994; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -54,2 (c 0,27, CH_3OH).

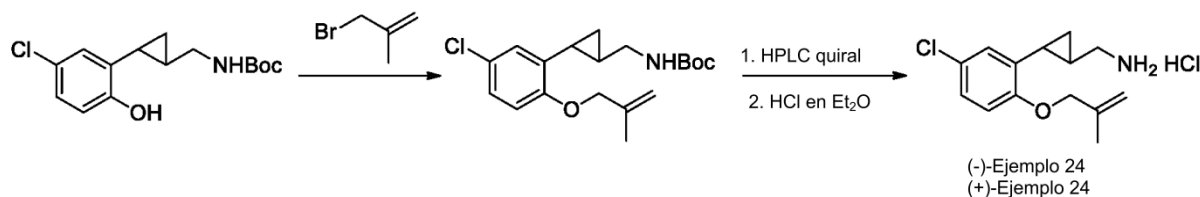
(+)-(2-(2-(Aliloxi)-5-clorofenil)ciclopropil)metanamina (sal TFA). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,15 (dd, J = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,12 (m, 1H), 5,47 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,03 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,14 - 1,01 (m, 2H); RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) δ 157,5, 134,8, 132,8, 128,1, 127,6, 126,8, 118,4, 114,3, 70,6, 45,1, 19,4, 18,3, 13,5; HRMS (IEN) calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NOCl}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 238,0993; encontrado: 238,0999; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -54,2 (c 0,27, CH_3OH).

Ejemplo 24

(-)-(2-(5-Cloro-2-((2-metilalil)oxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(5-Cloro-2-((2-metilalil)oxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Ruta 24:



Los compuestos del título se prepararon a través de la Ruta 24 usando métodos similares a los descritos anteriormente.

(-)-(2-(5-Cloro-2-((2-metilalil)oxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (CD_3OD , 360 MHz) δ : 7,11 (dd, J = 2,6, 8,7 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,08 (dd, J = 13,0, 8,2 Hz, 1H), 2,28 (dd, J = 13,0, 6,8 Hz, 1H), 2,16 - 2,12 (m, 1H), 1,83 (s, 3H), 1,70 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 1,36 - 1,33 (m, 1H), 1,09 - 1,02 (m, 1H); HRMS (IEN): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{ClNO}$: 252,1155, encontrado: 252,1162; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -45,2 (c 0,21, CD_3OD).

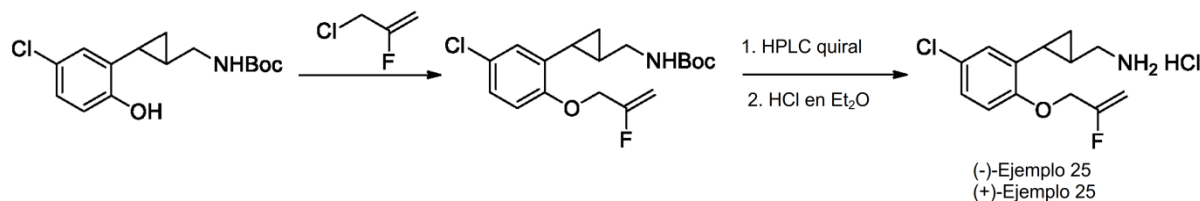
(+)-(2-(5-Cloro-2-((2-metilalil)oxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (CD_3OD , 360 MHz) δ 7,09 (dd, J = 8,7, 2,6 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,07 (dd, J = 13,0, 8,2 Hz, 1H), 2,87 (dd, J = 13,0, 6,8 Hz, 1H), 2,16 - 2,11 (m, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,68 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 1,36 - 1,32 (m, 1H), 1,08 - 1,00 (m, 1H); RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) δ 156,3, 141,3, 131,6, 127,0, 126,8, 126,5, 126,1, 125,5, 113,1, 113,0, 112,0, 77,2, 72,0, 43,8, 28,7, 28,6, 18,5, 18,0, 17,3, 17,1, 12,4, 12,2; HRMS (IEN): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ClNO}$: 252,1155, encontrado: 252,1167; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +43,6 (c 0,3, CD_3OD).

Ejemplo 25

(-)-(2-(5-Cloro-2-((2-fluoroalil)oxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(5-Cloro-2-((2-fluoroalil)oxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Ruta 25:



Los compuestos del título se prepararon a través de la Ruta 25 usando métodos similares a los descritos anteriormente.

(-)-(2-(5-Cloro-2-((2-fluoroalil)oxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 8,06 (a, 3H), 7,20 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,96 (dd, J = 10,4, 3,2 Hz, 1H), 4,88 (dd, J = 23,2, 3,2 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 2,92 - 2,81 (m, 2H), 2,08 - 2,04 (m, 1H), 1,43 - 1,38 (m, 1H), 1,02 - 0,93 (m, 2H); HRMS (IEN): m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClFNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 256,0904, encontrado: 256,0914; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -40,7 (c 0,15, CD_3OD).

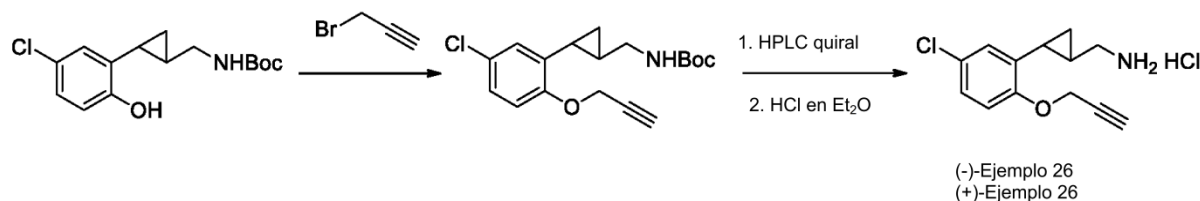
(+)-(2-(5-Cloro-2-((2-fluoroalil)oxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 8,06 (a, 3H), 7,20 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 4,96 (dd, J = 10,4, 3,2 Hz, 1H), 4,88 (dd, J = 23,2, 3,2 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 2,92 - 2,81 (m, 2H), 2,08 - 2,04 (m, 1H), 1,43 - 1,38 (m, 1H), 1,02 - 0,93 (m, 2H); RMN ^{13}C (DMSO-d_6 , 100 MHz) δ 160,7 (d, J_{CF} = 255,7 Hz), 155,1, 132,4, 126,5, 126,2, 125,1, 114,1, 94,8 (d, J_{CF} = 15,4 Hz), 65,7 (d, J_{CF} = 32,3 Hz), 42,6, 17,8, 16,6, 13,4; HRMS (IEN): m/z calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ClFNO}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 256,0904, encontrado: 256,0906; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +43,0 (c 0,2, CD_3OD).

Ejemplo 26

(-)-(2-(5-Cloro-2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(5-Cloro-2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Ruta 26:



Los compuestos del título se prepararon a través de la Ruta 26 usando métodos similares a los descritos anteriormente.

(-)-(2-(5-Cloro-2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,16 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,03 - 6,99 (m, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,09 - 3,05 (m, 2H), 2,99 (dd, J = 12,8, 8,0 Hz, 1H), 2,13 - 2,08 (m, 1H), 1,30 - 1,27 (m, 1H), 1,15 - 1,13 (m, 1H), 1,05 - 1,02 (m, 1H); RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) δ 156,7, 133,1, 128,2, 128,0, 127,5, 114,6, 79,6, 77,6, 57,5, 45,1, 19,6, 18,1, 13,3; HRMS (IEN) calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NOCl}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 236,0837; encontrado: 236,0842; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -32,7 (c 0,16, CH_3OH).

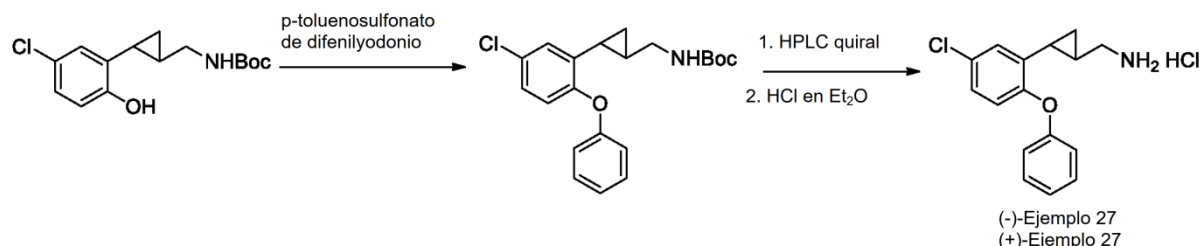
(+)-(2-(5-Cloro-2-(prop-2-in-1-iloxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,16 (dd, J = 8,8, 2,4 Hz, 1H), 7,03 - 6,99 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 3,09 - 3,04 (m, 2H), 2,99 (dd, J = 13,2, 7,6 Hz, 1H), 2,13 - 2,08 (m, 1H), 1,31 - 1,27 (m, 1H), 1,16 - 1,12 (m, 1H), 1,06 - 1,02 (m, 1H); RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) δ 156,7, 133,1, 128,2, 128,0, 127,5, 114,6, 79,6, 77,6, 57,5, 45,1, 19,6, 18,1, 13,3; HRMS (IEN) calc. para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NOCl}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 236,0837; encontrado: 236,0840; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +47,3 (c 0,22, CH_3OH).

Ejemplo 27

(-)-(2-(5-Cloro-2-fenoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(5-Cloro-2-fenoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Ruta 27:



Los compuestos del título se prepararon a través de la Ruta 27 usando métodos similares a los descritos anteriormente. La primera etapa paso se realizó con *p*-toluensulfonato de difenilodonio (1,2 equiv.) en presencia de *t*-BuOK (1,1 equiv.) con THF como disolvente (como referencia, véase Jalalian, N. *et al.* Org Lett 2011, 13, 1552 - 1555).

(-)-(2-(5-Cloro-2-fenoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (CD_3OD , 360 MHz) δ : 7,34 (m, 1H), 7,19 (dd, J = 2,6, 7,8 Hz, 1H), 7,08 (m, 2H), 6,90 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,84 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,68 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 1,31 (m, 1H), 1,15 (m, 1H), 0,96 (m, 1H); RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) δ : 157,9, 154,2, 134,8, 129,9, 129,3, 127,4, 126,6, 123,2, 120,9, 117,6, 43,4, 18,8, 17,0, 12,5; HRMS (IEN): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClNO}$: 274,0999, encontrado: 274,1025; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -33,1 (c 0,13, CD_3OD).

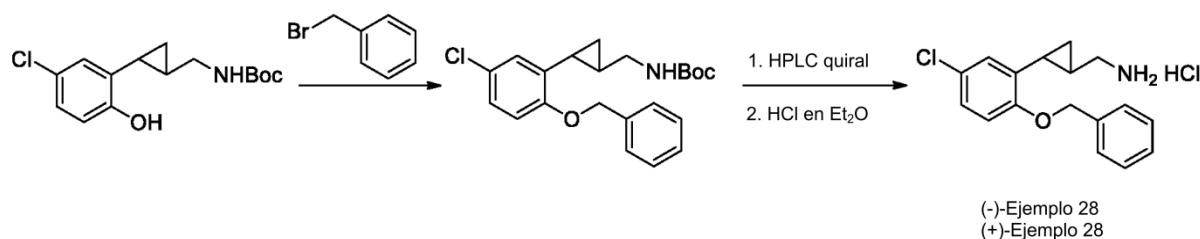
(+)-(2-(5-Cloro-2-fenoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7,37 (m, 1H), 7,20 (dd, J = 2,6, 7,8 Hz, 1H), 7,11 (m, 2H), 6,94 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,36 (m, 1H), 1,17 (m, 1H), 1,01 (m, 1H); HRMS (IEN): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClNO}$: 274,0999, encontrado: 274,0999; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +30,5 (c 0,21, CD_3OD).

Ejemplo 28

(-)-(2-(2-(benciloxi)-5-clorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(2-(benciloxi)-5-clorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Ruta 28:



Los compuestos del título se prepararon a través de la Ruta 28 usando métodos similares a los descritos anteriormente.

5

(-)-(2-(2-(Benciloxi)-5-clorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,49 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,15 (dd, $J = 2,5, 8,7$ Hz, 1H), 6,98 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,00 (dd, $J = 7,2, 13,0$ Hz, 1H), 2,90 (dd, $J = 7,9, 13,0$ Hz, 1H), 2,12 (m, 1H), 1,31 (m, 1H), 1,12 - 1,00 (m, 2H). RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) δ 158,1, 138,8, 133,3, 130,2, 129,7, 129,4, 128,5, 128,1, 127,2, 114,8, 72,2, 45,4, 19,7, 18,7, 13,8. HRMS (IEN) calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NOCl}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 288,1150; encontrado: 288,1162; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -18,1 (c 0,66, CH_3OH).

10

(+)-(2-(2-(Benciloxi)-5-clorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,49 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,15 (dd, $J = 2,5, 8,7$ Hz, 1H), 6,98 (m, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,00 (dd, $J = 7,2, 13,0$ Hz, 1H), 2,90 (dd, $J = 7,9, 12,9$ Hz, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,32 (m, 1H), 1,12 - 1,01 (m, 2H). RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) δ 158,1, 138,8, 133,3, 130,2, 129,7, 129,4, 128,5, 128,1, 127,2, 114,8, 72,2, 45,4, 19,7, 18,7, 13,8. HRMS (IEN) calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NOCl}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 288,1150; encontrado: 288,1158; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +17,5 (c 0,94, CH_3OH).

15

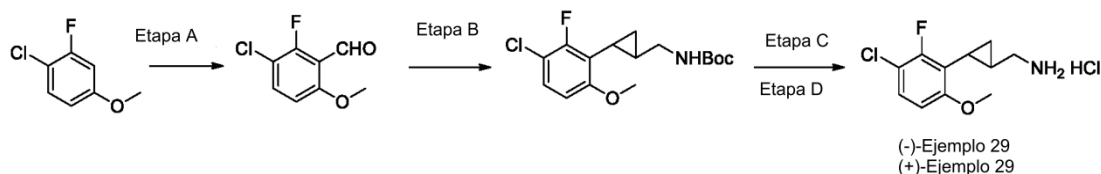
Ejemplo 29

(-)-(2-(3-cloro-2-fluoro-6-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(3-cloro-2-fluoro-6-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Ruta 29:

25



Etapa A: 3-Cloro-2-fluoro-6-metoxibenzaldehído

Se disolvió diisopropilamina (1,71 ml, 12 mmol) en THF anhidro (20 ml) y la solución se enfrió a -78°C en argón. Una solución de *n*-BuLi (2,5 M, 6,0 ml, 12 mmol) se añadió lentamente y la solución se agitó durante 0,5 h. A esta solución se le añadió una solución de 1-cloro-2-fluoro-4-metoxibenceno (1,60 g, 10 mmol) en THF anhidro (20 ml) y la mezcla se agitó durante otros 20 min. Después, se añadió lentamente DMF anhidra (2,0 ml) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar el intermedio del subtítulo (1,9 g, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo.

35

Etapa B: ((2-(3-cloro-2-fluoro-6-metoxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de *terc*-butilo

Este intermedio se preparó a partir de 3-cloro-2-fluoro-6-metoxibenzaldehído con el mismo método como se describe en el Ejemplo 1. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7,18 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,58 (dd, $J = 8,8, 1,6$ Hz, 1H), 5,30 (a, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,58 - 3,54 (m, 1H), 2,76 - 2,68 (m, 1H), 1,53 - 1,44 (m, 10H), 1,24 - 1,17 (m, 2H), 0,92 - 0,87 (m, 1H).

40

Etapa C: Se separó ((2-(3-cloro-2-fluoro-6-metoxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de *terc*-butilo con HPLC prep. quiral para dar ((2-(3-cloro-2-fluoro-6-metoxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de (+)-*terc*-butilo y ((2-(3-cloro-2-fluoro-6-metoxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de (-)-*terc*-butilo.

45

Etapa D: (-)-(2-(3-Cloro-2-fluoro-6-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl) y (+)-(2-(3-cloro-2-fluoro-6-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl) se prepararon a partir de ((2-(3-cloro-2-fluoro-6-metoxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de (+)-*terc*-butilo y ((2-(3-cloro-2-fluoro-6-metoxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de (-)-*terc*-butilo respectivamente usando HCl en Et_2O como se ha descrito anteriormente.

50

(-)-(2-(3-Cloro-2-fluoro-6-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,28 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 9,2, 1,6 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,11 (dd, J = 13,2, 6,8 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 13,2, 8,0 Hz, 1H), 1,82 - 1,76 (m, 1H), 1,48 - 1,43 (m, 1H), 1,23 - 1,18 (m, 1H), 1,09 - 1,03 (m, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 160,1 (d, J_{CF} = 6,6 Hz), 158,7 (d, J_{CF} = 243,8 Hz), 129,6, 118,9 (d, J_{CF} = 20,1 Hz), 113,9 (d, J_{CF} = 19,3 Hz), 108,5, 56,8, 45,4, 18,4, 13,7, 13,1; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -54,0 (c 0,15, MeOH).

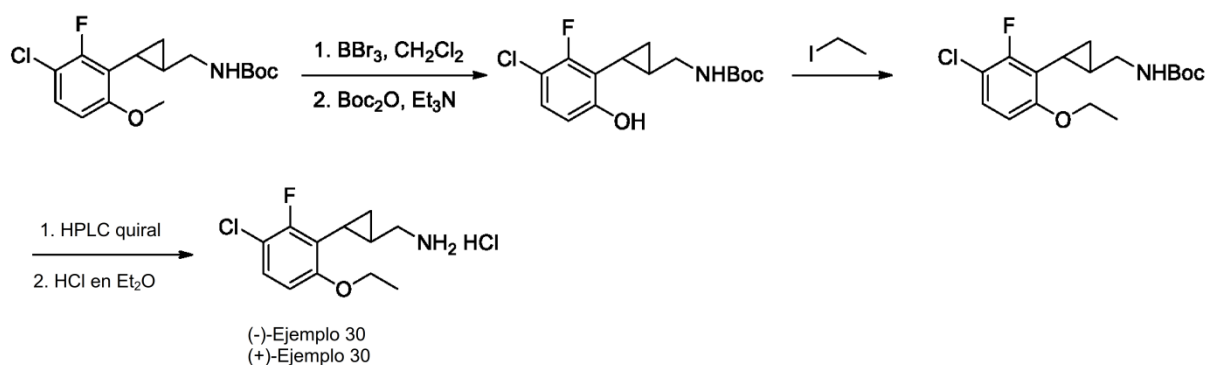
(+)-(2-(3-Cloro-2-fluoro-6-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,29 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,79 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,11 (dd, J = 12,8, 6,4 Hz, 1H), 2,90 (dd, J = 12,8, 8,4 Hz, 1H), 1,82 - 1,77 (m, 1H), 1,48 - 1,44 (m, 1H), 1,24 - 1,18 (m, 1H), 1,09 - 1,04 (m, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 160,1 (d, J_{CF} = 6,6 Hz), 158,7 (d, J_{CF} = 243,8 Hz), 129,6, 118,9 (d, J_{CF} = 20,1 Hz), 113,8 (d, J_{CF} = 19,3 Hz), 108,4, 56,8, 45,4, 18,4, 13,7, 13,0; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +50,0 (c 0,1, MeOH).

Ejemplo 30

(-)-(2-(3-Cloro-6-etoxi-2-fluorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(3-Cloro-6-etoxi-2-fluorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Ruta 30:



Los compuestos del título se prepararon a través de la Ruta 30 usando métodos similares a los descritos anteriormente.

(-)-(2-(3-Cloro-6-etoxi-2-fluorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,26 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,12 - 4,06 (m, 2H), 3,08 (dd, J = 12,8, 7,2 Hz, 1H), 2,97 (dd, J = 13,2, 7,6 Hz, 1H), 1,86 - 1,81 (m, 1H), 1,58 - 1,53 (m, 1H), 1,45 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,27 - 1,24 (m, 1H), 1,09 - 1,05 (m, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 159,4 (d, J_{CF} = 6,4 Hz), 158,7 (d, J_{CF} = 244,0 Hz), 129,4, 119,0 (d, J_{CF} = 14,0 Hz), 113,6 (d, J_{CF} = 19,3 Hz), 109,3, 65,8, 45,4, 18,3, 15,1, 14,0, 13,1; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -52,7 (c 0,15, MeOH).

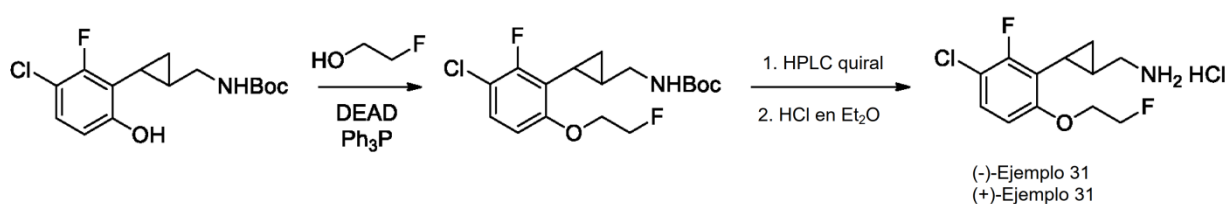
(+)-(2-(3-Cloro-6-etoxi-2-fluorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,26 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,77 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 4,13 - 4,06 (m, 2H), 3,09 (dd, J = 13,2, 7,2 Hz, 1H), 2,97 (dd, J = 13,2, 7,6 Hz, 1H), 1,85 - 1,81 (m, 1H), 1,58 - 1,55 (m, 1H), 1,46 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,28 - 1,23 (m, 1H), 1,10 - 1,06 (m, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 159,4 (d, J_{CF} = 6,4 Hz), 158,7 (d, J_{CF} = 243,7 Hz), 129,4, 119,0 (d, J_{CF} = 14,4 Hz), 113,6 (d, J_{CF} = 19,3 Hz), 109,3, 65,9, 45,4, 18,3, 15,1, 14,0, 13,1; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +58,2 (c 0,15, MeOH).

Ejemplo 31

(-)-(2-(3-Cloro-2-fluoro-6-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(3-Cloro-2-fluoro-6-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Ruta 31:



Los compuestos del título se prepararon a través de la Ruta 31 usando métodos similares a los descritos

anteriormente.

(-)-(2-(3-Cloro-2-fluoro-6-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,29 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,88 - 4,83 (m, 1H), 4,77 - 4,75 (m, 1H), 4,35 - 4,21 (m, 2H), 3,09 (dd, *J* = 13,2, 7,2 Hz, 1H), 2,98 (dd, *J* = 13,2, 7,6 Hz, 1H), 1,88 - 1,83 (m, 1H), 1,55 - 1,51 (m, 1H), 1,32 - 1,28 (m, 1H), 1,12 - 1,06 (m, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ 159,0 (d, *J*_{CF} = 6,4 Hz), 158,7 (d, *J*_{CF} = 244,0 Hz), 129,5, 119,4 (d, *J*_{CF} = 14,7 Hz), 114,4 (d, *J*_{CF} = 19,2 Hz), 109,5, 83,3 (d, *J*_{CF} = 167,4 Hz), 69,6 (d, *J*_{CF} = 19,0 Hz), 45,3, 18,5, 13,9, 13,1; [α]_D²⁰ -53,0 (c 0,3, MeOH).

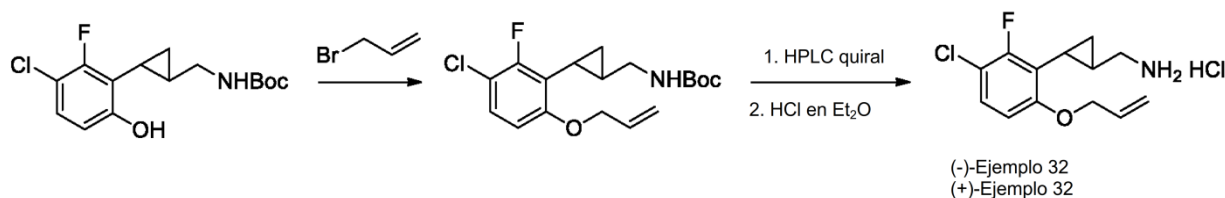
(+)-(2-(3-Cloro-2-fluoro-6-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,29 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* = 8,8, 1,4 Hz, 1H), 4,88 - 4,83 (m, 1H), 4,77 - 4,74 (m, 1H), 4,33 - 4,23 (m, 2H), 3,10 (dd, *J* = 12,8, 7,2 Hz, 1H), 2,98 (dd, *J* = 13,2, 7,6 Hz, 1H), 1,88 - 1,83 (m, 1H), 1,55 - 1,51 (m, 1H), 1,32 - 1,28 (m, 1H), 1,12 - 1,06 (m, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ 159,0 (d, *J*_{CF} = 6,5 Hz), 158,7 (d, *J*_{CF} = 244,4 Hz), 129,5, 119,4 (d, *J*_{CF} = 14,7 Hz), 114,4 (d, *J*_{CF} = 19,3 Hz), 109,5, 83,3 (d, *J*_{CF} = 167,3 Hz), 69,6 (d, *J*_{CF} = 19,0 Hz), 45,3, 18,5, 13,9, 13,1; [α]_D²⁰ +53,5 (c 0,4, MeOH).

Ejemplo 32

(-)-(2-(6-(Aliloxi)-3-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(6-(Aliloxi)-3-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Ruta 32:



Los compuestos del título se prepararon a través de la Ruta 32 usando métodos similares a los descritos anteriormente.

(-)-(2-(6-(Aliloxi)-3-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,26 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,17 - 6,07 (m, 1H), 5,46 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 5,33 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,08 - 2,97 (m, 2H), 1,88 - 1,83 (m, 1H), 1,59 - 1,52 (m, 1H), 1,28 - 1,22 (m, 1H), 1,111,06 (m, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ 159,0 (d, *J*_{CF} = 6,4 Hz), 158,7 (d, *J*_{CF} = 243,9 Hz), 134,4, 129,4, 119,2 (d, *J*_{CF} = 14,6 Hz), 118,7, 113,9 (d, *J*_{CF} = 19,3 Hz), 109,7, 70,9, 45,3, 18,4, 13,9, 13,1; [α]_D²⁰ -54,0 (c 0,3, MeOH).

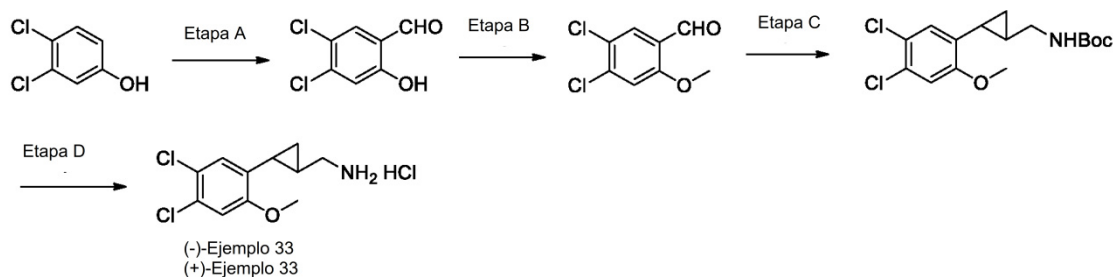
(+)-(2-(6-(Aliloxi)-3-cloro-2-fluorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,26 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J* = 9,2, 1,6 Hz, 1H), 6,17 - 6,07 (m, 1H), 5,46 (dd, *J* = 17,2, 1,4 Hz, 1H), 5,33 (dd, *J* = 10,4, 1,2 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,08 - 2,97 (m, 2H), 1,88 - 1,83 (m, 1H), 1,57 - 1,52 (m, 1H), 1,28 - 1,22 (m, 1H), 1,11 - 1,06 (m, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ 159,0 (d, *J*_{CF} = 6,6 Hz), 158,7 (d, *J*_{CF} = 243,8 Hz), 134,4, 129,4, 119,2 (d, *J*_{CF} = 14,5 Hz), 118,7, 113,9 (d, *J*_{CF} = 19,2 Hz), 109,7, 70,9, 45,3, 18,4, 13,9, 13,1; [α]_D²⁰ +55,0 (c 0,2, MeOH).

Ejemplo 33

(-)-(2-(4,5-Dicloro-2-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(4,5-Dicloro-2-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Ruta 33:



Etapa A: 4,5-Dicloro-2-hidroxibenzaldehído

Se añadió 3,4-diclorofenol (20,0 g, 0,123 mol) a ácido metilsulfónico (120 ml) y se agitó durante 15 min para dar una solución transparente. A esta solución se le añadió lentamente hexametenotetramina (18,8 g, 0,134 mol) en pequeñas porciones. Después, la mezcla se calentó a 105 °C y se agitó durante 15 min antes de enfriarse a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de hielo y agua (1,2 l). La mezcla se extrajo con DCM (200 ml *3) y los extractos combinados se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar el intermedio del subtítulo en forma de un sólido de color amarillo en bruto (18,2 g, 77 %).

Etapa B: 4,5-Dicloro-2-metoxibenzaldehído

El producto en bruto de la Etapa A (18,2 g, 95 mmol) se disolvió en DMF (100 ml) y se añadieron K₂CO₃ (26,2 g, 0,19 mol) y yodometano (27,0 g, 0,19 mol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después, se añadió agua (500 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se concentraron y se purificaron con cromatografía ultrarrápida para dar el intermedio del subtítulo en forma de un sólido de color blanco (5,6 g, 22 %). RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 10,34 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 3,94 (s, 3H).

Etapa C: ((2-(4,5-dicloro-2-metoxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de *tert*-butilo

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 4,5-dicloro-2-metoxibenzaldehído usando métodos similares como se describen en el Ejemplo 1. RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz) 6,95 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,16 (a, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,54 - 3,49 (m, 1H), 2,77 - 2,71 (m, 1H), 1,78 - 1,73 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,02 - 0,97 (m, 2H), 0,87 - 0,84 (m, 1H).

Etapa D: (-)-(2-(4,5-Dicloro-2-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl) y (+)-(2-(4,5-dicloro-2-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl).

Se separó ((2-(4,5-dicloro-2-metoxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de *tert*-butilo usando HPLC quiral para proporcionar ((2-(4,5-dicloro-2-metoxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de (+)-*tert*-butilo y ((2-(4,5-dicloro-2-metoxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de (-)-*tert*-butilo, que se trataron con HCl 2 M en éter dietílico como se ha descrito anteriormente para dar (-)-(2-(4,5-dicloro-2-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl) y (+)-(2-(4,5-dicloro-2-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl) respectivamente.

(-)-(2-(4,5-Dicloro-2-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,11 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,08 (dd, *J* = 13,2, 7,2 Hz, 1H), 2,92 (dd, *J* = 13,2, 8,0 Hz, 1H), 2,09 - 2,04 (m, 1H), 1,28 - 1,26 (m, 1H), 1,16 - 1,10 (m, 1H), 1,06 - 1,00 (m, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ 159,1, 131,6, 131,5, 129,2, 124,5, 113,7, 56,8, 45,0, 19,5, 17,8, 13,2; [α]_D²⁰ -37,4 (c 0,3, MeOH).

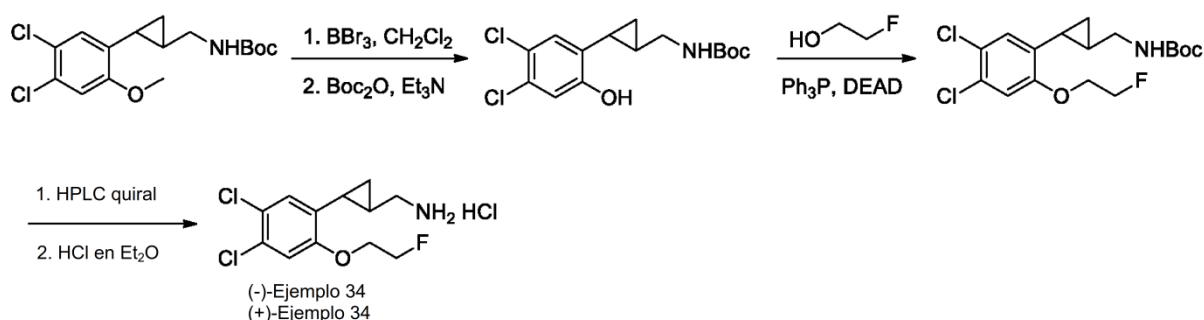
(+)-(2-(4,5-Dicloro-2-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,11 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,08 (dd, *J* = 13,2, 7,6 Hz, 1H), 2,93 (dd, *J* = 12,8, 8,0 Hz, 1H), 2,09 - 2,04 (m, 1H), 1,29 - 1,26 (m, 1H), 1,15 - 1,10 (m, 1H), 1,06 - 1,02 (m, 1H); RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ 159,1, 131,6, 131,5, 129,2, 124,5, 113,7, 56,8, 45,0, 19,5, 17,8, 13,2; [α]_D²⁰ + 37,7 (c 0,4, MeOH).

Ejemplo 34

(-)-(2-(4,5-Dicloro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(4,5-Dicloro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Ruta 34:



Los compuestos del título se prepararon a través de la Ruta 34 usando métodos similares a los descritos

anteriormente.

(-)-(2-(4,5-Dicloro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,16 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,88 - 4,75 (m, 2H), 4,36 - 4,24 (m, 2H), 3,04 - 3,01 (m, 2H), 2,13 - 2,08 (m, 1H), 1,29 - 1,26 (m, 1H), 1,23 - 1,19 (m, 1H), 1,08 - 1,03 (m, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 158,1, 131,9, 131,6, 129,5, 125,1, 114,8, 83,3 (d, J_{CF} = 167,1 Hz), 69,7 (d, J_{CF} = 18,9 Hz), 44,9, 19,7, 17,9, 12,9; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -32,4 (c 0,5, MeOH).

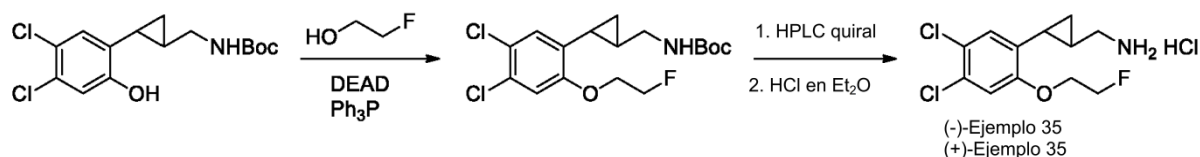
(+)-(2-(4,5-Dicloro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,16 (s, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,88 - 4,75 (m, 2H), 4,36 - 4,24 (m, 2H), 3,04 - 3,01 (m, 2H), 2,13 - 2,08 (m, 1H), 1,29 - 1,26 (m, 1H), 1,23 - 1,19 (m, 1H), 1,08 - 1,03 (m, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 158,1, 131,9, 131,6, 129,5, 125,1, 114,8, 83,3 (d, J_{CF} = 167,1 Hz), 69,7 (d, J_{CF} = 18,9 Hz), 44,9, 19,7, 17,9, 12,9; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ + 30,2 (c 0,5, MeOH).

Ejemplo 35

(-)-(2-(2-(Aliloxi)-4,5-diclorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(2-(Aliloxi)-4,5-diclorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Ruta 35:



Los compuestos del título se prepararon a través de la Ruta 35 usando métodos similares a los descritos anteriormente.

(-)-(2-(2-(Aliloxi)-4,5-diclorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,12 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,17 - 6,07 (m, 1H), 5,47 (dd, J = 17,6, 1,6 Hz, 1H), 5,34 (dd, J = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,08 - 2,97 (m, 2H), 2,14 - 2,09 (m, 1H), 1,37 - 1,32 (m, 1H), 1,15 - 1,03 (m, 2H); RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 157,9, 134,3, 131,9, 131,4, 129,2, 124,7, 118,7, 115,0, 70,9, 44,9, 19,4, 17,9, 13,5; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -35,0 (c 0,4, MeOH).

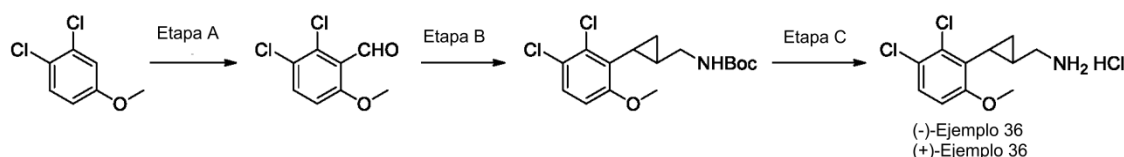
(+)-(2-(2-(Aliloxi)-4,5-diclorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,12 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,17 - 6,07 (m, 1H), 5,47 (dd, J = 17,2, 1,2 Hz, 1H), 5,34 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,08 - 2,96 (m, 2H), 2,14 - 2,09 (m, 1H), 1,39 - 1,32 (m, 1H), 1,15 - 1,03 (m, 2H); RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 157,9, 134,3, 131,9, 131,4, 129,2, 124,7, 118,7, 115,0, 70,9, 44,9, 19,4, 17,9, 13,5; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ + 37,6 (c 0,3, MeOH).

Ejemplo 36

(-)-(2-(2,3-Dicloro-6-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(2,3-Dicloro-6-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Ruta 36:



Etapa A: 2,3-Dicloro-6-metoxibenzaldehído

Una solución de 1,2-dicloro-4-metoxibenceno (12,5 g, 70,6 mmol) en THF anhidro (100 ml) se enfrió -78 °C en argón. A esta solución se le añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexano, 31 ml, 77,7 mmol) lentamente y la mezcla se agitó durante 0,5 h a la misma temperatura antes de añadirse DMF (6,0 ml, 77,7 mmol) mediante una jeringa. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 min y después se calentó lentamente a temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se concentraron y se volvieron a concentrar a partir de acetato de etilo/hexano para dar el compuesto del subtítulo (7,5 g, 52 %) en forma de un sólido de color amarillo claro. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 10,46 (s, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H).

Etapa B: ((2-(2,3-dicloro-6-metoxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de *terc*-butilo

El compuesto del subtítulo se preparó a partir de 2,3-dicloro-6-metoxibenzaldehído usando métodos similares descritos en el Ejemplo 1. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 7,28 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,20 (a, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,52 - 3,47 (dd, $J = 12,0, 8,8$ Hz, 1H), 2,90 (dd, $J = 12,0, 9,2$ Hz, 1H), 1,55 - 1,45 (m, 10H), 1,27 - 1,21 (m, 1H), 1,02 - 0,95 (m, 2H).

Etapa C: La forma racémica del ((2-(2,3-dicloro-6-metoxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de *tert*-butilo se separó con HPLC quiral para proporcionar ((2-(2,3-dicloro-6-metoxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de (-)-*tert*-butilo y ((2-(2,3-dicloro-6-metoxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de (+)-*tert*-butilo, que posteriormente se trataron con HCl 2 M en éter para dar (-)-(2-(2,3-dicloro-6-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl) y (+)-(2-(2,3-dicloro-6-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl).

(-)-(2-(2,3-Dicloro-6-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,40 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,06 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,78 - 1,73 (m, 1H), 1,44 - 1,40 (m, 1H), 1,21 - 1,15 (m, 1H), 1,11 - 1,06 (m, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 159,9, 135,9, 130,2, 129,6, 125,7, 111,7, 56,7, 45,4, 20,1, 18,3, 15,2; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -62,0$ (c 0,1 MeOH).

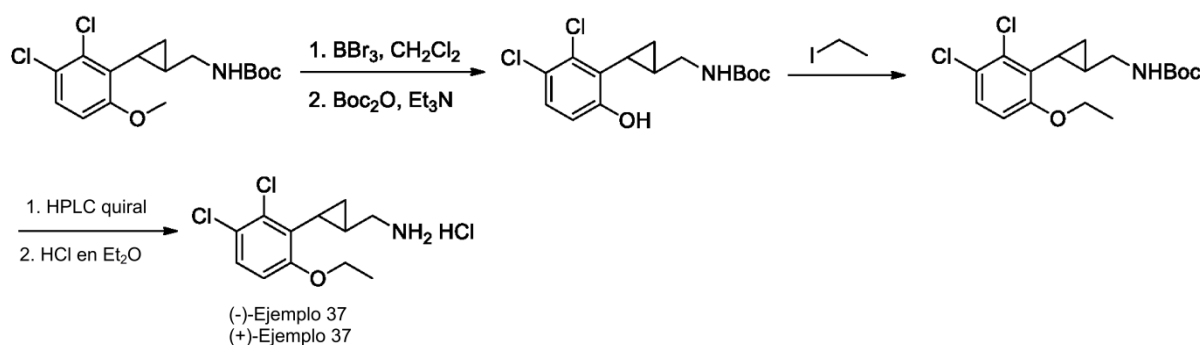
(+)-(2-(2,3-Dicloro-6-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,40 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,06 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 1,77 - 1,74 (m, 1H), 1,44 - 1,42 (m, 1H), 1,21 - 1,15 (m, 1H), 1,09 - 1,05 (m, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 159,9, 135,9, 130,2, 129,6, 125,7, 111,7, 56,7, 45,4, 20,1, 18,3, 15,2; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +69,0$ (c 0,2, MeOH).

Ejemplo 37

(-)-(2-(2,3-Dicloro-6-etoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(2,3-Dicloro-6-etoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Ruta 37:



Los compuestos del título se prepararon a través de la Ruta 37 usando métodos similares como los descritos anteriormente.

(-)-(2-(2,3-Dicloro-6-etoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,36 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,14 - 4,03 (m, 2H), 3,35 (dd, $J = 13,2, 6,0$ Hz, 1H), 2,82 (dd, $J = 13,2, 8,8$ Hz, 1H), 1,79 - 1,75 (m, 1H), 1,50 - 1,45 (m, 4H), 1,20 - 1,13 (m, 2H); RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 159,2, 135,8, 130,0, 129,6, 125,4, 112,7, 65,7, 45,4, 20,2, 18,6, 15,3, 15,2; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -62,0$ (c 0,2, MeOH).

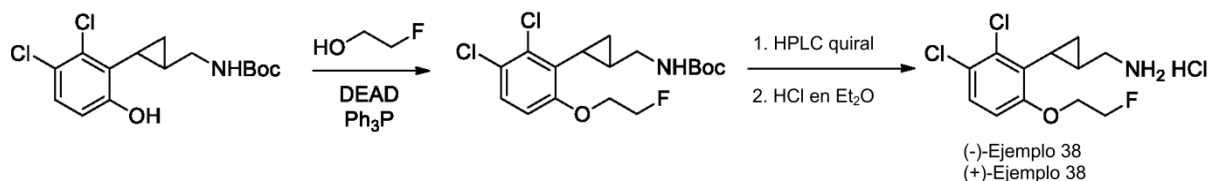
(+)-(2-(2,3-Dicloro-6-etoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,36 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,14 - 4,06 (m, 2H), 3,36 (dd, $J = 13,2, 6,0$ Hz, 1H), 2,83 (dd, $J = 13,2, 8,8$ Hz, 1H), 1,80 - 1,76 (m, 1H), 1,52 - 1,46 (m, 4H), 1,22 - 1,14 (m, 2H); RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 159,2, 135,8, 130,0, 129,7, 125,5, 112,7, 65,8, 45,4, 20,2, 18,6, 15,3, 15,2; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +48,8$ (c 0,4, MeOH).

Ejemplo 38

(-)-(2-(2,3-Dicloro-6-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(2,3-Dicloro-6-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Ruta 38:



Los compuestos del título se prepararon a través de la Ruta 38 usando métodos similares a los descritos anteriormente.

(-)-(2-(2,3-Dicloro-6-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,09 (a, 3H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,90 - 4,73 (m, 2H), 4,32 - 4,22 (m, 2H), 3,26 - 3,22 (m, 1H), 2,64 - 2,59 (m, 1H), 1,78 - 1,73 (m, 1H), 1,45 - 1,41 (m, 1H), 1,18 - 1,12 (m, 1H), 1,04 - 1,00 (m, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 157,1, 133,8, 128,8, 128,6, 123,5, 112,4, 82,2 (d, J_{CF} = 165,6 Hz), 68,1 (d, J_{CF} = 18,6 Hz), 42,7, 18,7, 16,9, 14,0; $[\alpha]_D^{20}$ -96,0 (c 0,1, MeOH).

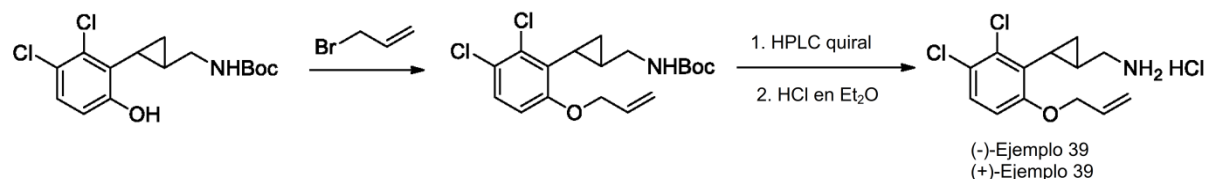
(+)-(2-(2,3-Dicloro-6-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,11 (a, 3H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 4,89 - 4,73 (m, 2H), 4,32 - 4,22 (m, 2H), 3,24 (dd, J = 12,4, 5,2 Hz, 1H), 2,64 - 2,59 (m, 1H), 1,78 - 1,73 (m, 1H), 1,45 - 1,41 (m, 1H), 1,18 - 1,13 (m, 1H), 1,04 - 1,00 (m, 1H); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ 157,0, 133,7, 128,8, 128,6, 123,5, 112,4, 82,2 (d, J_{CF} = 165,6 Hz), 68,1 (d, J_{CF} = 18,6 Hz), 42,7, 18,6, 16,9, 13,9; $[\alpha]_D^{20}$ +70,0 (c 0,1, MeOH).

Ejemplo 39

(-)-6-(Aliloxi)-2,3-diclorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-6-(Aliloxi)-2,3-diclorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Ruta 39:



Los compuestos del título se prepararon a través de la Ruta 39 usando métodos similares a los descritos anteriormente.

(-)-6-(Aliloxi)-2,3-diclorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,37 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,18 - 6,08 (m, 1H), 5,46 (dd, J = 17,2, 1,6 Hz, 1H), 5,34 (dd, J = 10,8, 1,2 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,30 (dd, J = 13,2, 8,8 Hz, 1H), 2,86 (dd, J = 13,2, 8,8 Hz, 1H), 1,83 - 1,77 (m, 1H), 1,48 - 1,45 (m, 1H), 1,23 - 1,12 (m, 2H); RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 158,8, 135,9, 134,4, 130,0, 129,9, 125,8, 118,9, 113,3, 70,9, 45,3, 20,2, 18,5, 15,3; $[\alpha]_D^{20}$ -68,0 (c 0,1, MeOH).

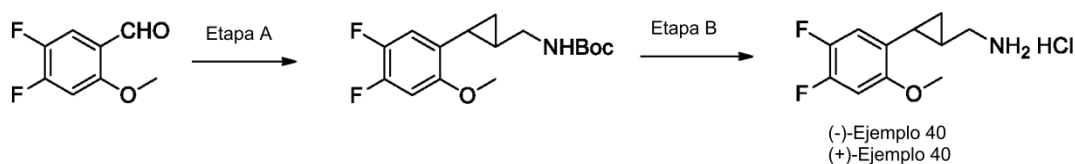
(+)-6-(Aliloxi)-2,3-diclorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,18 - 6,08 (m, 1H), 5,47 (dd, J = 17,2, 1,6 Hz, 1H), 5,34 (dd, J = 10,4, 1,2 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,30 (dd, J = 12,8, 8,8 Hz, 1H), 2,86 (dd, J = 12,8, 8,8 Hz, 1H), 1,83 - 1,79 (m, 1H), 1,48 - 1,46 (m, 1H), 1,23 - 1,15 (m, 2H); RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD) δ 158,8, 135,9, 134,5, 130,0, 129,9, 125,8, 118,8, 113,3, 71,0, 45,4, 20,2, 18,6, 15,3; $[\alpha]_D^{20}$ +64,0 (c 0,1, MeOH).

Ejemplo 40

(-)-(2-(4,5-Difluoro-2-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(4,5-Difluoro-2-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Ruta 40:



Etapa A: ((2-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de *terc*-butilo

5 El intermedio del subtítulo se preparó a partir de 4,5-difluoro-2-metoxibenzaldehído usando métodos similares como se describen en el Ejemplo 1. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6,74 (dd, $J = 11,2, 9,2$ Hz, 1H), 6,65 (dd, $J = 12,0, 6,8$ Hz, 1H), 5,23 (a, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,56 - 3,52 (m, 1H), 2,73 - 2,68 (m, 1H), 1,75 - 1,72 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,01 - 0,95 (m, 2H), 0,85 - 0,82 (m, 2H).

10 Etapa B: Se separó ((2-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de *terc*-butilo racémico usando HPLC quiral para dar ((2-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de (+)-*terc*-butilo y ((2-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de (-)-*terc*-butilo, ambos se trataron con HCl 2 M en Et_2O para dar (-)-(2-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl) y (+)-(2-(4,5-difluoro-2-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl) respectivamente.

15 (-)-(2-(4,5-Difluoro-2-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 6,94 - 6,88 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,08 (dd, $J = 13,2, 7,2$ Hz, 1H), 2,93 (dd, $J = 13,2, 8,0$ Hz, 1H), 2,09 - 2,03 (m, 1H), 1,27 - 1,23 (m, 1H), 1,13 - 1,08 (m, 1H), 1,04 - 1,00 (m, 1H); RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) δ 156,2 (d, $J_{\text{CF}} = 7,4$ Hz), 150,2 (dd, $J_{\text{CF}} = 242,7, 13,5$ Hz), 145,5 (dd, $J_{\text{CF}} = 236,5, 12,6$ Hz), 127,1, 116,4 (d, $J_{\text{CF}} = 19,2$ Hz), 101,6 (d, $J_{\text{CF}} = 21,4$ Hz), 56,9, 45,1, 19,5, 17,8, 13,1; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -7,9$ (c 0,7, MeOH).

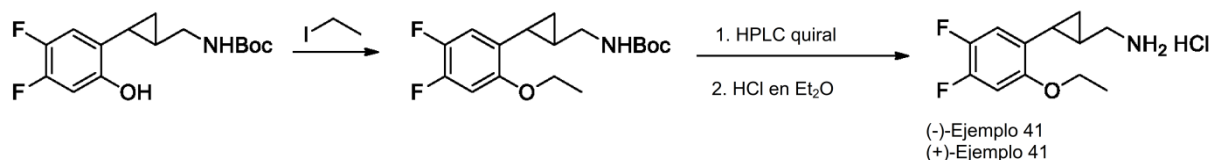
20 (+)-(2-(4,5-Difluoro-2-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 6,94 - 6,88 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,08 (dd, $J = 13,2, 7,2$ Hz, 1H), 2,93 (dd, $J = 13,2, 8,0$ Hz, 1H), 2,08 - 2,03 (m, 1H), 1,26 - 1,22 (m, 1H), 1,14 - 1,08 (m, 1H), 1,04 - 0,98 (m, 1H); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +6,0$ (c 0,2, MeOH).

Ejemplo 41

(-)-(2-(2-Etoxi-4,5-difluorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

30 (+)-(2-(2-Etoxi-4,5-difluorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Ruta 41:



35 Los compuestos del título se prepararon a través de la Ruta 41 usando métodos similares a los descritos anteriormente.

40 (-)-(2-(2-Etoxi-4,5-difluorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 6,93 - 6,86 (m, 2H), 4,10 - 4,03 (m, 2H), 3,07 (dd, $J = 13,2, 7,2$ Hz, 1H), 2,97 (dd, $J = 13,2, 8,0$ Hz, 1H), 2,11 - 2,06 (m, 1H), 1,45 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,31 - 1,28 (m, 1H), 1,10 - 1,01 (m, 2H); RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) δ 155,4 (dd, $J_{\text{CF}} = 7,6, 1,9$ Hz), 150,0 (dd, $J_{\text{CF}} = 242,5, 13,4$ Hz), 145,4 (dd, $J_{\text{CF}} = 236,3, 12,7$ Hz), 127,3, 116,2 (d, $J_{\text{CF}} = 18,7$ Hz), 102,5 (d, $J_{\text{CF}} = 21,2$ Hz), 66,0, 45,0, 19,4, 17,9, 15,1, 13,5; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -13,2$ (c 0,35, MeOH).

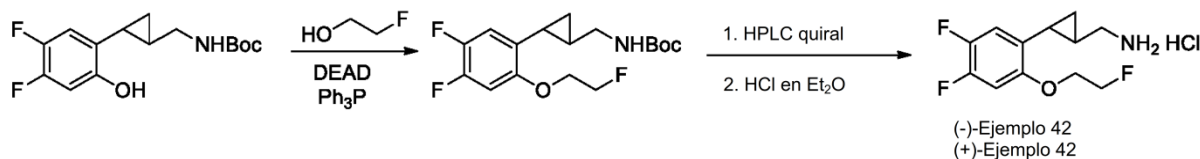
45 (+)-(2-(2-Etoxi-4,5-difluorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 6,93 - 6,86 (m, 2H), 4,10 - 4,03 (m, 2H), 3,07 (dd, $J = 13,2, 7,2$ Hz, 1H), 2,97 (dd, $J = 13,2, 8,0$ Hz, 1H), 2,11 - 2,06 (m, 1H), 1,45 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,31 - 1,27 (m, 1H), 1,10 - 1,01 (m, 2H); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +13,5$ (c 0,2, MeOH).

Ejemplo 42

50 (-)-(2-(4,5-Difluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(4,5-Difluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

55 Ruta 42:



Los compuestos del título se prepararon a través de la Ruta 42 usando métodos similares a los descritos anteriormente.

(-)-(2-(4,5-Difluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 6,99 - 6,93 (m, 2H), 4,88 - 4,74 (m, 2H), 4,32 - 4,22 (m, 2H), 3,03 - 3,00 (m, 2H), 2,11 - 2,08 (m, 1H), 1,25 - 1,15 (m, 2H), 1,05 - 1,01 (m, 1H); RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) δ 155,0 (dd, $J_{\text{CF}} = 7,4$, 2,0 Hz), 150,1 (dd, $J_{\text{CF}} = 243,0$, 13,5 Hz), 145,8 (dd, $J_{\text{CF}} = 237,3$, 12,6 Hz), 127,6, 116,6 (d, $J_{\text{CF}} = 19,5$ Hz), 102,9 (d, $J_{\text{CF}} = 21,4$ Hz), 83,4 (d, $J_{\text{CF}} = 166,9$ Hz), 69,9 (d, $J_{\text{CF}} = 18,8$ Hz), 44,9, 19,7, 17,8, 12,8; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -1,5$ (c 0,4, MeOH).

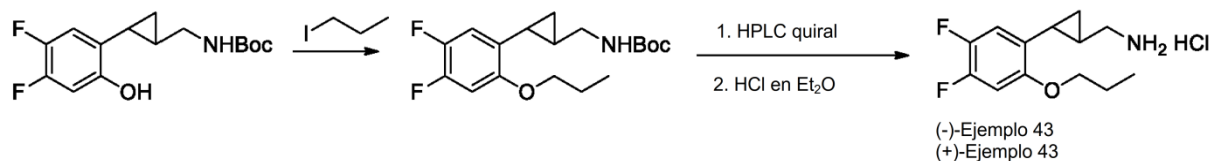
(+)-(2-(4,5-Difluoro-2-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 6,99 - 6,93 (m, 2H), 4,88 - 4,74 (m, 2H), 4,32 - 4,22 (m, 2H), 3,03 - 3,00 (m, 2H), 2,11 - 2,07 (m, 1H), 1,24 - 1,15 (m, 2H), 1,05 - 1,00 (m, 1H); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +1,4$ (c 0,1, MeOH).

Ejemplo 43

(-)-(2-(4,5-Difluoro-2-propoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(4,5-Difluoro-2-propoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Ruta 43:



Los compuestos del título se prepararon a través de la Ruta 43 usando métodos similares a los descritos anteriormente.

(-)-(2-(4,5-Difluoro-2-propoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 6,93 - 6,86 (m, 2H), 4,00 - 3,93 (m, 2H), 3,16 (dd, $J = 12,8$, 6,8 Hz, 1H), 2,90 (dd, $J = 13,2$, 8,4 Hz, 1H), 2,13 - 2,09 (m, 1H), 1,89 - 1,83 (m, 2H), 1,36 - 1,32 (m, 1H), 1,11 - 1,02 (m, 5H); RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) δ 155,5 (dd, $J_{\text{CF}} = 7,5$, 2,0 Hz), 150,0 (dd, $J_{\text{CF}} = 229,0$, 13,4 Hz), 145,5 (dd, $J_{\text{CF}} = 236,3$, 12,6 Hz), 127,3, 116,1 (d, $J_{\text{CF}} = 19,2$ Hz), 102,5 (d, $J_{\text{CF}} = 21,2$ Hz), 71,9, 45,0, 23,7, 19,3, 18,0, 13,6, 11,0; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -17,7$ (c 0,3, MeOH).

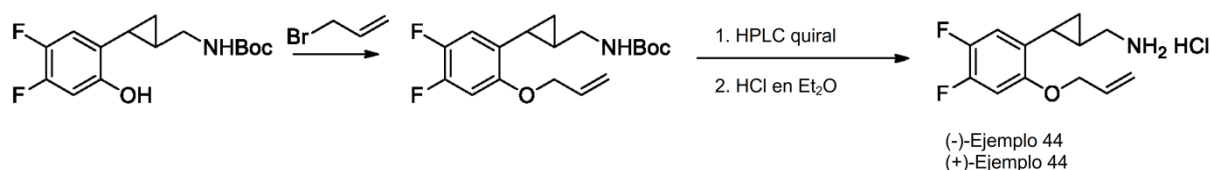
(+)-(2-(4,5-Difluoro-2-propoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 6,92 - 6,86 (m, 2H), 3,99 - 3,93 (m, 2H), 3,16 (dd, $J = 12,8$, 6,8 Hz, 1H), 2,90 (dd, $J = 13,2$, 8,0 Hz, 1H), 2,12 - 2,07 (m, 1H), 1,87 - 1,81 (m, 2H), 1,35 - 1,30 (m, 1H), 1,11 - 1,00 (m, 5H); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +18,0$ (c 0,05, MeOH).

Ejemplo 44

(-)-(2-(2-(Aliloxi)-4,5-difluorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(2-(Aliloxi)-4,5-difluorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Ruta 44:



Los compuestos del título se prepararon a través de la Ruta 44 usando métodos similares a los descritos anteriormente.

(-)-(2-(2-(Aliloxi)-4,5-difluorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 6,95 - 6,88 (m, 2H), 6,18 - 6,08 (m, 1H), 5,47 (dd, $J = 17,2$, 1,6 Hz, 1H), 5,33 (dd, $J = 10,4$, 1,6 Hz, 1H), 4,60 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,07 (dd, $J = 12,8$, 7,2 Hz, 1H), 2,98 (dd, $J = 13,2$, 8,0 Hz, 1H), 2,17 - 2,09 (m, 1H), 1,33 - 1,29 (m, 1H), 1,13 - 1,02 (m, 2H); RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) δ 155,0 (dd, $J_{\text{CF}} = 7,6$, 2,0 Hz), 150,0 (dd, $J_{\text{CF}} = 242,8$, 13,5 Hz), 145,7 (dd, $J_{\text{CF}} = 236,9$, 12,7 Hz), 134,5, 127,5, 118,6, 116,2 (d, $J_{\text{CF}} = 19,2$ Hz), 103,1 (d, $J_{\text{CF}} = 21,3$ Hz), 71,1, 45,1, 19,4, 18,0, 13,4; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 14,0$ (c 0,4, MeOH).

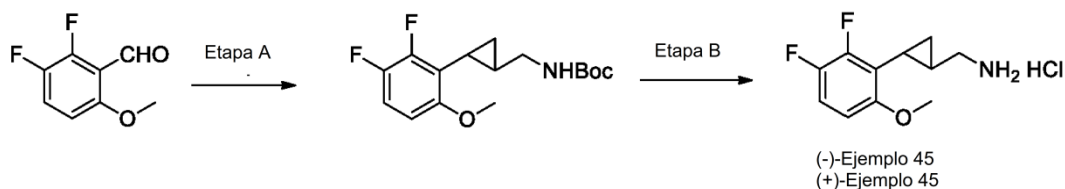
(+)-(2-(2-(Aliloxi)-4,5-difluorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 6,94 - 6,89 (m, 2H), 6,18 - 6,08 (m, 1H), 5,47 (dd, $J = 17,2$, 1,6 Hz, 1H), 5,33 (dd, $J = 10,8$, 1,6 Hz, 1H), 4,60 (d, $J = 5,2$ Hz, 2H), 3,06 (dd, $J = 13,2$, 7,2 Hz, 1H), 2,97 (dd, $J = 13,2$, 7,6 Hz, 1H), 2,17 - 2,08 (m, 1H), 1,33 - 1,28 (m, 1H), 1,13 - 1,02 (m, 2H); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 12,0$ (c 0,1, MeOH).

Ejemplo 45

(-)-(2-(2,3-Difluoro-6-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(2,3-Difluoro-6-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Ruta 45:



Etapas A: ((2-(2,3-difluoro-6-metoxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de *terc*-butilo

El intermedio del subtítulo se preparó a partir de 2,3-difluoro-6-metoxibenzaldehído usando métodos similares como se describen en el Ejemplo 1. RMN ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) 6,93 (c, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,52 - 6,48 (m, 1H), 5,28 (a, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,59 - 3,54 (m, 1H), 2,74 - 2,68 (m, 1H), 1,53 - 1,50 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,23 - 1,18 (m, 2H), 0,91 - 0,86 (m, 1H); RMN ^{13}C (CDCl_3 , 100 MHz) δ 156,0, 155,2 (d, $J_{\text{CF}} = 5,8$ Hz), 150,2 (dd, $J_{\text{CF}} = 244,9$, 13,8 Hz), 145,8 (dd, $J_{\text{CF}} = 224,7$, 14,0 Hz), 119,2 (d, $J_{\text{CF}} = 11,4$ Hz), 113,9 (d, $J_{\text{CF}} = 18,2$ Hz), 104,9 (dd, $J_{\text{CF}} = 6,5$, 3,5 Hz), 79,1, 56,0, 45,5, 28,6, 19,7, 12,4, 11,6.

Etapas B: Se separó ((2-(2,3-difluoro-6-metoxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de *terc*-butilo racémico usando HPLC quiral para dar ((2-(2,3-difluoro-6-metoxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de (+)-*terc*-butilo y ((2-(2,3-difluoro-6-metoxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de (-)-*terc*-butilo, que se trataron con HCl 2 M en Et_2O para proporcionar (-)-(2-(2,3-difluoro-6-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl) y (+)-(2-(2,3-difluoro-6-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl) respectivamente.

(-)-(2-(2,3-Difluoro-6-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,08 (c, $J = 9,6$ Hz, 1H), 6,74 - 6,71 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,13 (dd, $J = 13,2$, 6,8 Hz, 1H), 2,92 (dd, $J = 13,2$, 8,4 Hz, 1H), 1,85 - 1,79 (m, 1H), 1,54 - 1,47 (m, 1H), 1,27 - 1,21 (m, 1H), 1,11 - 1,05 (m, 1H); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} - 36,9$ (c 0,7, MeOH).

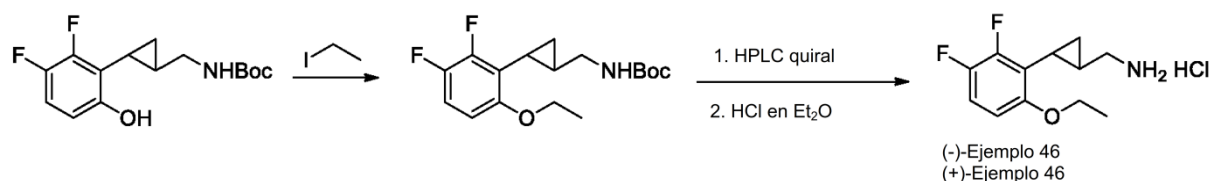
(+)-(2-(2,3-Difluoro-6-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,08 (c, $J = 9,6$ Hz, 1H), 6,75 - 6,71 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,13 (dd, $J = 12,8$, 6,8 Hz, 1H), 2,91 (dd, $J = 12,8$, 8,4 Hz, 1H), 1,85 - 1,79 (m, 1H), 1,51 - 1,46 (m, 1H), 1,27 - 1,22 (m, 1H), 1,10 - 1,05 (m, 1H); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 38,0$ (c 0,2, MeOH).

Ejemplo 46

(-)-(2-(6-Etoxi-2,3-difluorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(6-Etoxi-2,3-difluorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Ruta 46:



Los compuestos del título se prepararon a través de la Ruta 46 usando métodos similares a los descritos anteriormente.

5

(-)-(2-(6-Etoxi-2,3-difluorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,05 (c, J = 9,6 Hz, 1H), 6,72 - 6,68 (m, 1H), 4,11 - 4,04 (m, 2H), 3,09 (dd, J = 13,2, 7,6 Hz, 1H), 2,98 (dd, J = 13,2, 7,6 Hz, 1H), 1,89 - 1,85 (m, 1H), 1,62 - 1,58 (m, 1H), 1,45 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,32 - 1,28 (m, 1H), 1,10 - 1,06 (m, 1H); RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) δ 156,0 (dd, J_{CF} = 5,5, 2,1 Hz), 151,3 (dd, J_{CF} = 243,0, 14,0 Hz), 146,7 (dd, J_{CF} = 237,1, 13,8 Hz), 119,5 (d, J_{CF} = 11,1 Hz), 115,4 (d, J_{CF} = 18,2 Hz), 107,9 (dd, J_{CF} = 6,4, 3,5 Hz), 65,9, 45,4, 18,2, 15,2, 13,9, 13,0; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -45,2 (c 0,5, MeOH).

10

(+)-(2-(6-Etoxi-2,3-difluorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,05 (c, J = 9,6 Hz, 1H), 6,72 - 6,68 (m, 1H), 4,11 - 4,04 (m, 2H), 3,10 (dd, J = 12,8, 7,2 Hz, 1H), 2,98 (dd, J = 13,2, 8,0 Hz, 1H), 1,89 - 1,85 (m, 1H), 1,62 - 1,59 (m, 1H), 1,45 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,32 - 1,28 (m, 1H), 1,10 - 1,07 (m, 1H); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +37,5 (c 0,2, MeOH).

15

Ejemplo 47

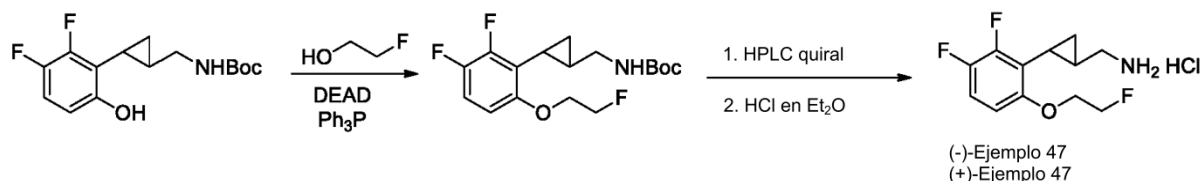
20

(-)-(2-(2,3-Difluoro-6-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(2,3-Difluoro-6-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Ruta 47:

25



Los compuestos del título se prepararon a través de la Ruta 47 usando métodos similares a los descritos anteriormente.

30

(-)-(2-(2,3-Difluoro-6-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,09 (c, J = 9,6 Hz, 1H), 6,77 - 6,73 (m, 1H), 4,88 - 4,86 (m, 1H), 4,77 - 4,74 (m, 1H), 4,31 - 4,20 (m, 2H), 3,10 (dd, J = 13,2, 7,6 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 13,2, 7,6 Hz, 1H), 1,89 - 1,84 (m, 1H), 1,56 - 1,53 (m, 1H), 1,35 - 1,31 (m, 1H), 1,12 - 1,07 (m, 1H); RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) δ 155,6 (dd, J_{CF} = 5,6, 2,1 Hz), 151,4 (dd, J_{CF} = 243,7, 13,9 Hz), 147,0 (dd, J_{CF} = 238,0, 13,8 Hz), 119,9 (d, J_{CF} = 11,5 Hz), 115,6 (d, J_{CF} = 18,3 Hz), 108,2 (dd, J_{CF} = 3,6 Hz), 83,4 (d, J_{CF} = 167,1 Hz), 69,7 (d, J_{CF} = 18,9 Hz), 45,2, 18,4, 13,8, 12,9; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -36,0 (c 0,5, MeOH).

35

(+)-(2-(2,3-Difluoro-6-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,09 (c, J = 9,6 Hz, 1H), 6,77 - 6,73 (m, 1H), 4,88 - 4,85 (m, 1H), 4,76 - 4,74 (m, 1H), 4,31 - 4,20 (m, 2H), 3,09 (dd, J = 13,2, 7,6 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 12,8, 7,6 Hz, 1H), 1,89 - 1,84 (m, 1H), 1,56 - 1,53 (m, 1H), 1,35 - 1,31 (m, 1H), 1,12 - 1,07 (m, 1H); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +30,2 (c 0,2, MeOH).

40

Ejemplo 48

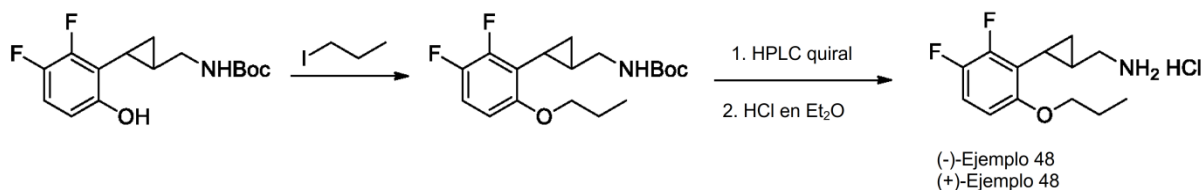
45

(-)-(2-(2,3-Difluoro-6-propoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(2,3-Difluoro-6-propoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Ruta 48:

50



Los compuestos del título se prepararon a través de la Ruta 48 usando métodos similares a los descritos anteriormente.

(-)-(2-(2,3-Difluoro-6-propoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,05 (c, J = 9,6 Hz, 1H), 6,71 - 6,68 (m, 1H), 4,01 - 3,90 (m, 2H), 3,14 (dd, J = 13,2, 7,6 Hz, 1H), 2,93 (dd, J = 12,8, 8,0 Hz, 1H), 1,90 - 1,81 (m, 3H), 1,66 - 1,58 (m, 1H), 1,30 - 1,25 (m, 1H), 1,11 - 1,05 (m, 4H); RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) δ 156,1, 151,3 (dd, J_{CF} = 242,9, 14,3 Hz), 146,6 (dd, J_{CF} = 237,0, 13,7 Hz), 119,4 (d, J_{CF} = 11,2 Hz), 115,4 (d, J_{CF} = 18,2 Hz), 107,7 (dd, J_{CF} = 6,2, 3,5 Hz), 71,8, 45,3, 23,8, 18,2, 14,0, 13,1, 11,1; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -50,3 (c 0,4, MeOH).

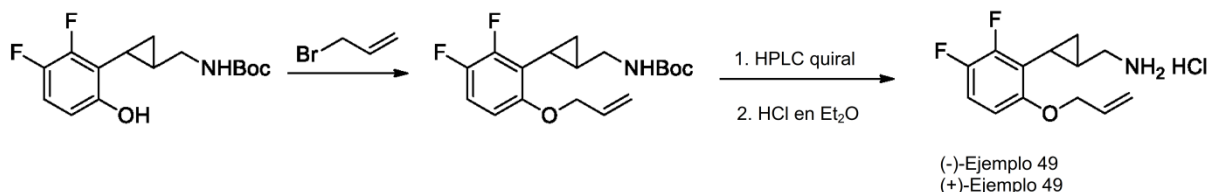
(+)-(2-(2,3-Difluoro-6-propoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,05 (c, J = 9,6 Hz, 1H), 6,71 - 6,68 (m, 1H), 4,01 - 3,90 (m, 2H), 3,13 (dd, J = 13,2, 7,6 Hz, 1H), 2,93 (dd, J = 13,2, 8,0 Hz, 1H), 1,90 - 1,81 (m, 3H), 1,66 - 1,57 (m, 1H), 1,30 - 1,25 (m, 1H), 1,11 - 1,05 (m, 4H); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +42,5 (c 0,2, MeOH).

Ejemplo 49

(-)-(2-(6-(Aliloxi)-2,3-difluorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(6-(Aliloxi)-2,3-difluorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Ruta 49:



Los compuestos del título se prepararon a través de la Ruta 49 usando métodos similares a los descritos anteriormente.

(-)-(2-(6-(Aliloxi)-2,3-difluorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,06 (c, J = 9,6 Hz, 1H), 6,75 - 6,71 (m, 1H), 6,16 - 6,09 (m, 1H), 5,46 (dd, J = 17,2, 1,6 Hz, 1H), 5,32 (dd, J = 10,8, 1,6 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,08 (dd, J = 13,2, 7,6 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 13,2, 7,6 Hz, 1H), 1,91 - 1,86 (m, 1H), 1,61 - 1,56 (m, 1H), 1,31 - 1,27 (m, 1H), 1,12 - 1,08 (m, 1H); RMN ^{13}C (CD_3OD , 100 MHz) δ 155,7 (d, J_{CF} = 5,6 Hz), 151,3 (dd, J_{CF} = 243,3, 14,0 Hz), 146,8 (dd, J_{CF} = 237,6, 13,8 Hz), 134,6, 119,7 (d, J_{CF} = 11,2 Hz), 118,6, 115,5 (d, J_{CF} = 18,3 Hz), 108,5, 71,1, 45,3, 18,3, 13,9, 13,0; $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -46,8 (c 0,5, MeOH).

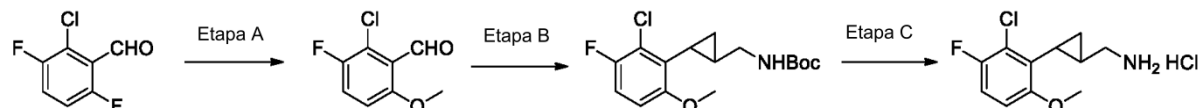
(+)-(2-(6-(Aliloxi)-2,3-difluorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,06 (c, J = 9,6 Hz, 1H), 6,75 - 6,71 (m, 1H), 6,16 - 6,08 (m, 1H), 5,46 (dd, J = 17,2, 1,6 Hz, 1H), 5,32 (dd, J = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 4,59 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,07 (dd, J = 13,2, 7,6 Hz, 1H), 3,00 (dd, J = 13,2, 7,6 Hz, 1H), 1,91 - 1,85 (m, 1H), 1,60 - 1,56 (m, 1H), 1,31 - 1,26 (m, 1H), 1,11 - 1,06 (m, 1H); $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ +41,6 (c 0,2, MeOH).

Ejemplo 50

(-)-(2-(2-Cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(2-Cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Ruta 50:



Etapa A: 2-Cloro-3-fluoro-6-metoxibenzaldehído

Una solución de 2-cloro-3,6-difluorobenzaldehído (5,0 g, 29,3 mmol) en THF anhidro (25 ml) y MeOH (60 ml) se calentó a 60 °C, y se añadió una solución de MeONa en MeOH (25 % en peso, 1,6 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante una noche. La mezcla se concentró y un residuo se recogió en acetato de etilo, se lavó con agua, se secó sobre Na₂SO₄, se concentró y se purificó con cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo al 0 - 30 % en hexano) para dar un sólido de color blanco (3,75 g, 68 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 10,48 (s, 1H), 7,31 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 8,0, 4,0 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H).

Etapa B: ((2-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de *terc*-butilo

El intermedio del subtítulo se preparó a partir de 2-cloro-3-fluoro-6-metoxibenzaldehído usando métodos similares como se describe en el Ejemplo 1. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 6,98 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,69 (dd, *J* = 9,0, 4,0 Hz, 1H), 5,22 (a, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,53 - 3,48 (m, 1H), 2,91 - 2,85 (m, 1H), 1,53 - 1,49 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,27 - 1,24 (m, 1H), 1,06 - 0,97 (m, 2H).

Etapa C: Se separó ((2-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de *terc*-butilo racémico con HPLC quiral para dar ((2-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de (-)-*terc*-butilo y ((2-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)ciclopropil)metil)carbamato de (+)-*terc*-butilo, que se trataron con HCl 2 M en Et₂O para proporcionar (-)-(2-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl) y (+)-(2-(2-cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl) respectivamente.

(-)-(2-(2-Cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,10 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 9,2, 4,4 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,10 - 3,00 (m, 2H), 1,76 - 1,73 (m, 1H), 1,47 - 1,42 (m, 1H), 1,19 - 1,08 (m, 2H); RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ 157,1, 154,2 (d, *J*_{CF} = 237,8 Hz), 129,1, 124,6 (d, *J*_{CF} = 18,2 Hz), 115,5 (d, *J*_{CF} = 22,9 Hz), 111,1 (d, *J*_{CF} = 8,5 Hz), 56,8, 45,4, 19,6, 17,5, 14,7; [α]_D²⁰ -66,4 (c 0,3, MeOH).

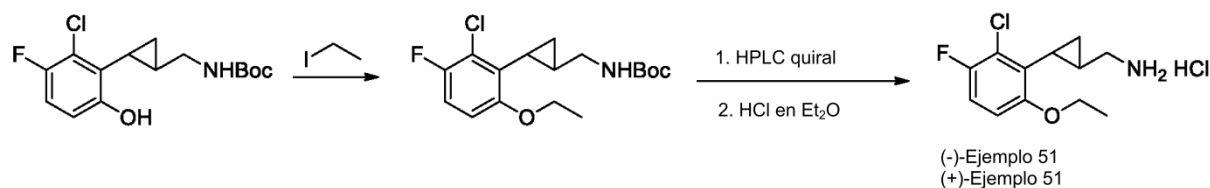
(+)-(2-(2-Cloro-3-fluoro-6-metoxifenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,10 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 9,2, 4,4 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,10 - 3,00 (m, 2H), 1,76 - 1,73 (m, 1H), 1,47 - 1,43 (m, 1H), 1,19 - 1,07 (m, 2H); RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ 157,1, 154,2 (d, *J*_{CF} = 237,9 Hz), 129,1, 124,6 (d, *J*_{CF} = 18,1 Hz), 115,5 (d, *J*_{CF} = 22,9 Hz), 111,1 (d, *J*_{CF} = 8,4 Hz), 56,8, 45,4, 19,6, 17,5, 14,7; [α]_D²⁰ +69,4 (c 0,3, MeOH).

Ejemplo 51

(-)-(2-(2-Cloro-6-etoxi-3-fluorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(2-Cloro-6-etoxi-3-fluorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Ruta 51:



Los compuestos del título se prepararon a través de la Ruta 51 usando métodos similares a los descritos anteriormente.

(-)-(2-(2-Cloro-6-etoxi-3-fluorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,06 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 9,2, 4,4 Hz, 1H), 4,10 - 4,02 (m, 2H), 3,32 (dd, *J* = 12,8, 6,0 Hz, 1H), 2,83 (dd, *J* = 13,2, 8,8 Hz, 1H), 1,80 - 1,77 (m, 1H), 1,53 - 1,48 (m, 1H), 1,44 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,20 - 1,15 (m, 2H); RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ 156,4, 154,1 (d, *J*_{CF} = 237,8 Hz), 129,2, 124,5 (d, *J*_{CF} = 18,2 Hz), 115,4 (d, *J*_{CF} = 22,7 Hz), 112,2 (d, *J*_{CF} = 7,5 Hz), 65,9, 45,4, 19,6, 17,8, 15,3, 14,8; [α]_D²⁰ -62,0 (c 0,3, MeOH).

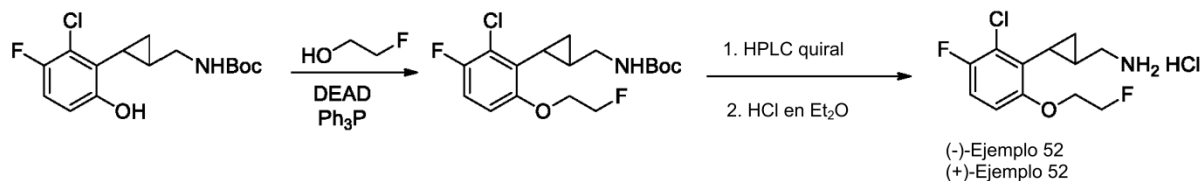
(+)-(2-(2-Cloro-6-etoxi-3-fluorofenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,08 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 9,2, 4,4 Hz, 1H), 4,13 - 4,03 (m, 2H), 3,32 (dd, *J* = 12,8, 6,0 Hz, 1H), 2,85 (dd, *J* = 13,2, 8,8 Hz, 1H), 1,82 - 1,78 (m, 1H), 1,54 - 1,50 (m, 1H), 1,46 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,21 - 1,16 (m, 2H); RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ 156,4, 154,1 (d, *J*_{CF} = 237,7 Hz), 129,3, 124,5 (d, *J*_{CF} = 18,1 Hz), 115,4 (d, *J*_{CF} = 22,7 Hz), 112,2 (d, *J*_{CF} = 7,5 Hz), 65,9, 45,4, 19,6, 17,8, 15,3, 14,8; [α]_D²⁰ +70,7 (c 0,3 MeOH).

Ejemplo 52

(-)-(2-(2-Cloro-3-fluoro-6-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

(+)-(2-(2-Cloro-3-fluoro-6-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl)

Ruta 52:



5

Los compuestos del título se prepararon a través de la Ruta 52 usando métodos similares a los descritos anteriormente.

10 (-)-(2-(2-Cloro-3-fluoro-6-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,11 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 9,0, 4,2 Hz, 1H), 4,88 - 4,85 (m, 1H), 4,77 - 4,74 (m, 1H), 4,32 - 4,20 (m, 2H), 3,34 (dd, J = 13,2, 6,4 Hz, 1H), 2,85 (dd, J = 13,2, 8,8 Hz, 1H), 1,85 - 1,79 (m, 1H), 1,56 - 1,50 (m, 1H), 1,23 - 1,18 (m, 2H); RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ 156,0, 154,5 (d, J_{CF} = 238,6 Hz), 129,7, 124,7 (d, J_{CF} = 18,2 Hz), 115,5 (d, J_{CF} = 22,9 Hz), 112,6 (d, J_{CF} = 7,6 Hz), 83,4 (d, J_{CF} = 167,3 Hz), 69,8 (d, J_{CF} = 18,9 Hz), 45,3, 19,7, 17,7, 14,7; [α]_D²⁰ -54,5 (c 0,2, MeOH).

15

20 (+)-(2-(2-Cloro-3-fluoro-6-(2-fluoroetoxi)fenil)ciclopropil)metanamina (sal HCl). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,11 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,94 (dd, J = 9,0, 4,2 Hz, 1H), 4,88 - 4,85 (m, 1H), 4,78 - 4,74 (m, 1H), 4,33 - 4,20 (m, 2H), 3,34 (dd, J = 13,2, 8,8 Hz, 1H), 2,85 (dd, J = 13,2, 8,8 Hz, 1H), 1,85 - 1,79 (m, 1H), 1,56 - 1,52 (m, 1H), 1,24 - 1,17 (m, 2H); RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ 156,0, 154,5 (d, J_{CF} = 238,6 Hz), 129,7, 124,7 (d, J_{CF} = 18,2 Hz), 115,5 (d, J_{CF} = 22,8 Hz), 112,6 (d, J_{CF} = 7,7 Hz), 83,4 (d, J_{CF} = 167,3 Hz), 69,8 (d, J_{CF} = 19,0 Hz), 45,3, 19,7, 17,7, 14,7; [α]_D²⁰ +61,4 (c 0,3, MeOH).

20

Ejemplo 53

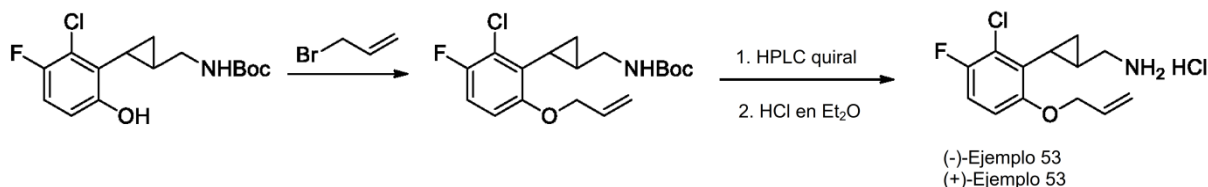
25

(-)-(2-(6-(Aliloxi)-2-cloro-3-fluorofenil)ciclopropil)metanamina sal HCl

(+)-(2-(6-(Aliloxi)-2-cloro-3-fluorofenil)ciclopropil)metanamina sal HCl

Ruta 53:

30



35 Los compuestos del título se prepararon a través de la Ruta 53 usando métodos similares a los descritos anteriormente.

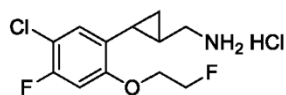
40 (-)-(2-(6-(Aliloxi)-2-cloro-3-fluorofenil)ciclopropil)metanamina sal HCl. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,09 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 9,2, 4,4 Hz, 1H), 6,16 - 6,07 (m, 1H), 5,46 (dd, J = 17,6, 1,6 Hz, 1H), 5,33 (dd, J = 10,6, 1,4 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,29 (dd, J = 13,2, 6,4 Hz, 1H), 2,87 (dd, J = 12,8, 8,6 Hz, 1H), 1,84 - 1,77 (m, 1H), 1,53 - 1,47 (m, 1H), 1,22 - 1,17 (m, 2H); RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ 156,1, 154,3 (d, J_{CF} = 238,3 Hz), 134,7, 129,5, 124,5 (d, J_{CF} = 18,2 Hz), 118,7, 115,4 (d, J_{CF} = 22,7 Hz), 112,8 (d, J_{CF} = 7,5 Hz), 71,1, 45,4, 19,7, 17,7, 14,8; [α]_D²⁰ -52,0 (c 0,2, MeOH).

40

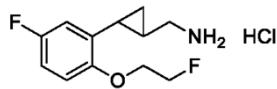
45 (+)-(2-(6-(Aliloxi)-2-cloro-3-fluorofenil)ciclopropil)metanamina sal HCl. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 7,09 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 9,2, 4,4 Hz, 1H), 6,17 - 6,08 (m, 1H), 5,46 (dd, J = 17,6, 1,6 Hz, 1H), 5,33 (dd, J = 10,4, 1,2 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 3,29 (dd, J = 13,6, 6,0 Hz, 1H), 2,87 (dd, J = 12,8, 8,8 Hz, 1H), 1,84 - 1,78 (m, 1H), 1,53 - 1,47 (m, 1H), 1,21 - 1,17 (m, 2H); RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD) δ 156,1, 154,3 (d, J_{CF} = 238,0 Hz), 134,7, 129,5, 124,5 (d, J_{CF} = 18,1 Hz), 118,7, 115,4 (d, J_{CF} = 22,7 Hz), 112,8 (d, J_{CF} = 6,6 Hz), 71,1, 45,3, 19,7, 17,7, 14,8; [α]_D²⁰ +61,8 (c 0,4, MeOH).

50

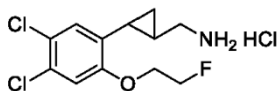
Por tanto, los compuestos de la presente invención incluyen:



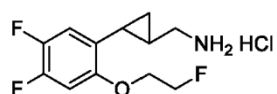
Ejemplo 4



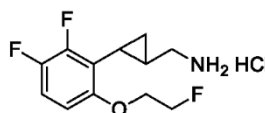
Ejemplo 10



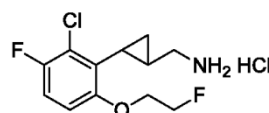
Ejemplo 34



Ejemplo 42



Ejemplo 47



Ejemplo 52

Un compuesto de la invención puede administrarse junto con un segundo agente terapéutico útil en el tratamiento de una enfermedad o dolencia donde la modulación de los receptores 5-HT(2C) proporciona un beneficio. El segundo agente terapéutico es diferente del presente compuesto. El presente compuesto y el segundo agente terapéutico se pueden administrar de forma simultánea o secuencial. Además, el presente compuesto y el segundo agente terapéutico se pueden administrar desde una sola composición o en dos composiciones individuales. El presente compuesto y el segundo agente terapéutico se pueden administrar de forma simultánea o secuencial para conseguir el efecto deseado.

El segundo agente terapéutico se administra en una cantidad para proporcionar su efecto terapéutico deseado. El intervalo de dosis eficaz para cada segundo agente terapéutico es conocido en la técnica, y el segundo agente terapéutico se administra a un individuo que lo necesita dentro de dichos intervalos establecidos.

El presente compuesto y el segundo agente terapéutico se pueden administrar conjuntamente en una dosis unitaria individual o por separado como dosis multiunitaria, donde el presente compuesto se administra antes del segundo agente terapéutico o viceversa. Se pueden administrar una o más dosis del compuesto de fórmula estructural (I) y/o una o más dosis del segundo agente terapéutico. Por tanto, los presentes compuestos se pueden usar junto con uno o más segundos agentes terapéuticos, por ejemplo, aunque no de forma limitativa, fármacos conocidos para tratar trastornos psiquiátricos.

Dentro del significado de la presente invención, el término "enfermedad" o "dolencia" representa perturbaciones y/o anomalías que como norma se consideran como dolencias o funciones patológicas, y que se pueden manifestar por sí mismas en particular en forma de signos, síntomas y/o funcionamientos incorrectos. Como se demuestra más adelante, un compuesto de la invención es un potente modulador de los receptores 5-HT(2C) y puede usarse en el tratamiento de enfermedades y dolencias donde la modulación de los receptores 5-HT(2C) proporciona un beneficio.

Por tanto, los compuestos de la invención funcionan generalmente como moduladores (agonistas, agonista parcial, antagonistas, antagonistas parciales, así como agonistas selectivos) de la familia de receptores 5-HT(2). Más específicamente, los presentes compuestos funcionan como agonistas de los receptores 5-HT(2). Incluso más específicamente, los presentes compuestos funcionan como agonistas o agonistas selectivos de los receptores 5-HT(2C). Por lo tanto, los presentes compuestos pueden usarse en el tratamiento de enfermedades, dolencias y trastornos, o mejora de síntomas no deseados, asociados con el receptor 5-HT (2C).

Los síntomas de enfermedades, dolencias y trastornos asociados con el receptor 5-HT(2C) incluyen, entre otros, obesidad, trastornos de la alimentación, diabetes, trastornos cardiovasculares, trastornos del sueño (p. ej., apnea del sueño), trastornos del sistema nervioso central, daño al sistema nervioso central (p. ej., traumatismos, accidente cerebrovascular o lesión de la médula espinal), trastornos gastrointestinales (síndrome del intestino irritable),

depresión, depresión atípica, trastornos bipolares, trastornos de ansiedad, trastornos de adaptación, trastornos obsesivo compulsivos, fobias sociales o pánico, disfunción sexual, psicosis, esquizofrenia, dolencias asociadas con el dolor cefálico, dolor crónico, distonía, presión intracraneal elevada, epilepsia, trastornos de personalidad, enfermedad de Alzheimer, trastornos del comportamiento relacionados con la edad, trastornos del comportamiento asociados con la demencia, trastornos mentales orgánicos, trastornos mentales en la infancia, agresividad, trastornos de la memoria relacionados con la edad, síndrome de fatiga crónica, adicción a las drogas y al alcohol, bulimia, anorexia nerviosa y tensión premenstrual.

Los trastornos, dolencias, enfermedades y síntomas asociados al receptor 5-HT(2C) que pueden tratarse con compuestos de la presente invención incluyen un trastorno del sistema nervioso central o un daño al sistema nervioso central, un trastorno metabólico o alimentario, un trastorno gastrointestinal, apnea del sueño, hipertensión, hiperlipidemia, enfermedad cardiovascular, demencia, déficit de memoria, defecto cognitivo leve, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, un déficit intelectual asociado con la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, discinesia, dolor crónico, migraña, epilepsia, alcoholismo y farmacodependencia, o disfunción sexual en hombres o mujeres, o un trastorno neurológico. En particular, el trastorno del sistema nervioso central es preferentemente ansiedad, un trastorno de pánico, un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, psicosis, un trastorno de adaptación, distonía, depresión clínica, trastorno bipolar, un comportamiento adictivo, una adicción compuesta, trastorno obsesivo compulsivo, un trastorno del movimiento o un trastorno cognitivo, el trastorno metabólico o alimentario es dislipidemia, diabetes Tipo 2, diabetes insípida, síndrome metabólico u obesidad, y el trastorno neurológico es el síndrome de Rett.

El resultado del tratamiento puede aliviar, inhibir, prevenir mejorar y/o aliviar parcial o completamente el trastorno, dolencia o uno o más síntomas de los mismos. La administración incluye cualquier forma de administración conocida en la técnica por ser eficaz para un tipo dado de enfermedad o trastorno, pretende abarcar la administración en cualquier forma farmacéutica adecuada y además pretende abarcar la administración de un compuesto de la invención, una sal, solvato o éster farmacéuticamente aceptables del mismo, solo o en un transportador farmacéuticamente aceptable del mismo, . Un individuo que necesita tratamiento o profilaxia incluye aquellos a los que se les ha diagnosticado un trastorno o dolencia determinada y a para los que se sospecha, por ejemplo, como consecuencia de la presentación de ciertos síntomas, que tienen tales trastornos o dolencias.

Se puede usar una composición de la presente invención como único agente terapéutico o junto con un segundo tratamiento para la dolencia.

Se puede administrar un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo antes de la administración del segundo agente terapéutico.

Como alternativa, el presente compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se puede administrar junto con el segundo agente terapéutico.

Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden usar junto con los compuestos de la invención incluyen agentes antiobesidad, como inhibidores de la secreción de apolipoproteína B/proteína de transferencia de triglicéridos microsomales (apo-B/MTP), agonistas de MCR-4, agonistas de la colescistoquinina A (CCKA), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (por ejemplo, sibutramina), agentes simpaticomiméticos, agonistas de los receptores adrenérgicos β_3 , agonistas de la dopamina (por ejemplo, bromocriptina), análogos del receptor de la hormona estimulante de los melanocitos, antagonistas del receptor cannabinoide 1 (por ejemplo, SR141716: N-(piperidin-1-il)-5-(4-clorofenil)-1-(2,4-diclorofenil)-4-metil-1H-pirazol-3-carboxamida], antagonistas de la hormona concentradora de melanina, leptonas (la proteína OB), análogos de leptina, agonistas del receptor de leptina, antagonistas de la galanina, inhibidores de la lipasa (como tetrahidrolipstatina, es decir, Orlistat), agentes anorexígenos (como un agonista de bombesina), antagonistas del neuropéptido Y, agentes tiromiméticos, deshidroepiandrosterona o un análogo de la misma, agonistas o antagonistas de los receptores de glucocorticoides, antagonistas del receptor de orexina, antagonistas de la proteína de unión a urocortina, agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón, factores neurotróficos ciliares (como Axokine™), proteínas humanas relacionadas con el agutí (AGRP), antagonistas del receptor de la grelina, antagonistas del receptor de la histamina 3 o agonistas inversos, agonistas del receptor de la neuromedina U, agentes anorexígenos noradrenérgicos (por ejemplo, fentermina, mazindol y similares) y supresores del apetito (por ejemplo, bupropión). Los agentes antiobesidad pueden seleccionarse del grupo que consiste en orlistat, sibutramina, bromocriptina, efedrina, leptina, fentermina y pseudoefedrina.

Otros agentes contra la obesidad, incluidos los agentes que se han indicado anteriormente, son bien conocidos, o serán fácilmente evidentes a la luz de la presente divulgación, para un experto en la materia.

Se entenderá que el alcance de la terapia combinada de los compuestos de la presente invención con otros agentes antiobesidad, agentes anorexígenos, supresores del apetito y agentes relacionados no se limitan a los enumerados anteriormente, sino que incluyen en principio cualquier combinación con cualquier agente farmacéutico o composición farmacéutica útil para el tratamiento de individuos obesos y con sobrepeso.

Otros agentes farmacéuticos adecuados, además de los agentes contra la obesidad, que se pueden usar en junto con los compuestos de la invención incluyen agentes útiles en el tratamiento de enfermedades concomitantes. Por ejemplo, las personas con sobrepeso u obesidad tienen mayor riesgo de morbilidad y mortalidad derivadas de enfermedades concomitantes, tales como, aunque no de forma limitativa, insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes de Tipo II, aterosclerosis, dislipidemia, hiperinsulinemia, hipertensión, resistencia a la insulina, hiperglucemia, retinopatía, nefropatía y neuropatía. El tratamiento para una o más de las enfermedades citadas en este documento incluye el uso de uno o más agentes farmacéuticos conocidos en la técnica que pertenecen a las clases de medicamentos denominados, aunque no de forma limitativa, los siguientes: sulfonilureas, meglitinidas, biguanidas, inhibidores de la α -glucosidasa, agonistas del receptor γ (es decir, PPAR- γ) activado por proliferadores de peroxisomas, insulina, análogos de insulina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, medicamentos para reducir el colesterol (por ejemplo, fibratos que incluyen: fenofibrato, bezafibrato, gemfibrozilo, clofibrato y similares; secuestrantes de ácidos biliares que incluyen: colestiramina, colestipol y similares; y niacina), agentes antiplaquetarios (por ejemplo, antagonistas del receptor de la aspirina y difosfato de adenosina que incluyen: clopidogrel, ticlopidina y similares), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II y adiponectina.

Los compuestos de la invención se pueden combinar con al menos un agente farmacéutico seleccionado del grupo que consiste en: sulfonilureas, meglitinidas, biguanidas, inhibidores de la α -glucosidasa, agonistas del receptor γ (es decir, PPAR- γ) activados por proliferadores de peroxisomas, insulina, análogos de insulina, inhibidores de la HMG-CoA reductasa, medicamentos para reducir el colesterol (por ejemplo, fibratos que incluyen: fenofibrato, bezafibrato, gemfibrozilo, clofibrato y similares; secuestrantes de ácidos biliares que incluyen: colestiramina, colestipol y similares; y niacina), agentes antiplaquetarios (por ejemplo, antagonistas del receptor de la aspirina y difosfato de adenosina que incluyen: clopidogrel, ticlopidina y similares), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II y adiponectina.

Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden usar junto con los compuestos de la invención incluyen inhibidores de la α -glucosidasa. Los inhibidores de la α -glucosidasa pertenecen a la clase de fármacos que inhiben competitivamente enzimas digestivas como la α -amilasa, maltasa, α -dextrinasa, sacarasa, etc. en el páncreas y/o el intestino delgado. La inhibición reversible de los inhibidores de la α -glucosidasa retarda, disminuye o reduce de otra manera los niveles de glucosa en sangre al retrasar la digestión del almidón y los azúcares. Algunos ejemplos representativos de inhibidores de la α -glucosidasa incluyen acarbosa, N-(1,3-dihidroxi-2-propil)valiolamina (nombre genérico; voglibosa), inhibidores de miglitol y α -glucosidasa conocidos en la técnica.

Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden usar junto con los compuestos de la presente invención incluyen sulfonilureas. Las sulfonilureas (SU) son fármacos que fomentan la secreción de insulina de las 13 células pancreáticas mediante la transmisión de señales de secreción de insulina a través de los receptores SU en las membranas celulares. Los ejemplos de sulfonilureas incluyen gliburida, glipizida, glimepirida y otras sulfonilureas conocidas en la técnica.

Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden usar junto con los compuestos de la presente invención incluyen las meglitinidas. Las meglitinidas se dirigen a la hiperglucemia postprandial y muestran una eficacia comparable a las sulfonilureas para reducir la HbA_{1c}. Los ejemplos de meglitinidas incluyen repaglinida, nateglinida y otras meglitinidas conocidas en la técnica.

Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden usar junto con los compuestos de la presente invención incluyen las biguanidas. Las biguanidas representan una clase de fármacos que estimulan la glucólisis anaerobia, aumentan la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos, inhiben la absorción de glucosa del intestino, suprimen la gluconeogénesis hepática, e inhiben la oxidación de ácidos grasos. Los ejemplos de biguanidas incluyen fenformina, metformina, buformina y biguanidas conocidas en la técnica.

Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden usar junto con los compuestos de la presente invención incluyen los inhibidores de la α -glucosidasa. Los inhibidores de la α -glucosidasa inhiben competitivamente las enzimas digestivas, como la α -amilasa, maltasa, α -dextrinasa, sacarasa, etc., en el páncreas o el intestino delgado. La inhibición reversible de los inhibidores de la α -glucosidasa retarda, disminuye o reduce de otra manera los niveles de glucosa en sangre al retrasar la digestión del almidón y los azúcares. Los ejemplos de inhibidores de la α -glucosidasa incluyen acarbosa, N-(1,3-dihidroxi-2-propil)valiolamina (nombre genérico voglibosa), inhibidores de miglitol y α -glucosidasa conocidos en la técnica.

Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden usar junto con los compuestos de la presente invención incluyen agonistas del receptor γ (es decir, PPAR- γ) activados por proliferadores de peroxisomas. Los agonistas del receptor γ y activados por proliferadores de peroxisomas representan una clase de compuestos que activan el receptor nuclear PPAR- γ y, por lo tanto, regulan la transcripción de genes sensibles a la insulina involucrados en el control de la producción, transporte y utilización de la glucosa. Los agentes de esta clase también facilitan la regulación del metabolismo de los ácidos grasos. Los ejemplos de agonistas de PPAR- γ incluyen rosiglitazona, pioglitazona, tesaglitazar, netoglitazona, GW-409544, GW-501516 y agonistas de PPAR- γ conocidos en la técnica.

Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden usar junto con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa son agentes también denominados compuestos de estatina que pertenecen a una clase de fármacos que reduce los niveles de colesterol en sangre al inhibir la hidroximetilglutalil CoA (HMG-CoA) reductasa. La HMG-CoA reductasa es la enzima que limita la velocidad en la biosíntesis del colesterol. Las estatinas reducen las concentraciones séricas de LDL al regular por exceso la actividad de los receptores de LDL y son responsables de eliminar las LDL de la sangre. Algunos ejemplos representativos de compuestos de estatinas incluyen rosuvastatina, pravastatina y su sal sódica, simvastatina, lovastatina, atorvastatina, fluvastatina, cerivastatina, rosuvastatina, pitavastatina, "superstatina" de BMS e inhibidores de la HMG-CoA reductasa conocidos en la técnica.

Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden usar junto con los compuestos de la presente invención incluyen inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina pertenecen a la clase de fármacos que reducen parcialmente los niveles de glucosa en sangre y también reducen la tensión arterial al inhibir las enzimas convertidoras de la angiotensina. Los ejemplos de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina incluyen captopril, enalapril, alacepril, delapril; ramipril, lisinopril, imidapril, benazepril, ceronapril, cilazapril, enalaprilat, fosinopril, moveltopril, perindopril, quinapril, espirapril, temocapril, trandolapril e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina conocidos en la técnica.

Los agentes farmacéuticos adecuados que se pueden usar junto con los compuestos de la presente invención incluyen antagonistas del receptor de la angiotensina II. Los antagonistas del receptor de la angiotensina II se dirigen al subtipo 1 del receptor de la angiotensina II (es decir, AT1) y demuestran un efecto beneficioso sobre la hipertensión. Los ejemplos de antagonistas del receptor de la angiotensina II incluyen losartán (y la forma de sal de potasio) y antagonistas del receptor de la angiotensina II conocidos en la técnica.

Otros tratamientos para una o más de las enfermedades citadas en este documento incluye el uso de agentes farmacéuticos conocidos en la técnica que pertenecen a las clases de medicamentos denominados, aunque no de forma limitativa, los siguientes: agonistas de la amilina (por ejemplo, pramlintida), secretagogos de la insulina (por ejemplo, agonistas de GLP-1; exendina-4; insulínotropina (NN2211); inhibidores de la dipeptil peptidasa (por ejemplo, NVP-DPP-728), inhibidores de la acil CoA colesterol acetiltransferasa (por ejemplo, ezetimiba, eflucimiba y compuestos similares), inhibidores de la absorción del colesterol (por ejemplo, ezetimiba, pamaquesida y compuestos similares), inhibidores de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (por ejemplo, CP-529414, JTT-705, CETi-1 y compuestos similares), inhibidores de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomiales (por ejemplo, implitapida y compuestos similares), moduladores del colesterol (por ejemplo, NO-1886 y compuestos similares), moduladores de ácidos biliares (por ejemplo, GT103-279 y compuestos similares) e inhibidores de la escualeno sintasa.

Los inhibidores de la síntesis del escualeno pertenecen a una clase de fármacos que reducen los niveles de colesterol en sangre al inhibir la síntesis de escualeno. Los ejemplos de inhibidores de la síntesis del escualeno incluyen ácido (S)- α -[bis[2,2-dimetil-1-oxopropoxi]metoxi]fosfinil]-3-fenoxibencenobutanofosfónico, sal monopotásica (BMS-188494), e inhibidores de la síntesis del escualeno conocidos en la técnica.

Se puede administrar un compuesto de la invención mediante cualquier ruta adecuada, por ejemplo mediante administración oral, bucal, inhalación, tópica, oftálmica tópica, intranasal, intrabronquial, sublingual, rectal, vaginal, intracisternal o intratecal mediante punción lumbar, transuretral, nasal, percutánea, es decir, transdérmica o parenteral (incluso intravenosa, intramuscular, subcutánea, intracoronaria, intradérmica, intramamaria, intraperitoneal, intraarticular, intratecal, retrobulbar, inyección intrapulmonar y/o implante quirúrgico en un sitio concreto). La administración parenteral puede realizarse mediante una aguja y jeringuilla o usando una técnica de alta presión.

Las composiciones farmacéuticas incluyen aquellas en las que un compuesto de la invención está presente en una cantidad suficiente para administrarse en una cantidad eficaz para conseguir su fin previsto. La formulación exacta, vía de administración y dosificación se determinarán por el médico individual en vista de la dolencia o enfermedad diagnosticada. La cantidad de dosificación y su intervalo se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles de un compuesto de la invención que sean suficientes para mantener los efectos terapéuticos.

La toxicidad y la eficacia terapéutica de los compuestos de la invención se pueden determinar mediante procedimientos farmacéuticos convencionales en cultivos celulares o animales experimentales, por ejemplo, determinando los valores de la DL_{50} (la dosis letal para el 50 % de la población) y los valores de DE_{50} (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50 % de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico, que se expresa como el cociente entre la DL_{50} y la DE_{50} . Se prefieren los compuestos que presentan elevados índices terapéuticos. Los datos obtenidos a partir de dichos datos se pueden utilizar para formular un intervalo de dosificación para uso en seres humanos. La dosificación preferentemente se encuentra dentro de un intervalo de concentraciones del compuesto en circulación que incluyen el valor de la DE_{50} con poca o ninguna toxicidad. La dosificación puede variar en este intervalo dependiendo de la forma de dosificación empleada y la ruta de administración utilizada. La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz está comprendida en

las capacidades de los expertos en la materia, especialmente a la luz de la divulgación detallada que se proporciona en el presente documento.

Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención necesaria para su uso en terapia varía con la naturaleza de la dolencia que se está tratando, la duración del periodo temporal en que se desea la actividad, y la edad y estado de salud del paciente, y finalmente es el médico a cargo del paciente quien la determina. Las cantidades y los intervalos de dosificación se pueden ajustar individualmente para proporcionar niveles plasmáticos de un compuesto que sean suficientes para mantener los efectos terapéuticos deseados. La dosis deseada se puede administrar cómodamente en una sola dosis o en dosis divididas administradas a intervalos apropiados, por ejemplo en una, dos, tres, cuatro o más subdosis al día. Frecuentemente se desean o se necesitan múltiples dosis. Por ejemplo, un compuesto de la invención se puede administrar con una frecuencia de: cuatro dosis administradas como una dosis al día en intervalos de cuatro días (q4d x 4); cuatro dosis administradas como una dosis al día en intervalos de tres días (q3d x 4); una dosis administrada al día en intervalos de cinco días (qd x 5); una dosis a la semana durante tres semanas (qwk3); cinco dosis diarias, con dos días de descanso, y otras cinco dosis diarias (5/2/5); o, cualquier régimen terapéutico determinado como adecuado según las circunstancias.

La dosificación de una composición que contiene un compuesto de la invención, o una composición que contiene el mismo, puede ser de aproximadamente 1 ng/kg a aproximadamente 200 mg/kg, de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg o de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal. La dosificación de una composición puede ser en cualquier dosificación que incluye, aunque no de forma limitativa, aproximadamente 1 µg/kg, 10 µg/kg, 25 µg/kg, 50 µg/kg, 75 µg/kg, 100 µg/kg, 125 µg/kg, 150 µg/kg, 175 µg/kg, 200 µg/kg, 225 µg/kg, 250 µg/kg, 275 µg/kg, 300 µg/kg, 325 µg/kg, 350 µg/kg, 375 µg/kg, 400 µg/kg, 425 µg/kg, 450 µg/kg, 475 µg/kg, 500 µg/kg, 525 µg/kg, 550 µg/kg, 575 µg/kg, 600 µg/kg, 625 µg/kg, 650 µg/kg, 675 µg/kg, 700 µg/kg, 725 µg/kg, 750 µg/kg, 775 µg/kg, 800 µg/kg, 825 µg/kg, 850 µg/kg, 875 µg/kg, 900 µg/kg, 925 µg/kg, 950 µg/kg, 975 µg/kg, 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 50 mg/kg, 60 mg/kg, 70 mg/kg, 80 mg/kg, 90 mg/kg, 100 mg/kg, 125 mg/kg, 150 mg/kg, 175 mg/kg o 200 mg/kg. En la práctica, el médico determina el régimen de dosificación real que sea más adecuado para un paciente individual, que puede variar con la edad, el peso y la respuesta del paciente individual.

Un compuesto de la presente invención se administra típicamente en una cantidad de aproximadamente 0,005 a aproximadamente 500 miligramos por dosis, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 250 miligramos por dosis, o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 miligramos por dosis. Por ejemplo, se puede administrar un compuesto de la invención, por dosis, en una cantidad de aproximadamente 0,005, 0,05, 0,5, 5, 10, 20, 30, 40, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, o 500 miligramos, incluidas todas las dosis entre 0,005 y 500 miligramos.

Los compuestos de la presente invención se administran típicamente en premezcla con un transportador farmacéutico seleccionado con respecto a la ruta de administración prevista y la práctica farmacéutica convencional. Las composiciones farmacéuticas para su uso de acuerdo con la presente invención se formulan de manera convencional usando uno o más transportadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y sustancias auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos de la invención.

El término "transportador" se refiere a un diluyente, adyuvante o excipiente, con el que se administra un compuesto de la invención. Dichos transportadores farmacéuticos pueden ser líquidos, tales como agua y aceites, incluyendo aquellos de origen en el petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Los transportadores pueden ser suero salino, goma de acacia, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea y similares. Además, se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes. Los transportadores farmacéuticamente aceptables son estériles. El agua es un transportador preferido cuando un compuesto de la invención se administra por vía intravenosa. Las soluciones salinas y las soluciones acuosas de dextrosa y glicerol también se pueden emplear como transportadores líquidos, en particular para soluciones inyectables. Los transportadores farmacéuticos adecuados también incluyen excipientes, tales como almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. Las presentes composiciones, si se desea, también pueden contener cantidades menores de agentes humectantes o emulsionantes o agentes tamponantes del pH.

Estas composiciones farmacéuticas se pueden fabricar, por ejemplo, por mezclado convencional, disolución, granulación, fabricación de grageas, emulsificación, encapsulado, procesos de atrapamiento o liofilización. La formulación adecuada depende de la ruta de administración escogida. Cuando se administra por vía oral una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención, la composición típicamente está en la forma de un comprimido, cápsula, polvo, solución, píldora, gránulo, tintura, emulsión, jarabe o elixir. Cuando se administra en forma de comprimido, la composición puede contener adicionalmente un transportador sólido, tal como gelatina o un adyuvante. El comprimido, cápsula y polvo contienen de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 95 %, y preferentemente de aproximadamente 1 % a aproximadamente 50 %, de un compuesto de la invención. Cuando se administra en forma líquida, se puede añadir un transportador líquido, tales como agua, vaselina, o aceites de origen animal o vegetal. La forma líquida de la composición puede contener además solución salina fisiológica, dextrosa u otras soluciones de sacáridos tales como glicoles. Cuando se administra en forma líquida, la composición contiene

de aproximadamente 0,1 % a aproximadamente 90 %, y preferentemente de aproximadamente 1 % a aproximadamente 50 %, en peso, de un compuesto de la invención.

5 Cuando se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención mediante inyección intravenosa, cutánea o subcutánea, la composición está en forma de una solución acuosa parenteralmente aceptable exenta de pirógenos. La preparación de dichas soluciones parenteralmente aceptables, que son correctas respecto al pH, isotonicidad, estabilidad y similares, está dentro de las capacidades de la técnica. Una composición preferida para inyección intravenosa, cutánea o subcutánea normalmente contiene, un vehículo isotónico. Un compuesto de la invención se puede infundir con otros fluidos durante un lapso de 10-30 minutos o durante varias horas.

15 Los compuestos de la invención se pueden combinar fácilmente con transportadores farmacéuticamente aceptables bien conocidos en la técnica. Dichos transportadores permiten que se formulen los principios activos como comprimidos, píldoras, grageas, cápsulas, líquidos, geles, jarabes, suspensiones espesas, suspensiones y similares, para la ingestión oral por un paciente que se va a tratar. Pueden obtenerse preparaciones farmacéuticas para uso oral añadiendo el compuesto de la invención a un excipiente sólido, moliendo opcionalmente la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir sustancias auxiliares adecuadas, si se desea, para obtener comprimidos o núcleos de grageas. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, cargas y preparaciones de celulosa. Si se desea, se pueden añadir agentes disgregantes.

20 Un compuesto de la invención) se puede formular para administración parenteral mediante inyección, por ejemplo, mediante inyección en bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar como forma farmacéutica unitaria, por ejemplo, en ampollas o en recipientes multidosis, con la adición de un conservante. Las composiciones pueden tomar la forma de suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden comprender agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, agentes estabilizantes y/o dispersantes.

30 Las composiciones farmacéuticas para su administración parenteral incluyen soluciones acuosas del principio activo en una forma hidrosoluble. Adicionalmente, se pueden preparar suspensiones de un compuesto de la invención como suspensiones para inyecciones oleosas adecuadas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos o ésteres de ácidos grasos sintéticos. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes adecuados que aumentan la solubilidad de los compuestos y permiten la preparación de soluciones muy concentradas. Como alternativa, una composición de la presente invención puede estar en forma de polvo para su constitución con un vehículo adecuado, por ejemplo, agua estéril exenta de pirógenos, antes de su uso.

40 Un compuesto de la invención también se puede formular en composiciones rectales, tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales. Además de las formulaciones descritas previamente, un compuesto de la invención también se puede formular como preparación de depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada se pueden administrar mediante un implante (por ejemplo, por vía subcutánea o intramuscular) o mediante inyección intramuscular. Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos de la invención se pueden formular con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo, en forma de emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico.

45 En particular, los compuestos de la invención se pueden administrar por vía oral, bucal o sublingual en forma de comprimidos que contienen excipientes, tales como almidón o lactosa, o en cápsulas u óvulos, tanto en solitario como en premezcla con excipientes, o en la forma de elixires o suspensiones que contienen agentes aromatizantes o colorantes. Dichas preparaciones líquidas se pueden preparar con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como agentes de suspensión. Los compuestos de la invención también se pueden inyectar por vía parenteral, por ejemplo, por vía intravenosa, intramuscular, subcutánea o intracoronaria. Para su administración parenteral, los compuestos de la invención se usan mejor en forma de una solución acuosa estéril que puede contener otras sustancias, por ejemplo, sales o monosacáridos, tales como manitol o glucosa, para hacer la solución isotónica con la sangre.

50 Los compuestos de la invención se prepararon y se sometieron a ensayo para determinar su capacidad de modular la actividad de la familia de receptores 5-HT(2). En particular, se prepararon y sometieron a ensayo los compuestos para determinar los efectos sobre la familia de receptores 5-HT(2). Se describen a continuación los métodos y los resultados se resumen en la Tabla 3.

60 **Ensayo farmacológico de compuestos seleccionados en el ensayo de la gripe cálcica.**

Los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C-1NI} se expresaron en células HEK-293

65 Las células Flp-In-293 expresan de forma estable 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} o 5-HT_{2C-1NI} humanos se hicieron crecer durante 24-48 h en DMEM que contenía FBS dializado al 10 % antes de la siembra. Las células se sembraron en placas de

384 pocillos para cultivo celular negras de fondo transparente revestidas con poli-Lys en DMEM con FBS dializado al 1 % a una densidad de 12 000 células por 50 µl por pocillo durante 24 h. Antes del experimento, se retiró el medio de cultivo y 20 µl de tampón de ensayo (Hepes 20 mM, pH 7,40, Se añadieron solución salina equilibrada de Hanks, probenecid 2,5 mM, colorante de calcio 1X FLIPR) y las células se incubaron a 37 °C durante 1 h. Se prepararon diluciones en serie de cada fármaco sometido a ensayo a una concentración final 3x y se transfirieron a placas de 384 pocillos. Cada placa de fármaco contenía 5-HT y lorcaserina en diluciones en serie para referencia interna. Las placas de células y fármacos se colocaron en un lector de placas FLIPR^{TETRA} para obtención de imágenes de fluorescencia (Molecular Dynamics). El FLIPR^{TETRA} se programó para leer la línea base durante 10 segundos (1 lectura/segundo) y a continuación se añadieron 10 µl de fármaco/pocillo y se leyó tras 120 segundos más. Se normalizó la fluorescencia al promedio de la línea base (primeras 10 lecturas) y se determinó el pico de aumento de veces máximo para cada fármaco y los controles (5-HT y lorcaserina). Se representaron los datos gráficamente en función de la concentración de fármaco y se normalizaron en comparación con la referencia interna de 5-HT para cada placa registrada. Se calculó una regresión sobre los datos normalizados utilizando una función sigmoidea de respuesta a la dosis. Se presentan los datos de dos experimentos independientes (n = 2) realizados por cuadruplicado. Los análisis se realizaron utilizando el programa informático GraphPad Prism 6.0. Intervalos de confianza para 5-HT_{2C}CE₅₀ (5-HT: 0,16 - 0,26 nM; lorcaserina: 3,1 - 3,9 nM), E_{máx} Error estándar (5-HT: 100 % ± 1,04; lorcaserina: 99 % ± 0,75); Intervalos de confianza para 5-HT_{2B}CE₅₀ (5-HT: 0,66 - 1,17 nM; lorcaserina: 429 - 527 nM), E_{máx} Error estándar (5-HT: 100 % ± 1,69; lorcaserina: 92 % ± 3,01); Intervalos de confianza para 5-HT_{2A}CE₅₀ (5-HT: 1,60 - 2,16 nM; lorcaserina: 275 - 329 nM), E_{máx} Error estándar (5-HT: 100 % ± 1,03; lorcaserina: 68 % ± 0,83). Los compuestos de acuerdo con la invención son los ejemplos 4, 10, 34, 42, 47 y 52 ((+)enantiómeros).

ID del compuesto	CE ₅₀ , nM (E _{máx} ,% 5-HT)		
	5-HT _{2C}	5-HT _{2B}	5-HT _{2A}
5-HT	0,21 (100 %)	0,92 (100 %)	1,88 (100 %)
lorcaserina	3,6 (99 %)	478 (92 %)	302 (68 %)
(-)-Ejemplo 1	16 (99 %)	329 (44 %)	235 (88 %)
(+)-Ejemplo 1	7,6 (97 %)	25 (59 %)	81 (93 %)
(-)-Ejemplo 2	118 (92 %)	NA	1240 (18 %)
(+)-Ejemplo 2	4,1 (92 %)	286 (82 %)	194 (66 %)
(-)-Ejemplo 3	588 (86 %) ^a	NA	ND
(+)-Ejemplo 3	56 (91 %) ^a	ND	ND
(-)-Ejemplo 4	776 (70 %)	2521 (26 %)	NA
(+)-Ejemplo 4	24 (87 %)	506 (39 %)	654 (41 %)
(-)-Ejemplo 5	308 (77 %)	1957 (22 %)	NA
(+)-Ejemplo 5	42 (87 %)	1001 (44 %)	NA
(-)-Ejemplo 6	117 (92 %)	4209 (33 %)	NA
(+)-Ejemplo 6	67 (80 %)	1005 (30 %)	628 (22 %)
(-)-Ejemplo 7	296 (80 %)	735 (11 %)	NA
(+)-Ejemplo 7	11 (88 %)	1994 (33 %)	1025 (15 %)
(-)-Ejemplo 8	157 (87 %)	NA	697 (56 %)
(+)-Ejemplo 8	4,2 (87 %)	NA	374 (56 %)
(-)-Ejemplo 9	985 (62 %)	NA	NA
(+)-Ejemplo 9	22 (91 %)	NA	1666 (17 %)
(-)-Ejemplo 10	514 (77 %)	NA	2994 (20 %)
(+)-Ejemplo 10	3,4 (89 %)	NA	359 (76 %)
(-)-Ejemplo 11	646 (72 %)	2307 (26 %)	NA
(+)-Ejemplo 11	13 (91 %)	86 (45 %)	1215 (49 %)
(-)-Ejemplo 12	1228 (31 %)	3004 (21 %)	NA
(+)-Ejemplo 12	103 (72 %)	3436 (25 %)	NA
(-)-Ejemplo 13	NA ^a	NA	NA
(+)-Ejemplo 13	NA ^a	NA	NA
(-)-Ejemplo 14	2481 (37 %)	5660 (19 %)	NA
(+)-Ejemplo 14	91 (86 %)	997 (37 %)	4002 (19 %)
(-)-Ejemplo 15	NA ^a	ND	ND
(+)-Ejemplo 15	NA ^a	ND	ND
(-)-Ejemplo 16	NA ^a	ND	ND
(+)-Ejemplo 16	NA ^a	ND	ND
(-)-Ejemplo 17	667 (45 %)	5300 (32 %)	NA
(+)-Ejemplo 17	183 (8 %)	NA	NA
(-)-Ejemplo 18	1762 (11 %)	NA	NA
(+)-Ejemplo 18	244 (24 %)	NA	NA
(-)-Ejemplo 19	1127 (59 %)	4521 (31 %)	NA

(continuación)

(+)-Ejemplo 19	32 (86 %)	632 (31 %)	1476 (35 %)
(-)-Ejemplo 20	1258 (24 %)	6166 (22 %)	NA
(+)-Ejemplo 20	206 (60 %)	4911 (22 %)	NA
(-)-Ejemplo 21	914 (64 %)	1485 (30 %)	1305 (43 %)
(+)-Ejemplo 21	91 (81 %)	839 (27 %)	1811 (31 %)
(-)-Ejemplo 22	NA ^a	ND	ND
(+)-Ejemplo 22	495 (85 %) ^a	ND	ND
(-)-Ejemplo 23	737 (42 %)	4295 (28 %)	NA
(+)-Ejemplo 23	60 (80 %)	2211 (32 %)	NA
(-)-Ejemplo 24	NA	6094 (39 %)	NA
(+)-Ejemplo 24	212 (90 %)	422 (32 %)	903 (26 %)
(-)-Ejemplo 25	NA	6877 (33 %)	NA
(+)-Ejemplo 25	133 (81 %)	1688 (27 %)	NA
(-)-Ejemplo 26	365 (71 %)	4411 (30 %)	NA
(+)-Ejemplo 26	63 (65 %)	4602 (29 %)	1005 (21 %)
(-)-Ejemplo 27	3962 (42 %) ^a	ND	ND
(+)-Ejemplo 27	1800 (79 %) ^a	ND	ND
(-)-Ejemplo 28	1537 (51 %) ^a	ND	ND
(+)-Ejemplo 28	NA ^a	ND	ND
(-)-Ejemplo 29	3,8 (93 %)	165 (64 %)	68 (86 %)
(+)-Ejemplo 29	13 (92 %)	354 (52 %)	212 (85 %)
(-)-Ejemplo 30	97 (90 %)	7422 (51 %)	819 (31 %)
(+)-Ejemplo 30	28 (89 %)	900 (36 %)	820 (53 %)
(-)-Ejemplo 31	386 (80 %)	NA (0 %)	NA (5 %)
(+)-Ejemplo 31	71 (86 %)	NA (15 %)	934 (40 %)
(-)-Ejemplo 32	165 (87 %)	NA (5 %)	1081 (16 %)
(+)-Ejemplo 32	116 (90 %)	6983 (69 %)	NA (12 %)
(-)-Ejemplo 33	14 (89 %)	696 (16 %)	84 (75 %)
(+)-Ejemplo 33	9,7 (95 %)	31 (45 %)	21 (85 %)
(-)-Ejemplo 34	435 (75 %)	NA (12 %)	NA (4 %)
(+)-Ejemplo 34	18 (87 %)	15380 (40 %)	92 (58 %)
(-)-Ejemplo 35	278 (84 %)	NA (14 %)	NA (11 %)
(+)-Ejemplo 35	61 (88 %)	714 (26 %)	167 (37 %)
(-)-Ejemplo 36	0,95 (104 %)	51 (62 %)	38 (88 %)
(+)-Ejemplo 36	21 (98 %)	534 (46 %)	203 (76 %)
(-)-Ejemplo 37	30 (104 %)	6834 (53 %)	625 (12 %)
(+)-Ejemplo 37	91 (101 %)	1314 (61 %)	976 (32 %)
(-)-Ejemplo 38	224 (85 %)	10370 (62 %)	NA
(+)-Ejemplo 38	232 (90 %)	5523 (99 %)	949 (22 %)
(-)-Ejemplo 39	108 (93 %)	3962 (99 %)	426 (32 %)
(+)-Ejemplo 39	165 (70 %)	NA	NA
(-)-Ejemplo 40	30 (104 %)	400 (59 %)	511 (76 %)
(+)-Ejemplo 40	3,4 (108 %)	27 (69 %)	81 (81 %)
(-)-Ejemplo 41	33 (103 %)	299 (35 %)	778 (52 %)
(+)-Ejemplo 41	2,9 (105 %)	55 (59 %)	260 (69 %)
(-)-Ejemplo 42	772 (73 %)	NA	NA
(+)-Ejemplo 42	7,3 (95 %)	453 (32 %)	361 (51 %)
(-)-Ejemplo 43	119 (89 %)	2966 (13 %)	NA
(+)-Ejemplo 43	26 (93 %)	2543 (24 %)	805 (23 %)
(-)-Ejemplo 44	116 (94 %)	NA	831 (17 %)
(+)-Ejemplo 44	8,7 (97 %)	1745 (35 %)	491 (21 %)
(-)-Ejemplo 45	16 (108 %)	462 (62 %)	461 (72 %)
(+)-Ejemplo 45	9,5 (108 %)	209 (64 %)	437 (79 %)
(-)-Ejemplo 46	83 (99 %)	4265 (30 %)	2147 (18 %)
(+)-Ejemplo 46	7,2 (107 %)	288 (48 %)	1157 (57 %)
(-)-Ejemplo 47	509 (78 %)	9871 (29 %)	NA
(+)-Ejemplo 47	25 (95 %)	2182 (36 %)	2332 (30 %)
(-)-Ejemplo 48	357 (68 %)	NA	NA
(+)-Ejemplo 48	47 (90 %)	4225 (39 %)	2065 (18 %)
(-)-Ejemplo 49	151 (89 %)	4464 (26 %)	NA

(continuación)

(+)-Ejemplo 49	36 (100 %)	3339 (35 %)	NA
(-)-Ejemplo 50	3,2 (96 %)	101 (91 %)	119 (72 %)
(+)-Ejemplo 50	24 (88 %)	2176 (60 %)	769 (77 %)
(-)-Ejemplo 51	38 (89 %)	1636 (33 %)	NA
(+)-Ejemplo 51	22 (15 %)	760 (56 %)	761 (47 %)
(-)-Ejemplo 52	135 (80 %)	3486 (29 %)	NA
(+)-Ejemplo 52	49 (86 %)	961 (55 %)	798 (39 %)
(-)-Ejemplo 53	101 (89 %)	5176 (57 %)	NA
(+)-Ejemplo 53	96 (92 %)	927 (55 %)	NA

Receptores 5-HT_{2C-INI} de rata expresados en células PO1C

- 5 La línea de células PO1C de rata que expresa de forma estable 5-HT_{2C-INI} de rata se sembró en placas de cultivo celular de 384 pocillos negras de fondo transparente recubiertas de Poli-L-Lys en FBS dializado en DMEM al 1 % (12 000 células/pocillo). Antes del experimento, se retiró el medio de cultivo y 20 µl de tampón de ensayo (Hepes 20 mM, pH 7,40, Se añadieron solución salina equilibrada de Hanks, probenecid 2,5 mM, colorante de calcio 1X FLIPR) y las células se incubaron a 37 °C durante 1 h. Se prepararon diluciones en serie de cada uno de los fármacos probados a 3 × concentración final y se transfirieron a placas de 384 pocillos. Las placas de células y fármacos se introdujeron en un lector de placas FLIPR^{TETRA} para la obtención de imágenes de fluorescencia (Molecular Dynamics) y se programó para leer la línea base durante 10 segundos (1 lectura/s) y a continuación se añadieron 10 µl de fármaco/pocillo y se leyó 120 segundos más. Se normalizó la fluorescencia al promedio de la línea base (primeras 10 lecturas) y se determinó el pico de aumento de veces máximo para cada fármaco y controles (5-HT). Los datos se representaron gráficamente y se normalizaron en comparación con 5-HT y se calculó una regresión usando la función sigmoidea de respuesta a la dosis. Se presentan los datos de dos experimentos independientes (n = 2) realizados por cuadruplicado. Los análisis se realizaron utilizando el programa informático GraphPad Prism 6.0.
- 20 Tabla 3. Perfiles farmacológicos de los compuestos seleccionados utilizando los receptores recombinantes que expresaban de forma estable 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C-INI} humanos en la línea de células HEK-293, utilizando un ensayo de lector de placas para obtención de imágenes de fluorescencia (FLIPR) ("NA", sin actividad a 10 µM; "ND", no analizado; ^a, los datos adquiridos con los receptores 5-HT_{2C-INI} de rata expresados en células PO1C):
- 25 **Ensayo *in vivo* en un modelo animal de tipo esquizofrenia.** Ratones C57BL/6J macho adultos (Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME) se inyectaron (ip) con el vehículo (Veh) o diferentes dosis de los compuestos y se colocaron en campo abierto durante 15 min. Los ratones se retiraron y se les administró (ip) el Veh o 3 mg/kg de anfetamina (AMPH; Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y se hicieron volver al campo abierto durante 105 min. Se controló la actividad locomotora como la distancia recorrida en un aparato Omnitech Digiscan automatizado utilizando el programa informático VersaMax (AccuScan Instruments, Columbus, OH). Los resultados se presentan como medias y errores estándar de la media utilizando el software SPSS (IBM, Armonk, NY). Los datos del intervalo de 0 a 15 minutos se analizaron mediante ANOVA trilateral para determinar la dolencia (vehículo y AMPH), el tratamiento, la dosis (10 o 20 mg/kg) y las dosis anidadas en el tratamiento (para reflejar las diferentes dosis estudiadas por compuesto). Dado que las actividades entre los grupos en el intervalo de 0 a 15 minutos fueron significativamente diferentes, se ejecutó un RMAOVA con una suma secuencial de cuadrados (para controlar las diferencias de grupo a los 0-15 min) para el intervalo de prueba (0-15 y 16-120 min), la dolencia, el tratamiento, la dosis y la dosis (tratamiento) para controlar estas diferencias de grupo. Todos los análisis *post-hoc* se corrigieron mediante comparaciones por pares de Bonferroni donde un valor *p* < 0,05 se consideró significativo.
- 40 Los compuestos del (+)-Ejemplo 25, (+)-Ejemplo 19, (+)-Ejemplo 8, y (+)-Ejemplo 10 se probaron en este modelo. Se administraron el vehículo (Veh) o uno de los compuestos de prueba a ratones C57BL/6J macho adultos y se colocaron en campo abierto durante 15 min. Se retiraron y recibieron el Veh o la *d*-anfetamina (AMPH) y se hicieron volver inmediatamente al campo abierto durante 105 min. Como se muestra en la figura siguiente, la *d*-anfetamina aumentó significativamente la actividad locomotora de 16 a 120 min en el grupo Veh-AMPH en comparación con el grupo Veh-Veh. La administración de cada uno de los cuatro compuestos a las dosis de 10 o 20 mg/kg redujo significativamente la hiperlocomoción estimulada por AMPH en relación con el grupo Veh-AMPH (valores de *p* < 0,035). Aunque las respuestas a 10 y 20 mg/kg del (+)-Ejemplo 19 y (+)-Ejemplo 10 no se diferenciaron según la dosis, los compuestos (+)-Ejemplo 25 y (+)-Ejemplo 8 suprimieron la hiperactividad de manera dependiente de la dosis, de modo que la locomoción a las dosis de 20 mg/kg fue similar a la del grupo Veh-Veh. Cabe destacar que, la dosis de 20 mg/kg de cada uno de los cuatro compuestos solos (grupos 20-Veh) tuvo poca influencia sobre la actividad espontánea de los animales inyectados.

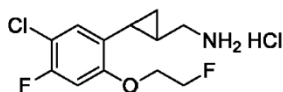
Referencias

- 55 1. M. Berger *et al.*, Annual review of medicine 2009, 60, 355-66.

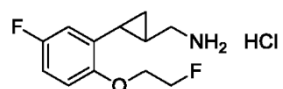
2. D.E. Nichols *et al.*, Chemical reviews 2008, 108 (5), 1614-41.
3. (a) H.Y. Meltzer *et al.*, The Journal of clinical investigation 2013, 123 (12), 4986-91; (b) B.M. Smith *et al.*, Expert opinion on investigational drugs 2006, 15 (3), 257-66; (c) B.J. Sargent *et al.*, Current opinion in pharmacology 2011, 11 (1), 52-8; (d) S. Rosenzweig-Lipson *et al.*, Handbook of experimental pharmacology 2012, (213), 147-65; (e) C. Mombereau *et al.*, Neuropharmacology 2010, 59 (6), 468-73.
4. (a) A. Pazos *et al.*, European journal of pharmacology 1984, 106 (3), 539-46; (b) K.A. Berg *et al.*, Neuropharmacology 2008, 55 (6), 969-76.
5. D.E. Nichols, Pharmacology & therapeutics 2004, 101 (2), 131-81.
6. J. Lee *et al.*, Expert opinion on therapeutic patents 2010, 20 (11), 1429-55.
7. W.J. Thomsen *et al.*, The Journal of pharmacology and experimental therapeutics 2008, 325 (2), 577-87.
8. Lorcaserin. In obesity: unacceptable risks. Prescrire international 2014, 23 (149), 117-20.
9. J. Liu *et al.*, CPT: pharmacometrics & systems pharmacology 2014, 3, e111.
10. J. Dunlop *et al.*, The Journal of pharmacology and experimental therapeutics 2011, 337 (3), 673-80.
11. K. L. Marquis *et al.*, The Journal of pharmacology and experimental therapeutics 2007, 320 (1), 486-96.
12. J. A. Siuciak *et al.*, Neuropharmacology 2007, 52 (2), 279-90.
13. A. S. Kalgutkar *et al.*, Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals 2007, 35 (6), 848-58.
14. (a) P. M. Callahan *et al.*, European journal of pharmacology 1994, 257 (1-2), 27-38; (b) D. Fiorella *et al.*, Psychopharmacology 1995, 122 (3), 237-43.
15. S. J. Cho *et al.*, Journal of medicinal chemistry 2009, 52 (7), 1885-902.
16. A. P. Kozikowski *et al.*, ChemMedChem 2010, 5 (8), 1221-5.
17. G. Chen *et al.*, ACS medicinal chemistry letters 2011, 2 (12), 929-932.
18. K. Yamazaki *et al.*, Journal of pharmaceutical sciences 2004, 93 (6), 1480-94.
19. A. M. Aronov, Drug discovery today 2005, 10 (2), 149-55.
20. M. J. *et al.*, Neuropharmacology 1998, 37 (7), 953-5.
21. G. Di Giovanni *et al.*, Synapse 2000, 35 (1), 53-61.
22. J. E. Leysen, Current drug targets. CNS and neurological disorders 2004, 3 (1), 11-26.
23. D. Wacker *et al.*, Science 2013, 340 (6132), 615-9.

REIVINDICACIONES

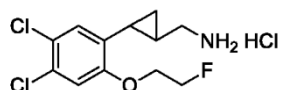
1. Un enantiómero (+) de un compuesto seleccionado del siguiente grupo de compuestos:



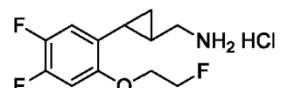
Ejemplo 4



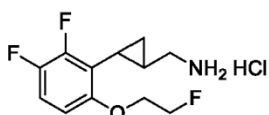
Ejemplo 10



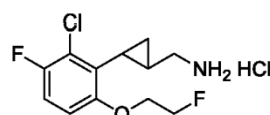
Ejemplo 34



Ejemplo 42



Ejemplo 47



Ejemplo 52

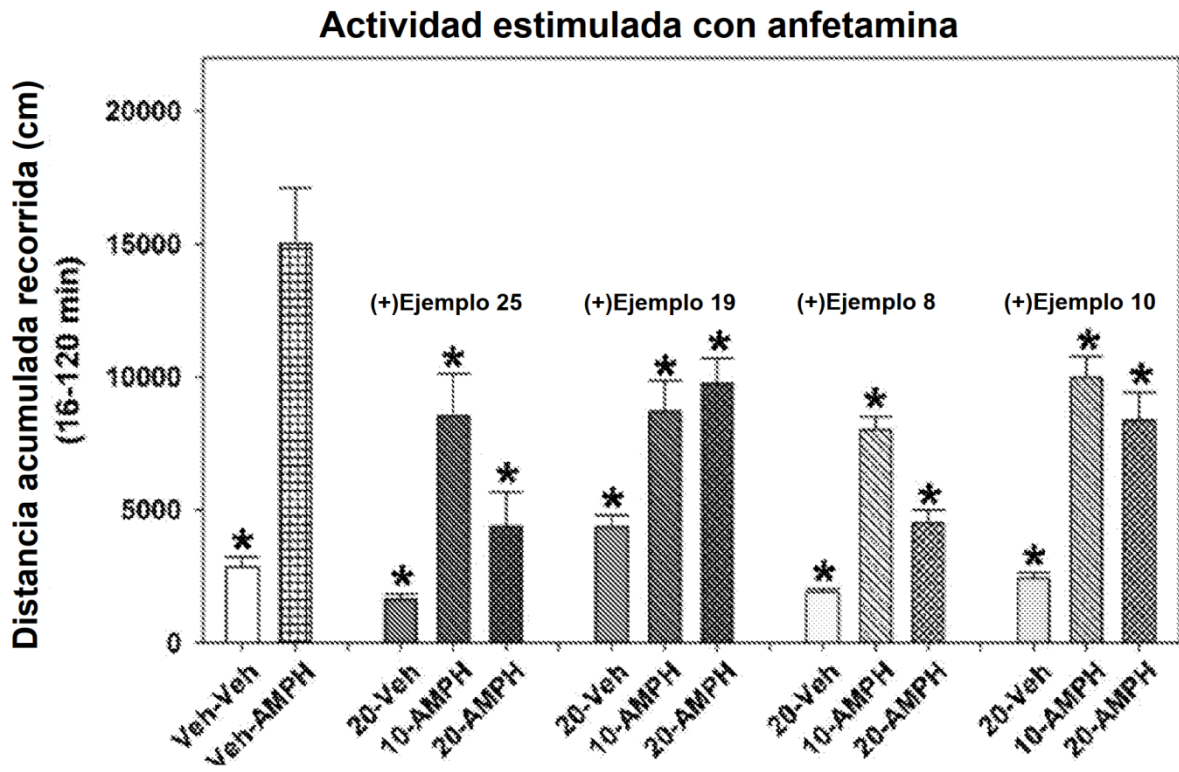
o un hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, donde la rotación óptica se registra en un polarímetro automático Autopol IV, a 20 °C en MeOH.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, siendo el compuesto la sal clorhidrato de (+) (2-(5-fluoro-2-(2-fluoroetoxy)fenil)ciclopropil)metanamina.

3. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un portador o vehículo farmacéuticamente aceptable.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 para usar en el tratamiento de un trastorno del sistema nervioso central o un daño en el sistema nervioso central, un trastorno metabólico o alimentario, un trastorno gastrointestinal, apnea del sueño, hipertensión, hiperlipidemia, enfermedad cardiovascular, demencia, déficit de memoria, defecto cognitivo leve, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, un déficit intelectual asociado con la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, discinesia, dolor crónico, migraña, epilepsia, abuso o adicción al alcohol y las drogas, o disfunción sexual en hombres o mujeres, o un trastorno neurológico.

5. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 4, donde el trastorno del sistema nervioso central es ansiedad, un trastorno de pánico, un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, psicosis, un trastorno de adaptación, distonía, depresión clínica, trastorno bipolar, un comportamiento adictivo, una adicción compuesta, trastorno obsesivo compulsivo, un trastorno del movimiento o un trastorno cognitivo, el trastorno metabólico o alimentario es dislipidemia, diabetes Tipo 2, diabetes insípida, síndrome metabólico u obesidad, y el trastorno neurológico es el síndrome de Rett.

FIG. 1

Actividad locomotora acumulada después de la inyección de vehículo (Veh) o 3 mg/kg de *d*-anfetamina (AMPH). La actividad locomotora estimulada por AMPH en el grupo Veh-AMPH fue mayor que en el resto de grupos estudiados. La locomoción en el grupo Veh-Veh fue similar a la de los grupos (+)-**Ejemplo 25**-Veh, (+)-**Ejemplo 19**-Veh, (+)-**Ejemplo 8**-Veh y (+)-**Ejemplo 10**-Veh (es decir, grupos 20-Veh). Tanto 10 como 20 mg/kg de cada uno de los 4 compuestos disminuyó la hiperlocomoción estimulada por AMPH, donde 20 mg/kg de (+)-**Ejemplo 25** y (+)-**Ejemplo 8** fueron los más eficaces. N = 8 - 16 ratones/grupo; *, $p < 0,035$, del grupo Veh-AMPH.