

COMPUESTOS ALCALOIDES TERAPÉUTICOS

SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud de patente provisional estadounidense número de serie 63/548,083 presentada el 10 de noviembre de 2023 y la solicitud de patente provisional estadounidense número de serie 63/651,580 presentada el 24 de mayo de 2024, cuyo contenido se incorpora a la presente mediante referencia en su totalidad.

CAMPO TÉCNICO

La presente descripción se refiere al campo de la medicina, que incluye el descubrimiento de compuestos alcaloides útiles para producir efectos antidepresivos y/o ansiolíticos mediante la inhibición, en parte, de la proteína transportadora de serotonina (5-HT).

ANTECEDENTES

La serotonina (5-HT) es un neurotransmisor esencial para el funcionamiento normal del sistema nervioso central. Este sistema de neurotransmisión en el cerebro controla varios comportamientos importantes, lo que incluye el ciclo de sueño y vigilia, el estado de ánimo, la temperatura, el apetito, etc. Además de varios medicamentos ansiolíticos de uso común.

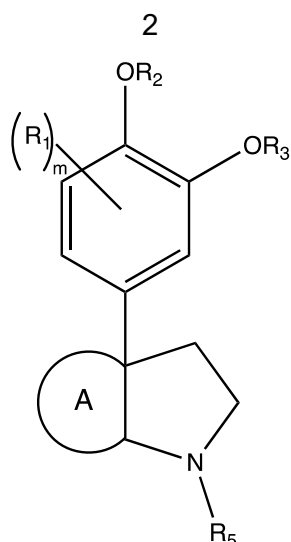
Determinados inhibidores de SERT, incluidos los inhibidores selectivos del transportador de serotonina, también llamados inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), se utilizan como fármacos antidepresivos terapéuticos. Se cree que ejercen su efecto al aumentar los niveles extracelulares de 5-HT en las áreas terminales serotoninérgicas, como el hipocampo y la corteza prefrontal.

Una evaluación fundamental en el desarrollo de fármacos es la valoración de la absorción, distribución, metabolismo, excreción y farmacocinética (ADME/PK). Uno de los principales cribados de ADME a los que se somete una nueva entidad química es un cribado de estabilidad metabólica in vitro. La estabilidad de los fármacos tras su exposición a hepatocitos o microsomas de hígado humano es un ensayo in vitro habitual para simular el metabolismo hepático in vivo.

Sigue existiendo la necesidad de compuestos terapéuticos que inhiban SERT con las propiedades ADME y PK deseadas, como una semivida prolongada y estabilidad metabólica, para proporcionar una duración de acción adecuada para el uso terapéutico.

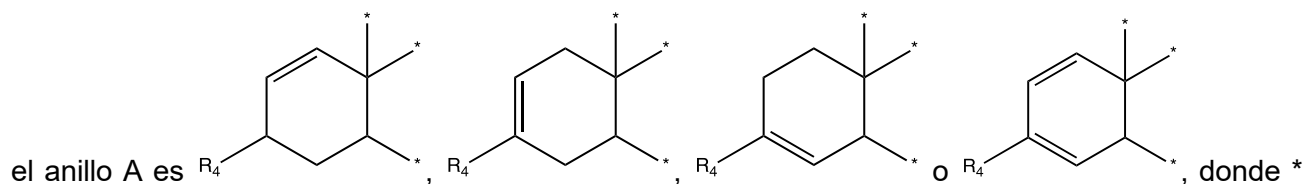
COMPENDIO

En la presente se describen compuestos con la Fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptables de este:



(I),

donde



indica los puntos de unión del anillo A al compuesto con la fórmula (I), y donde

cada R^1 es independientemente deuterio, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-CHO$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-CN$, nitro o $P(O)OR^aOR^b$; donde cada átomo de hidrógeno en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente por halo, alquilo, alcohol, arilo, OR^a , $-NR^aR^b$, $-CHO$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-CN$, nitro o $P(O)OR^aOR^b$; m es 0, 1, 2 o 3;

cada uno de R^2 y R^3 es independientemente H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o arilo; donde cada átomo de hidrógeno en alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo y arilo se sustituye opcionalmente por halo, deuterio, cicloalquilo, arilo u OR^a ; o

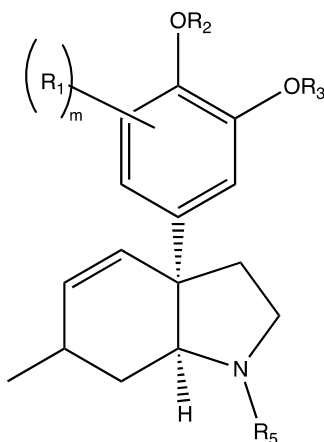
R^2 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos se combinan para formar heterociclilo o heteroarilo, donde cada átomo de hidrógeno en el heterociclilo y el heteroarilo se sustituye opcionalmente por un halógeno u OR^a ;

R^a y R^b son independientemente H, alquilo (por ejemplo, metilo), alquenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; o si una instancia de R^1 es $-NR^aR^b$, entonces R^a y R^b pueden combinarse con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar heterocicloalquilo o heteroarilo;

R_4 es H, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-6} ; y

R_5 es alquilo C_{1-4} .

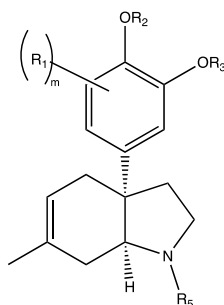
En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), donde el compuesto es un compuesto con la Fórmula (II-A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(II-A),

donde R_1 , m , R_2 , R_3 y R_5 son como se describen con respecto a la Fórmula (I) en la presente.

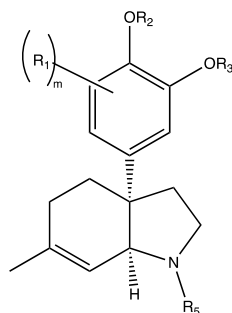
En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), donde el compuesto es un compuesto con la Fórmula (II-B), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(II-B),

donde R_1 , m , R_2 , R_3 y R_5 son como se describen con respecto a la Fórmula (I) en la presente.

En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), donde el compuesto es un compuesto con la Fórmula (II-C), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

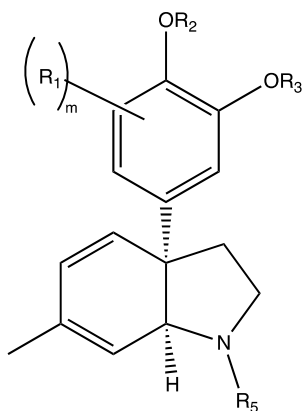


(II-C),

donde R_1 , m , R_2 , R_3 y R_5 son como se describen con respecto a la Fórmula (I) en la presente.

En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), donde el

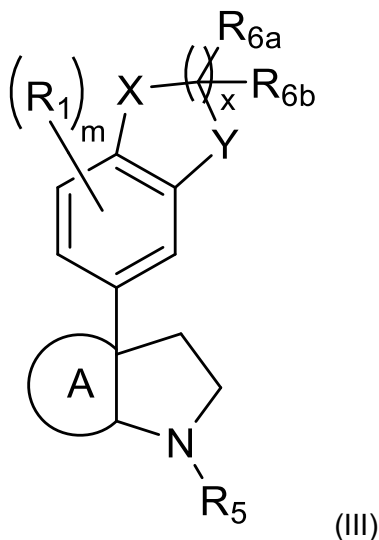
compuesto es un compuesto con la Fórmula (II-D), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(II-D),

donde R_1 , m , R_2 , R_3 y R_5 son como se describen con respecto a la Fórmula (I) en la presente.

En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(III)

donde el anillo A, R_1 , m , R^a y R_5 son como se describen en la presente para la Fórmula (I) o las Fórmulas (II-A), (II-B), (II-C) y (II-D);

cada uno de X e Y es independientemente O, NR_7 o S;

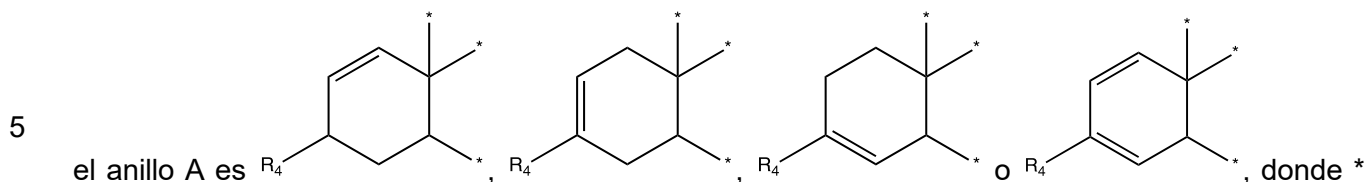
x es 1 o 2;

cada uno de R_{6a} y R_{6b} es independientemente H, halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4} ; o

R_{6a} y R_{6b} , tomados junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar carbonilo ($C=O$), cicloalquilo C_{3-6} espirocíclico o un heterociclo espirocíclico de 3-6 miembros que comprende uno o más heteroátomos de O, N o S; donde cada átomo de hidrógeno en el cicloalquilo y el heterociclo está opcionalmente sustituido por halógeno u OR^a ; y

R_7 es H o alquilo C_{1-4} .

En determinados aspectos, la invención se refiere a compuestos con la Fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, donde



indica los puntos de unión del anillo A al compuesto con la fórmula (I), y donde

10 cada R^1 es independientemente deuterio, halo, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{1-4} , alquinilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquenilo C_{4-6} , heterociclilo de 3 a 6 miembros, arilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-CHO$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-CN$, nitro o $-P(O)OR^aOR^b$; donde cada átomo de hidrógeno en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente por halo, alquilo, alcanol, arilo, OR^a , $-NR^aR^b$, $-CHO$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-CN$, nitro o $P(O)OR^aOR^b$; m es 0, 1, 2 o 3;

15 R_4 es H, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-6} ; y

R_5 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_{3-6} , heterociclo de 3-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, donde el alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo o heteroarilo están sustituidos opcionalmente de forma independiente con uno o más deuterio, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , halo, ciano, amino, carboxilo, acetilo o amida;

20 cada uno de R_{6a} y R_{6b} es independientemente H, halo o alquilo opcionalmente sustituido, donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo está opcionalmente sustituido por halo, deuterio, cicloalquilo u OR^a ; o

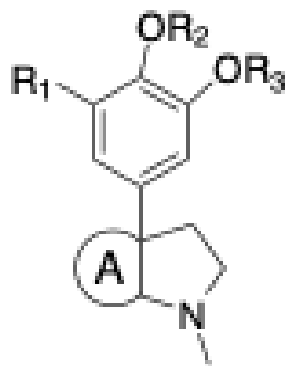
R_{6a} y R_{6b} , tomados junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar carbonilo ($C=O$), cicloalquilo C_{3-6} espirocíclico o un heterociclo espirocíclico de 3-6 miembros que comprende uno o más heteroátomos de O, N o S; donde cada átomo de hidrógeno en el cicloalquilo y el heterociclo está opcionalmente sustituido por halógeno u OR^a ;

R_7 es H o alquilo C_{1-4} ; y

R^a y R^b son independientemente H, alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo) o alcoxi C_{1-4} .

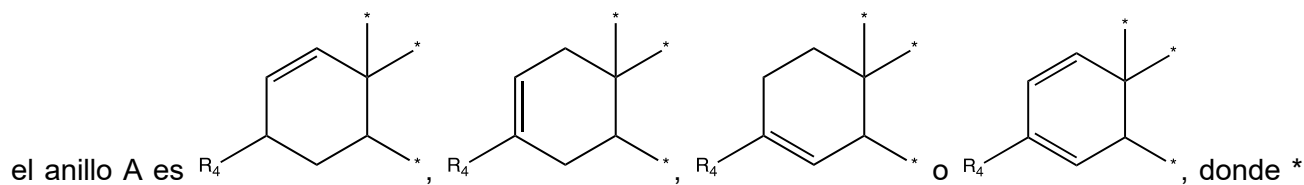
En determinados aspectos, la invención se refiere a compuestos con la Fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable de estos:

6



(IV)

donde



el anillo A es R_4 , R_4 , R_4 o R_4 , donde *

indica los puntos de unión del anillo A al compuesto con la fórmula (I), y donde cada R^1 es independientemente halo, alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , metoxi, acetilo, ciano, alquenilo C_{2-4} , alquinilo C_{2-4} , amino, amido o carboxilo;

cada uno de R_2 y R_3 es independientemente H, o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halo, cicloalquilo C_{3-6} , alquenilo o alquinilo; o

R_2 y R_3 junto con los átomos a los que están unidos se combinan para formar $-(CR_{6a}R_{6b})_x$;

x es 1 o 2;

R_4 es metilo;

cada uno de R_{6a} y R_{6b} es independientemente H, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4} ; o

R_{6a} y R_{6b} , tomados junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar carbonilo ($C=O$), cicloalquilo C_{3-6} espirocíclico o un heterociclo espirocíclico de 3-6 miembros que comprende uno o más heteroátomos de O, N o S; donde cada átomo de hidrógeno en el cicloalquilo y el heterociclo está opcionalmente sustituido por halógeno u OR^a ; y

R^a es H, alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo), haloalquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} .

En algunas modalidades, también se proporcionan composiciones farmacéuticas, incluidas composiciones que comprenden un compuesto con la fórmula (I), incluidos compuestos con las fórmulas (II-A), (II-B), (II-C) y (II-D), Fórmula (III) o Fórmula (IV), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar un trastorno del sistema nervioso central, que comprende administrarle a un sujeto que lo necesite un compuesto de la presente descripción.

En determinadas modalidades, la presente descripción proporciona un método para tratar un

trastorno mediante la administración de un inhibidor de SERT, que comprende administrarle a un sujeto que lo necesite un compuesto de la presente descripción.

Además, se proporcionan diversas modalidades que pueden aplicarse a cualquier aspecto de la presente invención que se describe en la presente memoria.

5

DESCRIPCIÓN DETALLADA

La presente invención se basa, al menos en parte, en análogos de la mesembrina y la mesembrenona. Si bien la (-) mesembrina es bioactiva y posee determinados efectos farmacológicos deseables, otras propiedades no son las ideales para su uso terapéutico. Por ejemplo, la farmacocinética descrita para la (-) mesembrina muestra un metabolismo y una excreción rápidos, con una semivida en plasma indeseablemente baja, de menos de 2 horas. Para aprovechar las propiedades deseables de la mesembrina y la mesembrenona, se han desarrollado y descrito en la presente diversos compuestos.

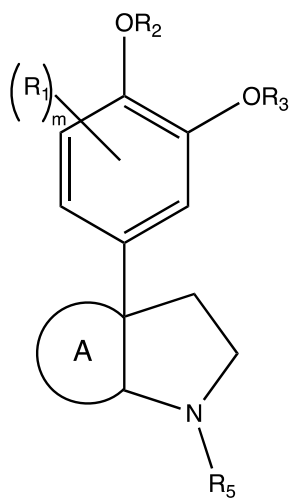
Compuestos de la invención

En determinados aspectos, la invención se refiere a compuestos con la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de estos:

15

20

25



(I),

donde

30

el anillo A es , donde * indica los puntos de unión del anillo A al compuesto con la fórmula (I), y donde

cada R_1 es independientemente deuterio, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-CHO$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-CN$, nitro o $P(O)OR^aOR^b$; donde cada átomo de hidrógeno en alquilo, alquenilo, alquinilo,

35

cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente por halo, alquilo, alcanol, arilo, OR^a , $-NR^aR^b$, $-CHO$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-CN$, nitro o $P(O)OR^aOR^b$; m es 0, 1, 2 o 3;

cada uno de R_2 y R_3 es independientemente H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o arilo; donde cada átomo de hidrógeno en alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo y arilo se sustituye opcionalmente por halo, deuterio, cicloalquilo, arilo u OR^a ; o

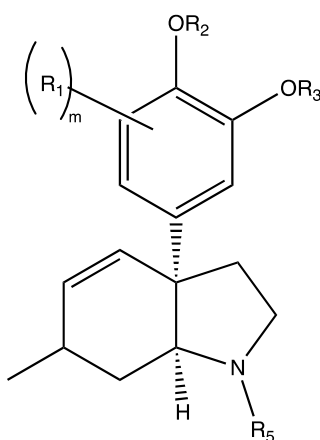
R^2 y R^3 junto con los átomos a los que están unidos se combinan para formar heterociclilo o heteroarilo, donde cada átomo de hidrógeno en el heterociclilo y el heteroarilo se sustituye opcionalmente por un halógeno u OR^a ;

R^a y R^b son independientemente H, alquilo (por ejemplo, metilo), alquenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; o si una instancia de R^1 es $-NR^aR^b$, entonces R^a y R^b pueden combinarse con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar heterocicloalquilo o heteroarilo;

R_4 es H, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-6} ; y

R_5 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_{3-6} , heterociclo de 3-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, donde el alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo o heteroarilo están sustituidos opcionalmente de forma independiente con uno o más deuterio, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , halo, ciano, amino, carboxilo, acetilo o amida.

En algunas modalidades, un compuesto con la Fórmula (I) es también un compuesto con las fórmulas (II-A), (II-B), (II-C) o (II-D). En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), donde el compuesto es un compuesto con la Fórmula (II-A), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

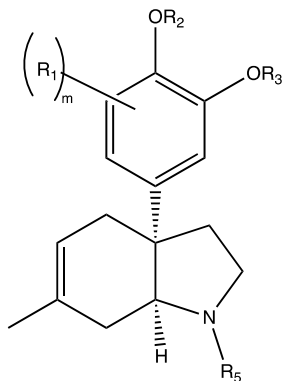


(II-A),

donde R_1 , m , R_2 , R_3 y R_5 son como se definen con respecto a la Fórmula (I) en la presente.

En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), donde el compuesto es un compuesto con la Fórmula (II-B), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

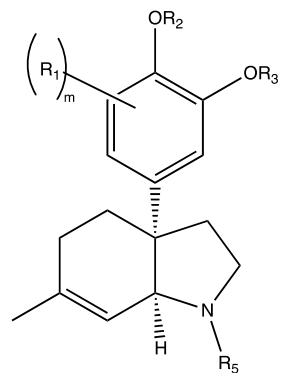
9



(II-B),

donde R_1 , m , R_2 , R_3 y R_5 son como se definen con respecto a la Fórmula (I) en la presente.

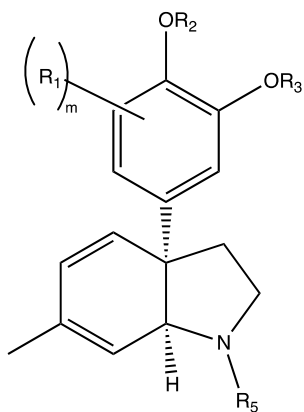
En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), donde el compuesto es un compuesto con la Fórmula (II-C), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(II-C),

donde R_1 , m , R_2 , R_3 y R_5 son como se definen con respecto a la Fórmula (I) en la presente.

En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), donde el compuesto es un compuesto con la Fórmula (II-D), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



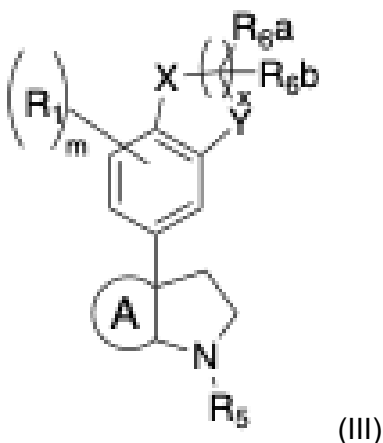
(II-D),

donde R_1 , m , R_2 , R_3 y R_5 son como se definen con respecto a la Fórmula (I) en la presente.

En algunas modalidades, también se proporcionan composiciones farmacéuticas, incluidas

composiciones que comprenden un compuesto con la fórmula (I), incluidos compuestos con las fórmulas (II-A), (II-B), (II-C) y (II-D), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En determinados aspectos, la invención se refiere a compuestos con la Fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable de estos:



donde el anillo A, R_1 , m y R_5 son como se describen en la presente para la Fórmula (I) o la Fórmula (II-A), (II-B), (II-C) y (II-D);

cada uno de X e Y es independientemente O, NR_7 o S;

x es 1 o 2;

cada uno de R_{6a} y R_{6b} es independientemente H, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4} ; o

R_{6a} y R_{6b} , tomados junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar carbonilo ($C=O$), cicloalquilo C_{3-6} espirocíclico o un heterociclo espirocíclico de 3-6 miembros que comprende uno o más heteroátomos de O, N o S; donde cada átomo de hidrógeno en el cicloalquilo y el heterociclo está opcionalmente sustituido por halógeno u OR^a ;

R^a es H, alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo), haloalquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} ; y

R_7 es H o alquilo C_{1-4} .

En determinados aspectos, la invención se refiere a compuestos con la Fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, donde

el anillo A es , donde * indica los puntos de unión del anillo A al compuesto con la fórmula (III), y donde

cada R^1 es independientemente deuterio, halo, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{1-4} , alquino C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , cicloalqueno C_{4-6} , heterociclilo de 3 a 6 miembros, arilo de 5 a 10 miembros, heteroarilo de 5 a 10 miembros, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-CHO$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-CN$, nitro o $-P(O)OR^aOR^b$;

donde cada átomo de hidrógeno en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente por halo, alquilo, alcanol, arilo, OR^a , $-NR^aR^b$, $-CHO$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-CN$, nitro o $P(O)OR^aOR^b$;

m es 0, 1, 2 o 3;

5 R^a y R^b son independientemente H, alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo);

R_4 es metilo;

R_5 es alquilo C_{1-4} ;

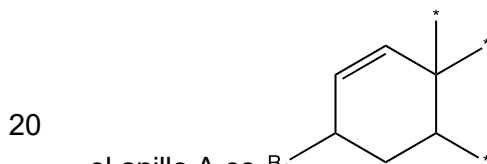
cada uno de R_{6a} y R_{6b} es independientemente H o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido, donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo está opcionalmente sustituido por halo, deuterio, cicloalquilo C_{3-6} u

10 OR^a ; o

R_{6a} y R_{6b} , tomados junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar carbonilo ($C=O$), cicloalquilo C_{3-6} espirocíclico o un heterociclo espirocíclico de 3-6 miembros que comprende uno o más heteroátomos de O, N o S; donde cada átomo de hidrógeno en el cicloalquilo y el heterociclo está opcionalmente sustituido por halógeno u OR^a , y

15 R_7 es H o alquilo C_{1-4} .

En determinados aspectos, la invención se refiere a compuestos con la Fórmula (III) o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, donde



el anillo A es R_4 , donde * indica los puntos de unión del anillo A al compuesto con la fórmula (III), y donde

cada R^1 es independientemente, alquilo C_{1-4} , alquenilo C_{1-4} , alquinilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-6} , haloalquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} ;

25 m es 0, 1, 2 o 3;

R^a y R^b son independientemente H, alquilo C_{1-4} (por ejemplo, metilo);

R_4 es metilo; y

R_5 es metilo;

cada uno de R_{6a} y R_{6b} es independientemente H o alquilo opcionalmente sustituido, donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo está opcionalmente sustituido por halo, deuterio, cicloalquilo u OR^a ;

30 o

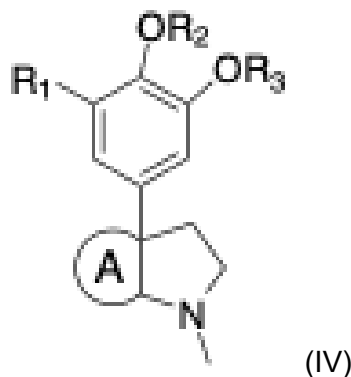
R_{6a} y R_{6b} , tomados junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar carbonilo ($C=O$), cicloalquilo C_{3-6} espirocíclico o un heterociclo espirocíclico de 3-6 miembros que comprende uno o más heteroátomos de O, N o S; donde cada átomo de hidrógeno en el cicloalquilo y el heterociclo está opcionalmente sustituido por halógeno u OR^a ,

35

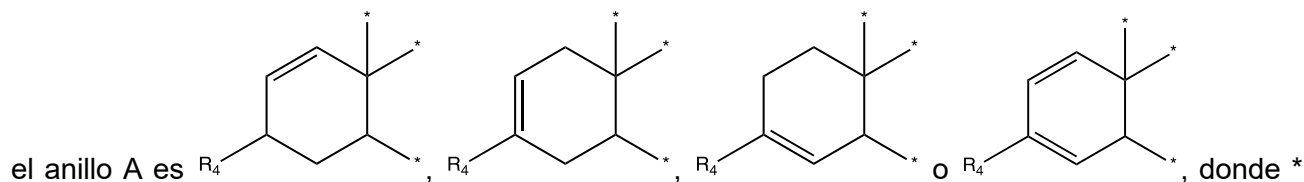
R^a se define como se indicó anteriormente con respecto a R₁ en la Fórmula (I) o en las Fórmulas (II-A), (II-B), (II-C) o (II-D); y

R₇ es H o alquilo C₁₋₄.

En determinados aspectos, la invención se refiere a compuestos con la Fórmula (IV) o una sal farmacéuticamente aceptable de estos:



donde



indica los puntos de unión del anillo A al compuesto con la fórmula (I), y donde

cada R₁ es independientemente halo, alquilo C₁₋₄, haloalquilo C₁₋₄, metoxi, acetilo, ciano, alquenilo C₂₋₄, alquinilo C₂₋₄, amino, amido o carboxilo;

cada uno de R₂ y R₃ es independientemente H, o alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más halo, cicloalquilo C₃₋₆, alquenilo o alquinilo; o

R₂ y R₃ junto con los átomos a los que están unidos se combinan para formar $-(CR_{6a}R_{6b})_x$;

x es 1 o 2;

R₄ es metilo;

cada uno de R_{6a} y R_{6b} es independientemente H, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄; o

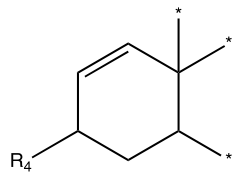
R_{6a} y R_{6b}, tomados junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar carbonilo (C=O), cicloalquilo C₃₋₆ espirocíclico o un heterociclo espirocíclico de 3-6 miembros que comprende uno o más heteroátomos de O, N o S; donde cada átomo de hidrógeno en el cicloalquilo y el heterociclo está opcionalmente sustituido por halógeno u OR^a; y

R^a es H, alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, metilo), haloalquilo C₁₋₄ o alcoxi C₁₋₄.

Anillo A

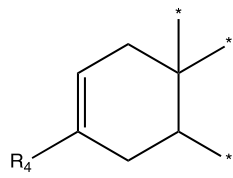
En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A),

Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde el anillo A es



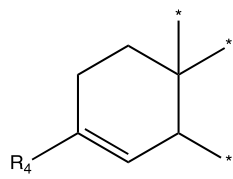
En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A),

Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde el anillo A es



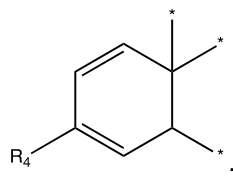
En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A),

Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde el anillo A es



En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A),

Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde el anillo A es



R_1 y m

En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde cada R_1 es independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} ; donde cada átomo de hidrógeno en alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} se sustituye opcionalmente por halo o alquilo

C_{1-4} ; y m es 0 o 1. En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde: cada R_1 es independientemente hidrógeno, halo, metilo, etilo o ciclopropilo; donde cada átomo de hidrógeno en metilo, etilo o ciclopropilo se sustituye opcionalmente por halo, metilo o halometilo; y m es 0 o 1. En

determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde cada R_1 es independientemente hidrógeno, fluoro, metilo opcionalmente sustituido con uno o más fluoro o ciclopropilo; y m es 0 o 1.

En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde R_1 es halo. En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde R_1 es fluoro. En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto

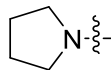
con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde R_1 es ciclopropilo. En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde m es 0 o 1.

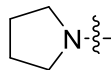
En determinadas modalidades, R_1 es halo, haloalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-CHO$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-CN$, nitro o $P(O)OR^aOR^b$. En determinadas modalidades, R_1 es halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterocicloalquilo, arilo, heteroarilo, $-OR^a$ (por ejemplo, alcoxi), $-NR^aR^b$ (por ejemplo, $-NH_2$), $-CHO$, $-C(O)R^a$ (por ejemplo, $-C(O)$ alquilo, tal como $-C(O)CH_3$), $-CN$ o nitro. En algunas modalidades, R_1 es halo, haloalquilo, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-CHO$, $C(O)R^a$, $-CN$ o nitro. En algunas modalidades adicionales, R_1 es alquilo. En algunas modalidades adicionales, R_1 es haloalquilo. En algunas modalidades, R_1 es acetilo. En algunas modalidades, R_1 es amido. En algunas modalidades, R_1 es $-C(O)NH_2$. En algunas modalidades, R_1 es ciano. En algunas modalidades, R_1 es alquenilo C_{1-4} . En algunas modalidades, R_1 es alquinilo C_{1-4} . En algunas modalidades, R_1 es alcoxi C_{1-4} . En algunas modalidades, R_1 es metoxi C_{1-4} . En algunas modalidades, R_1 es metilo. En algunas modalidades, R_1 es fluoro. En algunas modalidades, R_1 es $-(CH_2)-(cicloalquilo C_{3-6})$.

En determinadas modalidades, R_1 es halo, cicloalquilo, $-OR^a$ (por ejemplo, alcoxi), $-NR^aR^b$ (por ejemplo, $-NH_2$), $-C(O)R^a$ (por ejemplo, $-C(O)$ alquilo, tal como $-C(O)CH_3$), $-CN$ o nitro. Por ejemplo, R_1 puede ser halo, cicloalquilo, alcoxi, $-NH_2$, $C(O)$ alquilo, $-CN$ o nitro. En algunas modalidades, R_1 es $-C(O)$ alquilo, tal como $-C(O)CH_3$. En algunas modalidades, R_1 es alcoxi, tal como metoxi. En algunas modalidades, R_1 es cicloalquilo, tal como ciclopropilo.

En determinadas modalidades, R_1 es halo, ciclopropilo, OCH_3 , $-NH_2$, $-C(O)CH_3$, $-CN$ o nitro. En algunas modalidades, R_1 es halo. En algunas modalidades R_1 es $-CN$. En algunas modalidades, R_1 es nitro. En algunas modalidades, R_1 es $-NH_2$. En determinadas modalidades, R_1 es halo, haloalquilo, alquilo, ciclopropilo, $-NH_2$, $-NO_2$, $-C(O)R^a$ o $-CN$. En determinadas modalidades, R_1 es halo. En determinadas modalidades, R_1 es haloalquilo. En determinadas modalidades, R_1 es alquilo. En determinadas modalidades, R_1 es ciclopropilo. En determinadas modalidades, R_1 es $-NH_2$. En determinadas modalidades, R_1 es $-NO_2$. En determinadas modalidades, R_1 es $-C(O)R^a$, donde R^a es hidrógeno o alquilo. En determinadas modalidades, R_1 es $-C(O)R^a$, donde R^a es hidrógeno o metilo. En modalidades, R_1 es $-CN$.

En determinadas modalidades, cada R^a y R^b es independientemente H, alquilo (por ejemplo, metilo), alquenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; o si una instancia de R_1 es $-NR^aR^b$, entonces R^a y R^b pueden combinarse con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar heterocicloalquilo o heteroarilo. Por ejemplo, si R_1 es $-NR^aR^b$, entonces R^a y R^b pueden combinarse



con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar . En determinadas modalidades, cada R^a y R^b es independientemente H. En determinadas modalidades, cada R^a y R^b es independientemente H o metilo.

5 R_2 y R_3

En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde R_2 es halometilo. En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde R_2 es $-\text{CHF}_2$ o $-\text{CF}_3$.

10 En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde R_2 y R_3 junto con los átomos a los que están unidos se combinan para formar heterociclilo o heteroarilo, donde cada átomo de hidrógeno en el heterociclilo y el heteroarilo se sustituye opcionalmente por un halógeno u OR^a . En determinadas modalidades, cada R^a es H, alquilo (por ejemplo, metilo), alquenido, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo. En determinadas modalidades, R^a es H o alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4} . En determinadas modalidades, R^a es H. En determinadas modalidades, cada R^a es H o metilo opcionalmente sustituido con uno o más fluoro. En determinadas modalidades, R^a es CF_3 .

En determinadas modalidades, R_2 es metilo. En otras modalidades, R_2 es un halometilo como un metilo sustituido con al menos un fluoro (por ejemplo, CHF_2 o CF_3).

20 En determinadas modalidades, R_3 es metilo. En otras modalidades, R_3 es un halometilo como un metilo sustituido con al menos un fluoro (por ejemplo, CHF_2 o CF_3). En algunas modalidades, R_3 es bencilo.

En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde cada uno de R_2 y R_3 es alquilo C_{1-4}

25 opcionalmente sustituido con uno o más halo. En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde cada uno de R_2 y R_3 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más fluoro. En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde cada uno de R_2 y R_3 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido

30 con uno o más ciclopropilo, ciclobutilo o ciclohexilo. En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde cada uno de R_2 y R_3 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más ciclopropilo. En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde cada uno de R_2 y R_3 es alquilo C_{1-4}

35 opcionalmente sustituido con uno o más alcoxi C_{1-4} .

- En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde cada uno de R_2 y R_3 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más fenilo. En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde cada uno de R_2 y R_3 es alquilo C_{1-4} o bencilo. En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde cada uno de R_2 es metilo y R_3 es bencilo. En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde cada uno de R_2 es bencilo y R_3 es alquilo C_{1-4} .
- En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), cada uno de R_2 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halo y R_3 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, amino, acetilo o amido.
- En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), cada uno de R_2 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halo y R_3 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más heteroarilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} , ciano, amino, acetilo o amido.
- En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde cada uno de R_2 y R_3 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más fluoro.
- En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde cada uno de R_2 es alqueno C_{1-4} y R_3 es alquilo C_{1-4} . En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde cada uno de R_2 es alqueno C_{1-4} y R_3 es alquilo C_{1-4} . En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde cada uno de R_3 es alqueno C_{1-4} y R_2 es alquilo C_{1-4} . En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde cada uno de R_3 es alqueno C_{1-4} y R_2 es alquilo C_{1-4} .
- En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde cada uno de R_2 y R_3 es hidroxilo o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halo. En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde

cada uno de R_2 es hidroxilo y R_3 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halo. En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde cada uno de R_3 es hidroxilo y R_2 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más halo.

5 R_4

En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde R_4 es H, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-6} . En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde R_4 es metilo. En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde alquilo C_{1-4} .

R_5

En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C), Fórmula (II-D), Fórmula (III) o Fórmula (IV) donde R_5 es alquilo C_{1-4} .

15 En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C), Fórmula (II-D), Fórmula (III) o Fórmula (IV), donde R_5 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_{3-6} , heterociclo de 3-6 miembros, fenilo o heteroarilo de 5-6 miembros, donde el alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo o heteroarilo están sustituidos opcionalmente de forma independiente con uno o más deuterio, alcoxi C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} , halo, ciano, amino, carboxilo, acetilo o amida.

En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde R_5 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más ciclopropilo, ciclobutilo o ciclohexilo.

25 En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C), Fórmula (II-D), Fórmula (III) o Fórmula (IV) donde R_5 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con fenilo opcionalmente sustituido con uno o más metilo opcionalmente sustituido con uno o más halo, o metoxi.

En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C), Fórmula (II-D), Fórmula (III) o Fórmula (IV) donde R_5 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más fluoro. En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C), Fórmula (II-D), Fórmula (III) o Fórmula (IV) donde R_5 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más deuterio.

R_{6a} , R_{6b} y x

En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (III), donde x es 1.

35 En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (III), donde x es 2.

En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (III) donde cada uno de R_{6a} y R_{6b} es independientemente H, halo o alquilo C_{1-4} sustituido, donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo C_{1-4} está sustituido opcionalmente por halo, deuterio, cicloalquilo C_{3-6} u OR^a , donde R^a es como se define en la presente con respecto a la Fórmula (I). En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (III) donde cada uno de R_{6a} y R_{6b} es independientemente H o alquilo C_{1-4} sustituido, donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo C_{1-4} está sustituido opcionalmente por halo, deuterio, cicloalquilo C_{3-6} u OR^a , donde R^a es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido por halo o alcoxi C_{1-4} . En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (III) donde cada uno de R_{6a} y R_{6b} es independientemente H o alquilo C_{1-4} sustituido, donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo C_{1-4} está sustituido opcionalmente por halo, cicloalquilo C_{3-6} , alcoxi C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4} .

En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (III), donde R_{6a} y R_{6b} , tomados junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar carbonilo ($C=O$), cicloalquilo C_{3-6} espirocíclico o un heterociclo espirocíclico de 3-6 miembros que comprende uno o más heteroátomos de O, N o S; donde cada átomo de hidrógeno en el cicloalquilo y el heterociclo está opcionalmente sustituido por halógeno u OR^a , donde R^a es alquilo C_{1-4} . En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (III), donde R_{6a} y R_{6b} , tomados junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar carbonilo ($C=O$), cicloalquilo C_{3-6} espirocíclico o un heterociclo espirocíclico de 3-6 miembros que comprende uno o más heteroátomos de O, N o S; donde cada átomo de hidrógeno en el cicloalquilo y el heterociclo está opcionalmente sustituido por halógeno u OR^a , donde R^a es metilo. En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (III) donde cada uno de R_{6a} y R_{6b} es independientemente alquilo C_{1-4} sustituido, donde cada átomo de hidrógeno en el alquilo está sustituido opcionalmente por fluoro cicloalquilo C_{3-6} u OR^a , donde R^a es alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} .

En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (III) donde cada uno de R_{6a} y R_{6b} es independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4} . En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (III), donde R_{6a} y R_{6b} son cada uno H. En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (III), donde R_{6a} y R_{6b} son cada uno fluoro. En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (III), donde R_{6a} y R_{6b} son cada uno metilo. En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (III) donde cada uno de R_{6a} y R_{6b} es independientemente hidrógeno, fluoro, o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o más fluoro. En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (III) donde cada uno de R_{6a} y R_{6b} es independientemente hidrógeno, fluoro, o metilo opcionalmente sustituido con uno o más fluoro.

En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (III), donde R_{6a} y R_{6b} tomados junto con los átomos a los que están unidos se combinan para formar carbonilo ($C=O$).

En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (III), donde R_{6a} y R_{6b} tomados junto con los átomos a los que están unidos se combinan para formar cicloalquilo C_{3-6}

- 5 espirocíclico. En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (III), donde R_{6a} y R_{6b} tomados junto con los átomos a los que están unidos se combinan para formar ciclopropilo C_{3-6} espirocíclico. En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (III), donde R_{6a} y R_{6b} tomados junto con los átomos a los que están unidos se combinan para formar ciclobutilo C_{3-6} espirocíclico. En determinadas modalidades, el compuesto es un
- 10 compuesto con la Fórmula (III), donde R_{6a} y R_{6b} tomados junto con los átomos a los que están unidos se combinan para formar ciclohexilo C_{3-6} espirocíclico.

En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (III), donde R_{6a} y R_{6b} , tomados junto con los átomos a los que están unidos, se combinan para formar un heterociclo espirocíclico de 3-6 miembros que comprende uno o más heteroátomos de O, N o S; donde cada

15 átomo de hidrógeno en el cicloalquilo y el heterociclo está opcionalmente sustituido por halógeno u OR^a , donde R^a es alquilo C_{1-4} , haloalquilo C_{1-4} o alcoxi C_{1-4} . En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (III), donde R_{6a} y R_{6b} tomados junto con los átomos a los que están unidos se combinan para formar una lactona o una lactama.

En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (III), donde R_{6a} y R_{6b}

20 tomados junto con los átomos a los que están unidos se combinan para formar una alfa-lactona. En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (III), donde R_{6a} y R_{6b} tomados junto con los átomos a los que están unidos se combinan para formar una beta-lactona. En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (III), donde R_{6a} y R_{6b} tomados junto con los átomos a los que están unidos se combinan para formar una gamma-lactona.

25 En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (III), donde R_{6a} y R_{6b} tomados junto con los átomos a los que están unidos se combinan para formar una delta-lactona.

En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (III), donde R_{6a} y R_{6b} tomados junto con los átomos a los que están unidos se combinan para formar una gamma-lactona.

En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (III), donde R_{6a} y R_{6b}

30 tomados junto con los átomos a los que están unidos se combinan para formar una alfa-lactama. En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (III), donde R_{6a} y R_{6b} tomados junto con los átomos a los que están unidos se combinan para formar una beta-lactama.

En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (III), donde R_{6a} y R_{6b} tomados junto con los átomos a los que están unidos se combinan para formar una gamma-lactama.

En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (III), donde R_{6a} y R_{6b}

35 tomados junto con los átomos a los que están unidos se combinan para formar una delta-lactama.

En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (III), donde R_{6a} y R_{6b}

tomados junto con los átomos a los que están unidos se combinan para formar una capro-lactama.

R₇

En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C), Fórmula (II-D), Fórmula (III) o Fórmula (IV), donde *R₇* es H. En

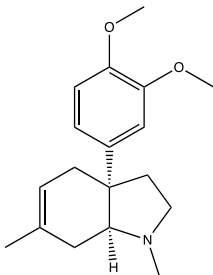
- 5 determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C), Fórmula (II-D), Fórmula (III) o Fórmula (IV), donde *R₇* es alquilo C₁₋₄. En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C), Fórmula (II-D), Fórmula (III) o Fórmula (IV) donde *R₇* es metilo.

Compuestos adicionales

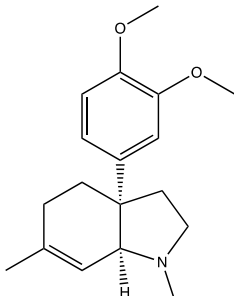
- 10 En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde *R₂* y *R₃* junto con los átomos a los que están unidos se combinan para formar heterociclilo o heteroarilo, donde cada átomo de hidrógeno en el heterociclilo y el heteroarilo se sustituye opcionalmente por un halógeno u OR^a; *R₄* es H, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₆; y *R₅* es alquilo C₁₋₄. En determinadas modalidades, el compuesto es un
- 15 compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde cada *R₁* es independientemente hidrógeno, halo, alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆; donde cada átomo de hidrógeno en alquilo C₁₋₄ o cicloalquilo C₃₋₆ se sustituye opcionalmente por halo o alquilo C₁₋₄; *m* es 0 o 1; *R₂* y *R₃*, junto con los átomos a los que están acoplados se combinan para formar un heterociclilo de 5-6 miembros, donde cada átomo de hidrógeno en el heterociclilo se sustituye
- 20 opcionalmente por halo, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄; *R₄* es H, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄; y *R₅* es alquilo C₁₋₂. En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde: cada *R₁* es independientemente hidrógeno, halo, metilo, etilo o ciclopropilo; donde cada átomo de hidrógeno en metilo, etilo o ciclopropilo se sustituye opcionalmente por halo, metilo o halometilo; *m* es 0 o 1; *R₂* y
- 25 *R₃*, junto con los átomos a los que están acoplados se combinan para formar un heterociclilo de 5-6 miembros, donde cada átomo de hidrógeno en el heterociclilo se sustituye opcionalmente por halo, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄; *R₄* es H, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄; y *R₅* es metilo. En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde cada *R₁* es independientemente hidrógeno, fluoro, metilo
- 30 opcionalmente sustituido con uno o más fluoro o ciclopropilo; *m* es 0 o 1; *R₂* y *R₃*, junto con los átomos a los que están acoplados se combinan para formar un heterociclilo de 5-6 miembros, donde cada átomo de hidrógeno en el heterociclilo se sustituye opcionalmente fluoro o metilo opcionalmente sustituido con uno o más fluoro; *R₄* es H, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄; y *R₅* es metilo. En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A),
- 35 Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde cada *R₁* es halo (por ejemplo, fluoro) o

- ciclopropilo; m es 0 o 1; R₂ y R₃, junto con los átomos a los que están acoplados se combinan para formar un heterociclilo de 5 miembros, donde cada átomo de hidrógeno en el heterociclilo se sustituye opcionalmente fluoro o metilo opcionalmente sustituido con uno o más fluoro; R₄ es H, alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄; y R₅ es metilo. En determinadas modalidades, el compuesto es un
- 5 compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde cada R₁ es halo (por ejemplo, fluoro) o ciclopropilo; m es 0 o 1; R₂ y R₃, junto con los átomos a los que están acoplados se combinan para formar un heterociclilo de 5 miembros, donde cada átomo de hidrógeno en el heterociclilo se sustituye opcionalmente fluoro o metilo opcionalmente sustituido con uno o más fluoro; R₄ es metilo; y R₅ es metilo.
- 10 En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde cada R₁ es halo (por ejemplo, fluoro) o ciclopropilo; m es 0 o 1; R₂ y R₃, junto con los átomos a los que están acoplados se combinan para formar un heterociclilo de 6 miembros, donde cada átomo de hidrógeno en el heterociclilo se sustituye opcionalmente fluoro o metilo opcionalmente sustituido con uno o más fluoro; R₄ es H,
- 15 alquilo C₁₋₄ o haloalquilo C₁₋₄; y R₅ es metilo. En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde cada R₁ es halo (por ejemplo, fluoro) o ciclopropilo; m es 0 o 1; R₂ y R₃, junto con los átomos a los que están acoplados se combinan para formar un heterociclilo de 6 miembros, donde cada átomo de hidrógeno en el heterociclilo se sustituye opcionalmente fluoro o metilo opcionalmente sustituido con uno o más fluoro; R₄ es metilo; y R₅ es metilo.
- 20 En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde R₃ es metilo.
- En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde R₂ es metilo o halometilo; y R₃ es metilo,
- 25 halometilo o bencilo.
- En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde R₄ es metilo.
- En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), donde R₅ es metilo.
- 30 En determinadas modalidades, el compuesto es un compuesto con la Fórmula (III) donde

5

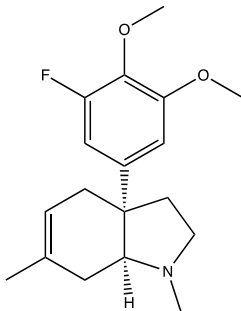
En determinadas modalidades, el compuesto es  , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10

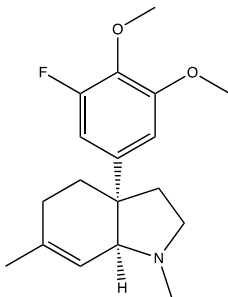
En determinadas modalidades, el compuesto es  , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

15

20

En determinadas modalidades, el compuesto es  , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

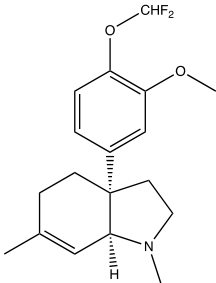
25

En determinadas modalidades, el compuesto es  , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

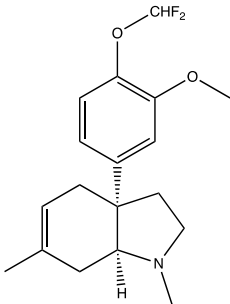
30

35

5

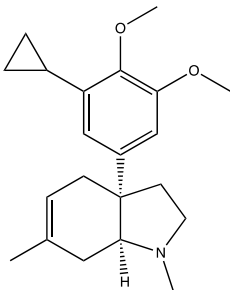
En determinadas modalidades, el compuesto es  , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10

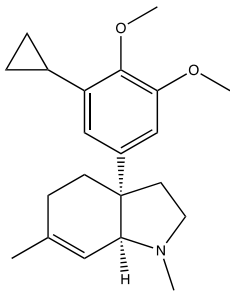
En determinadas modalidades, el compuesto es  , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

15

20

En determinadas modalidades, el compuesto es  , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

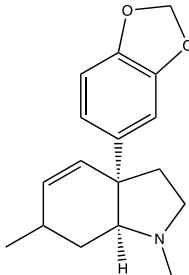
25

En determinadas modalidades, el compuesto es  , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

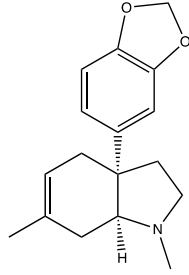
30

35

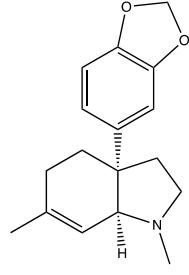
5

En determinadas modalidades, el compuesto es , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10

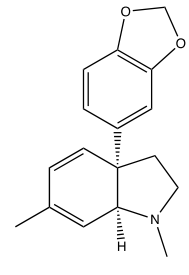
En determinadas modalidades, el compuesto es , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

15

En determinadas modalidades, el compuesto es , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

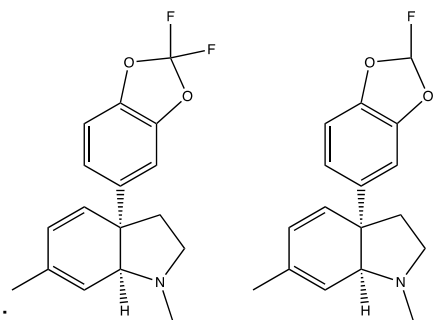
20

25

En determinadas modalidades, el compuesto es , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

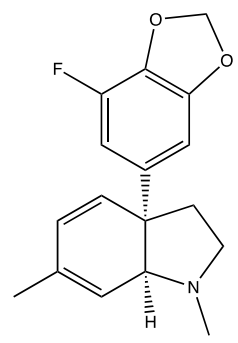
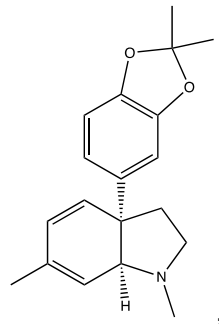
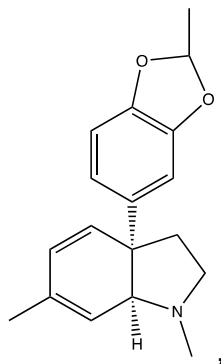
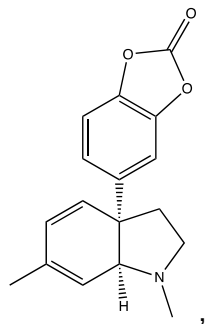
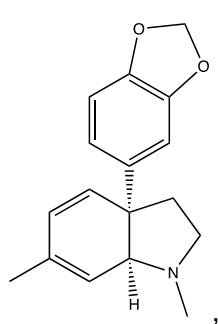
30

En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de:

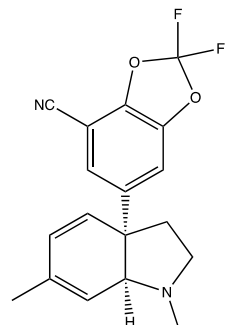
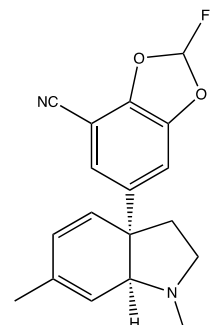
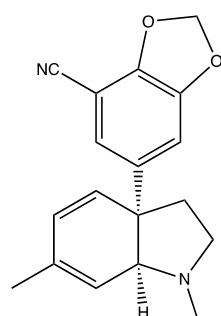
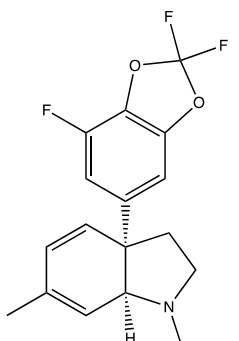
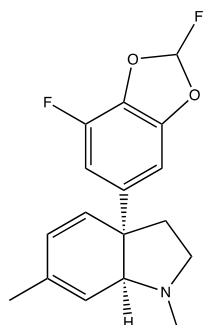


35

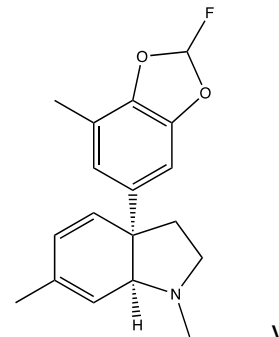
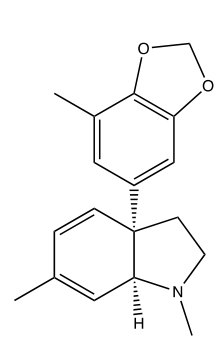
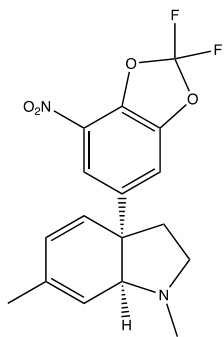
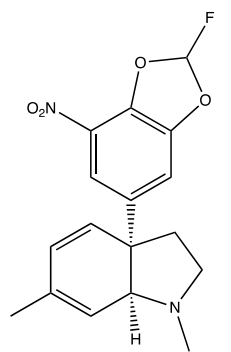
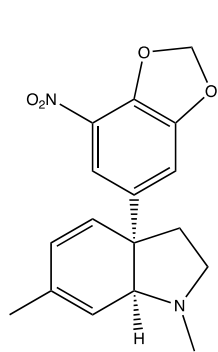
5



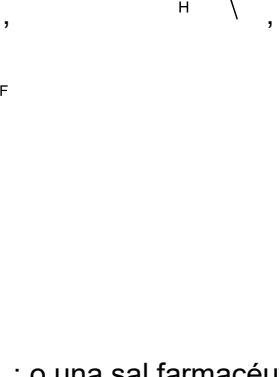
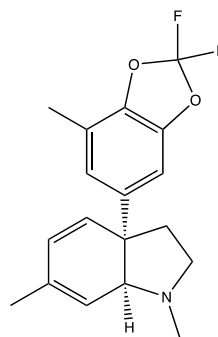
10



15



20



25



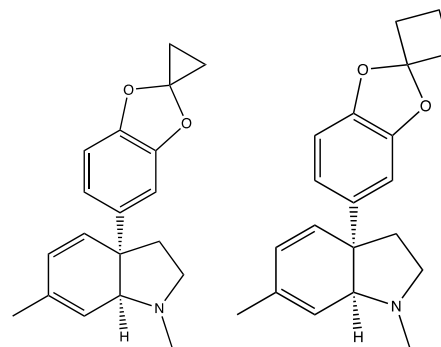
; o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

30

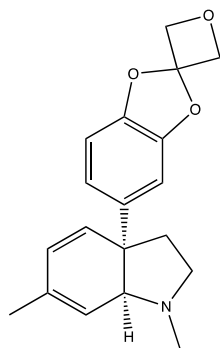
35

5

En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de:



10

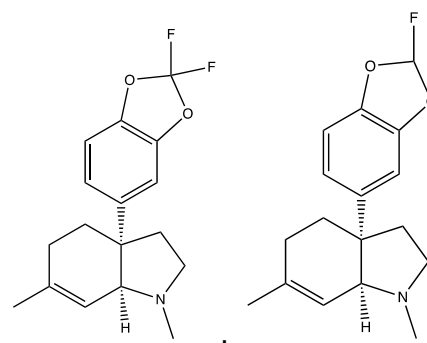


15

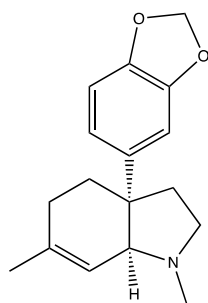
, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

20

En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de:



25

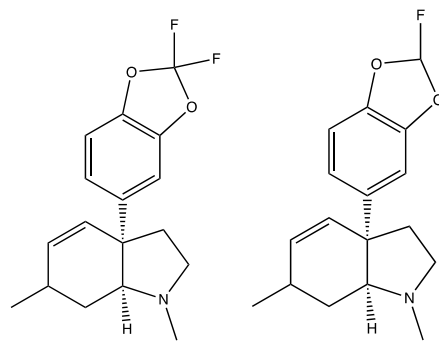


; o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

30

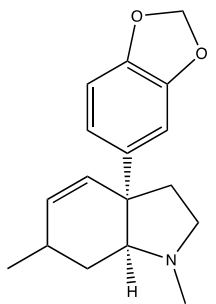
35

5

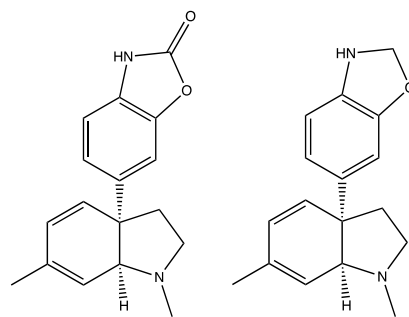


En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de:

10



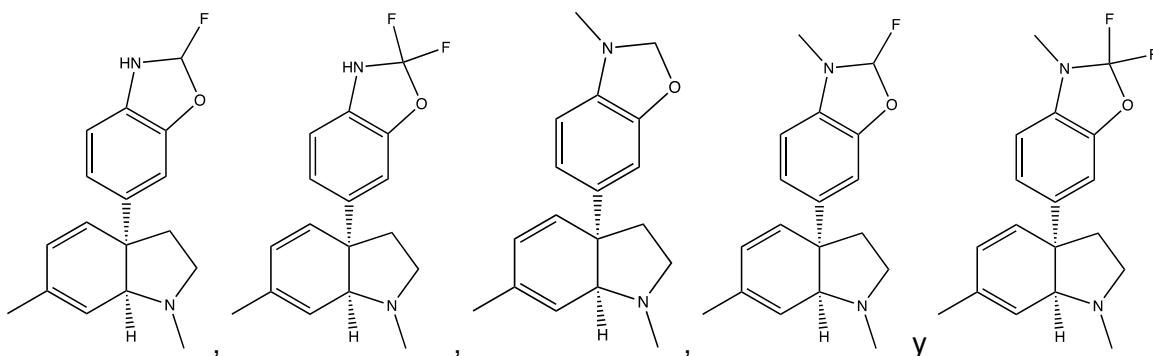
15



20

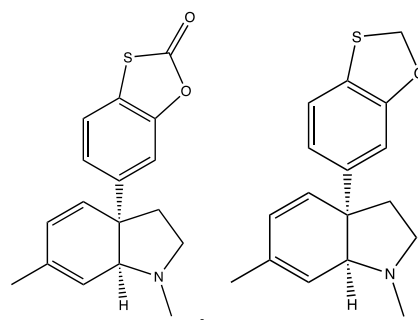
En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de:

25



farmacéuticamente aceptable de estos.

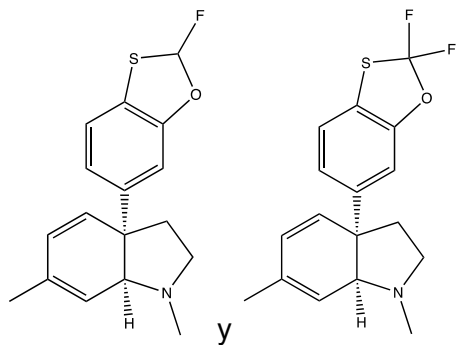
30



35

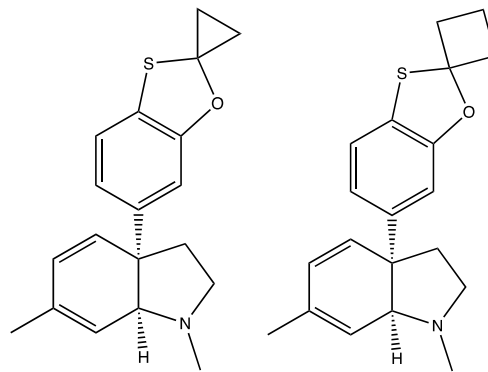
En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de:

5



; o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

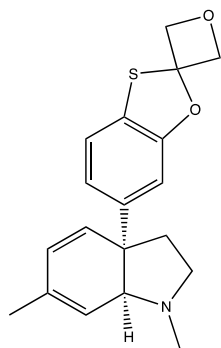
10



15

En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de:

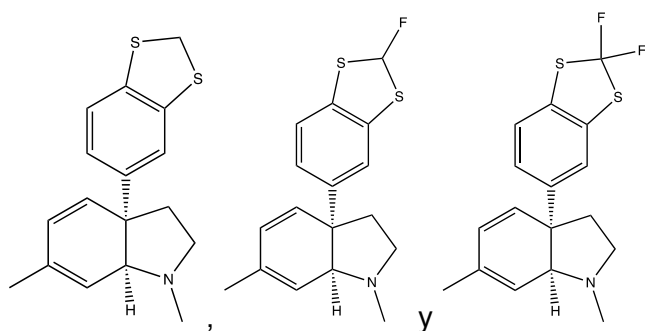
20



, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de:

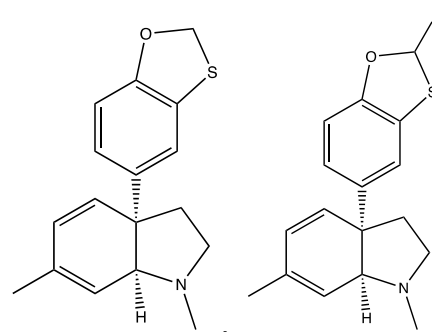
25



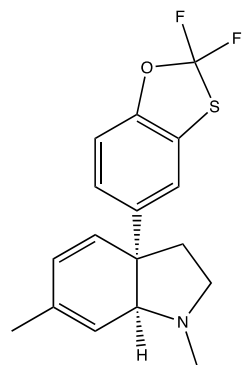
30

, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

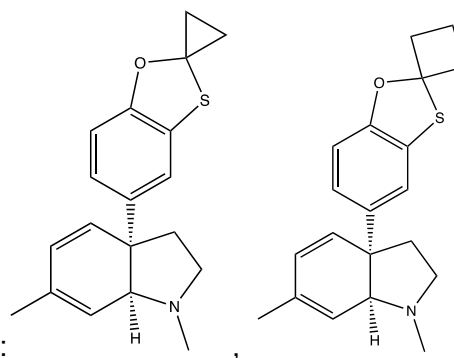
35



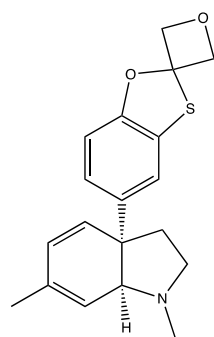
En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de:



, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

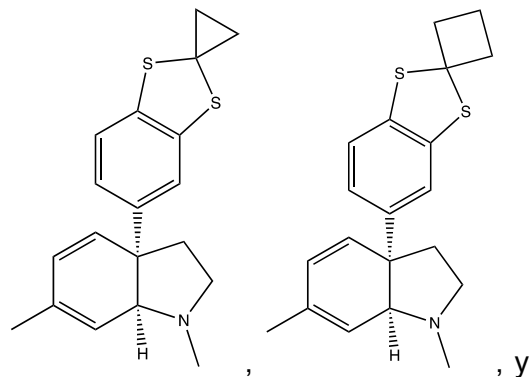


En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de:



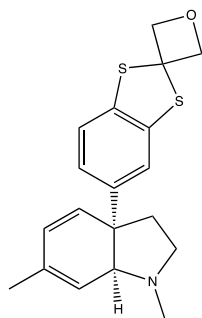
, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

5



En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de:

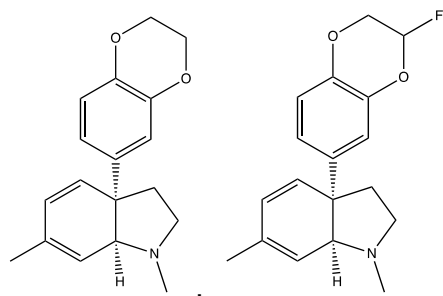
10



15

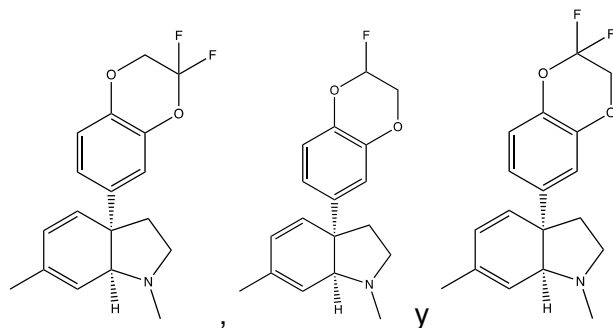
, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

20



En algunas modalidades, el compuesto se selecciona de:

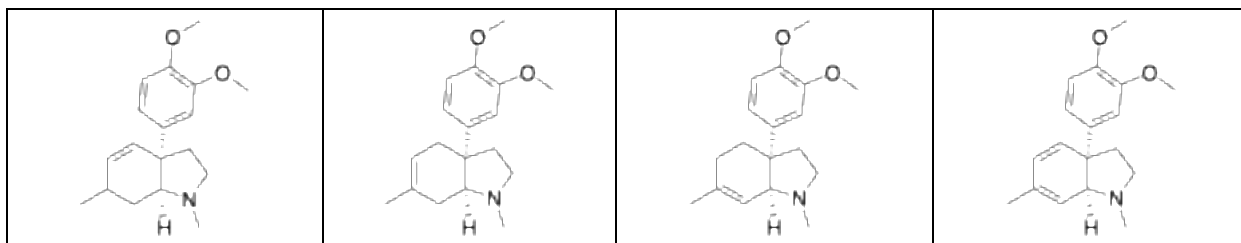
25



; o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

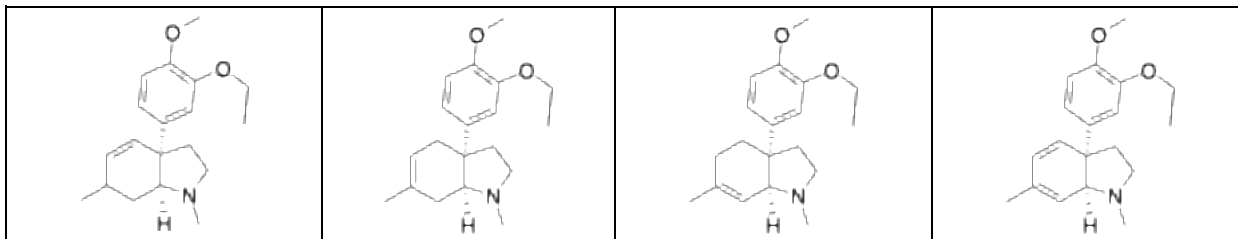
En algunas modalidades, el compuesto es un compuesto seleccionado de:

30

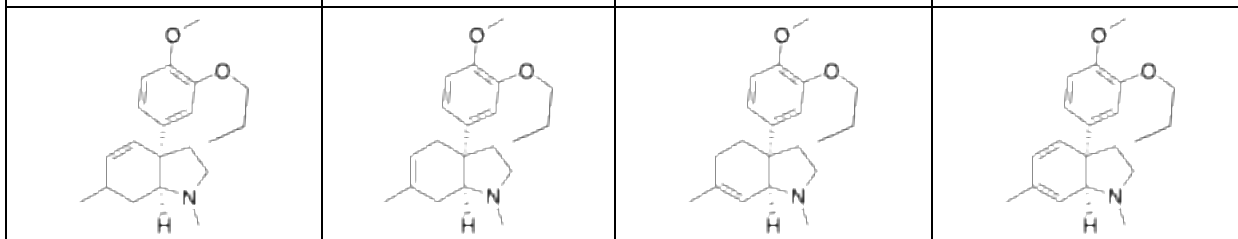


35

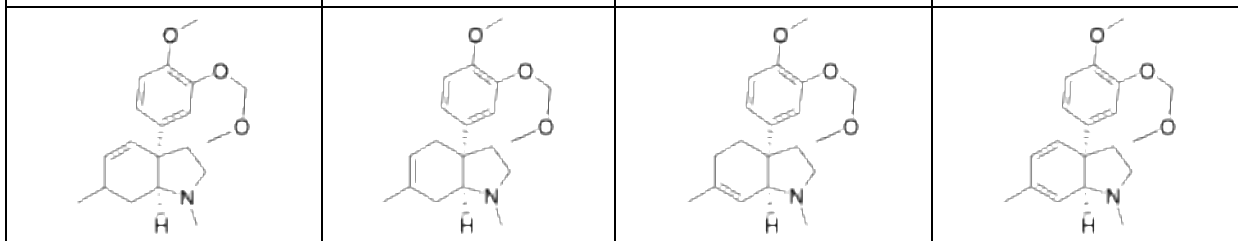
5



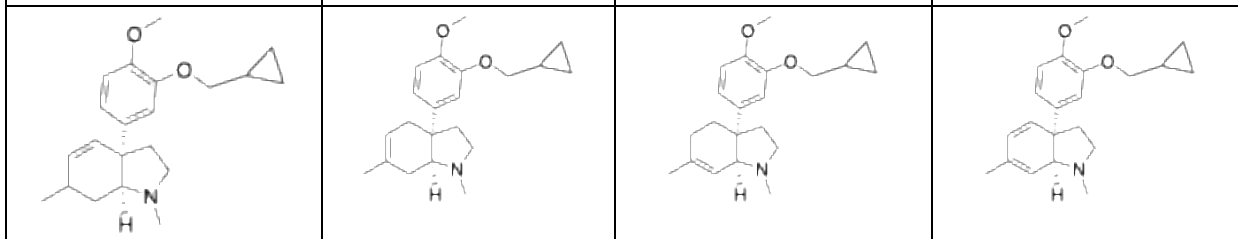
10



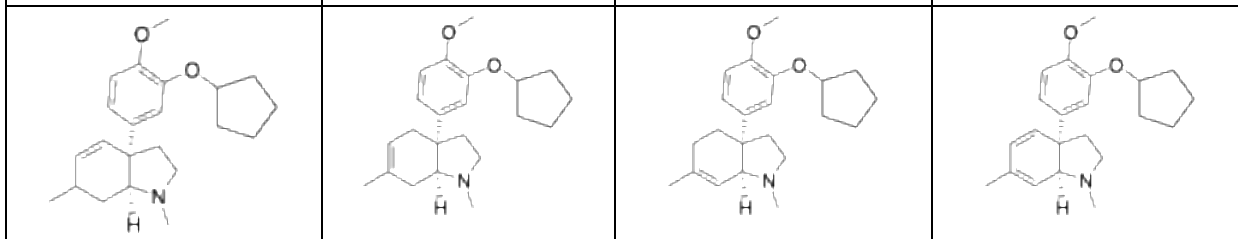
15



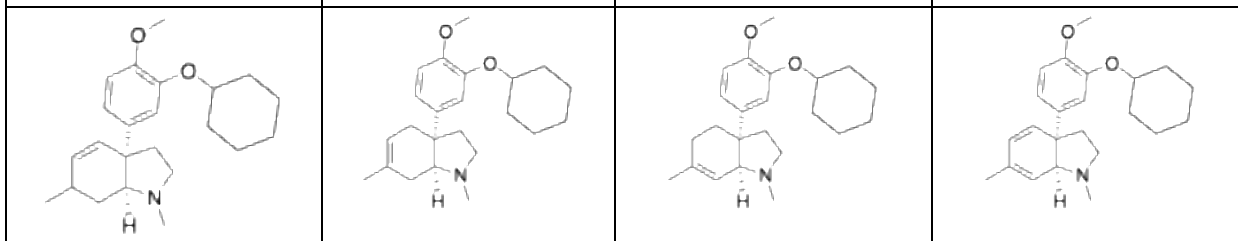
20



25

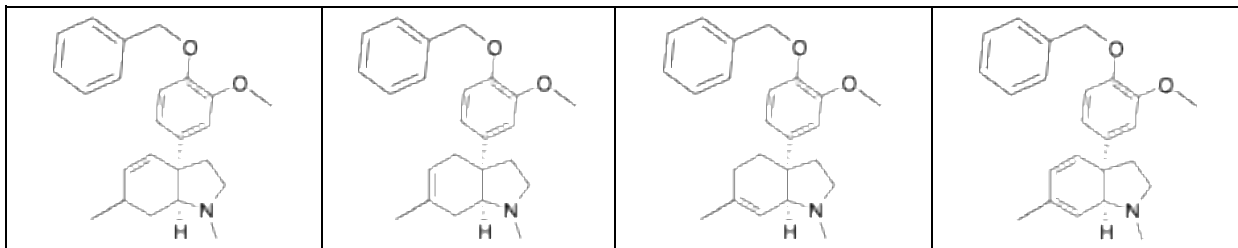


30

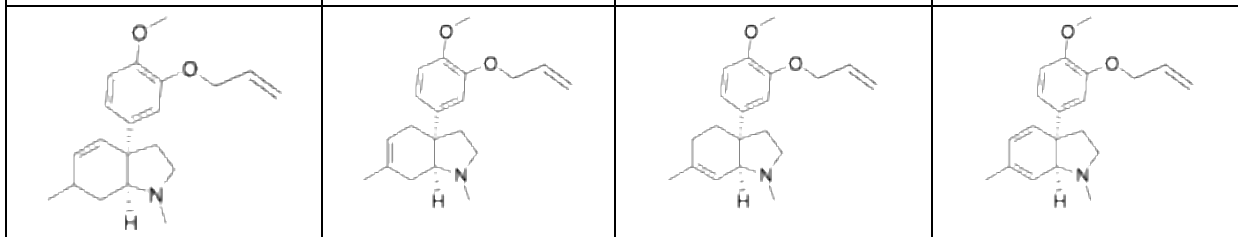


35

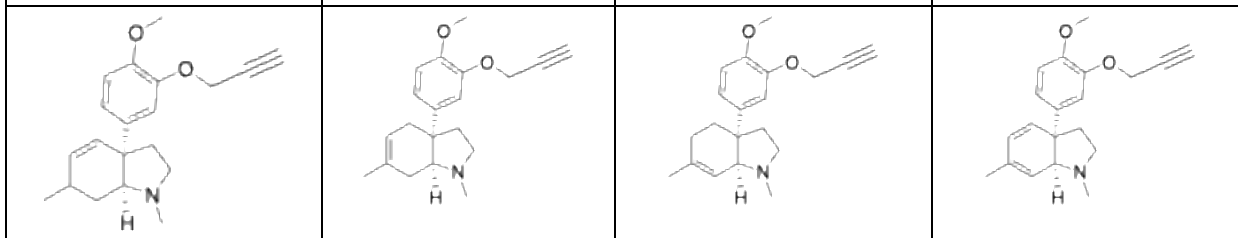
5



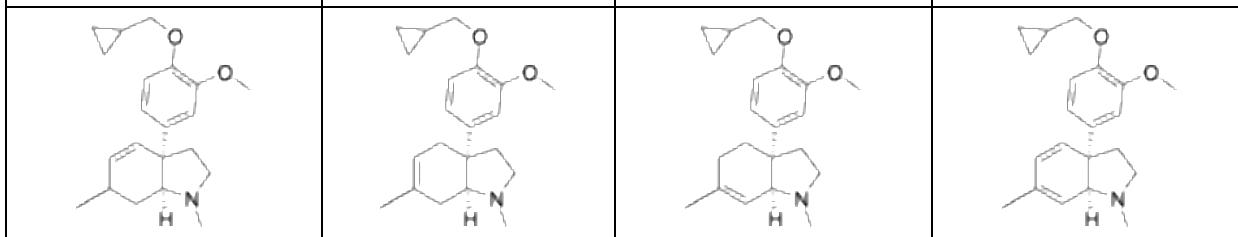
10



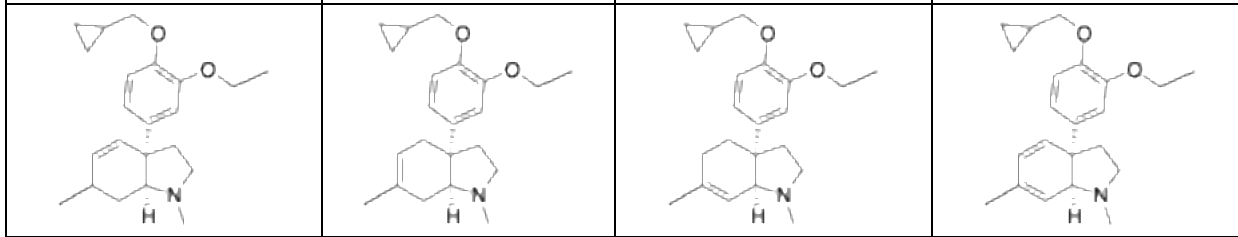
15



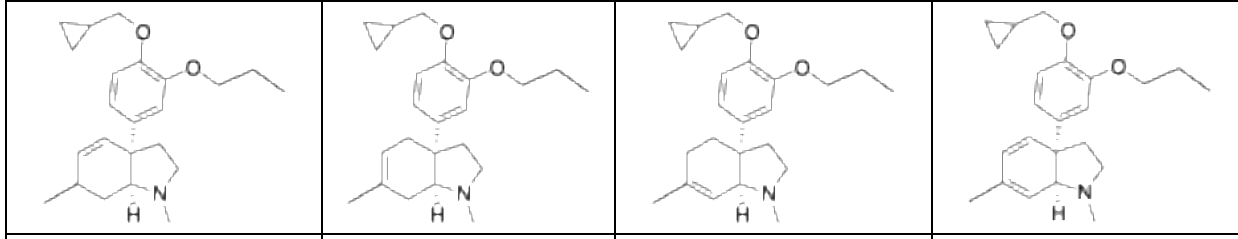
20



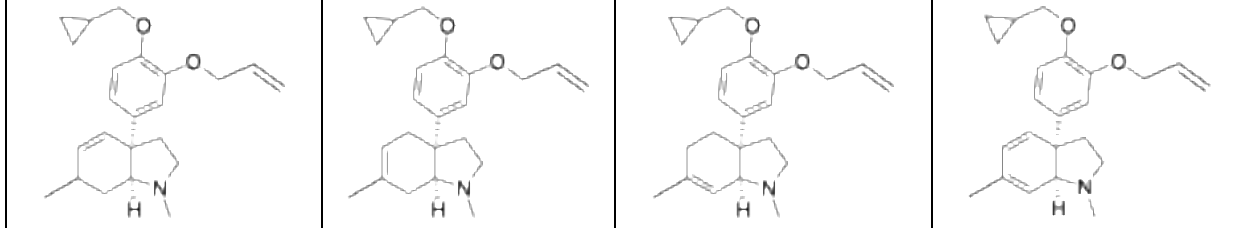
25



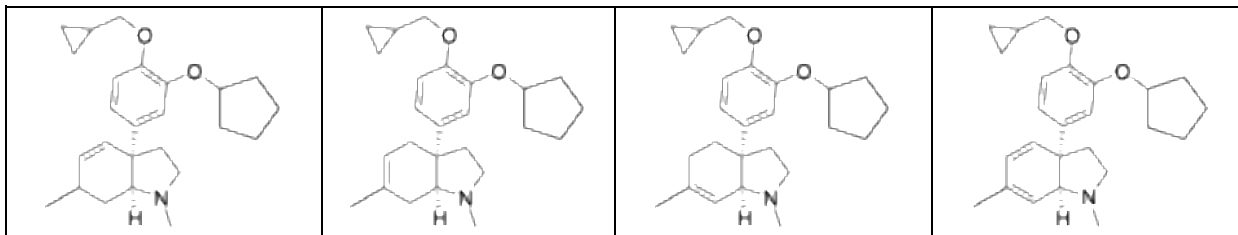
30



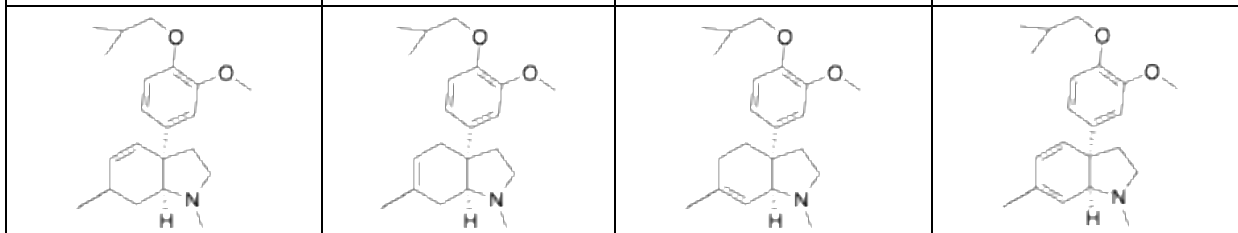
35



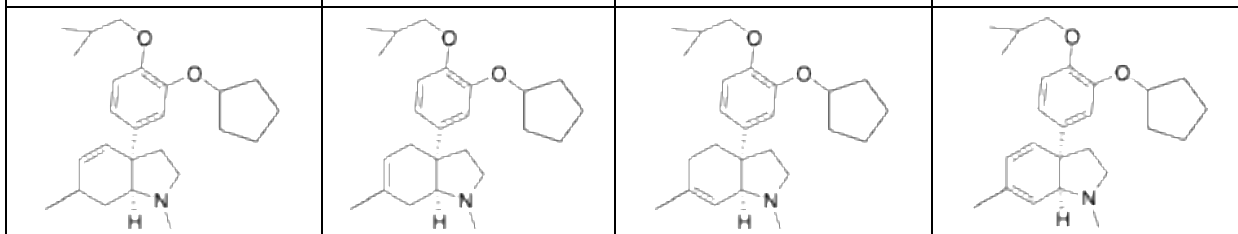
5



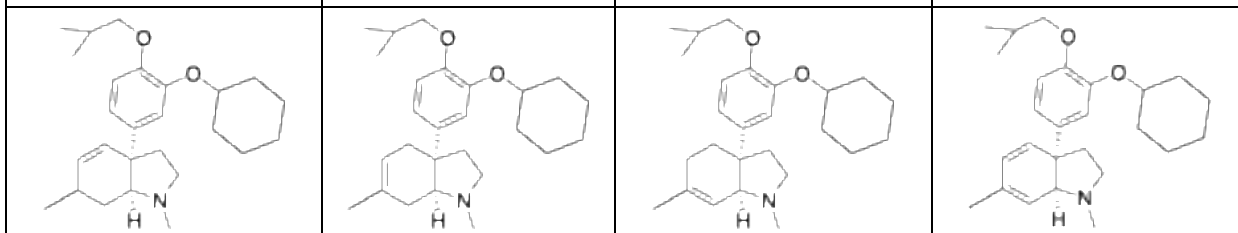
10



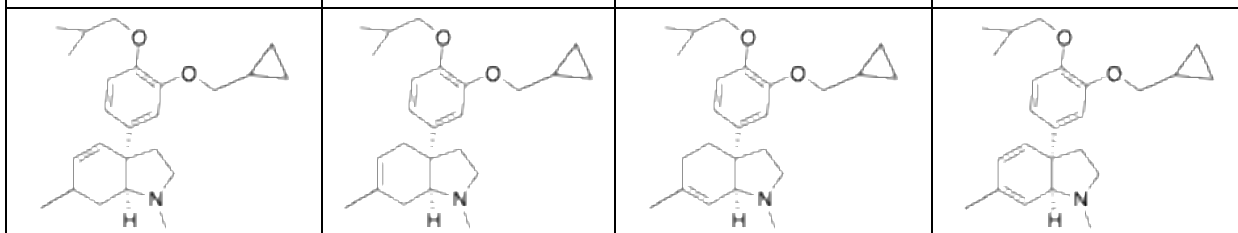
15



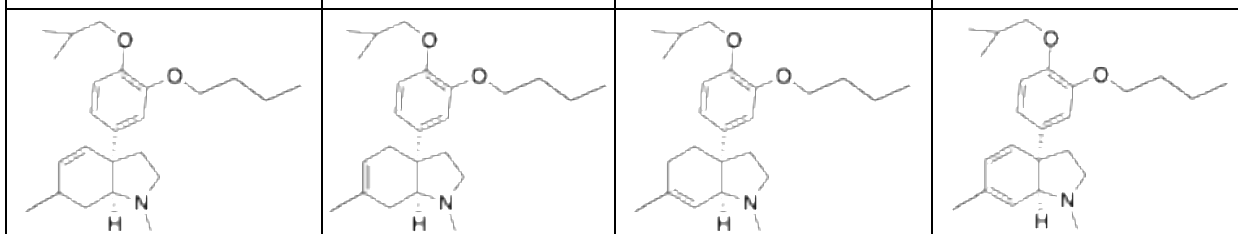
20



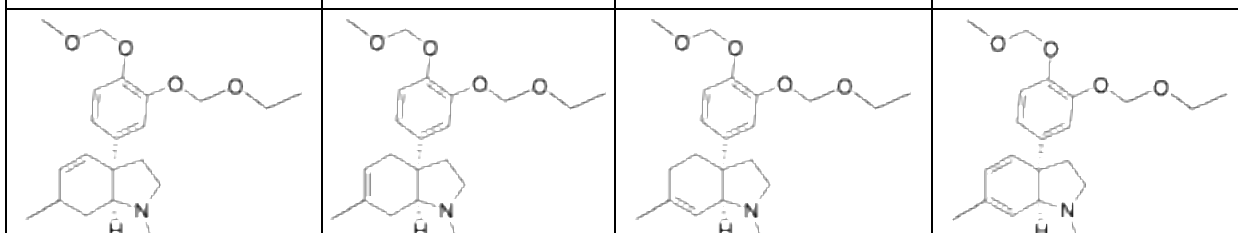
25



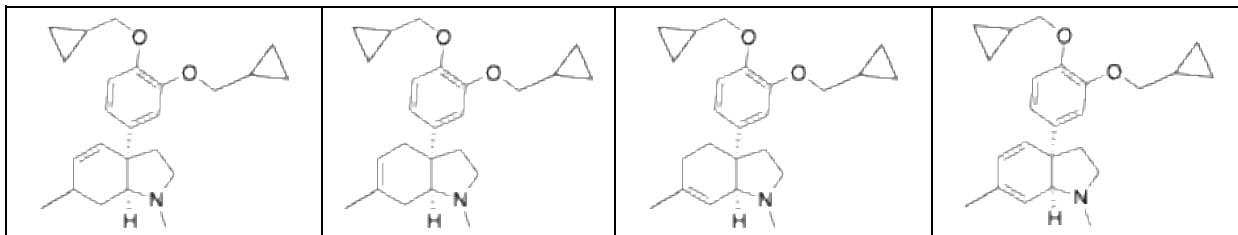
30



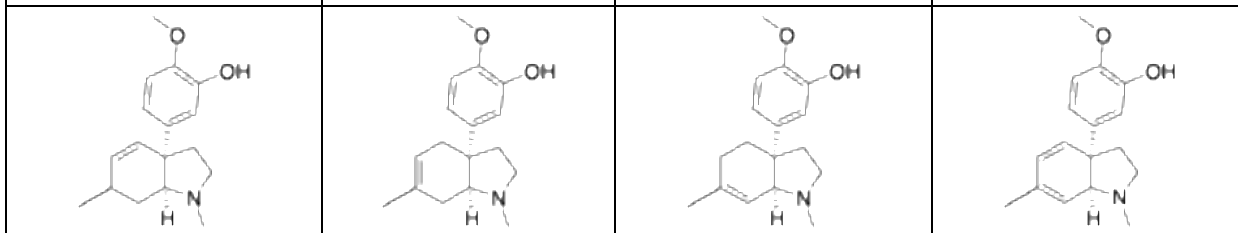
35



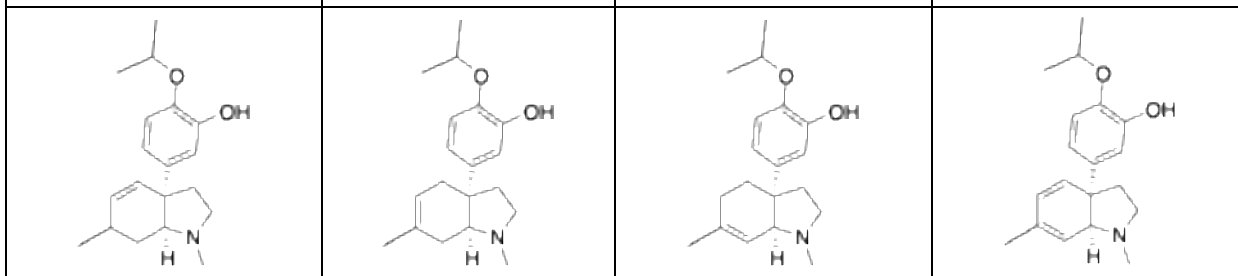
5



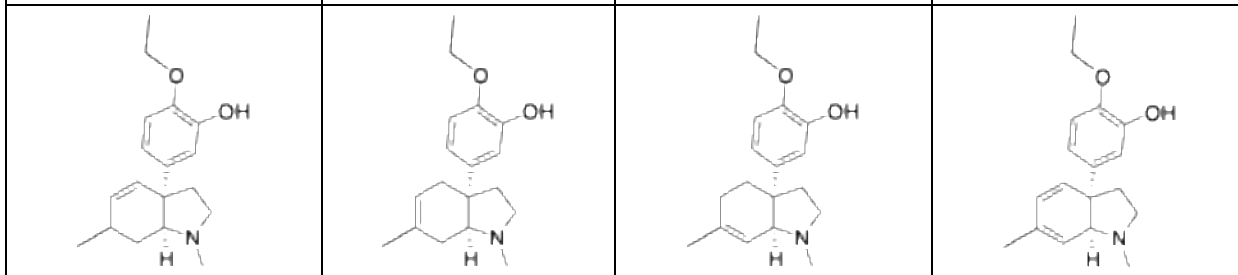
10



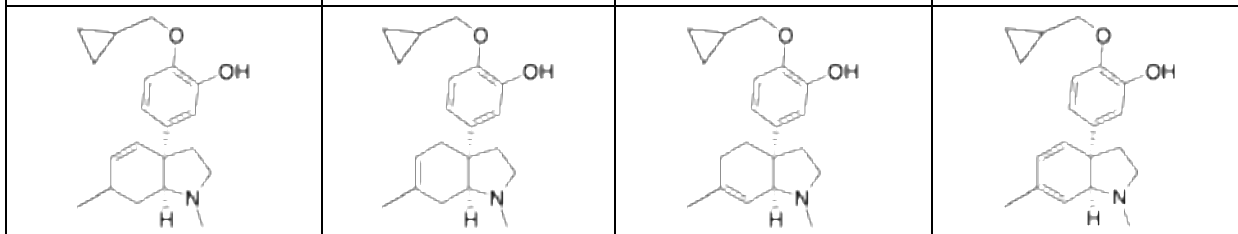
15



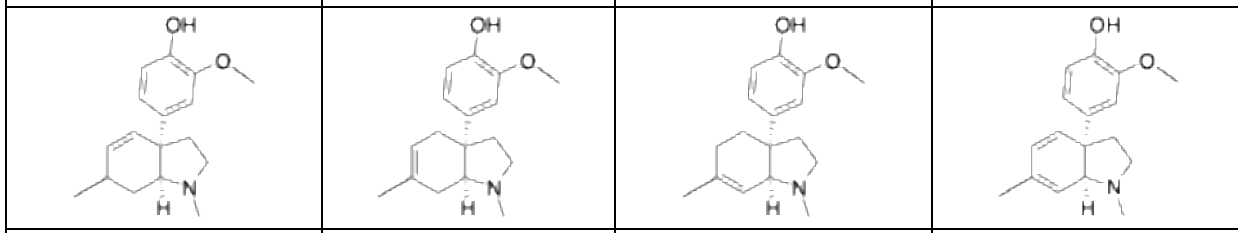
20



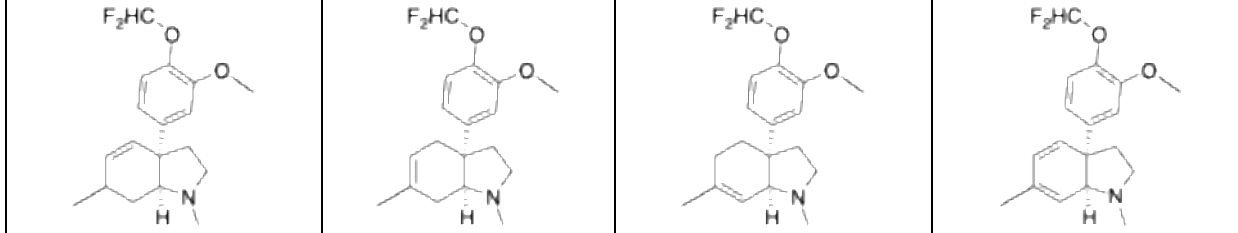
25



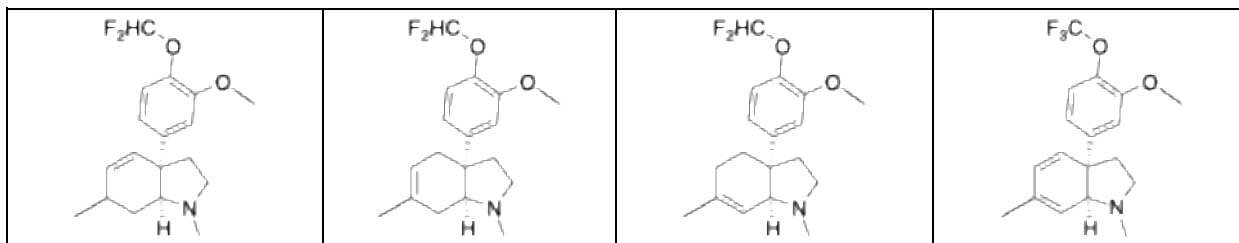
30



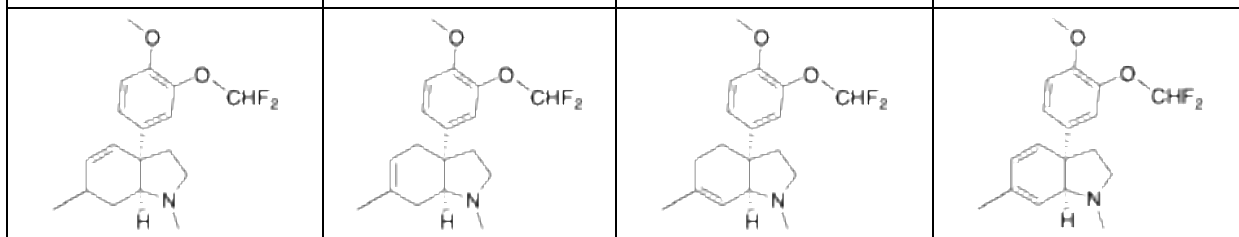
35



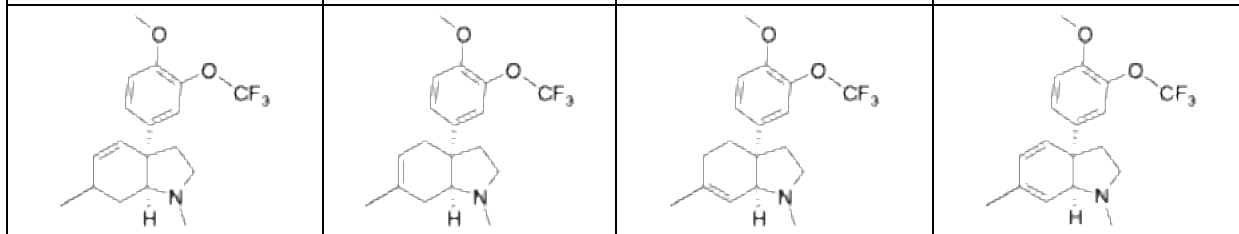
5



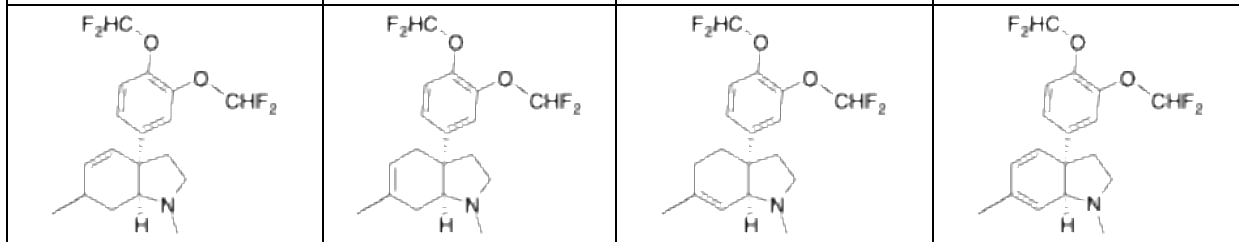
10



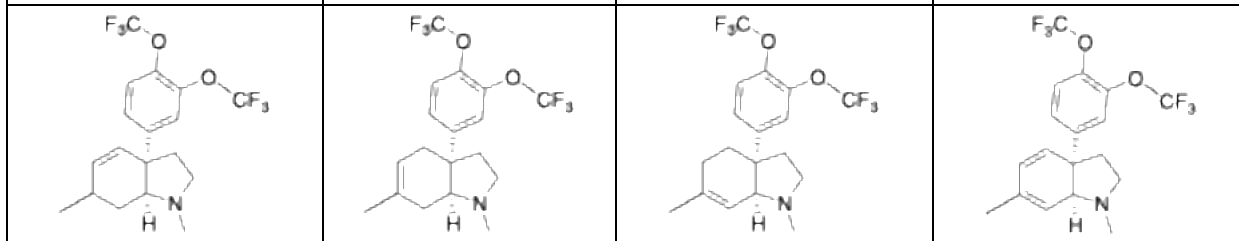
15



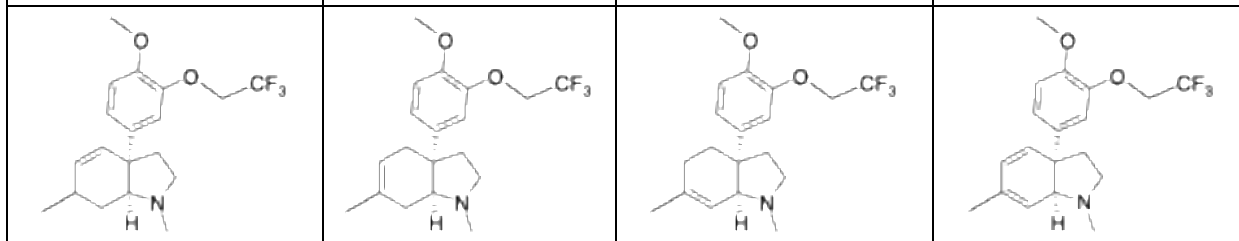
20



25

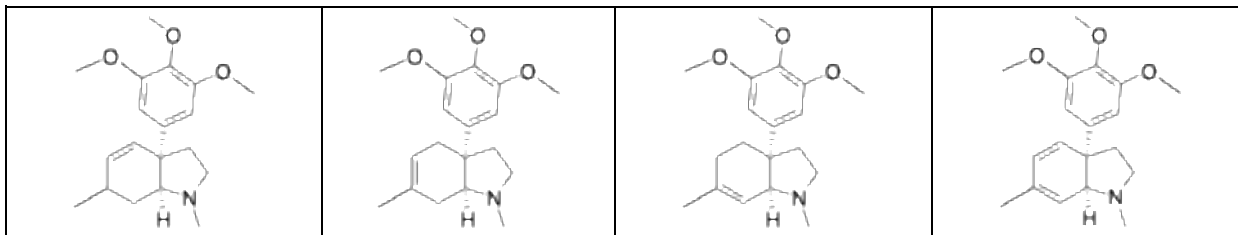


30

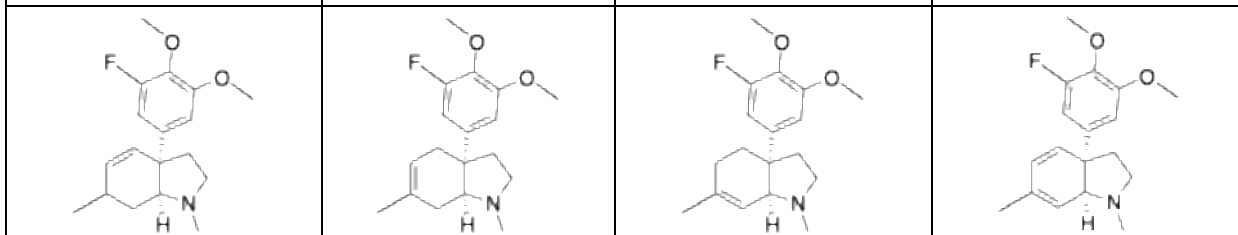


35

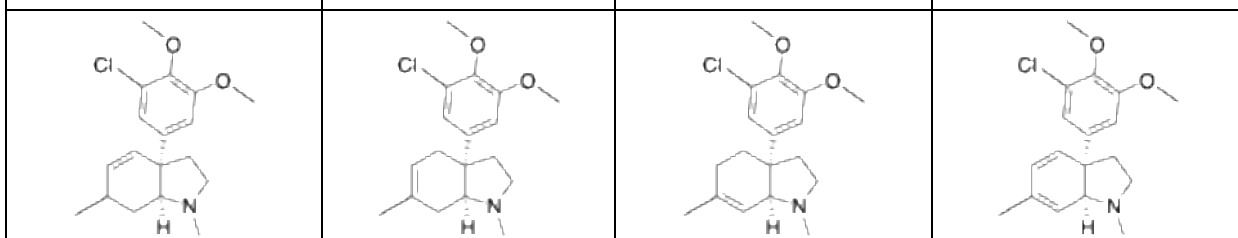
5



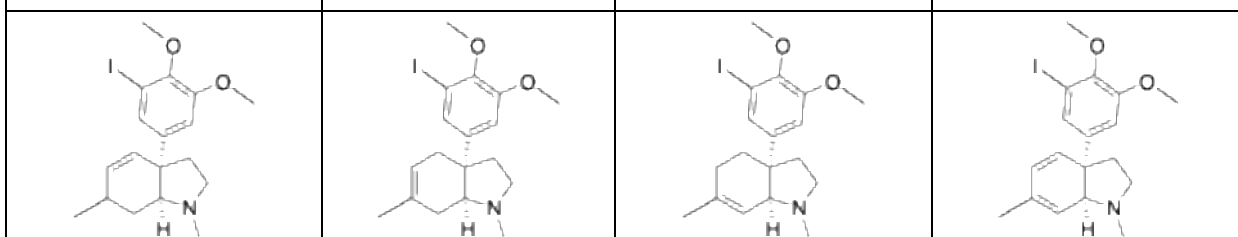
10



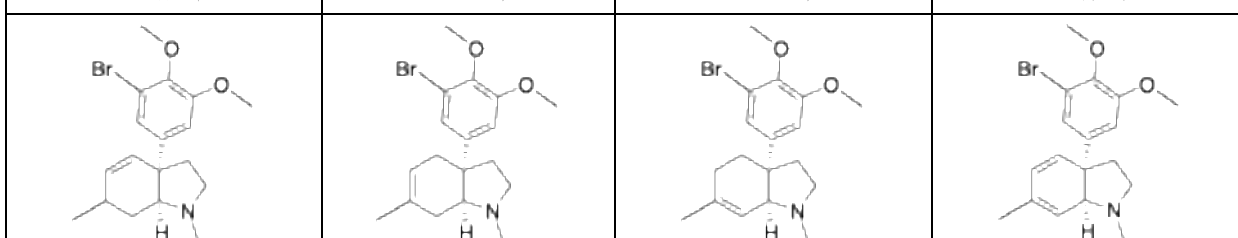
15



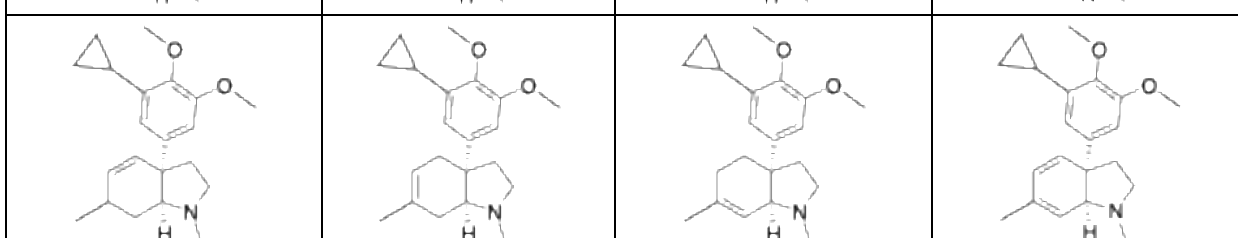
20



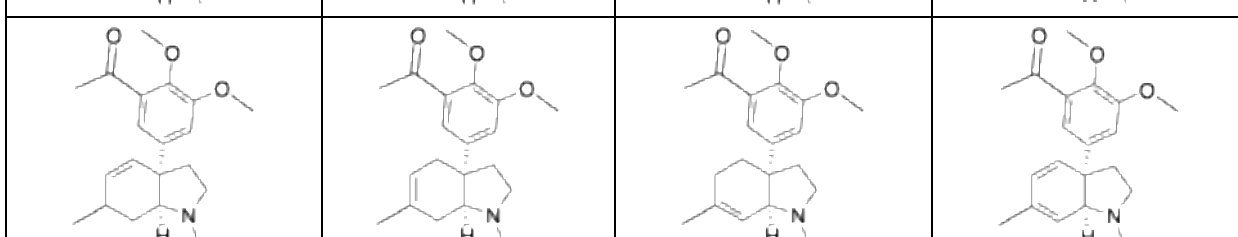
25



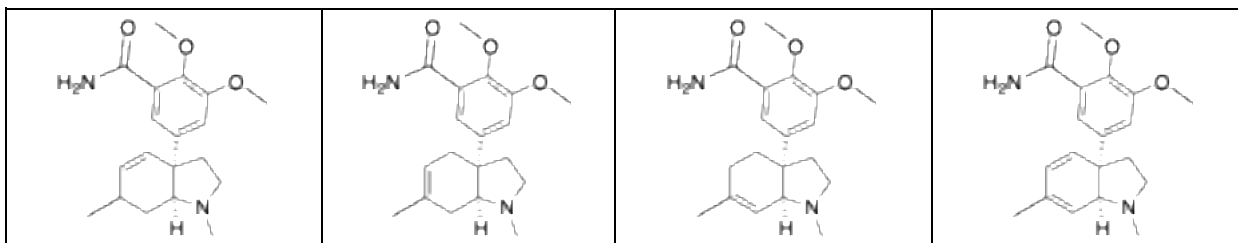
30



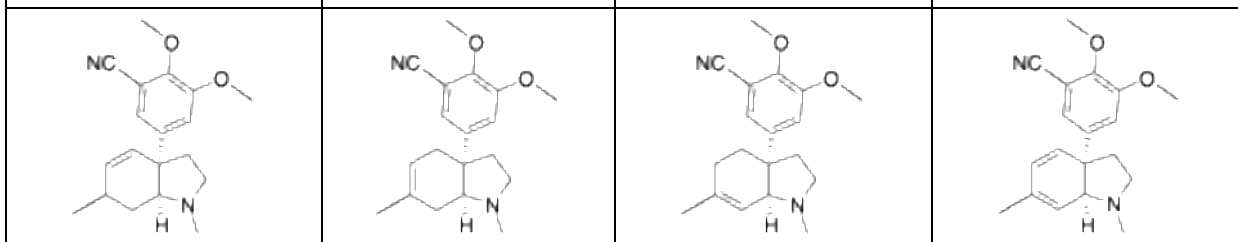
35



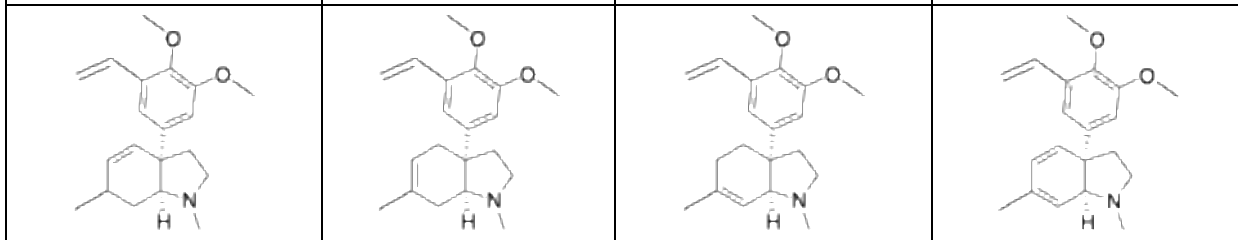
5



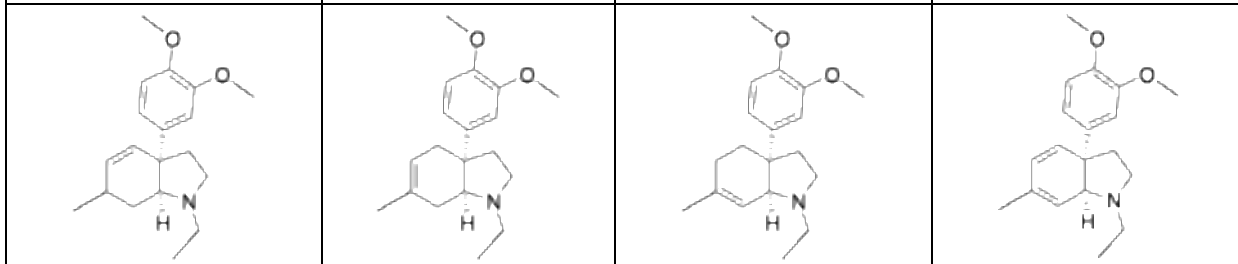
10



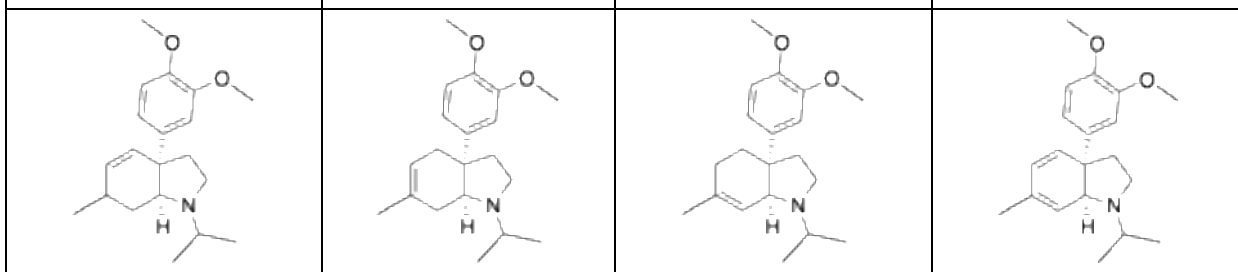
15



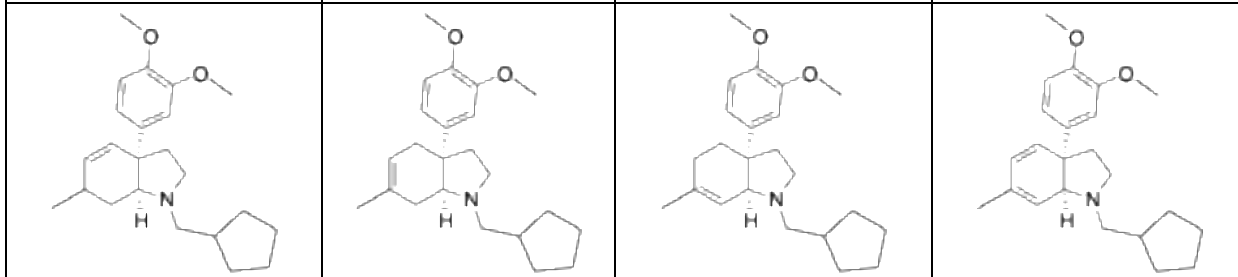
20



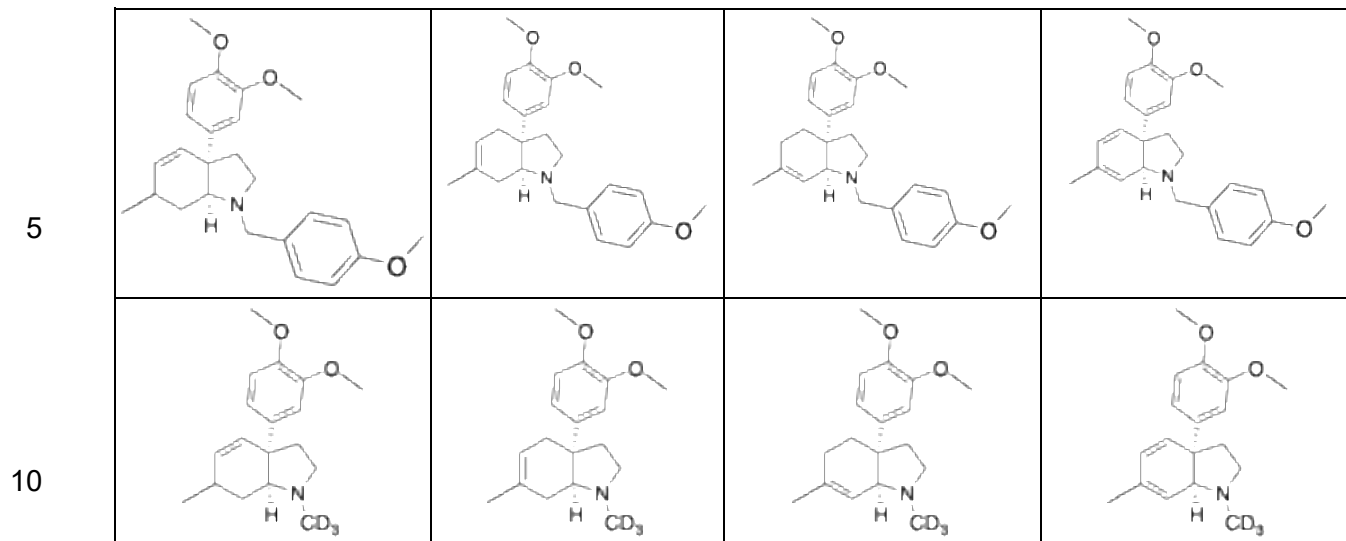
25



30



35



En determinadas modalidades, la presente solicitud se refiere a una composición farmacéutica que comprende un ingrediente farmacéutico activo. En determinadas modalidades, la composición farmacéutica comprende un compuesto según se divulga en este documento como el ingrediente farmacéutico activo (API) y un portador farmacéuticamente aceptable que comprende uno o más excipientes. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende opcionalmente además un compuesto terapéutico adicional (es decir, agente) con el portador farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede ser un medicamento.

Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen los conocidos en la técnica. La elección de un portador farmacéuticamente aceptable depende, por ejemplo, de la vía deseada de administración de la composición. Una composición farmacéutica (preparación) se puede administrar a un sujeto mediante cualquiera de varias vías de administración que incluyen, por ejemplo, administración parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea o intramuscular), administración oral (por ejemplo, comprimidos y cápsulas): absorción a través de la mucosa oral (por ejemplo, sublingualmente) o transdérmica (por ejemplo, como un parche aplicado a la piel) o tópica (por ejemplo, como una crema, ungüento o aerosol aplicado a la piel).

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D), o sales farmacéuticamente aceptables de estos pueden formularse para administración oral. Por ejemplo, un compuesto proporcionado en la presente se puede combinar con excipientes farmacopeicos adecuados para producir una forma farmacéutica unitaria oral, tal como una cápsula o un comprimido, que contenga una dosis objetivo de un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D). El producto farmacológico puede prepararse primero al elaborar el compuesto de compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C), Fórmula (II-D), Fórmula (III) o Fórmula (IV) como ingrediente farmacéutico activo (API),

seguido de compactación/molienda con rodillos con excipientes intragranulares y mezclando con excipientes extragranulares. Un producto farmacológico puede contener el compuesto seleccionado de un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C), Fórmula (II-D), Fórmula (III) o Fórmula (IV) como componentes del API y excipientes en un comprimido en la concentración de dosis deseada. El material mezclado puede comprimirse para formar comprimidos y luego recubrirse con una película. Los excipientes pueden seleccionarse entre materiales apropiados para su inclusión en una composición farmacéutica para un propósito y una vía de administración previstos, que incluyen proporcionar propiedades de fabricación y estabilidad deseadas y/o características in vivo deseadas u otras propiedades a la composición farmacéutica.

En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede incluir un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C), Fórmula (II-D), Fórmula (III) o Fórmula (IV) como API en combinación con un relleno (por ejemplo, una forma de celulosa microcristalina), un aglutinante seco o disgregante (por ejemplo, un polímero reticulado), un deslizante (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal) y/o un lubricante (por ejemplo, estearato de magnesio). En algunas modalidades, la composición farmacéutica puede comprender un material tal como una liberación prolongada o un disgregante que participe en llevar o transportar el agente farmacéutico API desde un órgano o porción del cuerpo a otro órgano o porción del cuerpo de un sujeto, incluidos materiales para controlar deseablemente la absorción del API en el intestino.

Las formulaciones pueden presentarse de manera conveniente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica farmacéutica. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material portador para producir una forma de dosificación única variará en función del hospedador que se esté tratando y el modo particular de administración. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material portador para producir una forma de dosificación única será generalmente la cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. Para su uso en los métodos de la presente invención, los compuestos activos pueden administrarse per se o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, 0.1 a 99.5 % (más preferentemente, 0.5 a 90 %) de ingrediente activo en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de asociar un compuesto activo, tal como un compuesto de la invención, con el portador y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan al asociar de manera uniforme y profunda un compuesto de la presente invención con portadores líquidos o portadores sólidos divididos en trozos finos, o ambos, y luego, si es necesario, dándole forma al producto.

Para preparar formas farmacéuticas sólidas para administración oral, el ingrediente activo se mezcla con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, como citrato de sodio o fosfato dicálcico,

y/o cualquiera de los siguientes: (1) rellenos o extensores, (2) aglutinantes, (3) humectantes, (4) agentes disgregantes, (5) agentes retardantes de solución, (6) aceleradores de absorción, (7) agentes humectantes, (8) absorbentes, (9) lubricantes, (10) agentes complejantes y (11) agentes colorantes. En el caso de cápsulas (que incluyen cápsulas dispersables y cápsulas de gelatina), comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes amortiguadores. También pueden utilizarse composiciones sólidas similares como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando los excipientes adecuados. Las composiciones farmacéuticas según la presente invención pueden contener portadores farmacéuticos convencionales y/o agentes auxiliares. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas según la presente invención pueden contener agentes portadores convencionales que incluyen un aglutinante, un lubricante y/o un deslizante seleccionados de aquellos productos y materiales generalmente utilizados en la industria farmacéutica para la preparación de composiciones farmacéuticas para una vía de administración prevista.

Se puede fabricar un comprimido mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos se pueden preparar mediante el uso de un aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, desintegrante (por ejemplo, glicolato de almidón de sodio o carboximetilcelulosa de sodio reticulada), agente tensioactivo o de dispersión. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar al moldear en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Las formas farmacéuticas líquidas útiles para la administración oral incluyen portadores farmacéuticamente aceptables y el ingrediente activo proporcionado como una forma sólida para su reconstitución antes de la administración o como un líquido (por ejemplo, soluciones, suspensiones o emulsiones). Además del ingrediente activo, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica. Por ejemplo, las formulaciones de composiciones farmacéuticamente aceptables para inyección pueden incluir soluciones acuosas como agua o solución salina amortiguada fisiológicamente u otros disolventes o vehículos adecuados para la vía de administración prevista. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se formula para la administración parenteral.

La cantidad terapéuticamente eficaz de una composición farmacéutica se puede determinar mediante ensayos clínicos en humanos para determinar la dosis segura y eficaz para un paciente con un diagnóstico pertinente. En general, se entiende que la cantidad eficaz del compuesto puede variar según el peso, el sexo, la edad y el historial médico del sujeto. Otros factores que influyen en la cantidad eficaz pueden incluir, de modo no taxativo, la gravedad de la afección del paciente, el trastorno a ser tratado, la estabilidad del compuesto y, de ser deseado, otro tipo de agente

terapéutico administrado con el compuesto de la invención. Se puede administrar una dosis total mayor mediante administraciones múltiples de la composición farmacéutica en una dosis y un intervalo de dosis determinados como seguros y eficaces para el paciente.

La presente descripción incluye el uso de sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la invención en las composiciones y métodos de la presente invención. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, sales por adición de ácido y sales por adición de base. El ácido que se añade a un compuesto para formar una sal por adición de ácido puede ser un ácido orgánico o un ácido inorgánico. Una base que se añade a un compuesto para formar una sal por adición de base puede ser una base orgánica o una base inorgánica. En algunas modalidades, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal metálica, en algunas modalidades, una sal farmacéuticamente aceptable es una sal de amonio. Por ejemplo, una sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable también puede existir como diversos solvatos, como con agua, metanol, etanol, dimetilformamida, y similares. También se pueden preparar mezclas de dichos solvatos. La fuente de tales solvatos puede provenir del solvente de cristalización, inherente en el solvente de preparación o cristalización, o adventicio con respecto a ese solvente.

En algunas modalidades, un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C), Fórmula (II-D), Fórmula (III) o Fórmula (IV) puede proporcionar propiedades beneficiosas adicionales. Por ejemplo, los compuestos descritos en la presente pueden proporcionar propiedades terapéuticas beneficiosas a la vez que minimizan los vómitos. Por ejemplo, los compuestos con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C), Fórmula (II-D), Fórmula (III) o Fórmula (IV) pueden tener una estabilidad y una actividad metabólicas mejoradas para inhibir SERT. En algunas modalidades, los compuestos con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C), Fórmula (II-D), Fórmula (III) o Fórmula (IV) descritos en la presente pueden inhibir SERT y tener una estabilidad metabólica deseada y/u otras propiedades ADME deseadas. Además, los compuestos que presentan una alta exposición cerebral, con índices cerebro:plasma (expresados como K_p) > 0.3 e idealmente > 0.7, son los más deseables. En algunas modalidades, un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C), Fórmula (II-D), Fórmula (III) o Fórmula (IV) puede inhibir SER con una IC_{50} menor que alrededor de 1 micromolar en el ensayo del Ejemplo A1.

DEFINICIONES

A menos que se definan lo contrario en la presente, los términos científicos y técnicos usados en la presente solicitud tendrán los significados que entienden comúnmente los expertos en la técnica. Por lo general, la nomenclatura usada en conexión con la química, cultivos celulares y tisulares, biología molecular, biología celular y cancerosa, neurobiología, neuroquímica, virología, inmunología, microbiología, farmacología, genética y química de proteínas y ácidos nucleicos, y técnicas de estos, tal como se describe en la presente, es la que se conoce y se usa comúnmente

en la técnica.

Los métodos y técnicas de la presente descripción en general se llevan a cabo, a menos que se indique lo contrario, de acuerdo con métodos convencionales conocidos en la técnica y como se describe en varias referencias generales y más específicas que se citan y se tratan a lo largo de la presente memoria descriptiva. Véase, por ejemplo, "Principles of Neural Science", McGraw-Hill Medical, Nueva York, N.Y. (2000); Motulsky, "Intuitive Biostatistics", Oxford University Press, Inc. (1995); Lodish et ál., "Molecular Cell Biology, 4.^a ed.", W. H. Freeman & Co., Nueva York (2000); Griffiths et ál., "Introduction to Genetic Analysis, 7.^a ed.", W. H. Freeman & Co., N.Y. (1999); y Gilbert et ál., "Developmental Biology, 6.^a ed.", Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA (2000).

Todo lo anterior y cualquier otra publicación, patente y solicitud de patente publicada a la que se hace referencia en esta solicitud se incorporan específicamente mediante esta referencia a la presente. En caso de conflicto, prevalecerá la presente memoria descriptiva, incluidas sus definiciones específicas.

El término "agente" se usa en la presente para indicar un compuesto químico (tal como un compuesto orgánico o inorgánico, una mezcla de compuestos químicos), una macromolécula biológica (tal como un ácido nucleico, un anticuerpo, que incluye partes de estos, así como también anticuerpos humanizados, quiméricos y humanos y anticuerpos monoclonales, una proteína o parte de estos, por ejemplo, un péptido, un lípido, un carbohidrato) o un extracto hecho a partir de materiales biológicos, tales como bacterias, plantas, hongos o células o tejidos de animales (particularmente de mamífero). Los agentes incluyen, por ejemplo, agentes cuya estructura se conoce y aquellos cuya estructura se desconoce.

Un "paciente", "sujeto" o "individuo" se usa de manera indistinta y hace referencia a un ser humano o animal no humano. Estos términos incluyen mamíferos, tales como seres humanos, primates, animales de ganado (incluidos bovinos, porcinos, etc.), animales de compañía (por ejemplo, caninos, felinos, etc.) y roedores (por ejemplo, ratones y ratas).

"Tratar" una afección o paciente hace referencia a tomar medidas para obtener resultados beneficiosos o deseados, inclusive resultados clínicos. Tal como se usa en la presente y como se entiende en la técnica, "tratamiento" es un abordaje para obtener resultados beneficiosos o deseados, que incluyen resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados pueden incluir, entre otros, alivio o mejora de uno o más síntomas o afecciones, disminución de la extensión de la enfermedad, estado estabilizado (es decir, no empeoramiento) de la enfermedad, prevención de la propagación de la enfermedad, retraso o desaceleración de la progresión de la enfermedad, mejora o paliación del grado de actividad de la enfermedad y remisión (ya sea parcial o total), ya sea detectable o indetectable. El "tratamiento" también puede significar prolongar la supervivencia en comparación con la supervivencia esperada si no se recibe el tratamiento.

El término “prevenir” es reconocido en la técnica y, cuando se utiliza en relación con una afección, como una reincidencia local (por ejemplo, dolor), una enfermedad como el cáncer, un complejo de síndromes tales como las fallas cardíacas o cualquier otro tipo de afección médica, se comprende correctamente en la técnica e incluye la administración de una composición que reduce la frecuencia, retrasa la aparición de los síntomas de una afección médica en un sujeto con respecto a un sujeto que no recibe la composición. Por lo tanto, la prevención del cáncer incluye, por ejemplo, reducir la cantidad de crecimiento canceroso detectable en una población de pacientes que reciben un tratamiento profiláctico con respecto a una población de control sin tratamiento y/o retrasar la aparición de crecimiento canceroso detectable en una población tratada en comparación con una población de control sin tratar, por ejemplo, en una cantidad estadística y/o clínicamente significativa. “Administrar” o la “administración de” una sustancia, un compuesto o un agente a un sujeto puede llevarse a cabo mediante el uso de una variedad de métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, un compuesto o un agente puede administrarse por vía intravenosa, arterial, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, ocular, sublingual, oral (mediante ingestión), intranasal (mediante inhalación), intraespinal, intracerebral y transdérmica (mediante absorción, por ejemplo, a través de un ducto de la piel). Un compuesto o agente se puede introducir también de forma adecuada mediante dispositivos poliméricos biodegradables o recargables u otros dispositivos, por ejemplo, parches o bombas, o formulaciones, que proporcionen liberación controlada, prolongada o lenta del compuesto o agente. La administración también se puede llevar a cabo, por ejemplo, una vez, múltiples veces y/o durante uno o más períodos prolongados. Los métodos adecuados para administrar una sustancia, un compuesto o un agente a un sujeto dependerá también, por ejemplo, de la edad y/o la condición física del sujeto y las propiedades biológicas y químicas del compuesto o agente (por ejemplo, solubilidad, digestibilidad, biodisponibilidad, estabilidad y toxicidad). En algunas modalidades, un compuesto o un agente se administra por vía oral, por ejemplo, a un sujeto por ingestión. En algunas modalidades, el compuesto o agente administrado por vía oral es una formulación de liberación prolongada o de liberación lenta, o se administra mediante el uso de un dispositivo para dicha liberación prolongada o lenta.

Tal como se usa en la presente, la expresión “administración conjunta” hace referencia a cualquier forma de administración de dos o más compuestos terapéuticos diferentes, de forma tal que el segundo agente se administre mientras que el agente terapéutico administrado anteriormente siga teniendo efecto en el cuerpo (por ejemplo, los dos agentes son eficaces en simultáneo en el paciente, lo cual puede incluir efectos sinérgicos de ambos agentes). Por ejemplo, los diferentes compuestos terapéuticos pueden administrarse en la misma formulación o en una formulación separada, ya sea de manera simultánea o secuencial. Por lo tanto, un individuo que recibe ese tratamiento puede

beneficiarse con un efecto combinado de diferentes compuestos terapéuticos.

Una “cantidad terapéuticamente eficaz” o una “dosis terapéuticamente eficaz” de un fármaco o agente es una cantidad de un fármaco o un agente que, cuando se administra a un sujeto, tendrá el efecto terapéutico previsto. El efecto profiláctico completo no se produce necesariamente mediante la administración de una dosis y puede producirse solamente después de la administración de una serie de dosis. Por lo tanto, se puede administrar una cantidad terapéuticamente eficaz en una o más administraciones. La cantidad eficaz precisa necesaria para un sujeto dependerá de, por ejemplo, el tamaño del sujeto, la salud y la edad, y la naturaleza y extensión de la afección que se está tratando, tal como cáncer o MDS. El trabajador calificado puede determinar fácilmente la cantidad eficaz para una situación dada mediante experimentación de rutina.

Tal como se usan en la presente, los términos “opcional” u “opcionalmente” significan que el evento o la circunstancia que se describe puede ocurrir o no, y que la descripción incluye casos en los que ocurre el evento o circunstancia y casos en los que no ocurren. Por ejemplo, “alquilo sustituido opcionalmente” se refiere a los casos en los que el alquilo se puede encontrar sustituido, así como el evento o circunstancia en que el alquilo no se encuentre sustituido.

Se entiende que un experto en la técnica puede seleccionar los sustituyentes y los patrones de sustitución de los compuestos de la presente invención para producir compuestos químicamente estables y que se puedan sintetizar mediante métodos conocidos en la técnica, así como aquellos métodos que se establecen más adelante a partir de materiales de partida fácilmente disponibles. Si un sustituyente en sí se sustituye con más de un grupo, se entiende que estos múltiples grupos pueden ser en el mismo carbono o en carbonos diferentes, siempre que se produzca una estructura estable.

Tal como se usa en la presente, el término “opcionalmente sustituido” se refiere al reemplazo de uno a seis radicales de hidrógeno en una estructura dada con el radical de un sustituyente especificado que incluye, de modo no taxativo: hidroxilo, hidroxialquilo, alcoxi, halógeno, alquilo, nitro, sililo, acilo, aciloxi, arilo, cicloalquilo, heterociclilo, amino, aminoalquilo, ciano, haloalquilo, haloalcoxi, $-\text{OCO}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{alquilo}$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{O}-\text{alquilo})_2$ o $-\text{CH}_2-\text{OP}(\text{O})(\text{O}-\text{alquilo})_2$. Preferentemente, “sustituido opcionalmente” se refiere al reemplazo de uno a cuatro radicales hidrógeno en una estructura dada con los sustituyentes anteriormente mencionados. Más preferentemente, se reemplazan de uno a tres radicales hidrógeno con los sustituyentes tal como se mencionó anteriormente. Se entiende que es posible sustituir adicionalmente el sustituyente.

Tal como se usa en el presente documento, el término “alquilo” hace referencia a grupos alifáticos saturados, que incluyen, de modo no taxativo, grupos alquilo de cadena lineal de C_1 - C_{10} , grupos alquilo de cadena ramificada de C_1 - C_{10} , grupos cicloalquilo (alíclicos), grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo y grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo. Preferentemente, el grupo

“alquilo” se refiere a grupos alquilo de cadena lineal de C₁-C₇ o grupos alquilo de cadena ramificada de C₁-C₇. Más preferentemente, el grupo “alquilo” se refiere a grupos alquilo de cadena lineal de C₁-C₃ o grupos alquilo de cadena ramificada de C₁-C₃. Los ejemplos de alquilo incluyen, de modo no taxativo, metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, 1-pentilo, 2-pentilo 3-pentilo, neo-pentilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 1-heptilo, 2-heptilo, 3-heptilo, 4-heptilo, 1-octilo, 2-octilo, 3-octilo o 4-octilo, y similares. El grupo “alquilo” puede estar opcionalmente sustituido.

El término “haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con al menos un átomo de hidrógeno en un carbono reemplazado por un halógeno. Los halógenos ilustrativos incluyen fluoro, cloro, bromo y yodo. Los grupos haloalquilo ilustrativos incluyen trifluorometilo y 2,2,2-trifluoroetilo, etc.

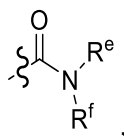
El término “alcoxialquilo”, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo alcoxi y puede representarse por la fórmula general alquil-O-alquilo.

El término “C_{x-y}” o “C_x-C_y” cuando se usa junto un resto químico, tal como acilo, aciloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxi significa que incluye grupos que contienen carbonos x a y en la cadena. Alquilo C₀ indica un hidrógeno donde el grupo está en una posición terminal, un enlace en caso de ser interno. Un grupo alquilo C₁₋₆, por ejemplo, contiene de uno a seis átomos de carbono en la cadena.

Tal como se utiliza en la presente, el término “alquilamino” hace referencia a un grupo amino sustituido con al menos un grupo alquilo.

El término “alquiltio”, tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo tiol sustituido con un grupo alquilo y puede representarse por la fórmula general alquiloS-.

El término “amida” tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo



donde R^e y R^f representan cada uno independientemente un hidrógeno o un grupo hidrocarbilo o R^e y R^f tomados junto con el átomo de N al que están unidos completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo.

El término “acilo” es reconocido en la técnica y hace referencia a un grupo representado por la fórmula general hidrocarbiloC(O)-, preferentemente alquiloC(O)-.

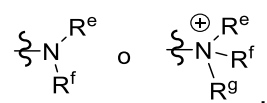
El término “acilamino” es conocido en la técnica y se refiere a un grupo amino sustituido con un grupo acilo y puede estar representado, por ejemplo, por la fórmula hidrocarbiloC(O)NH-.

El término “aciloxi” es reconocido en la técnica y hace referencia a un grupo representado por la fórmula general hidrocarbiloC(O)O-, preferentemente alquiloC(O)O-.

El término “alcoxi” se refiere a un grupo alquilo que tiene un oxígeno unido a este. Preferentemente,

el grupo “alcoxi” se refiere a grupos alcoxi de cadena lineal de C₁-C₇ o grupos alcoxi de cadena ramificada de C₁-C₇. Los grupos alcoxi representativos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, terc-butoxi y similares.

Los términos “amina” y “amino” son reconocidos en la técnica y se refieren tanto a aminas no sustituidas como sustituidas y a sales de estas, por ejemplo, un resto que se puede representar mediante

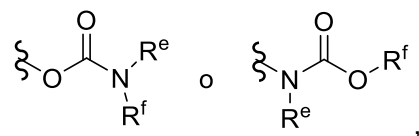


donde R^e, R^f y R^g representan cada uno independientemente un hidrógeno o un grupo hidrocarbilo o R^e y R^f tomados junto con el átomo de N al que están unidos completan un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura del anillo.

Tal como se utiliza en la presente, el término “aminoalquilo” hace referencia a un grupo alquilo sustituido con un grupo amino.

Tal como se utilizan en la presente, el término “aralquilo” hace referencia a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo.

Tal como se utiliza en la presente, el término “arilo” incluye grupos aromáticos de un solo anillo sustituido o no sustituido, en los que cada átomo del anillo es carbono. Preferiblemente, el anillo es un anillo de 5 a 7 eslabones, más preferiblemente, un anillo de 6 eslabones. El término “arilo” también incluye sistemas de anillos policíclicos con dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos, donde al menos uno de los anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenos, cicloalquinos, arilos, heteroarilos y/o heterociclos. Los grupos arilo incluyen benceno, naftaleno, fenantreno, fenol, anilina, y similares. El término “carbamato” se conoce en la técnica y se refiere a un grupo



donde R^e y R^f representan independientemente hidrógeno o un grupo hidrocarbilo.

El término “carbociclicualquilo”, tal como se usa en la presente, hace referencia a un grupo alquilo sustituido con un grupo carbociclo.

El término “carbociclo” incluye anillos monocíclicos de 5-7 miembros y bicíclicos de 8-12 miembros. Cada anillo de un carbociclo bicíclico puede seleccionarse de entre anillos saturados, insaturados y aromáticos. Un carbociclo incluye moléculas bicíclicas en las que uno, dos, tres o más átomos son compartidos entre los dos anillos. La expresión “carbociclo fusionado” hace referencia a un cicloalquilo bicíclico en el que cada uno de los anillos comparte dos átomos adyacentes con el otro

anillo. Cada anillo de un carbociclo fusionado puede seleccionarse de entre anillos saturados, insaturados y aromáticos. En un ejemplo de modalidad, un anillo aromático, por ejemplo, fenilo, puede estar fusionado con un anillo saturado o insaturado, por ejemplo, ciclohexano, ciclopentano o ciclohexeno. Cualquier combinación de anillos bicíclicos saturados, insaturados y aromáticos, según la valencia lo permita, se incluye en la definición de carbocíclico. Ejemplos de “carbociclos” incluyen ciclopentano, ciclohexano, biciclo[2.2.1]heptano, 1,5-ciclooctadieno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, biciclo[4.2.0]oct-3-eno, naftaleno y adamantano. Ejemplos de carbociclos fusionados incluyen decalina, naftaleno, 1,2,3,4-tetrahidronaftaleno, biciclo[4.2.0]octano, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-indeno y biciclo[4.1.0]hept-3-eno. Los “carbociclos” pueden estar sustituidos en cualquiera de una o más posiciones capaces de portar un átomo de hidrógeno.

El término “carbociclilalquilo”, tal como se usa en la presente, hace referencia a un grupo alquilo sustituido con un grupo carbociclo.

El término “carbonato” se conoce en la técnica y se refiere a un grupo $-\text{OCO}_2-$.

El término “carboxi”, tal como se usan en la presente, hace referencia a un grupo representado por la fórmula $-\text{CO}_2\text{H}$.

Tal como se utiliza en la presente, el término “éster” hace referencia a un grupo $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ donde R^9 representa un grupo hidrocarbilo.

Los términos “halo” y “halógeno” tal como se usan en la presente significan halógeno e incluyen cloro, fluoro, bromo y yodo.

Tal como se utilizan en la presente, los términos “hetaralquilo” o “heteroaralquilo” hacen referencia a un grupo alquilo sustituido con un grupo hetarilo.

Los términos “heteroarilo” y “hetarilo” incluyen estructuras anulares simples aromáticas sustituidas y no sustituidas, preferentemente, anillos de 5 a 7 miembros, más preferentemente, anillos de 5 a 6 miembros y dichas estructuras anulares incluyen al menos un heteroátomo, preferentemente, uno a cuatro heteroátomos, más preferentemente, uno o dos heteroátomos. Los términos “heteroarilo” y “hetarilo” también incluye sistemas de anillo policíclico que tienen dos o más anillos cíclicos en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos en donde al menos uno de los anillos es heteroaromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclicos. Los grupos heteroarilo incluyen, por ejemplo, pirrolo, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina, pirimidina y similares.

El término “heteroátomo”, tal como se usa en la presente, significa un átomo de cualquier elemento que no sea carbono o hidrógeno. Los heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno y azufre.

Tal como se usa en la presente, el término “heterociclilalquilo” hace referencia a un grupo alquilo sustituido con un heterociclo.

Los términos “heterocicilo”, “heterociclo” y “heterocíclico” hacen referencia a estructuras de anillos no aromáticos con o sin sustitución, preferentemente, anillos de 3 a 10 miembros, más preferentemente anillos de 3 a 7 miembros, cuyas estructuras de anillos incluyen al menos un heteroátomo, preferentemente de uno a cuatro heteroátomos, más preferentemente de uno o dos heteroátomos.

- 5 Los términos “heterocicilo” y “heterocíclico” también incluyen sistemas de anillos policíclicos con dos o más anillos cíclicos, en los que dos o más carbonos son comunes a dos anillos contiguos, donde al menos uno de los anillos es heterocíclico, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclicos. Los grupos heterocíclicos incluyen, por ejemplo, piperidina, piperazina, pirrolidina, morfolina, lactonas, lactamas
- 10 y similares.

El término “hidrocarbilo”, tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo que está unido mediante un átomo de carbono que no tiene un sustituyente =O o =S y típicamente tiene al menos un enlace de carbono-hidrógeno y una estructura principalmente de carbono pero opcionalmente incluye heteroátomos. Por lo tanto, los grupos como metilo, etoxietilo, 2-piridilo y trifluorometilo se

15 consideran hidrocarbilo a los efectos de la presente solicitud, pero los sustituyentes como acetilo (que tiene un sustituyente =O en el carbono de enlace) y etoxi (que está enlazado a través de oxígeno, no carbono) no lo son. Los grupos hidrocarbilo incluyen, de modo no taxativo, arilo, heteroarilo, carbociclo heterocicilo, alquilo, alquenilo, alquinilo y combinaciones de estos.

Tal como se utiliza en la presente, el término “hidroxialquilo” hace referencia a un grupo alquilo

20 sustituido con un grupo hidroxilo.

Se pretende que el término “inferior”, cuando se usa junto con un resto químico, tal como acilo, aciloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxi, incluya grupos donde haya diez o menos átomos en el sustituyente, preferentemente seis o menos. Un “alquilo de cadena corta”, por ejemplo, se refiere a un grupo alquilo que contiene seis o menos átomos de carbono, preferiblemente, cuatro o menos.

25 En determinadas modalidades, los sustituyentes acilo, aciloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo o alcoxi definidos en la presente son respectivamente acilo inferior, aciloxi inferior, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior o alcoxi inferior, ya sea que aparezcan solos o en combinación con otros sustituyentes, tal como en las menciones de hidroxialquilo y aralquilo (en cuyo caso, por ejemplo, no se cuentan los átomos dentro del grupo arilo cuando se cuentan los átomos de carbono en el

30 sustituyente alquilo).

Los términos “policicilo”, “policiclo” y “policíclico”, tal como se utiliza en la presente, hacen referencia a dos o más anillos (por ejemplo, cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos, heteroarilos y/o heterociclicos) donde dos o más átomos son comunes a dos anillos contiguos, por ejemplo, los anillos son “anillos fusionados”. Cada uno de los anillos del policiclo puede estar sustituido o no sustituido.

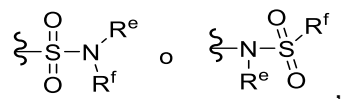
35 En determinadas modalidades, cada anillo del policiclo contiene de 3 a 10 átomos en el anillo,

preferentemente de 5 a 7.

El término “sulfato” es reconocido en la técnica y hace referencia al grupo $-\text{OSO}_3\text{H}$, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

El término “sulfonamida” es conocido en la técnica y se refiere al grupo representado por las fórmulas

5 generales



donde R^e y R^f representan independientemente hidrógeno o un hidrocarbilo.

El término “sulfóxido” se conoce en la técnica y se refiere a un grupo $-\text{S}(\text{O})-$.

10 El término “sulfonato” es reconocido en la técnica y hace referencia al grupo SO_3H , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

El término “sulfona” se conoce en la técnica y se refiere a un grupo $-\text{S}(\text{O})_2-$.

El término “sustituido” hace referencia a restos con sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos de la estructura principal. Se entenderá que “sustitución” o “sustituido con”
15 incluye la condición implícita de que tal sustitución está de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución da como resultado un compuesto estable, por ejemplo, que no experimentan espontáneamente transformación tal como por transposición, ciclación, eliminación, etc. Tal como se usa en la presente, se contempla que el término “sustituido” incluya todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos. En un aspecto amplio, los
20 sustituyentes aceptables incluyen sustituyentes acíclicos y cíclicos, ramificados y no ramificados, carbocíclicos y heterocíclicos, aromáticos y no aromáticos de compuestos orgánicos. Los sustituyentes permisibles pueden ser uno o más e iguales o diferentes para los compuestos orgánicos adecuados. Para los fines de esta invención, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier sustituyente permitido de compuestos
25 orgánicos descritos en la presente que satisfacen las valencias de los heteroátomos. Los sustituyentes pueden incluir cualquier sustituyente descrito en la presente, por ejemplo, un halógeno (por ejemplo, fluoro), un hidroxilo, un carbonilo (tal como un carboxilo, un alcóxicarbonilo, un formilo o un acilo), un tiocarbonilo (tal como un tioéster, un tioacetato o un tioformiato), un alcóxilo, un fosforilo, un fosfato, un fosfonato, un fosfinato, un amino, un amido, una amidina, una imina, un
30 ciano, un nitro, un azido, un sulfhidrilo, un alquiltio, un sulfato, un sulfonato, un sulfamilo, un sulfonamido, un sulfonilo, un heterociclilo, un aralquilo, o un resto aromático o heteroaromático. Los expertos en la técnica comprenderán que los restos sustituidos en la cadena de hidrocarburo pueden estar ellos mismos sustituidos, si corresponde.

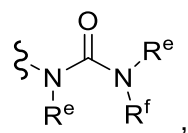
35 Tal como se utiliza en la presente, el término “tioalquilo” hace referencia a un grupo alquilo sustituido

con un grupo tiol.

El término “tioéster”, tal como se usa en la presente, se refiere a un grupo $-C(O)SR^e$ o $-SC(O)R^e$, donde R^e representa un hidrocarbilo.

El término “tioéter”, tal como se usa en la presente, es equivalente a un éter, donde el oxígeno se reemplaza con un azufre.

El término “urea” es conocido en la técnica y puede estar representado por la fórmula general



donde R^e y R^f representan independientemente hidrógeno o un hidrocarbilo.

El término “modular”, tal como se utiliza en la presente, incluye la inhibición o la supresión de una función o actividad (tal como la proliferación celular), así como también la mejora de una función o actividad.

“Sal farmacéuticamente aceptable” o “sal” se usa en la presente para hacer referencia a una sal de adición de ácido o una sal de adición básica que es adecuada para el tratamiento de pacientes o compatible con este.

El término “sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable”, como se usa en la presente, significa cualquier sal orgánica o inorgánica no tóxica de cualquier compuesto básico representado por la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C), Fórmula (II-D), Fórmula (III) o Fórmula (IV). Los ácidos inorgánicos ilustrativos que forman sales adecuadas incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, así como sales metálicas tales como monohidrógeno ortofosfato de sodio e hidrogenosulfato de potasio. Los ácidos orgánicos ilustrativos que forman sales adecuadas incluyen ácidos mono, di y tricarboxílicos tales como ácido glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, benzoico, fenilacético, cinámico y salicílico, así como también ácidos sulfónicos, tales como ácidos metanosulfónico y sulfónico de p-tolueno. Se pueden formar las sales mono o diácidas y tales sales pueden existir en forma sustancialmente anhidra, solvatada o hidratada. En general, las sales de adición ácidas de compuestos con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C), Fórmula (II-D), Fórmula (III) o Fórmula (IV) son más solubles en agua y diversos solventes orgánicos hidrófilos, y generalmente muestran puntos de fusión más altos en comparación con sus formas de bases libres. La selección de la sal adecuada será conocida por el experto en la técnica. Pueden usarse otras sales no farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, oxalatos, por ejemplo, en el aislamiento de compuestos con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C), Fórmula (II-D), Fórmula (III) o Fórmula (IV) para el uso en laboratorio, o para la conversión posterior en una sal de adición ácida farmacéuticamente aceptable.

La expresión “sal de adición básica farmacéuticamente aceptable”, tal como se usa en la presente, significa cualquier sal de adición básica orgánica o inorgánica no tóxica de cualquier compuesto ácido representado por la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C), Fórmula (II-D), Fórmula (III) o Fórmula (IV) o cualquiera de sus productos intermedios. Las bases inorgánicas ilustrativas que forman sales adecuadas incluyen litio, sodio, potasio, calcio, magnesio o bario hidróxido. Las bases orgánicas ilustrativas que forman sales adecuadas incluyen aminas orgánicas alifáticas, alicíclicas o aromáticas tales como metilamina, trimetilamina y picolina y amoníaco. La selección de la sal adecuada se encontrará dentro del conocimiento del experto en la técnica.

La expresión “farmacéuticamente aceptable” se utiliza en la presente para hacer referencia a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuados para utilizarse en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin un exceso de toxicidad, irritación, respuesta alérgica u otros problemas o complicaciones, de forma proporcional con una relación riesgo/beneficio razonable.

La expresión “portador farmacéuticamente aceptable”, tal como se usa en la presente, hace referencia a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno, diluyente, excipiente, solvente o material de encapsulación líquido o sólido. Cada portador debe ser “aceptable” en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el paciente.

Las frases “administración parenteral” y “administrado por vía parenteral”, como se utilizan en la presente, significan modos de administración sin ser administración enteral y tópica, normalmente mediante inyección e incluyen, de modo no taxativo, administración por infusión e inyección intravenosa, intraocular (tal como intravítrea), intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, infraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral comprenden uno o más compuestos activos en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas, estériles y farmacéuticamente aceptables o polvos estériles que pueden reconstituirse en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes del uso, que pueden contener antioxidantes, soluciones amortiguadoras, bacterioestáticos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor o agentes de suspensión o espesantes deseados.

Muchos de los compuestos útiles en los métodos y composiciones de esta descripción tienen al menos un centro estereogénico en su estructura. Este centro estereogénico puede estar presente en una configuración R o S, dicha notación R y S se utiliza de acuerdo con las reglas descritas en Pure Appl. Chem. (1976), 45, 11-30. La descripción contempla todas las formas estereoisoméricas

tales como las formas enantioméricas y diastereoméricas de los compuestos, sales, profármacos o mezclas de estos (lo que incluye todas las mezclas posibles de estereoisómeros). Véase, por ejemplo, WO 01/062726.

Asimismo, determinados compuestos que contienen grupos alqueno pueden existir como isómeros Z (zusammen) o E (entgegen). En cada caso, la descripción incluye tanto isómeros individuales separados como mezclados.

Algunos de los compuestos pueden existir también en formas tautoméricas. A pesar de que no se indica de forma explícita en la fórmula anterior descrita en la presente, se pretende que tales formas estén incluidas en el alcance de la presente descripción.

“Profármaco” o “profármaco farmacéuticamente aceptable” hace referencia a un compuesto que se metaboliza, por ejemplo, hidroliza u oxida, en el hospedador después de la administración para formar el compuesto de la presente descripción (por ejemplo, compuestos con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D)). Los ejemplos típicos de profármacos incluyen compuestos que tienen grupos (protectores) escindibles o biológicamente lábiles en un resto funcional del compuesto activo. Los profármacos incluyen compuestos que pueden estar oxidados, reducidos, aminados, desaminados, hidroxilados, deshidroxilados, hidrolizados, deshidrolizados, alquilados, desalquilados, acilados, desacilados, fosforilados, o desfosforilados para producir el compuesto activo. Los ejemplos de profármacos incluyen el uso de éster o fosforamido como grupos biológicamente lábiles o escindibles (protectores). Los profármacos de la presente descripción se metabolizan para producir un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D). La presente descripción incluye dentro de su alcance profármacos de los compuestos descritos en la presente. Los procedimientos convencionales para la selección y preparación de profármacos adecuados se describen, por ejemplo, en “Design of Prodrugs” Ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

La expresión “portador farmacéuticamente aceptable”, tal como se usa en la presente, hace referencia a un material, una composición o un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un filtro líquido o sólido, diluyente, excipiente, solvente o material de encapsulación útil para formular un fármaco para uso medicinal o terapéutico.

La expresión “registro de solubilidad”, “LogS” o “logS”, tal como se utiliza en la presente se usa en la técnica para cuantificar la solubilidad acuosa de un compuesto. La solubilidad acuosa de un compuesto afecta considerablemente sus características de absorción y distribución. Una baja solubilidad a veces va junto con una poca absorción. El valor logS es un algoritmo desprovisto de unidad (base 10) de la solubilidad medida en mol/litro.

También se proporcionan métodos para utilizar los compuestos descritos en la presente. La descripción también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más compuestos

que inhiben SERT, tal como se describen en la presente, o una sal farmacéuticamente aceptable de estos y un excipiente farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas informadas en la presente pueden proporcionarse en una forma de dosificación unitaria (por ejemplo, cápsula, comprimido o similar). Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C) o Fórmula (II-D) se pueden proporcionar en una forma de dosificación oral tal como una cápsula o comprimido. La forma de dosificación oral comprende opcionalmente uno o más rellenos, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, antiadherentes y/o antiestáticos. En algunas modalidades, una forma de dosificación oral se prepara mediante mezcla en seco. En algunas modalidades, una forma de dosificación oral es un comprimido y se prepara mediante granulación en seco. Por ejemplo, un compuesto inhibidor de SERT con la Fórmula (I), Fórmula (II-A), Fórmula (II-B), Fórmula (II-C), Fórmula (II-D), Fórmula (III) o Fórmula (IV) de la presente descripción puede formularse como un artículo de prueba para su evaluación en modelos animales y (si corresponde) ensayos clínicos en seres humanos posteriores para determinar la dosis terapéuticamente eficaz y la frecuencia de dosificación para seres humanos. Las composiciones farmacéuticas pueden administrarse por vía oral en cualquier forma farmacéutica aceptable por vía oral. Por consiguiente, es posible seleccionar un paciente y/o un sujeto para su tratamiento con un compuesto descrito en la presente mediante una primera evaluación del paciente y/o sujeto para determinar si el sujeto requiere la inhibición de SERT y, en caso de que se determinara que el sujeto requiere la inhibición de SERT, se le administra al sujeto una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos descritos en la presente, o sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Los compuestos descritos en la presente pueden administrarse para tratar trastornos del sistema nervioso central y/o afecciones inflamatorias. Los trastornos del SNC ilustrativos incluyen la ansiedad generalizada, la ansiedad aguda y los ataques de pánico, la ansiedad social, los trastornos de pánico, el trastorno depresivo mayor, los trastornos cognitivos, incluida la enfermedad de Alzheimer y otros trastornos neurodegenerativos, los trastornos del neurodesarrollo, la esquizofrenia, el trastorno bipolar, el trastorno obsesivo-compulsivo, la esclerosis múltiple, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, la bulimia nerviosa, la enfermedad de Huntington, el accidente cerebrovascular, el autismo y el trastorno disfórico premenstrual. Las afecciones inflamatorias ilustrativas incluyen la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), el asma y la artritis reumatoide.

En algunas modalidades, los métodos para tratar a un paciente que padece una enfermedad comprenden administrar a un paciente una composición que comprende un compuesto divulgado en este documento para el tratamiento o la prevención de un trastorno de salud mental. En algunas modalidades, los métodos para tratar a un paciente que padece una enfermedad comprenden

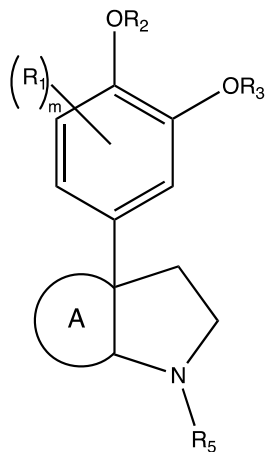
administrar a un paciente una composición que comprende un compuesto divulgado en este documento para el tratamiento o la prevención de una afección diagnosticada seleccionada de ansiedad y depresión. En algunas modalidades, el compuesto descrito en la presente se administra al paciente en una dosis unitaria. En algunas modalidades, un método comprende la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto con la Fórmula (I), la Fórmula (II-A), la Fórmula (II-B), la Fórmula (II-C) o la Fórmula (II-D), para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en la depresión leve a moderada y episodios depresivos mayores. En algunas modalidades, un método comprende la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto con la Fórmula (I), la Fórmula (II-A), la Fórmula (II-B), la Fórmula (II-C) o la Fórmula (II-D), para el tratamiento de la ansiedad. En algunas modalidades, un método comprende la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto con la Fórmula (I), la Fórmula (II-A), la Fórmula (II-B), la Fórmula (II-C) o la Fórmula (II-D), para el tratamiento de la depresión. En algunas modalidades, un método comprende la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto con la Fórmula (I), la Fórmula (II-A), la Fórmula (II-B), la Fórmula (II-C) o la Fórmula (II-D), para el tratamiento de una afección seleccionada del grupo que consiste en: ansiedad asociada con depresión, ansiedad con depresión, trastorno mixto ansioso depresivo. En algunas modalidades, un método comprende la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto con la Fórmula (I), la Fórmula (II-A), la Fórmula (II-B), la Fórmula (II-C) o la Fórmula (II-D), para el tratamiento de la ansiedad e histeria o ansiedad y depresión.

Salvo que se indique lo contrario en las tablas de compuestos de la presente, la abreviatura RAC o rac indica una mezcla racémica, y DIAST indica un diastereómero específico. En modalidades ilustrativas, aunque un compuesto puede representarse con enlaces $\diagup$ o $\cdots$, dicha representación puede indicar la estereoquímica relativa basada en picos de elución de una separación quiral.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona una o más de las siguientes modalidades de la invención, o variaciones de estas:

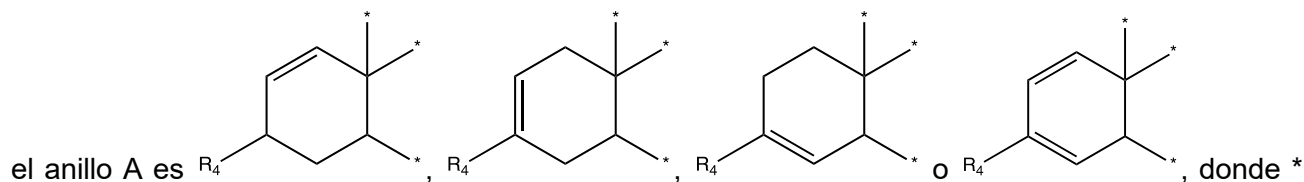
1. Un compuesto con la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de este:

55



(I),

donde

el anillo A es R_4 , R_4 , R_4 o R_4 , donde *

indica los puntos de unión del anillo A al compuesto con la fórmula (I), y donde

cada R_1 es independientemente deuterio, halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo, heteroarilo, $-OR^a$, $-NR^aR^b$, $-CHO$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-CN$, nitro o $P(O)OR^aOR^b$; donde cada átomo de hidrógeno en alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye opcionalmente por halo, alquilo, alcohol, arilo, OR^a , $-NR^aR^b$, $-CHO$, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-CN$, nitro o $P(O)OR^aOR^b$; m es 0, 1, 2 o 3;

cada uno de R_2 y R_3 es independientemente H, alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo o arilo; donde cada átomo de hidrógeno en alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo y arilo se sustituye opcionalmente por halo, deuterio, cicloalquilo, arilo u OR^a ; o

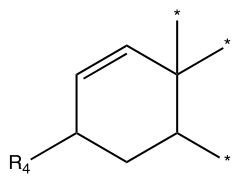
R_2 y R_3 junto con los átomos a los que están unidos se combinan para formar heterociclilo o heteroarilo, donde cada átomo de hidrógeno en el heterociclilo y el heteroarilo se sustituye opcionalmente por un halógeno u OR^a ;

R^a y R^b son independientemente H, alquilo (por ejemplo, metilo), alquenilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, arilo o heteroarilo; o si una instancia de R_1 es $-NR^aR^b$, entonces R^a y R^b pueden combinarse con el átomo de nitrógeno al que están unidos para formar heterocicloalquilo o heteroarilo;

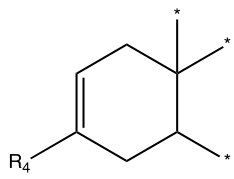
R_4 es H, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-6} ; y

R_5 es alquilo C_{1-4} .

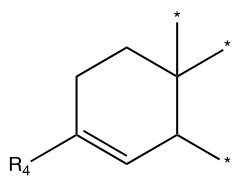
2. El compuesto de la modalidad 1, donde el anillo A es



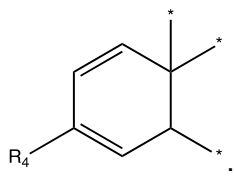
3. El compuesto de la modalidad 1, donde el anillo A es



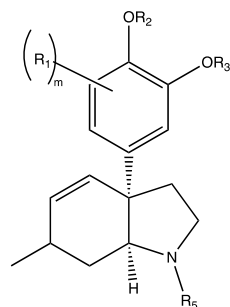
4. El compuesto de la modalidad 1, donde el anillo A es



5. El compuesto de la modalidad 1, donde el anillo A es



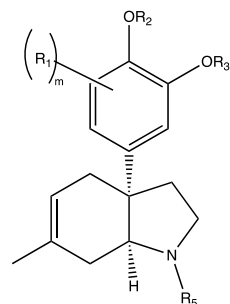
6. El compuesto de la modalidad 1, donde el compuesto es un compuesto con la Fórmula (II-A),



(II-A)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

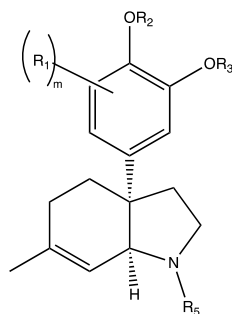
7. El compuesto de la modalidad 1, donde el compuesto es un compuesto con la Fórmula (II-B),



(II-B)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

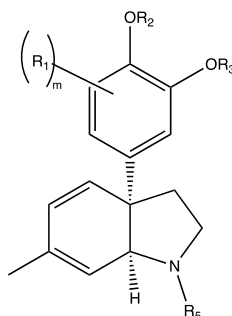
8. El compuesto de la modalidad 1, donde el compuesto es un compuesto con la Fórmula (II-C),



(II-C)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

9. El compuesto de la modalidad 1, donde el compuesto es un compuesto con la Fórmula (II-D),



(II-D)

o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-9, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

a. cada R_1 es independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} ; donde cada átomo de hidrógeno en alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} se sustituye opcionalmente por halo o alquilo C_{1-4} ;

b. m es 0 o 1;

c. cada uno de R_2 y R_3 es independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} ; donde cada átomo de hidrógeno en alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} se sustituye opcionalmente por halo o alquilo C_{1-4} ;

d. R_4 es H, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4} ; y

e. R_5 es alquilo C_{1-2} .

11. El compuesto de la modalidad 10, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

a. cada R_1 es independientemente hidrógeno, halo, metilo, etilo o ciclopropilo; donde cada

átomo de hidrógeno en metilo, etilo o ciclopropilo se sustituye opcionalmente por halo, metilo o halometilo;

b. m es 0 o 1;

c. cada uno de R_2 y R_3 es independientemente hidrógeno, halo, metilo o halometilo; donde cada átomo de hidrógeno en metilo, etilo o ciclopropilo se sustituye opcionalmente por halo, metilo o halometilo;

d. R_4 es H, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4} ; y

e. R_5 es metilo.

12. El compuesto de la modalidad 11, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

a. cada R_1 es independientemente hidrógeno, fluoro, metilo opcionalmente sustituido con uno o más fluoro o ciclopropilo;

b. m es 0 o 1;

c. cada uno de R_2 y R_3 es independientemente hidrógeno, fluoro o metilo opcionalmente sustituido con uno o más fluoro;

d. R_4 es H, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4} ; y

e. R_5 es metilo.

13. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-12, donde R_1 es halo.

14. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-12, donde R_1 es fluoro.

15. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-12, donde R_1 es ciclopropilo.

16. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-15, donde m es 0 o 1.

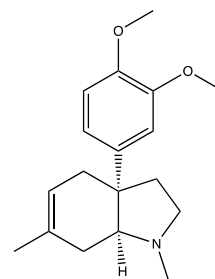
17. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-16, donde R_2 es halometilo.

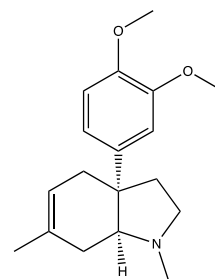
18. El compuesto de la modalidad 17, donde R_2 es $-\text{CHF}_2$ o $-\text{CF}_3$.

19. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-18, donde R_5 es metilo.

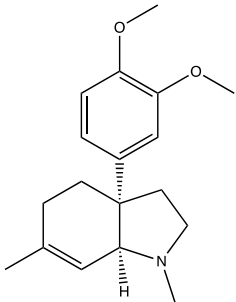
20. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-19, donde R_3 es metilo.

21. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-20, donde R_4 es metilo.

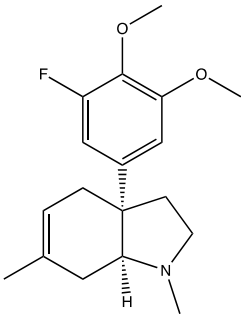


22. El compuesto de la modalidad 1, donde el compuesto es , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

5

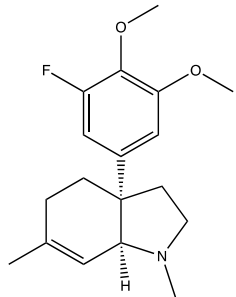
23. El compuesto de la modalidad 1, donde el compuesto es , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10

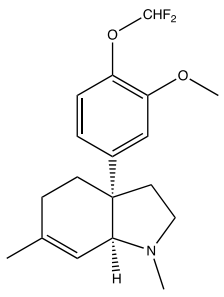
24. El compuesto de la modalidad 1, donde el compuesto es , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

15

20

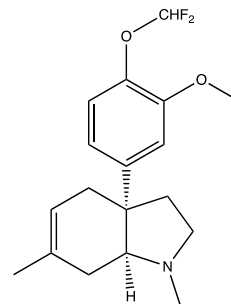
25. El compuesto de la modalidad 1, donde el compuesto es , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

25

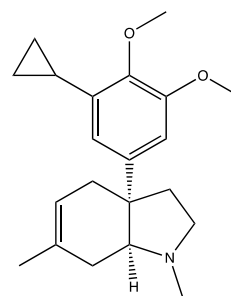
26. El compuesto de la modalidad 1, donde el compuesto es , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

30

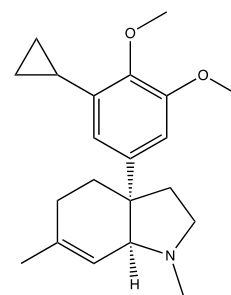
35



27. El compuesto de la modalidad 1, donde el compuesto es , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.



28. El compuesto de la modalidad 1, donde el compuesto es , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.



29. El compuesto de la modalidad 1, donde el compuesto es , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

30. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-9, donde R_2 y R_3 junto con los átomos a los que están unidos se combinan para formar heterociclilo o heteroarilo, donde cada átomo de hidrógeno en el heterociclilo y el heteroarilo se sustituye opcionalmente por un halógeno u OR^a ; R_4 es H, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-6} ; y R_5 es alquilo C_{1-4} .

31. El compuesto de la modalidad 30, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:

a. cada R_1 es independientemente hidrógeno, halo, alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} ; donde cada átomo de hidrógeno en alquilo C_{1-4} o cicloalquilo C_{3-6} se sustituye opcionalmente por halo o alquilo C_{1-4} ;

b. m es 0 o 1;

c. R_2 y R_3 , junto con los átomos a los que están acoplados se combinan para formar un heterociclilo de 5-6 miembros, donde cada átomo de hidrógeno en el heterociclilo se sustituye opcionalmente por halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4} ;

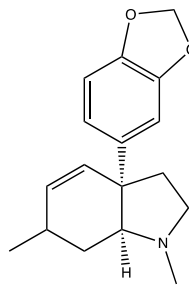
- d. R_4 es H, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4} ; y
- e. R_5 es alquilo C_{1-2} .
- 32. El compuesto de la modalidad 31, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:
 - a. cada R_1 es independientemente hidrógeno, halo, metilo, etilo o ciclopropilo; donde cada

5
átomo de hidrógeno en metilo, etilo o ciclopropilo se sustituye opcionalmente por halo, metilo o halometilo;
 - b. m es 0 o 1;
 - c. R_2 y R_3 , junto con los átomos a los que están acoplados se combinan para formar un

10
heterociclilo de 5-6 miembros, donde cada átomo de hidrógeno en el heterociclilo se sustituye opcionalmente por halo, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4} ;
 - d. R_4 es H, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4} ; y
 - e. R_5 es metilo.
- 33. El compuesto de la modalidad 32, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, donde:
 - a. cada R_1 es independientemente hidrógeno, fluoro, metilo opcionalmente sustituido con uno

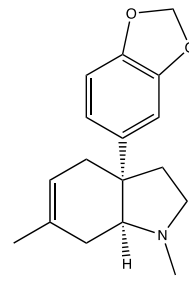
15
o más fluoro o ciclopropilo;
 - b. m es 0 o 1;
 - c. R_2 y R_3 , junto con los átomos a los que están acoplados se combinan para formar un

20
heterociclilo de 5-6 miembros, donde cada átomo de hidrógeno en el heterociclilo se sustituye opcionalmente fluoro o metilo opcionalmente sustituido con uno o más fluoro;
 - d. R_4 es H, alquilo C_{1-4} o haloalquilo C_{1-4} ; y
 - e. R_5 es metilo.
- 34. El compuesto de cualquiera de las modalidades 30-33, donde R_1 es halo.
- 35. El compuesto de cualquiera de las modalidades 30-33, donde R_1 es fluoro.
- 36. El compuesto de cualquiera de las modalidades 30-33, donde R_1 es ciclopropilo.
- 25 37. El compuesto de cualquiera de las modalidades 30-33, donde m es 0 o 1.
- 38. El compuesto de cualquiera de las modalidades 30-33, donde R_2 y R_3 junto con los átomos a los que están unidos se combinan para formar un heterociclilo de 5 miembros.
- 39. El compuesto de cualquiera de las modalidades 30-38, donde R_2 y R_3 junto con los átomos a los que están unidos se combinan para formar un heterociclilo de 5 miembros no sustituido.
- 30 40. El compuesto de cualquiera de las modalidades 30-38, donde R_2 y R_3 junto con los átomos a los que están unidos se combinan para formar un heterociclilo de 6 miembros.
- 41. El compuesto de cualquiera de las modalidades 30-38, donde R_2 y R_3 junto con los átomos a los que están unidos se combinan para formar un heterociclilo de 6 miembros no sustituido.
- 42. El compuesto de cualquiera de las modalidades 30-41, donde R_5 es metilo.
- 35 43. El compuesto de cualquiera de las modalidades 30-42, donde R_4 es metilo.



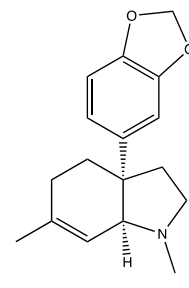
5

44. El compuesto de la modalidad 30, donde el compuesto es , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.



10

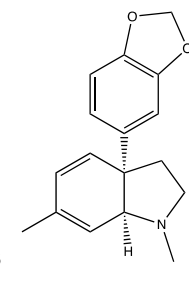
45. El compuesto de la modalidad 30, donde el compuesto es , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.



15

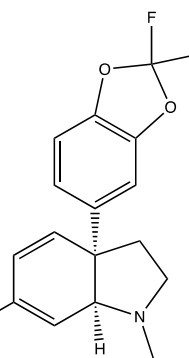
20

46. El compuesto de la modalidad 30, donde el compuesto es , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.



25

47. El compuesto de la modalidad 30, donde el compuesto es , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.



30

35

48. El compuesto de la modalidad 1, donde el compuesto es , o una sal

farmacéuticamente aceptable de este.

49. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las modalidades 1-48, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

50. Un método para tratar un trastorno de salud mental, que comprende administrarle a un mamífero que lo necesite una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-48, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, o la composición farmacéutica de la modalidad 49.

51. El método de la modalidad 50, donde el trastorno de salud mental es ansiedad, estrés o depresión.

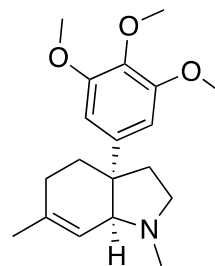
52. El método de la modalidad 50, donde el trastorno de salud mental es ansiedad.

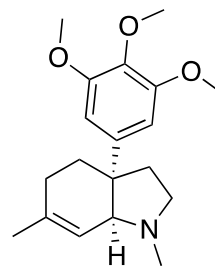
53. El método de la modalidad 50, donde el trastorno de salud mental es estrés.

54. El método de la modalidad 50, donde el trastorno de salud mental es depresión.

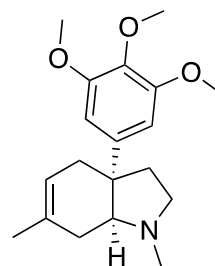
55. El método de cualquiera de las modalidades 50-54, donde el mamífero es un humano.

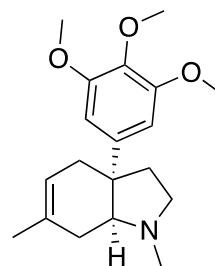
15



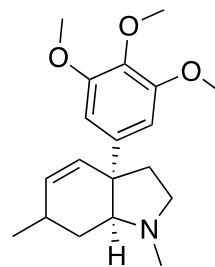
56. El compuesto de la modalidad 1, donde el compuesto es , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

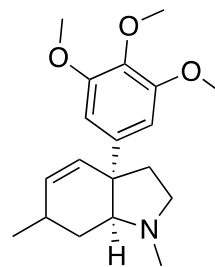
25



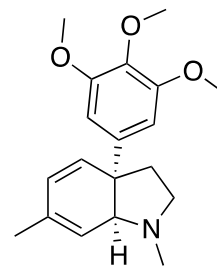
57. El compuesto de la modalidad 1, donde el compuesto es , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

30



58. El compuesto de la modalidad 1, donde el compuesto es , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

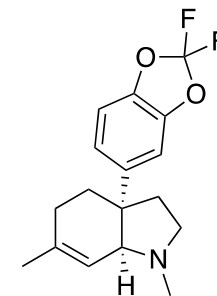
35



5

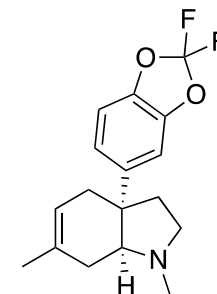
59. El compuesto de la modalidad 1, donde el compuesto es , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10



60. El compuesto de la modalidad 30, donde el compuesto es , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

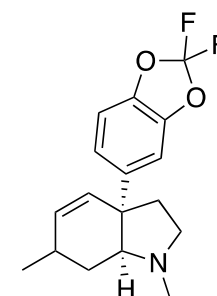
15



20

61. El compuesto de la modalidad 30, donde el compuesto es , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

25



62. El compuesto de la modalidad 30, donde el compuesto es , o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

30

EJEMPLOS

Algunos compuestos en los siguientes ejemplos están etiquetados mediante el uso de la representación estereoquímica mejorada MDL. Por ejemplo, la etiqueta "ABS" indica la estereoquímica absoluta en un estereocentro particular. La etiqueta "or n" u "orn", donde n es un número entero (por ejemplo, "or1"), indica un estereoisómero que tiene la estereoquímica tal como se muestra o es el epímero en ese estereocentro en particular. La etiqueta "and n" o "&n", donde n

35

es un número entero (por ejemplo, “and 1” o “&1”), representa una mezcla de dos epímeros en el estereocentro, es decir, la estructura tal como se dibuja y el epímero en el que el centro estereogénico tiene la configuración opuesta (por ejemplo, una mezcla racémica).

Los espectros LC/MS se obtuvieron utilizando Agilent 1200\G1956A o SHIMADZU LCMS-2020. Las

5 condiciones estándar de LC/MS fueron las siguientes (tiempo de ejecución 1.55 minutos):

Condición ácida: Fase móvil A: TFA al 0.0375 % en agua (v/v). Fase móvil B: TFA al 0.01875 % en acetonitrilo (v/v); columna: Kinetex EVO C₁₈ 30*2.1mm, 5 µm.

Condición básica: Fase móvil A: NH₃·H₂O al 0.025 % en agua (v/v). Fase móvil B: acetonitrilo; columna: Kinetex EVO C₁₈ 2.1X30mm, 5 µm.

10	5-95AB_0.8 min				
	Instrumento		SHIMADZU LCMS-2020;		
	Software		LabSolution Versión 5.97SP1		
	HPLC	Columna	Kinetex® EVO C ₁₈ 2.1x30mm		
15		Fase móvil	A: TFA al 0.0375 % en agua (v/v)		
			B: TFA al 0.01875 % en acetonitrilo (v/v)		
		Gradiente	Tiempo (min)	B (%)	Flujo (mL/min)
20			0.00	5.0	2.0
			0.60	95.0	2.0
			0.78	95.0	2.0
			0.79	5.0	2.0
			0.80	5.0	2.0
		Temp. de columna	50 °C		
25		Detector	PDA (220 nm y 254 nm)		
	MS	Fuente de ionización	ESI		
30		Gas de secado	N ₂		
		Flujo de gas de secado	15 (L/min)		
		Voltaje DL	120(V)		
		Voltaje DC de Qarray	20(V)		
35		Polaridad de MS	Positivo		

	Modo MS	Rastreo
	Intervalo de masas	100-1000

Tabla de abreviaturas

5	Ac	Acetilo
	ACN	Acetonitrilo
	Bn	Bencilo
	δ	Desplazamiento químico
	d	Doblete
10	DCE	1,2-dicloroetano
	DCM	Diclorometano
	DEA	Dietilamina
	DIBAL	Hidruro de diisobutilaluminio
	DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
	ESI	Ionización por electropulverización
15	Et	Etilo
	FA	Ácido fórmico
	HPLC	Cromatografía líquida de alto rendimiento
	hr	Horas
	Hz	Hertz
	IPA	Isopropanol
20	LC-MS	Cromatografía líquida y espectrometría de masas
	m	Multiplete
	m/z	Relación de masa con respecto a carga
	Me	Metilo
	min	Minutos
	NMR	Resonancia magnética nuclear
25	<i>rac</i> -	racémico
	s	Singlete (RMN) o segundos (tiempo)
	SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos
	t	Triplete
	<i>t</i> -	<i>Terciario</i> -
	Tf	Trifluorometanosulfonilo
30	TFA	Ácido trifluoroacético
	THF	Tetrahidrofurano
	TMS	Trimetilsililo
	TOAB	Bromuro de tetraoctilamonio
	TosMIC	Isocianuro de toluenosulfonilmetilo
	V	Volts
35	v/v	Volumen por volumen

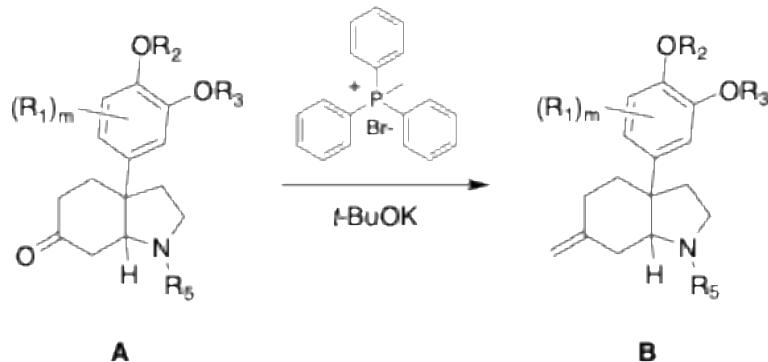
XtalFluor-E	Tetrafluoroborato de (dietilamino)difluorosulfonio
-------------	--

Método de síntesis general A: síntesis de compuestos de metilenociclohexano y metilciclohexeno a partir de los correspondientes compuestos de ciclohexanona

Etapa 1: A una solución de bromuro de metil(trifenil)fosfonio (740 mg, 2.07 mmol) en THF (6.0 mL) se le agregó *t*-BuOK (1M en THF, 2.07 mL) a 0 °C durante 0.5 horas. Se añadió a la mezcla el compuesto de ciclohexanona correspondiente (1.04 mmol) en THF (1 mL). La mezcla de reacción se dejó agitar a 25 °C durante 16 horas y entonces se vertió en agua (50 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL). Las soluciones orgánicas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (condición de ácido fórmico la 0.1 %).

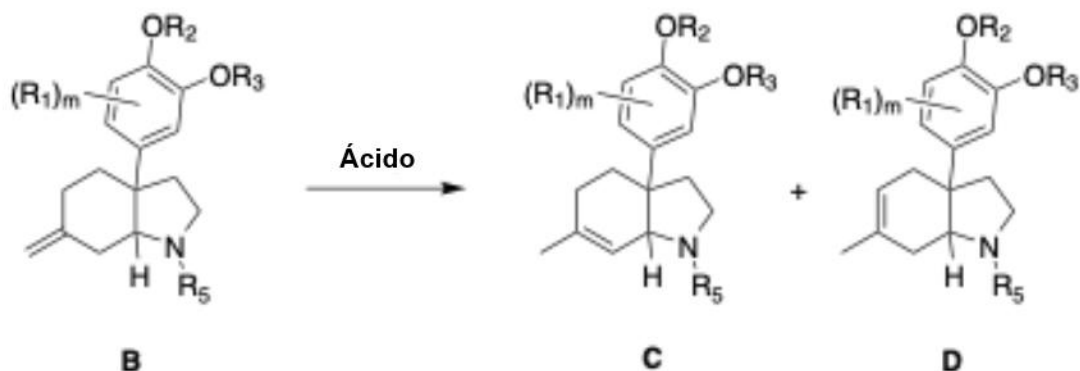
Etapa 2: A una solución del compuesto metilenciclohexano (696 µmol) en dioxano (10 mL) se le agregó TfOH (1.39 mmol). La mezcla se dejó agitar a 80 °C durante 2 h y entonces se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar un residuo. El residuo se separó mediante SFC para obtener el compuesto de metilciclohexeno correspondiente.

Métodos de síntesis general B: compuestos de metilenciclohexano y metilciclohexeno



El tratamiento de un compuesto de cetona como **A** con una sal de fosfonio, como la formada por el tratamiento del bromuro de metil(trifenil)fosfonio con un alcóxido, como *t*-BuOK, en un disolvente, como THF, a una temperatura baja, como 0 °C, es un método que se puede utilizar para preparar compuestos de metilenciclohexano como **B**.

5

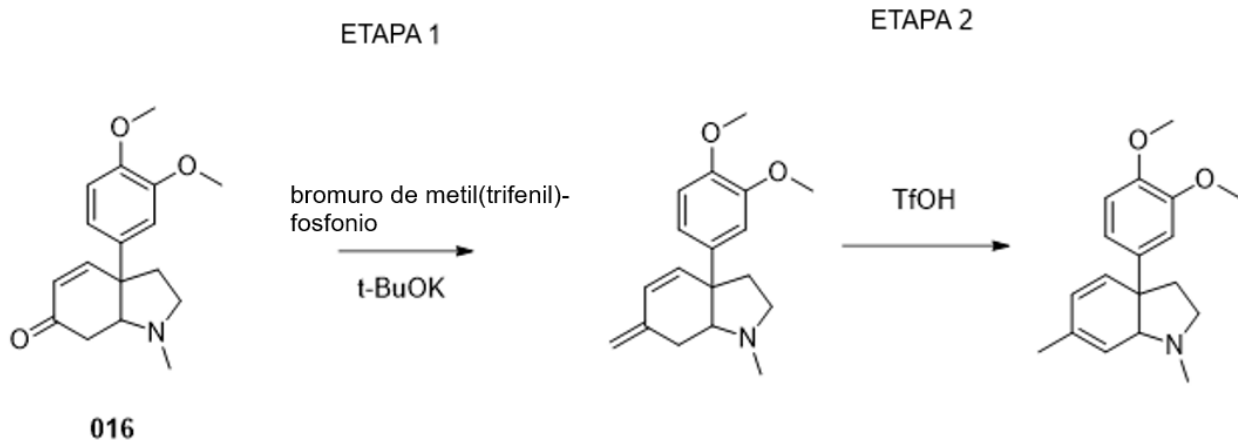


10

El tratamiento de compuestos de metilenciclohexano como **B** con un ácido, como el ácido trifluorometanosulfónico (TfOH), en un disolvente, como el dioxano, a una temperatura elevada, como 80 °C, es un método que podría utilizarse para preparar compuestos de metilciclohexeno como **C** y **D**.

Métodos de síntesis general C:

15



20

Etapa 1: A una solución de bromuro de metil(trifenil)fosfonio 2.07 mmol) en THF (6.0 mL) se le agregó t-BuOK (1M en THF, 2.07 mL) a 0 °C durante 0.5 horas. 016 (1.04 mmol) en THF (1 mL) se añadió a la mezcla. La mezcla de reacción se dejó agitar a 25 °C durante 16 horas y entonces se vertió en agua (50 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL). Las soluciones orgánicas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (condición de ácido fórmico la 0.1 %).

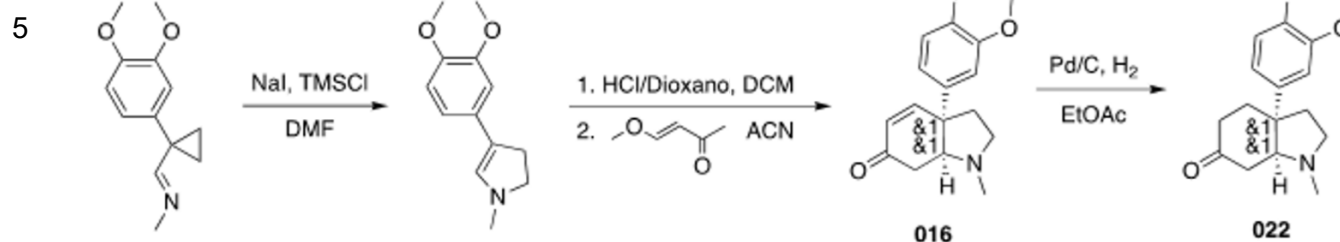
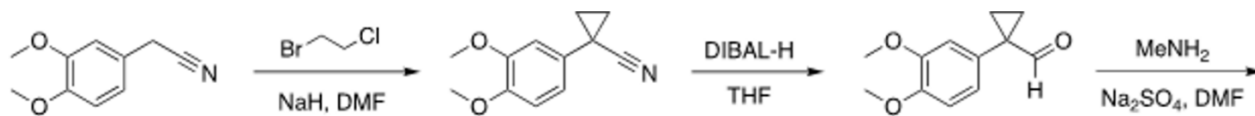
25

Etapa 2: A una solución de 3a-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-6-metilen-2,3,3a,6,7,7a-hexahidro-1H-indol (696 μmol) en dioxano (10 mL) se le agregó TfOH (1.39 mmol). La mezcla se dejó agitar a 80 °C durante 2 h y entonces se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa.

30

Ejemplo 1: Síntesis de (+/-)-Mesembrenona (016) (+/-)-Mesembrina (022)

35



10 Etapa 1: Síntesis de 1-(3,4-dimetoxifenil)ciclopropan-1-carbonitrilo

A una solución de 2-(3,4-dimetoxifenil)acetonitrilo (20 g, 112 mmol) en DMF (93 mL) se añadió NaH (18.0 g, 451 mmol, 60 % de pureza) en porciones. Se dejó agitar la mezcla a 25 °C durante 20 min. Se añadió 1-bromo-2-cloro-etano (16.1 g, 112 mmol) y se dejó agitar la mezcla a 25 °C durante 16 hr. La reacción se inactivó con la adición de una mezcla de MeOH/agua (1:1; 1000 mL) y la solución resultante se extrajo con EtOAc (3 x 500 mL). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (4 x 500 mL) y salmuera (1 x 200 mL) y se secaron (Na₂SO₄). La solución se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El sólido resultante se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/EtOAc =10/1 a 3/1) para dar 1-(3,4-dimetoxifenil)ciclopropan-1-carbonitrilo (15 g, 65 %) en forma de un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.88 (s, 1H), 6.82 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.68 - 1.65 (m, 2H), 1.35 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H).

20 Etapa 2: Síntesis de 1-(3,4-dimetoxifenil)ciclopropan-1-carbaldehído

A una solución de 1-(3,4-dimetoxifenil)ciclopropan-1-carbonitrilo (11 g, 54.1 mmol) en THF (160 mL) se añadió DIBAL-H (1 M en tolueno, 81.2 mL). La mezcla se dejó agitar a 25 °C durante 3 horas y luego la reacción se inactivó con cuidado mediante la adición de solución acuosa de HCl 2 M. La solución se extrajo con DCM (3 x 200 mL). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con agua (2 x 200 mL) y salmuera (2 x 200 mL) y luego se secaron con Na₂SO₄ para dar 1-(3,4-dimetoxifenil)ciclopropan-1-carbaldehído (9.6 g, 85 %) en forma de un aceite amarillo. LC-MS (ESI+) *m/z* 207.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.26 (s, 1H), 6.94 - 6.61 (m, 3H), 3.89 (d, *J* = 2.8 Hz, 6H), 1.61 - 1.52 (m, 2H), 1.42 - 1.37 (m, 2H).

30 Etapa 3: Síntesis de (Z)-1-(1-(3,4-dimetoxifenil)ciclopropil)-N-metilmetanimina

A una solución de 1-(3, 4-dimetoxifenil)-ciclopropancarbaldehído (5.0 g, 24.2 mmol) en DCM (50 mL) se añadió MeNH₂ (2 M, 121 mL) y Na₂SO₄ (15.5 g, 109 mmol, 11.0 mL). Se dejó agitar la mezcla a 25 °C durante 16 horas. Se filtró la mezcla de reacción y el filtrado se concentró a presión reducida para dar (Z)-1-(1-(3,4-dimetoxifenil)ciclopropil)-N-metilmetanimina (5.1 g, 99 %) en forma de un

sólido blanco. LC-MS (ESI⁺) *m/z* 219.9 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (q, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.93 – 6.77 (m, 3H), 3.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H), 3.24 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 1.29 – 1.23 (m, 2H), 1.18 – 1.12 (m, 2H).

Etapas 4: Síntesis de 4-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrol

- 5 A una solución de (Z)-1-(1-(3,4-dimetoxifenil)ciclopropil)-*N*-metilmetanimina (5.4 g, 24.6 mmol) en DMF (19 mL) se añadió NaI (366 mg, 2.44 mmol) y TMSCl (267 mg, 2.46 mmol). Se dejó agitar la mezcla a 90 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x 3). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera, se secaron con Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida para dar 4-(3,4-
- 10 dimetoxifenil)-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrol (6.25 g, 80 %) en forma de un aceite amarillo. LC-MS (ESI⁺) *m/z* 220.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.90 - 6.66 (m, 3H), 6.31 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.95 - 3.80 (m, 6H), 3.18 - 3.11 (m, 2H), 2.79 (dt, *J* = 1.2, 9.0 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H).

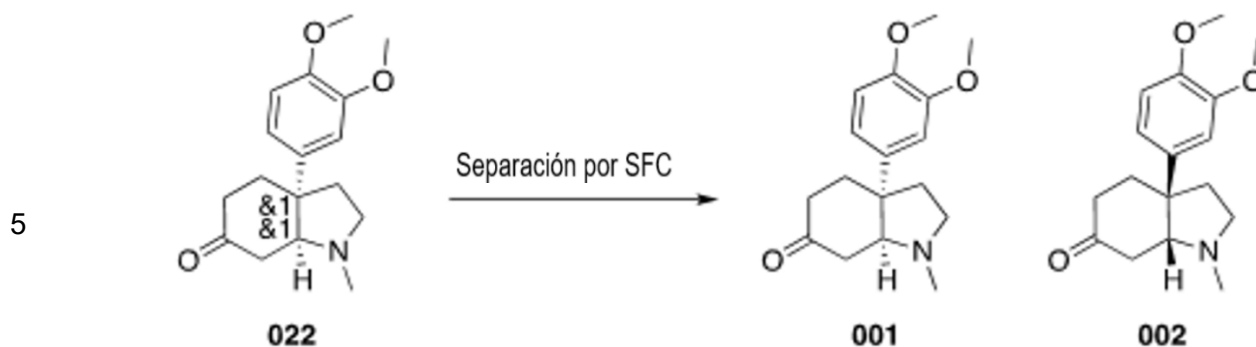
Etapas 5: Síntesis de *rac*-3a-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-1,2,3,3a,7,7a-hexahidro-6*H*-indol-6-ona (016)

- Se disolvió 4-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrol (6.25 g, 28.5 mmol) en DCM (100 mL).
- 15 A esta solución se añadió HCl (1 M en dioxano, 25 mL, 100 mmol). La mezcla se evaporó hasta sequedad y luego se disolvió en ACN (90 mL). A esta solución se le añadió (E)-4- metoxibut-3-en-2-ona (4.28 g, 42.7 mmol). Se dejó agitar la mezcla de reacción a 90 °C durante 16 hr. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC (columna: Phenomenex luna de C₁₈ (250*70mm, 10 μm); fase móvil: [agua (NH₄HCO₃)-
- 20 ACN]; % de B: 22 %-52 %, 20 min). El eluyente se acidificó con HCl ac. para proporcionar 016 (3.0 g, 30 %) como un sólido blanco. LC-MS (ESI⁺) *m/z* 288.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.90 - 6.88 (m, 1H), 6.87 - 6.83 (m, 2H), 6.74 (dd, *J* = 2.0, 10.1 Hz, 1H), 6.11 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 4.0 Hz, 6H), 3.33 (dt, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 2.69 - 2.66 (m, 1H), 2.58 - 2.51 (m, 2H), 2.50 - 2.41 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.27 - 2.18 (m, 1H)

25 **Etapas 6: Síntesis de *rac*-3a-(3,4-dimetoxifenil)-1-metiloctahidro-6*H*-indol-6-ona (022)**

- Una mezcla de 016 (12.0 g, 43.9 mmol) y Pd/C al 10 % (300 mg) en EtOAc (120 mL) se desgasificó y luego se purgó con H₂ 3 veces. Se dejó agitar la mezcla a 25 °C durante 2 horas a 15 psi H₂. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar 022 (10 g, 80 %) en forma de un aceite marrón. LC-MS (ESI⁺) *m/z* 290.4 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.99- 6.89
- 30 (m, 2H), 6.89 - 6.84 (m, 1H), 3.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 6H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 2.97 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 2.69 - 2.56 (m, 2H), 2.51 - 2.31 (m, 5H), 2.27 - 2.18 (m, 3H), 2.18 - 2.07 (m, 2H).

Ejemplo 2: Separación por SFC de *rac*-3a-(3,4-dimetoxifenil)-1-metiloctahidro-6*H*-indol-6-ona (022) para proporcionar (-)-Mesembrina (001) y (+)-Mesembrina (002)

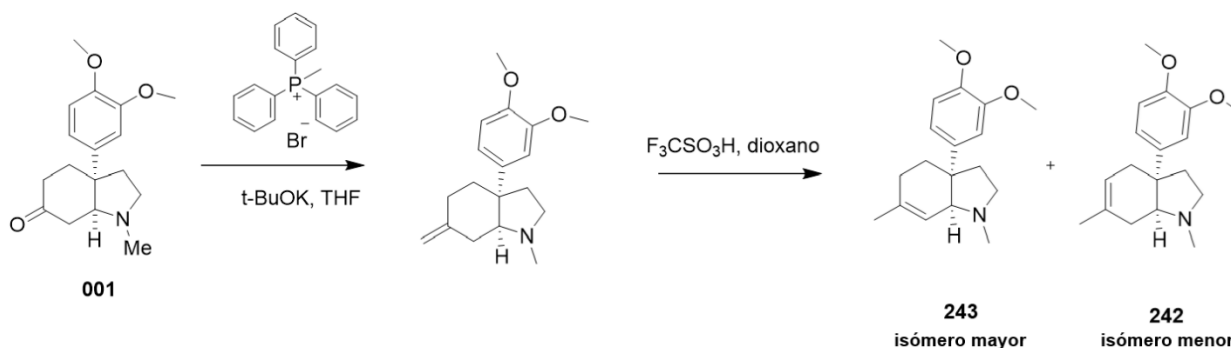


El compuesto **022** (15 g, 90 % de pureza) se sometió a separación por SFC (columna: DAICEL CHIRALCEL OD (250mm*50 mm, 10 μ m); fase móvil: [Neu-MeOH]; B %: 25 %-25 %, 2; 1230 min) para proporcionar **001** (pico 1, 5.4 g, base libre, 36 %) como aceite amarillo y **002** (pico 2, 5.6 g, base libre, 37 %) como aceite amarillo.

001: LC-MS (ESI⁺) m/z 290.4 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.99 - 6.89 (m, 2H), 6.89 - 6.84 (m, 1H), 3.91 (d, J = 7.6 Hz, 6H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 2.97 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 2.69 - 2.56 (m, 2H), 2.51 - 2.31 (m, 5H), 2.27 - 2.18 (m, 3H), 2.18 - 2.07 (m, 2H).

002: LC-MS (ESI⁺) m/z 290.4 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.99 - 6.89 (m, 2H), 6.89 - 6.84 (m, 1H), 3.91 (d, J = 7.6 Hz, 6H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 2.97 (t, J = 3.6 Hz, 1H), 2.69 - 2.56 (m, 2H), 2.51 - 2.31 (m, 5H), 2.27 - 2.18 (m, 3H), 2.18 - 2.07 (m, 2H).

Ejemplo 3: Síntesis de (3a*S*,7a*S*)-3a-(3,4-dimetoxifenil)-1,6-dimetil-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro-1*H*-indol

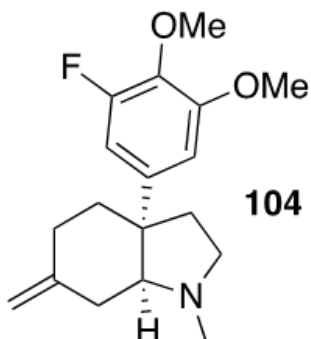
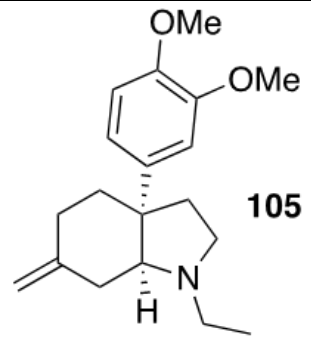
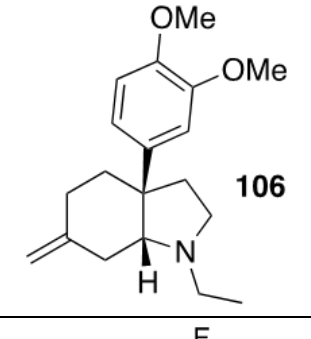
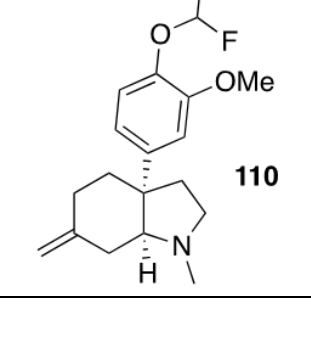


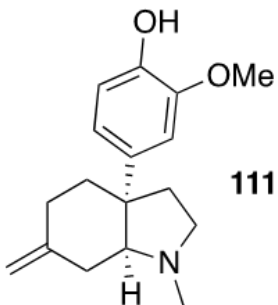
Etapas 1: Síntesis de (3a*S*,7a*S*)-3a-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-6-metileneoctahidro-1*H*-indol

A una solución de bromuro de metil(trifenil)fosfonio (740 mg, 2.07 mmol) en THF (6.0 mL) se le agregó *t*-BuOK (1M en THF, 2.07 mL) a 0 °C durante 0.5 horas. **001** (300 mg, 1.04 mmol) en THF (1 mL) se añadió a la mezcla. La mezcla de reacción se dejó agitar a 25 °C durante 16 horas y entonces se vertió en agua (50 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL). Las soluciones orgánicas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto en bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (condición de FA al 0.1 %) para proporcionar (3a*S*,7a*S*)-3a-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-6-metilenoctahidro-1*H*-indol (137.7 mg) como una goma

amarilla. LC-MS (ESI⁺) m/z 288.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.88 - 6.79 (m, 2H), 6.78 - 6.72 (m, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.81 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 3.37 (ddd, J = 5.2, 8.4, 9.8 Hz, 1H), 2.90 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 2.45 (s, 2H), 2.42 - 2.35 (m, 4H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 1.98 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 1.96 - 1.86 (m, 3H).

5 Mediante un procedimiento similar, se prepararon los compuestos que figuran en la siguiente tabla:

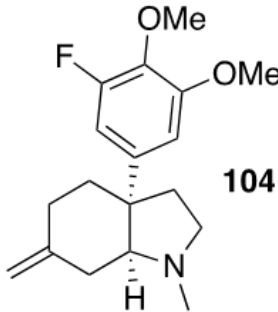
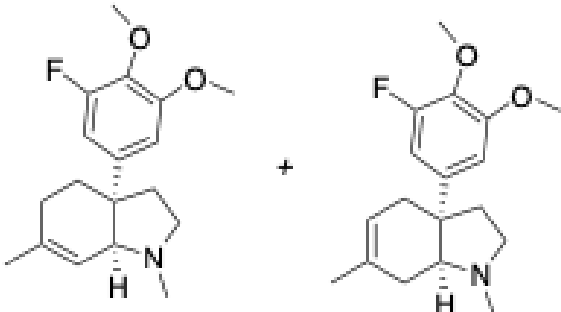
Estructura	Caracterización
 104	LC-MS (ESI⁺) m/z 306.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.83 - 6.69 (m, 2H), 4.84 - 4.67 (m, 2H), 4.03 - 3.82 (m, 6H), 3.33 - 3.20 (m, 1H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 2.51 - 2.26 (m, 6H), 2.24 - 2.13 (m, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 3H), 1.93 - 1.75 (m, 2H).
 105	LC-MS (ESI⁺) m/z 302.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.91 - 6.81 (m, 2H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.64 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.81 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 3.20 (dt, J = 5.2, 8.8 Hz, 1H), 2.98 - 2.78 (m, 2H), 2.51 - 2.27 (m, 3H), 2.21 (s, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 2.04 - 1.90 (m, 3H), 1.89 - 1.76 (m, 2H), 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
 106	LC-MS (ESI⁺) m/z 302.3 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.93 - 6.80 (m, 2H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.81 (d, J = 6.0 Hz, 6H), 3.24 - 3.08 (m, 1H), 2.96 - 2.75 (m, 2H), 2.41 - 2.24 (m, 3H), 2.22 - 2.06 (m, 2H), 2.03 - 1.89 (m, 3H), 1.81 (dd, J = 5.6, 10.4 Hz, 2H), 1.03 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
 110	LC-MS (ESI⁺) m/z 324.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 - 6.92 (m, 2H), 6.57 (t, J = 75.2 Hz, 1H), 4.76 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.29 (dt, J = 4.4, 9.2 Hz, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.54 - 2.41 (m, 2H), 2.41 - 2.31 (m, 4H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 2.13 - 2.03 (m, 2H), 2.02 - 1.91 (m, 2H), 1.91 - 1.82 (m, 1H).

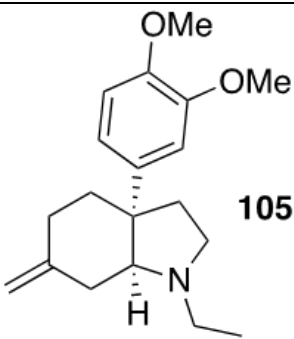
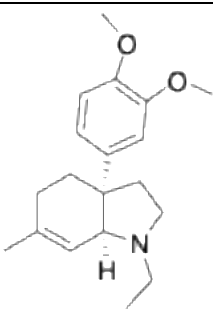
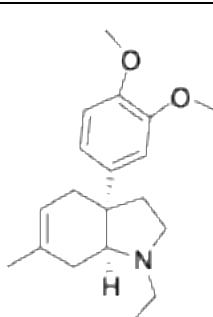
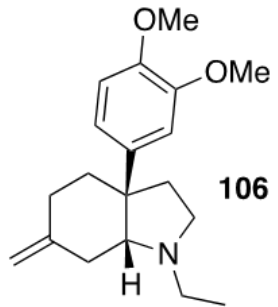
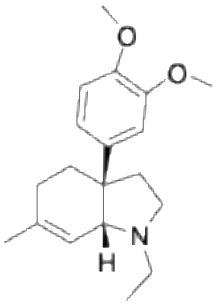
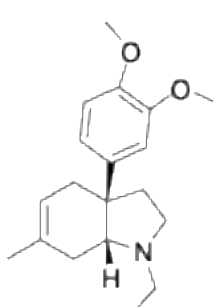
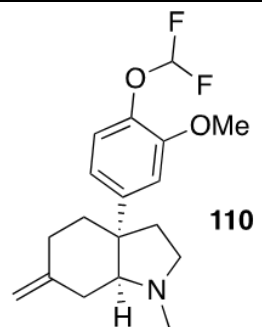
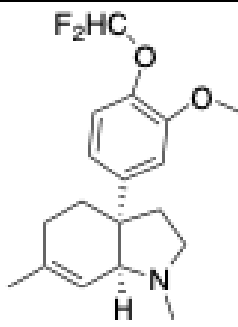
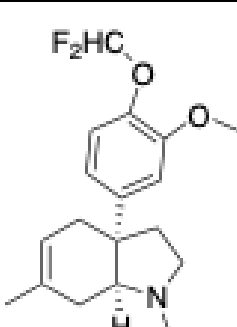
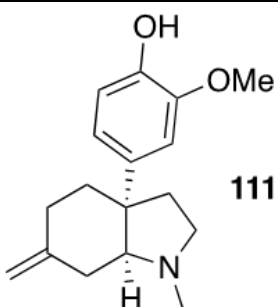
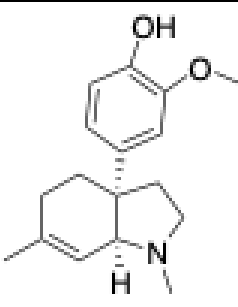
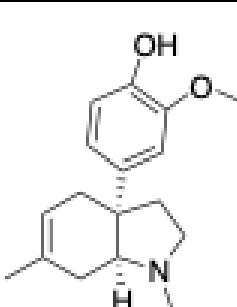
5  111	LC-MS (ESI⁺) m/z 274.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.85 - 6.79 (m, 1H), 6.79 - 6.73 (m, 2H), 4.75 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 3.84 - 3.84 (m, 3H), 3.65 - 3.46 (m, 1H), 3.16 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 2H), 2.54 (m, 4H), 2.15 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 3H), 1.99 - 1.96 (m, 1H), 1.92 (m, 1H).
--	---

Etapas 2: Síntesis de (3aS,7aS)-3a-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-6-metileneoctahidro-1H-indol

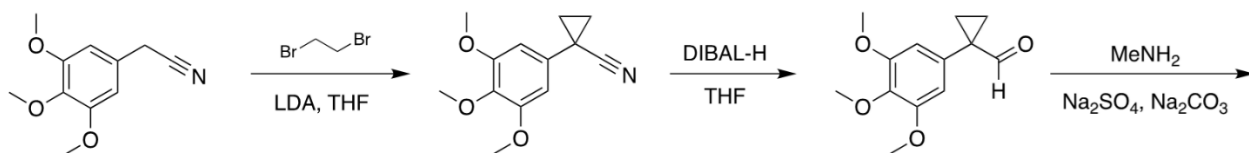
A una solución de (3aS,7aS)-3a-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-6-metileneoctahidro-1H-indol (200 mg, 696 μ mol) en dioxano (10 mL) se le agregó TfOH (209 mg, 1.39 mmol). La mezcla se dejó agitar a 80 °C durante 2 h y entonces se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Welch Ultimate C₁₈ 150*25mm*5 μ m; fase móvil: [agua (TFA)-ACN]; gradiente: 6 %-36 % B durante 13 min) para proporcionar un residuo. El residuo se separó por SFC ("Columna: Chiralcel OX-3 50x4.6 mm I.D., 3 μ m Fase móvil: Fase A para CO₂ y Fase B para IPA (DEA al 0.05 %); Elución por gradiente: B en A del 5 % al 40 % Velocidad de flujo: 3 mL/min; Detector: PDA; Temperatura de la columna: 35 °C; Contrapresión: 100 bar") para obtener **243** (3aS,7aS)-3a-(3,4-dimetoxifenil)-1,6-dimetil-2,3,3a,4,5,7a-hexahidro-1H-indol (52 mg) como una goma amarilla y **242** (3aS,7aS)-3a-(3,4-dimetoxifenil)-1,6-dimetil-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1H-indol (7 mg) como una goma amarilla. LC-MS (ESI⁺) m/z 288.1 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.85 - 6.66 (m, 3H), 5.74 (s, 1H), 3.86 (d, J = 4.0 Hz, 6H), 3.25 - 3.12 (m, 1H), 2.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.32 - 2.17 (m, 1H), 2.16 - 1.99 (m, 3H), 1.81 - 1.69 (m, 5H), 1.49 (d, J = 13.6 Hz, 1H).

Mediante un procedimiento similar, se pueden preparar los compuestos que figuran en la siguiente tabla:

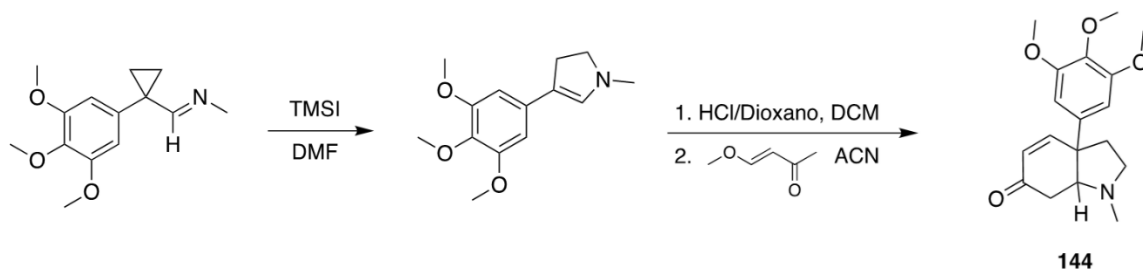
Etapa 1	Etapa 2
 104	

5	 105	 
10	 106	 
15	 110	 
20		
25	 111	 

Ejemplo 4A - 1-metil-3a-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,3,7,7a-tetrahidroindol-6-ona (144)

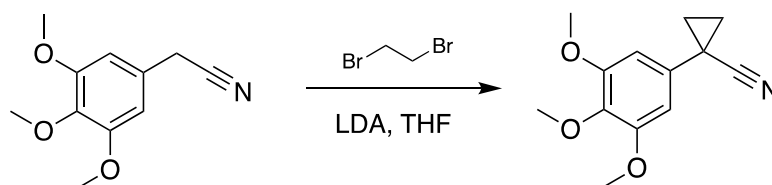


5



10

Etapa 1 1-(3,4,5-trimetoxifenil)ciclopropanocarbonitrilo (3)



15

Una mezcla de 2-(3,4,5-trimetoxifenil)acetonitrilo (10 g, 48.2 mmol) CAS#13338-63-1, 1,2-dibromoetano (10.8 g, 57.9 mmol, 4.37 mL) CAS#106-93-4, LDA (2 M, 60.3 mL) en THF (200 mL) se desgasificó y se purgó con N₂ 3 veces, y luego la mezcla se agitó a -78~25 °C durante 4 horas bajo atmósfera de N₂. Una vez completada, la mezcla se inactivó con NH₄Cl saturado (80 mL) y se extrajo con acetato de etilo (220 mL × 3), la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo=20/1 a 30/1) para proporcionar el compuesto del título (4.5 g, 38 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

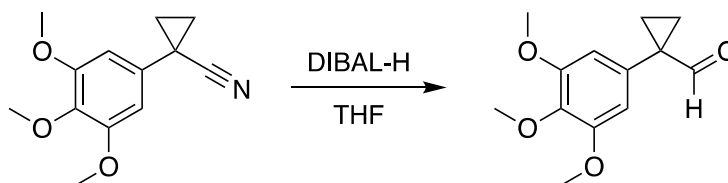
20

LC-MS (ESI+) m/z 234.1 (M+H)+.

25

¹H NMR (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ 6.53 (s, 2H), 3.92 - 3.80 (m, 9H), 1.73 - 1.66 (m, 2H), 1.41 - 1.36 (m, 2H).

Etapa 2 1-(3,4,5-trimetoxifenil)ciclopropanocarbaldehído (4)



30

Una mezcla de 1-(3,4,5-trimetoxifenil) ciclopropanocarbonitrilo (4.5 g, 19.3 mmol), DIBAL-H (1 M, 28.9 mL) en THF (50 mL) se desgasificó y purgó con N₂ 3 veces, y entonces la mezcla se agitó a -78~25 °C durante 8 horas bajo atmósfera de N₂. Una vez completada, la reacción se inactivó

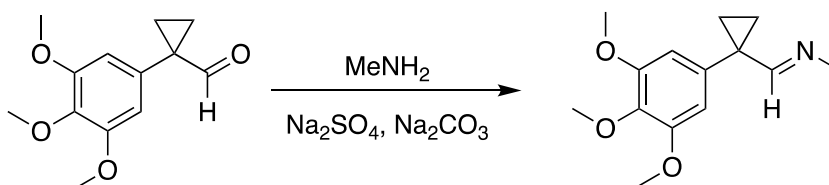
35

cuidadosamente mediante la adición de HCl 2 M y los componentes orgánicos se extrajeron en acetato de etilo (3 x 65 mL). Los extractos combinados se lavaron con agua (2 x 20 mL), salmuera (2 x 20 mL) y luego se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo=5/1 a 5/1) para proporcionar el compuesto del título (3.7 g, 79 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI+) m/z 236.8 (M+H)+.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.28 (s, 1H), 6.53 (s, 2H), 3.94 - 3.78 (m, 9H), 1.60 - 1.54 (m, 3H), 1.44 - 1.37 (m, 2H).

Etapa 3 (E)-N-metil-1-[1-(3,4,5-trimetoxifenil)ciclopropil]metanimina (5)

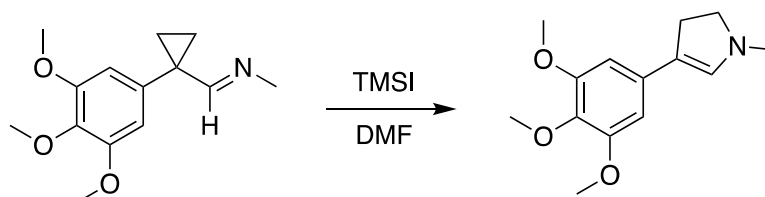


Una mezcla de 1-(3,4,5-trimetoxifenil)ciclopropanocarbaldehído (3.7 g, 15.6 mmol), Na_2SO_4 (33.4 g, 235 mmol, 23.8 mL), metanamina;clorhidrato (5.29 g, 78.3 mmol) y Na_2CO_3 (6.64 g, 62.6 mmol) en DCM (250 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 24 horas bajo atmósfera de N_2 . Una vez completada, el líquido de reacción resultante se secó con un evaporador rotatorio tras filtrarlo. El compuesto en bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional para obtener el compuesto del título (2.7 g, 90 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

LC-MS (ESI+) m/z 249.9 (M+H)+.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 3.97 - 3.74 (m, 9H), 3.26 (d, $J = 1.2$ Hz, 3H), 1.31 - 1.26 (m, 2H), 1.19 - 1.14 (m, 2H).

Etapa 4 1-metil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,3-dihidropirrol (6)



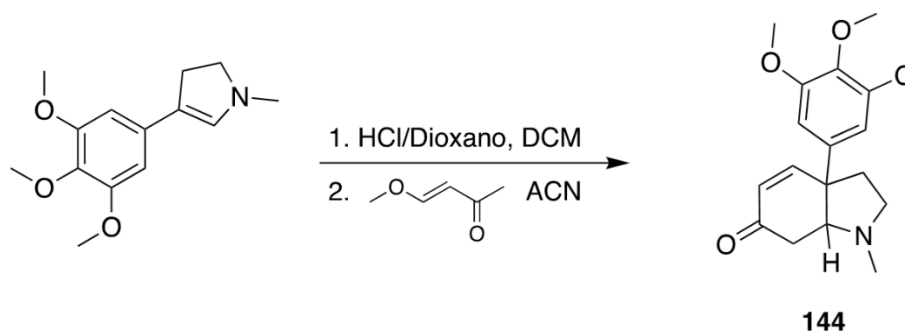
Una mezcla de (E)-N-metil-1-[1-(3,4,5-trimetoxifenil) ciclopropil]metanimina (2 g, 8.0 mmol), TMSI (1.61 g, 8.0 mmol, 1.09 mL) en DMF (15 mL) se desgasificó y purgó con N_2 3 veces, y entonces la mezcla se agitó a 60 °C durante 0.5 horas bajo atmósfera de N_2 . Una vez completada, la mezcla se inactivó con H_2O (18 mL) y se extrajo con acetato de etilo (20 mL x 3), la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo.

Entonces se ajustó el pH de la fase acuosa con NaHCO_3 saturado (8 mL) a 8 y se extrajo con acetato de etilo (20 mL $\times$ 3), la fase orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo. El compuesto en bruto se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional para obtener el compuesto del título (1 g, 30 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

LC-MS (ESI+) m/z 250.0 ($M+H$) $^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{ClO}_2\text{FORMO}-d$) δ 8.03 (s, 1H), 6.47 - 6.40 (m, 2H), 6.37 (Br d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.90 - 3.80 (m, 9H), 3.17 (Br t, J = 9.2 Hz, 2H), 2.67 (s, 2H).

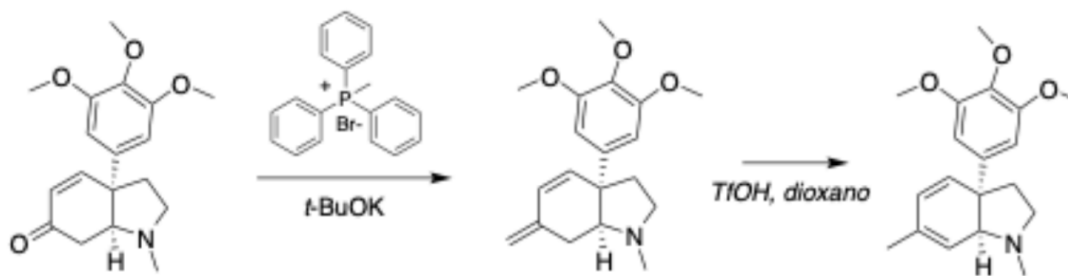
Etapas 5 1-metil-3a-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,3,7,7a-tetrahidroindol-6-ona (144)



Una mezcla de 1-metil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,3-dihidropirrol (1 g, 4.0 mmol), (E)-4-metoxibut-3-en-2-ona (401 mg, 4.0 mmol, 402.79 μL), HCl/dioxano (4 M, 3 mL) y ACN (6.24 g, 152 mmol, 8 mL) en DCM (9 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 90 $^\circ\text{C}$ durante 12 horas bajo atmósfera de N_2 . Una vez completada, la reacción se filtró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (condiciones básicas: columna: Welch Xtimate C_{18} 150*25mm*5 μm ; fase móvil: [agua($\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$)-ACN]; B %: 18 %-48 %.8min) para obtener el compuesto del título (570 mg, 45 % de rendimiento) como un sólido blanco.

LC-MS (ESI+) m/z 317.9 ($M+H$) $^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{ClO}_2\text{FORMO}-d$) δ 6.62 (dd, J = 2.0, 10.1 Hz, 1H), 6.45 (s, 2H), 6.02 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.84 - 3.69 (m, 9H), 3.29 - 3.17 (m, 1H), 2.58 (br s, 1H), 2.50 - 2.43 (m, 2H), 2.42 - 2.32 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.12 (td, J = 8.4, 13.0 Hz, 1H).



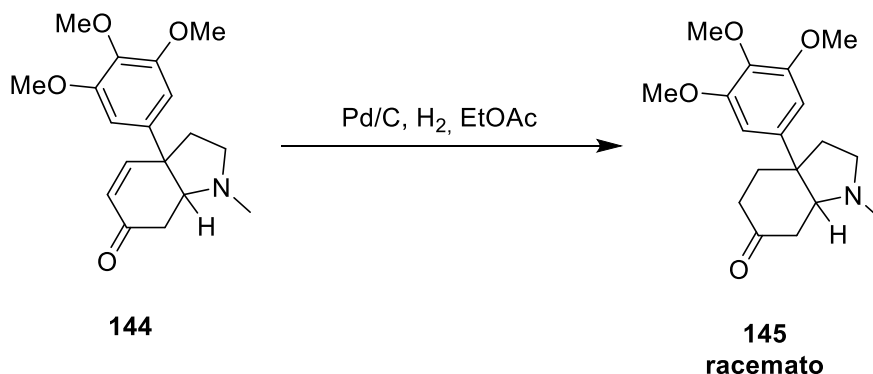
Etapas 6: El compuesto 144 se añade a una solución de bromuro de metil(trifenil)fosfonio 2.07 mmol) en THF (6.0 mL), se añade t-BuOK (1M en THF, 2.07 mL) a 0 $^\circ\text{C}$ durante 0.5 horas. 016 (1.04 mmol)

en THF (1 mL) se añade a la mezcla. La mezcla de reacción se dejó agitar a 25 °C durante 16 horas y entonces se vertió en agua (50 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL). Las soluciones orgánicas se secan en sulfato de sodio, se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica mediante HPLC de fase inversa (condición de ácido fórmico la 0.1 %).

- 5 Etapa 7: El producto de la Etapa 6 se agregó a una solución de 3a-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-6-metilen-2,3,3a,6,7,7a-hexahidro-1H-indol (696 μ mol) en dioxano (10 mL), entonces se le agregó TfOH (1.39 mmol). La mezcla se dejó agitar a 80 °C durante 2 h y entonces se filtró. El filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante HPLC preparativa.

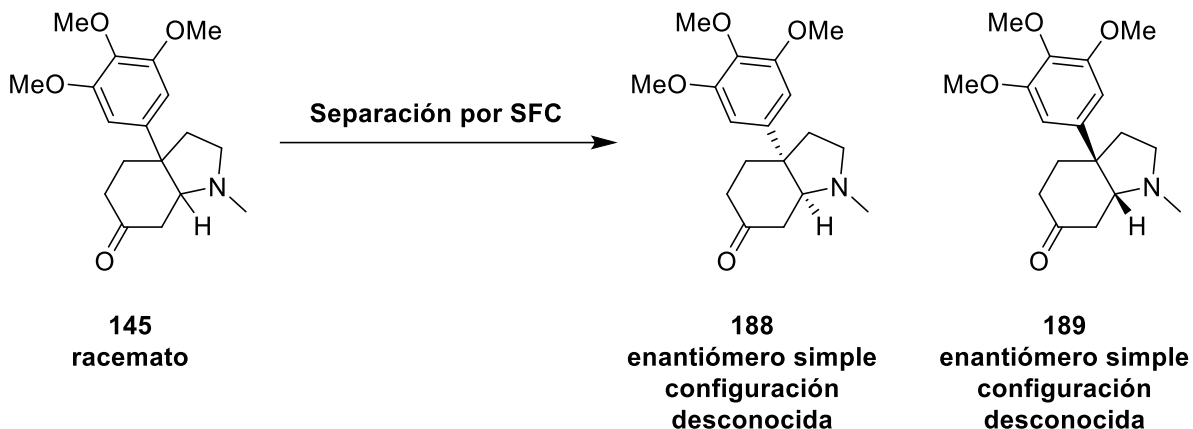
Ejemplo 4B - Compuestos 145, 188 y 189

Etapa 1 1-metil-3a-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,3,4,5,7,7a-hexahidroindol-6-ona (145)



- Una mezcla de 1-metil-3a-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,3,7,7a-tetrahydroindol-6-ona (190 mg, 598 μ mol) y Pd/C (10.0 mg, 59.9 μ mol, 10 % de pureza) en EtOAc (4 mL) se desgasificó y se purgó con H₂ 3 veces, y entonces se dejó agitar la mezcla a 25 °C durante 12 horas bajo una atmósfera de H₂. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró y purificó mediante HPLC preparativa (condiciones básicas: columna: Welch Xtimate C₁₈ 150*25mm*5 μ m; fase móvil: [agua (hidróxido de amonio v/v)-ACN]; B %: 21 %-51 %, 2 min) para proporcionar **145** (232 mg, 90 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI+) m/z 320.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.60 (s, 2H), 3.95 - 3.81 (m, 9H), 3.18 - 3.11 (m, 1H), 2.95 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 2.62 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 2.52 - 2.41 (m, 1H), 2.38 - 2.29 (m, 4H), 2.25 (s, 1H), 2.23 - 2.19 (m, 2H), 2.18 - 2.10 (m, 2H).

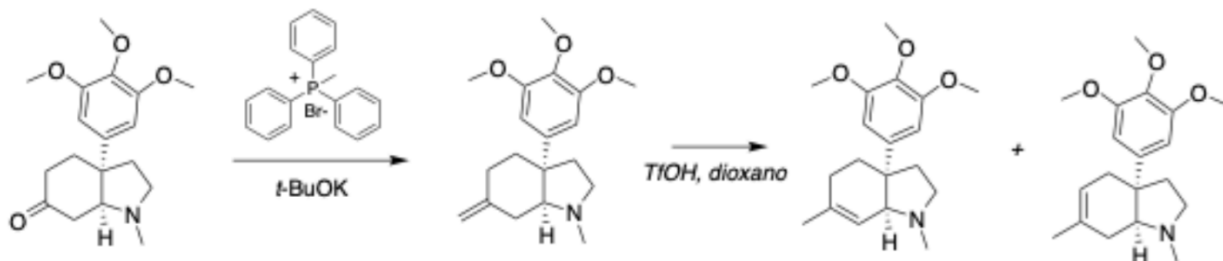
Etapa 2 (3aS,7aS)-1-metil-3a-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,3,4,5,7,7a-hexahidroindol-6-ona (188) y (3aR,7aR)-1-metil-3a-(3,4,5-trimetoxifenil)-2,3,4,5,7,7a-hexahidroindol-6-ona (189)



10 El compuesto **145** racémico se separó mediante SFC (condiciones: columna: Daicel ChiralPak IG (250*30 mm, 10 μ m); fase móvil: [Neu-MeOH]; B %: 25 %-25 %, C14.55; 146 min) para proporcionar **188** (100 mg, 45 % de rendimiento) como un sólido blanco y **189** (95.0 mg, 43 % de rendimiento) como un sólido amarillo.

189: LC-MS (ESI+) m/z 320.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.59 (s, 2H), 3.96 - 3.80 (m, 9H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 2.95 (br s, 1H), 2.62 (br d, J = 3.2 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.25 (s, 1H), 2.23 - 2.19 (m, 2H), 2.18 - 2.10 (m, 2H), 1.58 (s, 2H).

188: LC-MS (ESI+) m/z 320.3 (M+H)⁺, ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.59 (s, 2H), 3.96 - 3.80 (m, 9H), 3.16 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.63 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.24 (s, 1H), 2.23 - 2.19 (m, 2H), 2.18 - 2.09 (m, 2H), 1.57 (s, 2H).

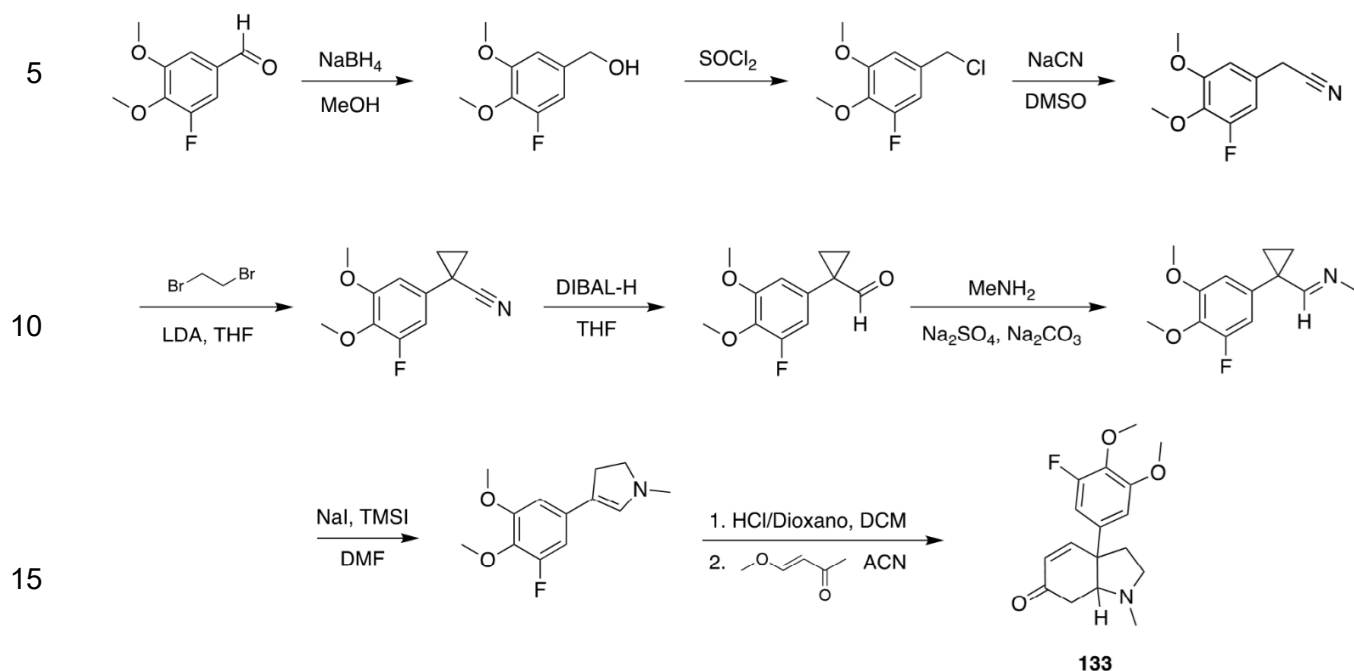


25 Etapa 3: El compuesto 188 y/o el compuesto 189 se añade a una solución de bromuro de metil(trifenil)fosfonio 2.07 mmol) en THF (6.0 mL), se añade t-BuOK (1M en THF, 2.07 mL) a 0 °C durante 0.5 horas. 016 (1.04 mmol) en THF (1 mL) se añade a la mezcla. La mezcla de reacción se dejó agitar a 25 °C durante 16 horas y entonces se vertió en agua (50 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL). Las soluciones orgánicas se secan en sulfato de sodio, se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica mediante HPLC de fase inversa (condición de ácido fórmico la 0.1 %).

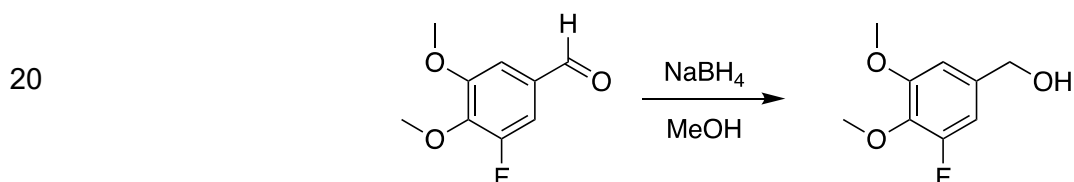
30 Etapa 4: El producto de la Etapa 3 se agregó a una solución de 3a-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-6-metilen-2,3,3a,6,7,7a-hexahidro-1H-indol (696 μ mol) en dioxano (10 mL), entonces se le agregó TfOH (1.39 mmol). La mezcla se dejó agitar a 80 °C durante 2 h y entonces se filtró. El filtrado se

concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante HPLC preparativa.

Ejemplo 5A - (3aR,7aS)-3a-(3-fluoro-4,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-2,3,7,7a-tetrahidroindol-6-ona (133)



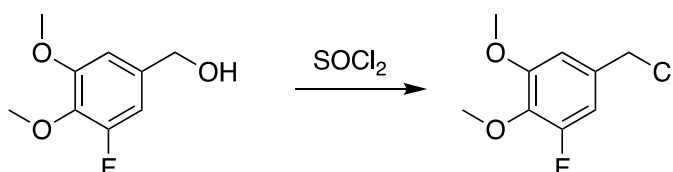
Etapas 1 - (3-fluoro-4,5-dimetoxi-fenil)metanol



A una mezcla de 3-fluoro-4,5-dimetoxibenzaldehído (4.20 g, 22.81 mmol, CAS: 71924-61-3) en EtOH (60 mL) se le añadió NaBH₄ (949 mg, 25.1 mmol) a 0 °C, y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas. Al completarse, la mezcla se vertió en el cloruro de amonio (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar (3-fluoro-4,5-dimetoxifenil)metanol (4.00 g, 89.50 % de rendimiento, 95 % de pureza) como un aceite amarillo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.80 - 6.56 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.90 - 3.77 (m, 6H).

30 **Etapas 2 --(clorometil)-1-fluoro-2,3-dimetoxi-benceno**

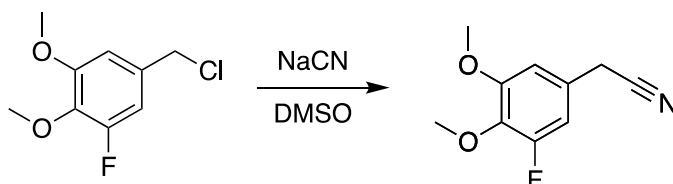


35 A una mezcla de (3-fluoro-4,5-dimetoxifenil)metanol (4.00 g, 21.5 mmol) en DCM (40 mL) se le

añadió SOCl_2 (6.39 g, 53.7 mmol) a 0 °C, y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas. Al completarse, la mezcla se vertió en el bicarbonato de sodio (10 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 5-(clorometil)-1-fluoro-2,3-dimetoxi-benceno (4.00 g, 91 % de rendimiento) que se obtuvo como un aceite amarillo.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 6.88 - 6.56 (m, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.91 - 3.80 (m, 6H).

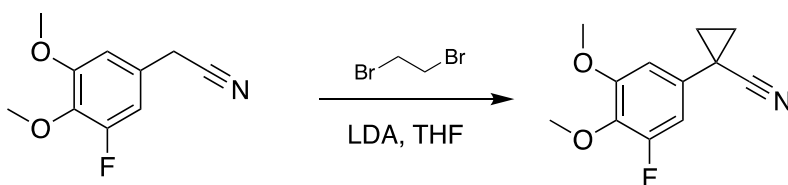
Etapas 3 - 2-(3-fluoro-4,5-dimetoxi-fenil)acetonitrilo



A una mezcla de 5-(clorometil)-1-fluoro-2,3-dimetoxi-benceno (4.00 g, 19.6 mmol) en DMSO (40 mL) se le añadió NaCN (1.92 g, 39.1 mmol), y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. Una vez finalizado el proceso, la mezcla se vertió en la solución saturada de bicarbonato de sodio (40 mL) para ajustar el pH a >7 y se extrajo con acetato de etilo (100 mL*3), y luego la capa orgánica se lavó con salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 3/1) para obtener 2-(3-fluoro-4,5-dimetoxifenil)acetonitrilo (3.6 g, 90 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 6.80 - 6.50 (m, 2H), 3.90 - 3.75 (m, 6H), 3.62 (s, 2H).

Etapas 4 - 1-(3-bromo-4,5-dimetoxi-fenil)ciclopropanocarbonitrilo

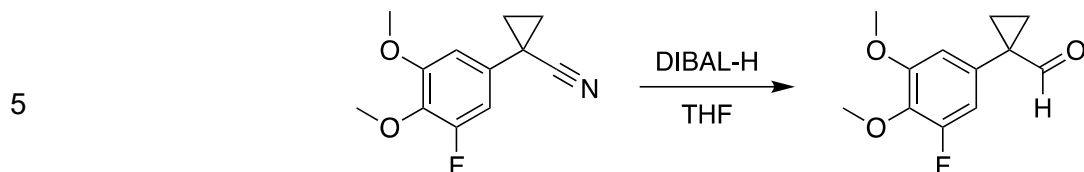


A una mezcla de 2-(3-fluoro-4,5-dimetoxifenil)acetonitrilo (3.60 g, 18.4 mmol) en THF (36 mL) se le añadió LDA (2 M, 23.0 mL), luego se añadió 1,2-dibromoetano (4.16 g, 22.1 mmol, 1.67 mL) a la mezcla anterior, y la mezcla se agitó a 25 °C durante 2 horas. Al completarse, la mezcla se vertió en el agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (300 mL). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para obtener el residuo. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo:acetato de etilo=10/1 a 3/1) para proporcionar 1-(3-fluoro-4,5-dimetoxi-fenil)ciclopropancarbonitrilo (3.70 g, 14.38 mmol, 78 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 6.67 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 2.2, 12.0 Hz, 1H), 3.99 - 3.74

(m, 6H), 1.72 - 1.60 (m, 2H), 1.34 - 1.25 (m, 2H).

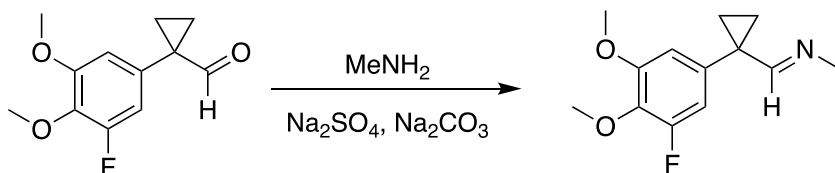
Etapla 5 1-(3-fluoro-4,5-dimetoxi-fenil)ciclopropanocarbaldehído



Una mezcla de 1-(3-fluoro-4,5-dimetoxi-fenil)ciclopropanocarbonitrilo (3.70 g, 16.7 mmol), DIBALH (1 M, 25.1 mL) en THF (37 mL) se desgasificó y purgó con N₂ 3 veces, y entonces la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas bajo atmósfera de N₂. Al completarse, la mezcla se vertió en el HCl (2 M, 50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (300 mL). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 1-(3-fluoro-4,5-dimetoxi-fenil)ciclopropanocarbaldehído (3.70 g, 13.2 mmol, 79 % de rendimiento) como un aceite marrón.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 9.11 (s, 1H), 7.15 - 6.52 (m, 2H), 4.07 - 3.60 (m, 6H), 1.61 - 1.40 (m, 2H), 1.37 - 1.23 (m, 2H).

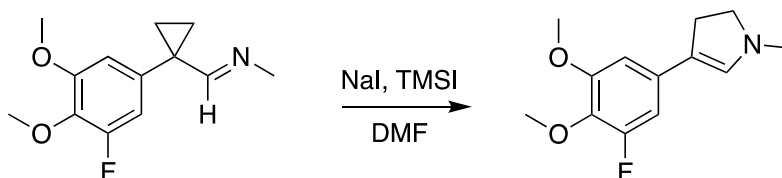
Etapla 6 -(E)-1-[1-(3-fluoro-4,5-dimetoxi-fenil)ciclopropil]-N-metil-metanimina



Una mezcla de 1-(3-fluoro-4,5-dimetoxi-fenil)ciclopropanocarbaldehído (3.70 g, 16.5 mmol), metanamina;clorhidrato (5.57 g, 82.5 mmol), Na₂CO₃ (5.25 g, 49.5 mmol) y Na₂SO₄ (35.10 g, 247 mmol, 25.1 mL) en DCM (40 mL) se desgasificó y se purgó con N₂ 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas bajo atmósfera de N₂. Una vez completada la reacción, la mezcla se filtró y se concentró al vacío para obtener (E)-1-[1-(3-bromo-4,5-dimetoxifenil)ciclopropil]-N-metilmetanimina (4.45 g, 86 % de rendimiento) como un líquido amarillo.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.61 - 7.47 (m, 1H), 6.71 (d, J = 1.9 Hz, 2 H), 3.91 - 3.86 (m, 6H), 3.25 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 1.36 - 1.22 (m, 2H), 1.20 - 1.11 (m, 2H).

Etapla 7-4-(3-fluoro-4,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-2,3-dihidropirrol

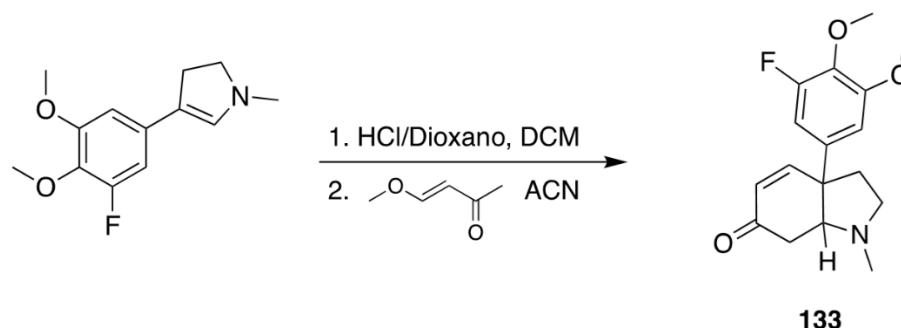


Una mezcla de (E)-1-[1-(3-fluoro-4,5-dimetoxi-fenil)ciclopropil]-N-metil-metanimina (1.00 g, 4.21 mmol), Nal (63.1 mg, 421 μmol), TMSI (843 mg, 4.21 mmol) en DMF (5 mL) se desgasificó y se

purgó con N₂ 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 60 °C durante 0.5 hr en una atmósfera de N₂. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío para obtener 4-(3-fluoro-4,5-dimetoxifenil)-1-metil-2,3-dihidropirrol (1.00 g, en bruto) como un aceite marrón. LC-MS (ESI⁺) *m/z* 238.8 (M+H).

5 **Etapas 8- (3aR,7aS)-3a-(3-fluoro-4,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-2,3,7,7a-tetrahidroindol-6-ona**

10



15

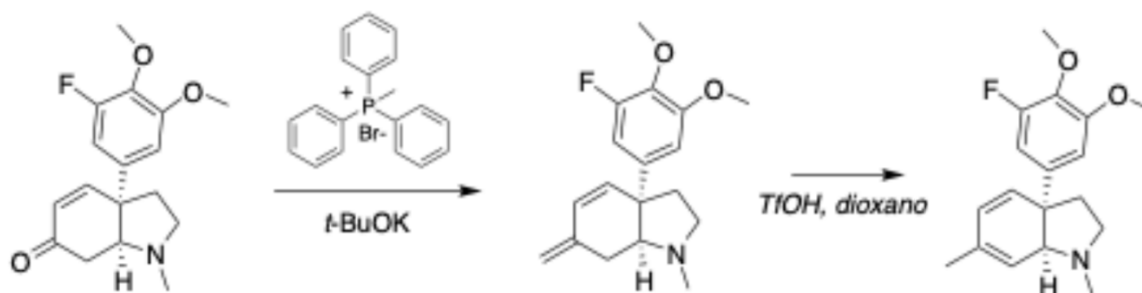
20

A una solución de 4-(3-fluoro-4,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-2,3-dihidropirrol (1.00 g, 1.14 mmol, 27 % de pureza) en DCM (1 mL) se le agregó HCl/dioxano (4 M, 10.0 mL) a 25°C durante 10 minutos. Después de la adición, la mezcla se concentró al vacío para proporcionar el residuo y luego se añadió (E)-4-metoxibut-3-en-2-ona (227 mg, 2.28 mmol, 228 µL) en ACN (10 mL) al residuo. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. Una vez completada, la mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío para obtener el residuo. El residuo se purificó mediante fase inversa (FA al 0.1 %) para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters xbridge 150*25mm 10um; fase móvil: [agua(NH₄HCO₃)-ACN]; B %: 20 %-50 %.9min) para proporcionar (3aR,7aS)-3a-(3-fluoro-4,5-dimetoxifenil)-1-metil-2,3,7,7a-tetrahidroindol-6-ona (9.94 mg, 2.83 % de rendimiento), que se obtuvo como un sólido amarillo. LC-MS (ESI⁺) *m/z* 306.1(M+H)⁺.

25

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.67 (dd, *J* = 2.2, 12.8 Hz, 1H), 6.63 - 6.59 (m, 1H), 6.58 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.05 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.24 (dt, *J* = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 2.56 - 2.47 (m, 1H), 2.46 - 2.40 (m, 2H), 2.38 - 2.30 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.19 - 2.08 (m, 1H).

30



Etapas 9: El compuesto 133 se añade a una solución de bromuro de metil(trifenil)fosfonio 2.07 mmol)

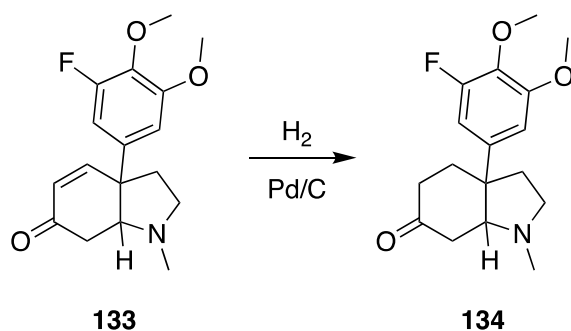
35

en THF (6.0 mL), se añade t-BuOK (1M en THF, 2.07 mL) a 0 °C durante 0.5 horas. **016** (1.04 mmol) en THF (1 mL) se añade a la mezcla. La mezcla de reacción se dejó agitar a 25 °C durante 16 horas y entonces se vertió en agua (50 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL). Las soluciones orgánicas se secan en sulfato de sodio, se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica mediante HPLC de fase inversa (condición de ácido fórmico la 0.1 %).

Etapa 10: El producto de la Etapa 9 se agregó a una solución de **3a**-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-6-metilen-2,3,3a,6,7,7a-hexahidro-1H-indol (696 µmol) en dioxano (10 mL), entonces se le agregó TfOH (1.39 mmol). La mezcla se dejó agitar a 80 °C durante 2 h y entonces se filtró. El filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante HPLC preparativa.

Ejemplo 5B - Compuestos 134, 194, 195

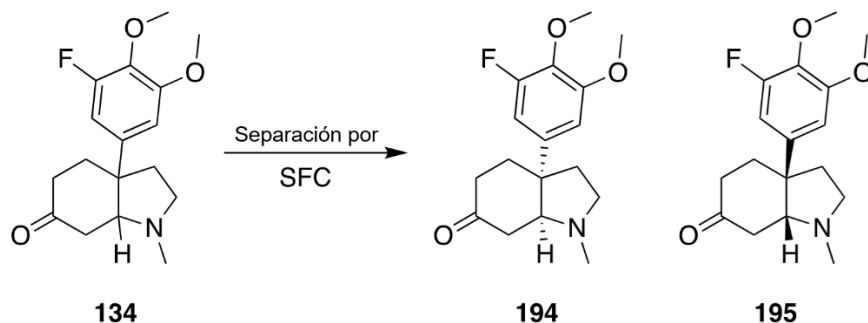
Etapa 1 -3a-(3-fluoro-4,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-2,3,4,5,7,7a-hexahidroindol-6-ona (134)



Una mezcla de **133** (70.00 mg, 229 µmol), Pd/C (10 mg, 10 % de pureza) en acetato de etilo (2 mL) se desgasificó y se purgó con N₂ 3 veces, y luego se dejó agitar la mezcla a 25 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de H₂. La mezcla de reacción se filtró, se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C₁₈ 150*25mm*5µm; fase móvil: [agua(NH₃H₂O)-ACN]; B %: 30 %-60 %, 8min) para obtener **134** (20 mg, 61.8 µmol, 26 % de rendimiento, 95 % de pureza) como un sólido blanco. LC-MS (ESI⁺) *m/z* 308.2 (M+H)⁺ ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.83 – 6.67 (m, 1H), 6.62 (s, 1H) 4.07 - 3.69 (m, 6H), 3.15 - 2.95 (m, 1H), 2.91 - 2.80 (m, 1H), 2.52 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 2.45 - 2.33 (m, 1H), 2.31 - 2.21 (m, 4H), 2.18 - 1.93 (m, 5H).

Etapa 2 - (3a*S*,7a*S*)-3a-(3-fluoro-4,5-dimetoxi-fenil)-1,7a-dimetil-3,4,5,7-tetrahydro-2H-indol-6-ona (194) y (3a*R*,7a*R*)-3a-(3-fluoro-4,5-dimetoxi-fenil)-1,7a-dimetil-3,4,5,7-tetrahydro-2H-indol-6-ona (195)

5



10

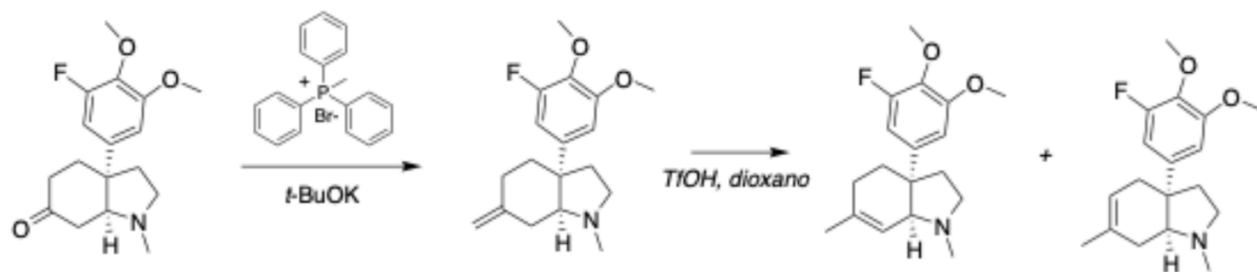
El compuesto **134** racémico se purificó mediante SFC (columna: Daicel ChiralPak IG (250*30 mm, 10 μ m); fase móvil: [0.1 %NH₃H₂O MEOH]; B %: 20 %-20 %, C12.05; 109 min) para obtener **194** (4.09 mg, 18 % de rendimiento, 97 % de pureza) como un sólido blanco y **195** (4.92 mg, 22 % de rendimiento, 94 % de pureza) como un sólido blanco.

15

194: LC-MS (ESI⁺) m/z 308.2 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.77 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.92 (br d, J = 13.6 Hz, 6H), 3.14 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.70 - 2.53 (m, 2H), 2.52 - 2.40 (m, 1H), 2.38 - 2.27 (m, 4H), 2.26 - 2.13 (m, 3H), 2.13 - 2.06 (m, 2H)

195: LC-MS (ESI⁺) m/z 308.2 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.77 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.92 (br d, J = 13.6 Hz, 6H), 3.14 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.70 - 2.53 (m, 2H), 2.52 - 2.40 (m, 1H), 2.38 - 2.27 (m, 4H), 2.26 - 2.13 (m, 3H), 2.13 - 2.06 (m, 2H).

20



25

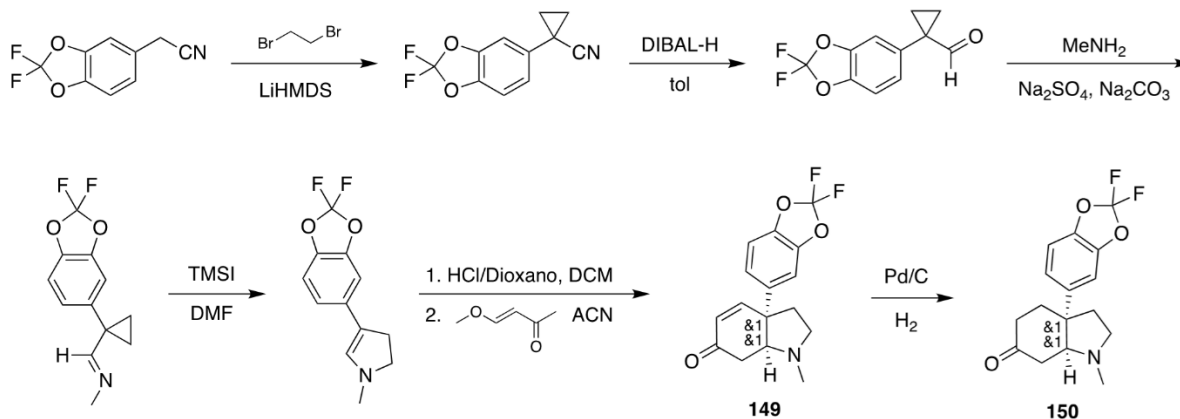
Etapla 3: El compuesto 194 se añade a una solución de bromuro de metil(trifenil)fosfonio 2.07 mmol en THF (6.0 mL), se añade t-BuOK (1M en THF, 2.07 mL) a 0 °C durante 0.5 horas. 016 (1.04 mmol) en THF (1 mL) se añade a la mezcla. La mezcla de reacción se dejó agitar a 25 °C durante 16 horas y entonces se vertió en agua (50 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL). Las soluciones orgánicas se secan en sulfato de sodio, se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica mediante HPLC de fase inversa (condición de ácido fórmico la 0.1 %).

30

Etapla 4: El producto de la Etapa 3 se agregó a una solución de 3a-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-6-metilen-2,3,3a,6,7,7a-hexahidro-1H-indol (696 μ mol) en dioxano (10 mL), entonces se le agregó TfOH (1.39 mmol). La mezcla se dejó agitar a 80 °C durante 2 h y entonces se filtró. El filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante HPLC preparativa.

Ejemplo 6A: Síntesis de 149 y 150

35



Etapa 1: Síntesis de 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropan-1-carbonitrilo

A una solución de 1,2-dibromoetano (19.0 g, 101 mmol, 7.7 mL) en THF (300 mL) se le agregó LiHMDS (1 M, 177.5 mL). La mezcla se dejó agitar a -20 °C durante 30 min, luego se añadió 2-(2,2-difluoro-1,3-benzodioxol-5-il)acetonitrilo (10 g, 50.7 mmol). Se dejó que la mezcla de reacción se agitara y se calentara desde -20 °C hasta 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó al verterla en una solución acuosa saturada fría de NH₄Cl (300 mL). La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (300 mL x 2). Las soluciones orgánicas se combinaron, se secaron CON Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 10/1 a 10/1) para dar 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropan-1-carbonitrilo (7.5 g, 50 %) como aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.09 - 6.91 (m, 3H), 1.70 - 1.65 (m, 2H), 1.35 - 1.26 (m, 2H).

Etapa 2: Síntesis de 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropan-1-carbaldehído

A una solución de 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropano-1-carbonitrilo (7.5 g, 33.6 mmol) en tolueno (70 mL) se le agregó DIBAL-H (1 M, 40.3 mL). Se dejó agitar la mezcla a 0-25 °C durante 8 hr. La mezcla de reacción se inactivó al verterla en HCl 2 N acuoso saturado frío (50 mL). La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 mL x 2). Las soluciones orgánicas se combinaron, se secaron CON Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo=10/1 a 10/1) para proporcionar 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropan-1-carbaldehído (6.2 g, 85 %) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.33 (s, 1H), 7.64 - 7.38 (m, 1H), 7.35 - 7.27 (m, 1H), 7.24 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 1.88 - 1.81 (m, 2H), 1.69 - 1.62 (m, 2H).

Etapa 3: Síntesis de (E)-1-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropil)-N-metilmetanimina

A una solución de 1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropano-1-carbaldehído (6.2 g, 27.4 mmol) en DCM (150 mL) se le agregó metanamina (2M, 137 mL) y Na₂SO₄ (17.5 g, 123 mmol, 12.5 mL). Se dejó agitar la mezcla a 25 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se inactivó al agregarla a una solución acuosa saturada fría de H₂O (150 mL). La solución acuosa se extrajo con

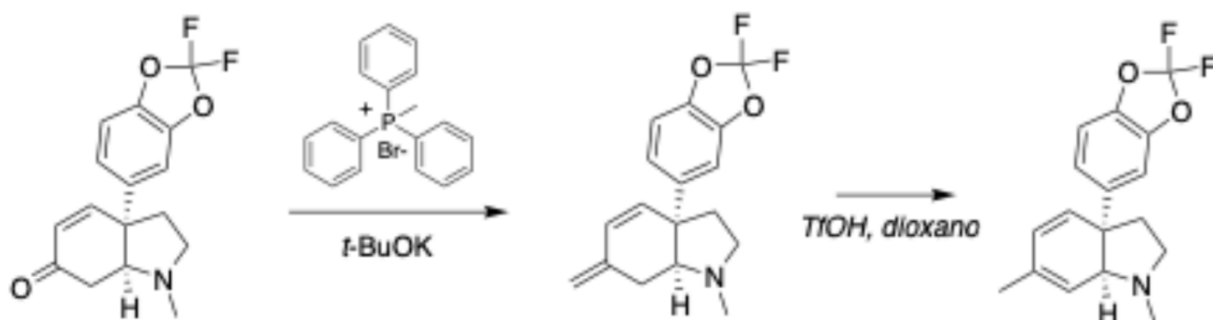
acetato de etilo (150 mL x 2). Las soluciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (*E*)-1-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropil)-*N*-metilmetanimina (6.7 g) como aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.02 (s, 1H), 6.99 - 6.86 (m, 3H), 3.16 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.23 - 1.16 (m, 2H), 1.12 - 1.05 (m, 2H).

Etapas 4: Síntesis de 4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrol

Una mezcla de (*E*)-1-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropil)-*N*-metilmetanimina (500 mg, 2.09 mmol) y TMSI (418 mg, 2.09 mmol, 284 µL) en DMF (4 mL) se desgasificó y se purgó con N₂ 3 veces, y luego se dejó agitar la mezcla de reacción a 60 °C durante 1 hora bajo una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se neutralizó al añadirla a agua (10 mL). La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (10 mL x 2). Las soluciones orgánicas se combinaron, se secaron CON Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrol (1.5 g, 60 %) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.95 - 6.89 (m, 2H), 6.85 - 6.80 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 2.68 (s, 3H).

Etapas 5: Síntesis de **149**

Una mezcla de 4-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-pirrol (1.2 g, 5.02 mmol), (*E*)-4-metoxibut-3-en-2-ona (753 mg, 7.52 mmol, 755 µL), HCl/dioxano (4 M, 123 mL), DCM (5 mL) y ACN (5 mL) se desgasificó y se purgó con N₂ 3 veces, y luego se dejó agitar la mezcla de reacción a 90 °C durante 8 h bajo una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C₁₈ 150*25mm*5µm; fase móvil: [agua (HCl)-ACN]; B %: 7 %-37 %.8min) para proporcionar **149** (1 g, 46 %) como un sólido blanco. LC-MS (ESI⁺) *m/z* 308.0 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.69 - 10.47 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (dd, *J* = 1.6, 8.5 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.57 (dd, *J* = 7.6, 11.2 Hz, 1H), 3.46 - 3.39 (m, 1H), 2.96 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 2.84 - 2.71 (m, 2H), 2.49 - 2.41 (m, 2H).



Etapas 5B: El compuesto 149 se añade a una solución de bromuro de metil(trifenil)fosfonio 2.07 mmol) en THF (6.0 mL), se añade t-BuOK (1M en THF, 2.07 mL) a 0 °C durante 0.5 horas. 016 (1.04

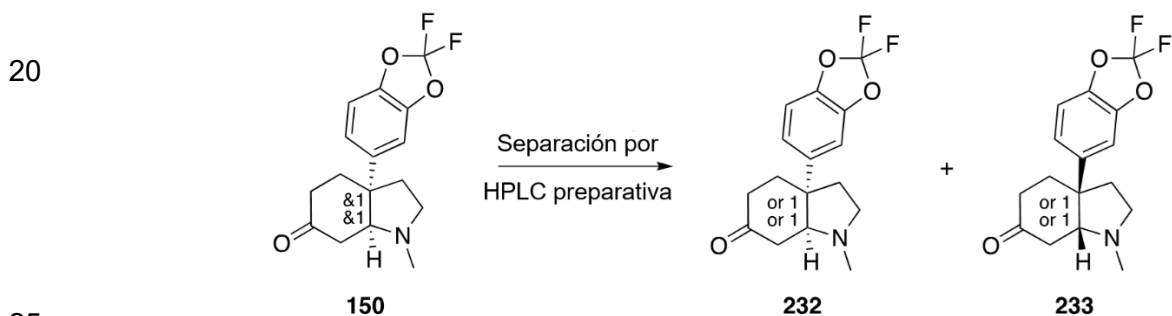
mmol) en THF (1 mL) se añade a la mezcla. La mezcla de reacción se dejó agitar a 25 °C durante 16 horas y entonces se vertió en agua (50 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL). Las soluciones orgánicas se secan en sulfato de sodio, se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica mediante HPLC de fase inversa (condición de ácido fórmico la 0.1 %).

- 5 Etapa 5C: El producto de la Etapa 5B se agregó a una solución de 3a-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-6-metilen-2,3,3a,6,7,7a-hexahidro-1H-indol (696 mol) en dioxano (10 mL), entonces se le agregó TfOH (1.39 mmol). La mezcla se dejó agitar a 80 °C durante 2 h y entonces se filtró. El filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante HPLC preparativa.

Etapa 6: Síntesis de **150**

- 10 A una solución de **149** (140 mg, 455 mol) en EtOAc (3 mL) se le agregó Pd/C (15 mg, 455 μ mol, 10 % de pureza). La mezcla de reacción se dejó agitar a 25 °C durante 2 hr bajo una atmósfera de H₂. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C₁₈ 150*25mm*5 μ m; fase móvil: [agua (hidróxido de amoníaco v/v)-ACN]; B %: 39 %-69 %, 2 min) para proporcionar **150** (80 mg, 54 %)
- 15 como aceite blanco. LC-MS (ESI⁺) *m/z* 303.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.15 - 7.08 (m, 2H), 7.06 - 7.02 (m, 1H), 3.19 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.96 (s, 1H), 2.61 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.52 - 2.42 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 4H), 1.71 - 1.41 (m, 1H).

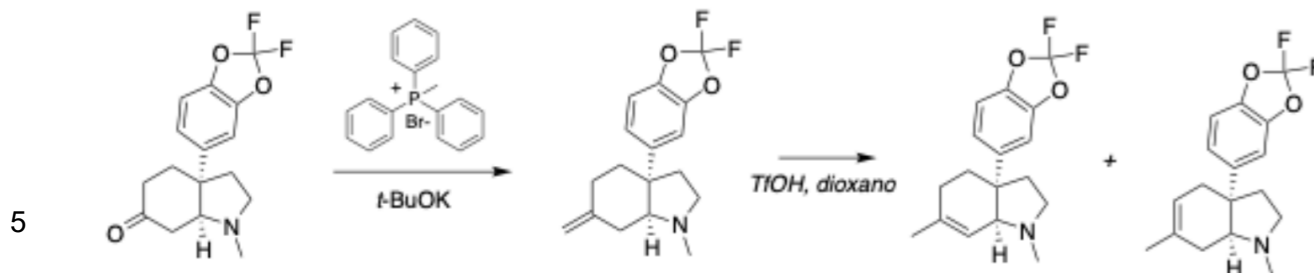
Ejemplo 6B: Separación por HPLC preparativa de **150 para obtener **232** y **233****



Los enantiómeros de **150** se separaron mediante HPLC preparativa (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm*30 mm, 10 μ m); fase móvil: [Neu-MeOH]; B %: 25 %-25 %, C6.0; 54 min) para obtener **232** (34 mg, 42 %) como aceite amarillo y **233** (35 mg, 53 %) como aceite blanco.

- 232**: LC-MS (ESI⁺) *m/z* 310.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.18 - 7.08 (m, 2H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 3.23 - 3.11 (m, 1H), 2.93 (s, 1H), 2.67 - 2.54 (m, 2H), 2.53 - 2.42 (m, 1H), 2.40 - 2.29 (m, 4H), 2.26 - 2.22 (m, 1H), 2.21 - 2.16 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 3H).

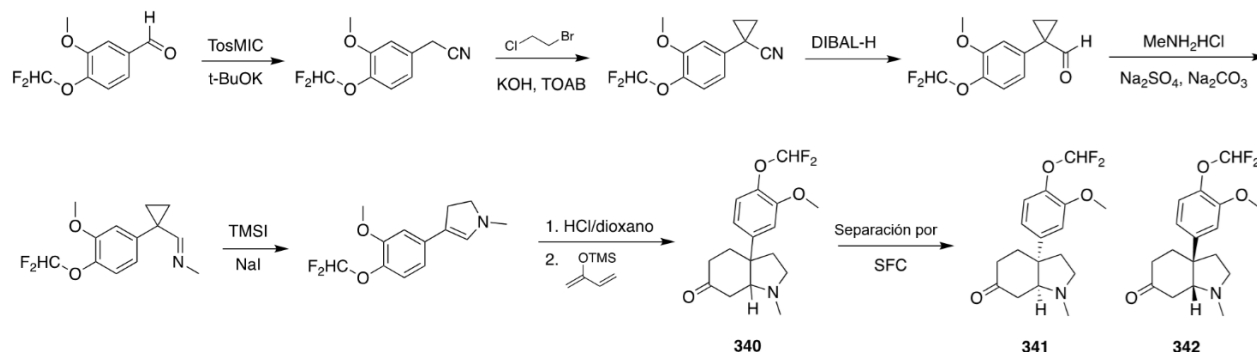
- 233**: LC-MS (ESI⁺) *m/z* 310.1 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.15 - 7.08 (m, 2H), 7.06 - 7.02 (m, 1H), 3.21 - 3.11 (m, 1H), 2.93 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.60 (dd, *J* = 3.6, 6.1 Hz, 2H), 2.52 - 2.43 (m, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 4H), 2.28 - 2.22 (m, 1H), 2.21 - 2.16 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 3H).



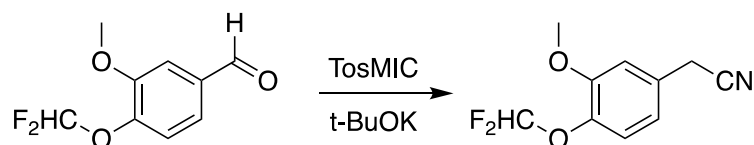
Etapa 7: El compuesto 232 se añade a una solución de bromuro de metil(trifenil)fosfonio 2.07 mmol) en THF (6.0 mL), se añade t-BuOK (1M en THF, 2.07 mL) a 0 °C durante 0.5 horas. 016 (1.04 mmol) en THF (1 mL) se añade a la mezcla. La mezcla de reacción se dejó agitar a 25 °C durante 16 horas y entonces se vertió en agua (50 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL). Las soluciones orgánicas se secan en sulfato de sodio, se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica mediante HPLC de fase inversa (condición de ácido fórmico la 0.1 %).

Etapa 8: El producto de la Etapa 7 se agregó a una solución de 3a-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-6-metilen-2,3,3a,6,7,7a-hexahidro-1H-indol (696 µmol) en dioxano (10 mL), entonces se le agregó TfOH (1.39 mmol). La mezcla se dejó agitar a 80 °C durante 2 h y entonces se filtró. El filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante HPLC preparativa.

Ejemplo 7: Síntesis de 340, 341, 342



Etapa 1 - 2-[4-(difluorometoxi)-3-metoxi-fenil]acetonitrilo



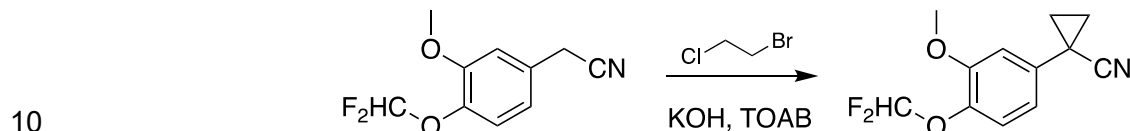
A una solución de t-BuOK (1 M en THF, 395 mL) se le agregó 1-(isocianometilsulfonil)-4-metil-benceno (38.6 g, 197 mmol) en THF (600 mL) a -70 °C. La mezcla se dejó agitar durante 1 hora, se trató por goteo con una solución de 4-(difluorometoxi)-3-metoxibenzaldehído (25 g, 123 mmol) en THF (100 mL) y se dejó seguir agitando durante 2 horas a 60 °C. La mezcla se enfrió y luego se añadió MeOH (500 mL). Entonces la mezcla de reacción se dejó agitar a 60 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla se vertió en el agua (500 mL) y se extrajo con

35

acetato de etilo (1500 mL). Las soluciones orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo: acetato de etilo = 5:1) para proporcionar 2-[4-(difluorometoxi)-3-metoxi-fenil]acetonitrilo (21 g, 38 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

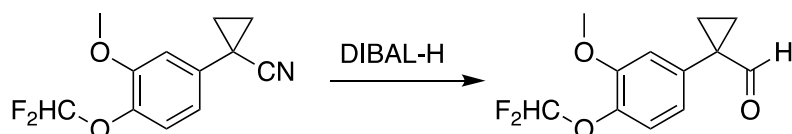
- 5 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 6.47 (t, J = 74.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.67 (s, 2H).

Etapas 2 - 1-[4-(difluorometoxi)-3-metoxi-fenil]ciclopropanocarbonitrilo



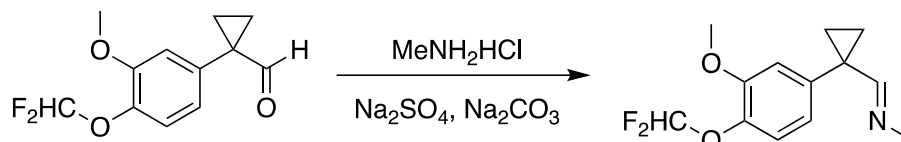
- Una mezcla de 2-[4-(difluorometoxi)-3-metoxifenil]acetonitrilo (8.0 g, 37.5 mmol), 1-bromo-2-cloroetano (5.38 g, 37.5 mmol, 3.11 mL) y bromuro de tetraoctilamonio (4.10 g, 7.5 mmol) en KOH (17.8 M, 10.5 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y luego se dejó agitar la mezcla a 70 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla se vertió en agua (200 mL) y se extrajo con acetato de etilo (500 mL). Las soluciones orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO_2 , éter de petróleo: acetato de etilo = 10:1) para dar 1-[4-(difluorometoxi)-3-metoxifenil]ciclopropanocarbonitrilo (12.7 g, 67 % de rendimiento) como un sólido blancuzco. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.17 - 7.11 (m, 1H), 7.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.78 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.55 (t, J = 75.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.80 - 1.71 (m, 2H), 1.46 - 1.36 (m, 2H).
- 15 20

Etapas 3 - 1-[4-(difluorometoxi)-3-metoxi-fenil]ciclopropanocarbaldehído



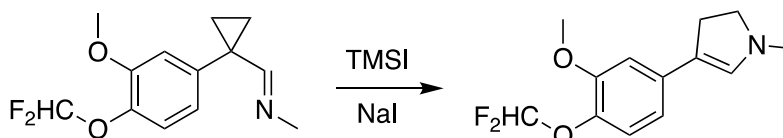
- 25 A una solución de 1-[4-(difluorometoxi)-3-metoxi-fenil]ciclopropanocarbonitrilo (20 g, 83.6 mmol) en THF (200 mL) se le agregó DIBAL-H (1 M, 125 mL) durante 30 minutos a 0 °C bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla se dejó agitar a 25 °C durante 16 horas bajo atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se vertió en una solución diluida de ácido clorhídrico (2 M, 300 mL) y se extrajo con acetato de etilo (600 mL). Las soluciones orgánicas se combinaron y concentraron al vacío para dar 1-[4-(difluorometoxi)-3-metoxifenil]ciclopropan-carbaldehído (20 g, 93 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.11 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.47 (t, J = 75.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.54 - 1.49 (m, 2H), 1.38 - 1.30 (m, 2H).
- 30

Etapas 4 - (E)-1-[1-[4-(difluorometoxi)-3-metoxi-fenil]ciclopropil]-N-metil-metanimina



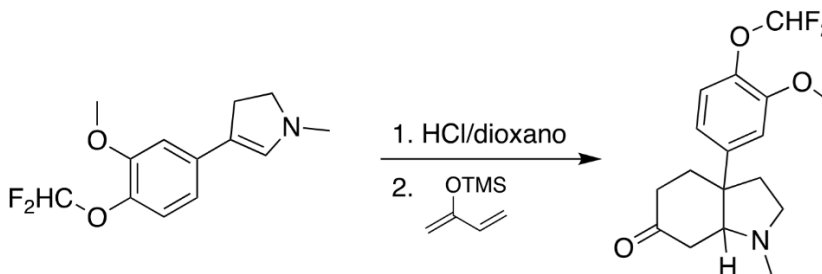
Una mezcla de 1-[4-(difluorometoxi)-3-metoxi-fenil]ciclopropanecarbaldehído (20 g, 82.5 mmol), Na₂CO₃ (26.2 g, 247 mmol), Na₂SO₄ (117 g, 825 mmol) y clorhidrato de metanamina (27.8 g, 412 mmol) in DCM (200 mL) se desgasificó y se purgó con N₂ 3 veces, y entonces la mezcla se dejó agitar a 25 °C durante 16 horas bajo una atmósfera de N₂. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío para obtener (E)-1-[1-[4-(difluorometoxi)-3-metoxifenil] ciclopropil]-N-metilmetanimina (20 g, 90 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.81 (dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 6.45 (t, *J* = 75.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.17 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 1.23 - 1.16 (m, 2H), 1.12 - 1.06 (m, 2H).

Etapa 5 - 4-[4-(difluorometoxi)-3-metoxi-fenil]-1-metil-2,3-dihidropirrol



A una solución de (E)-1-[1-[4-(difluorometoxi)-3-metoxi-fenil]ciclopropil]-N-metil- metanimina (2 g, 7.84 mmol) en DMF (20 mL) se le agregó TMSI (1.57 g, 7.84 mmol, 1.07 mL) y NaI (117 mg, 783 μmol). Se dejó que la mezcla de reacción se agitara a 60 °C durante 30 minutos. La mezcla se vertió en agua (250 mL) y se extrajo con acetato de etilo (600 mL). A la fase acuosa se le añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a > 7, y la solución se extrajo con acetato de etilo (300 mL). Las soluciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 4-[4-(difluorometoxi)-3-metoxifenil]-1-metil-2,3-dihidropirrol (7 g, 33 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI⁺) *m/z* 256.1 (M+H)⁺

Etapa 6 - 3a-[4-(difluorometoxi)-3-metoxi-fenil]-1-metil-2,3,4,5,7,7a-hexahidroindol-6-ona (340)

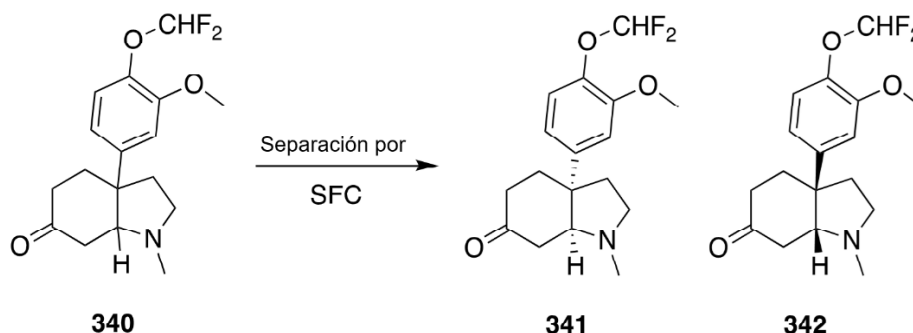


340

A una solución de 4-[4-(difluorometoxi)-3-metoxi-fenil]-1-metil-2,3-dihidropirrol (7 g, 15.6 mmol) en DCM (60 mL) se le agregó HCl/dioxano (4 M, 13.6 mL). Se dejó que la mezcla de reacción se agitara

a 20 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío. El residuo se redisolvió en ACN (60 mL) y a esta solución se le añadió trimetil(1-metilenaliloxi)silano (3.34 g, 23.4 mmol, 4.07 mL). La mezcla se dejó agitar a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se vertió en solución de NaOH 4 M (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (250 mL). Las soluciones orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo: acetato de etilo = 1:1) para proporcionar **340** (4 g, 76 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LC-MS (ESI⁺) *m/z* 326.3 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.93 - 6.85 (m, 2H), 6.48 (t, *J* = 75.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.12 - 3.03 (m, 1H), 2.88 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H), 2.54 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.32 - 2.22 (m, 4H), 2.22 - 2.13 (m, 2H), 2.13 - 2.09 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 2H).

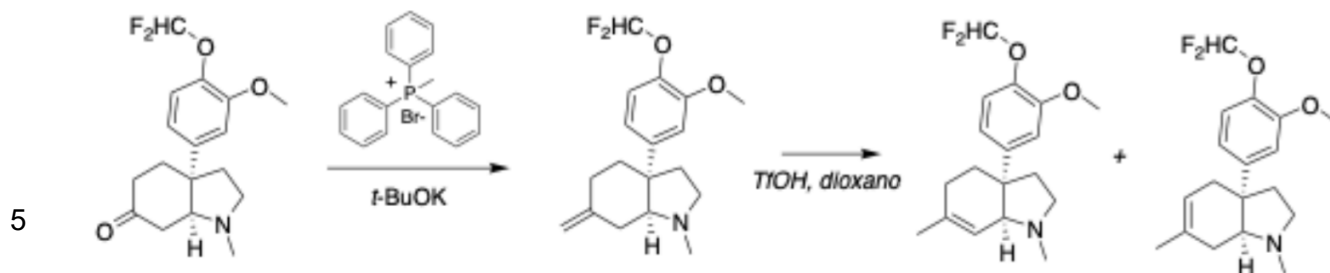
Etapas 7 - (3a*S*,7a*S*)-3a-[4-(difluorometoxi)-3-metoxi-fenil]-1-metil-2,3,4,5,7,7a-hexahidroindol-6-ona (341) y (3a*R*,7a*R*)-3a-[4-(difluorometoxi)-3-metoxi-fenil]-1-metil-2,3,4,5,7,7a-hexahidroindol-6-ona (342)



El racémico **340** se separó mediante SFC (columna: Daicel ChiralPak IG (250*30mm, 10 μm); fase móvil: [CO₂-MeOH]; B %: 20 %, modo de elución isocrática) para obtener **341** (1.62 g, 39 % de rendimiento) como una goma amarilla y **342** (1.16 g, 28 % de rendimiento) como una goma amarilla.

341 (tiempo de retención: 0.906 min): LC-MS (ESI⁺) *m/z* 326.0 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.04 - 6.90 (m, 2H), 6.80 - 6.32 (m, 1H), 3.92 (d, *J* = 3.2 Hz, 3H), 3.18 (s, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.64 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 2.47 (dd, *J* = 3.6, 12.4 Hz, 1H), 2.35 (s, 4H), 2.30 - 2.18 (m, 3H), 2.17 - 2.08 (m, 2H).

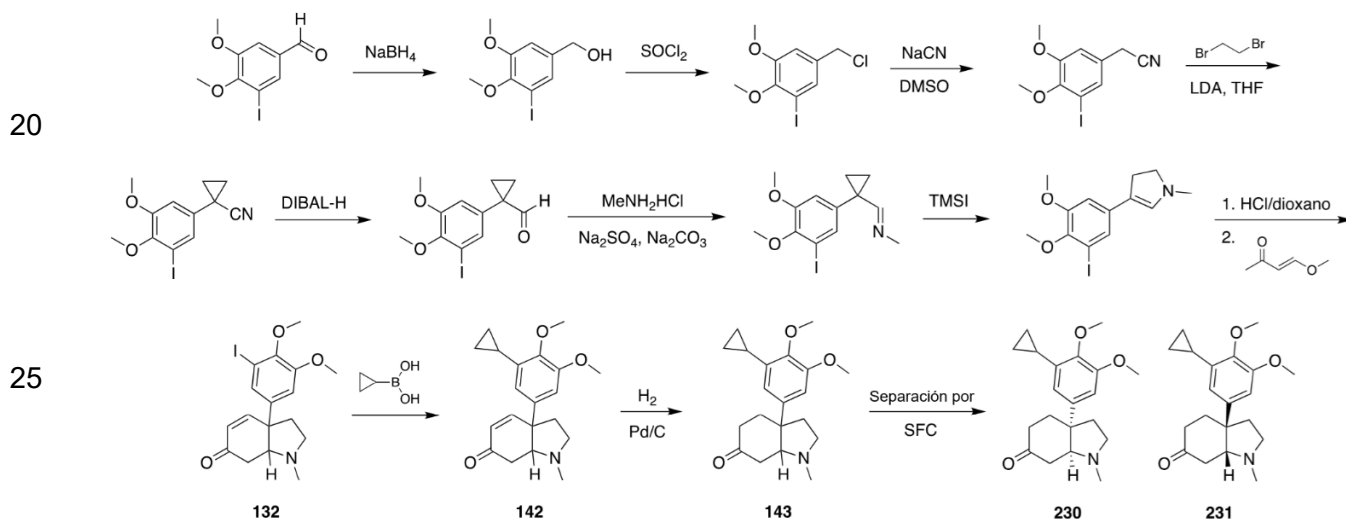
342 (tiempo de retención: 1.241 min): LC-MS (ESI⁺) *m/z* 326.0 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.03 - 6.90 (m, 2H), 6.81 - 6.34 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.64 (s, 2H), 2.54 - 2.43 (m, 1H), 2.42 - 2.31 (m, 4H), 2.30 - 2.21 (m, 2H), 2.20 - 2.07 (m, 3H).



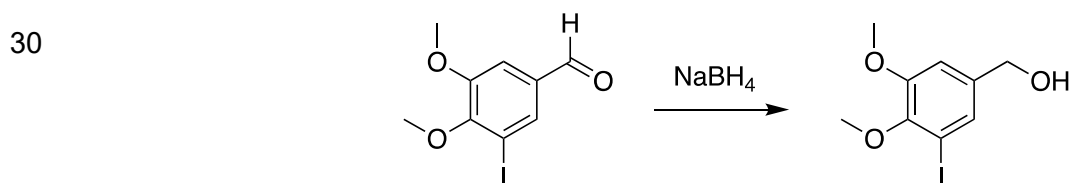
Etapa 8: El compuesto 341 se añade a una solución de bromuro de metil(trifenil)fosfonio 2.07 mmol) en THF (6.0 mL), se añade t-BuOK (1M en THF, 2.07 mL) a 0 °C durante 0.5 horas. 016 (1.04 mmol) en THF (1 mL) se añade a la mezcla. La mezcla de reacción se dejó agitar a 25 °C durante 16 horas y entonces se vertió en agua (50 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL). Las soluciones orgánicas se secan en sulfato de sodio, se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica mediante HPLC de fase inversa (condición de ácido fórmico la 0.1 %).

Etapa 9: El producto de la Etapa 8 se agregó a una solución de 3a-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-6-metilen-2,3,3a,6,7,7a-hexahidro-1H-indol (696 µmol) en dioxano (10 mL), entonces se le agregó TfOH (1.39 mmol). La mezcla se dejó agitar a 80 °C durante 2 h y entonces se filtró. El filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante HPLC preparativa.

Ejemplo 8: Síntesis de los compuestos 230 y 231



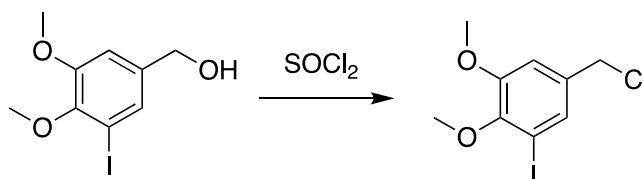
Etapa 1 - (3-yodo-4,5-dimetoxi-fenil)metanol



A una solución de 3-yodo-4,5-dimetoxi-benzaldehído (10 g, 34.2 mmol) en EtOH (100 mL) se le agregó NaBH₄ (1.30 g, 34.2 mmol) en lotes a 0 °C. La mezcla se dejó agitar a 25 °C durante 1.5

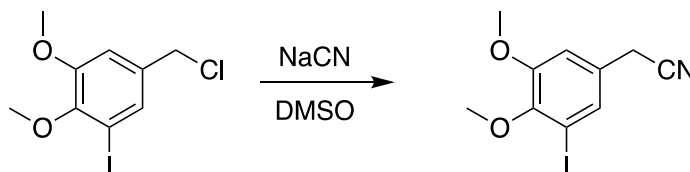
horas. La mezcla se vertió en una solución de cloruro de amonio saturada (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). Las soluciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar (3-yodo-4,5-dimetoxifenil)metanol (10 g, 89 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.76 (d, J = 17.6 Hz, 7H).

Etapa 2 - 5-(clorometil)-1-yodo-2,3-dimetoxi-benceno



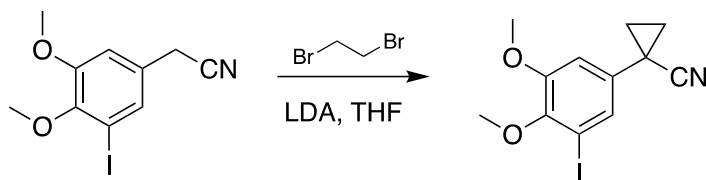
A una solución de (3-yodo-4,5-dimetoxi-fenil)metanol (10 g, 34.0 mmol) en DCM (100 mL) se le agregó SOCl_2 (16.4 g, 137 mmol, 10 mL). La mezcla se dejó agitar a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a > 7. La solución se extrajo con acetato de etilo (600 mL). Las soluciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 5-(clorometil)-1-yodo-2,3-dimetoxi-benceno (10 g, 84 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.78 (d, J = 17.1 Hz, 6H).

Etapa 3 - 2-(3-yodo-4,5-dimetoxi-fenil)acetonitrilo 2-(3-yodo-4,5-dimetoxi-fenil)acetonitrilo



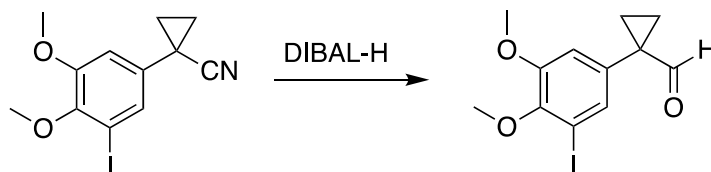
A una solución de 5-(clorometil)-1-yodo-2,3-dimetoxi-benceno (10 g, 32.0 mmol) en DMSO (100 mL) se le agregó NaCN (3.14 g, 63.9 mmol). La mezcla se dejó agitar a 25 °C durante 16 horas. A la mezcla se le añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a >7. La solución se extrajo con acetato de etilo (1000 mL). Las soluciones orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (500 mL), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 2-(3-yodo-4,5-dimetoxi-fenil)acetonitrilo 2-(3-yodo-4,5-dimetoxi-fenil)acetonitrilo (9.0 g, 88 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.22 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 3.60 (s, 2H).

Etapa 4 - 1-(3-yodo-4,5-dimetoxi-fenil)ciclopropanocarbonitrilo



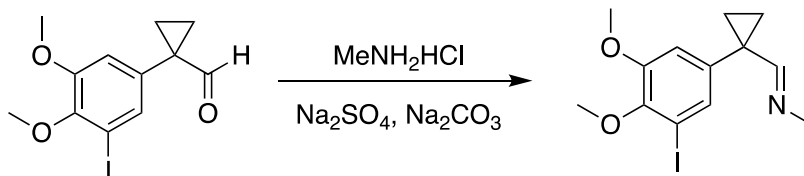
- 5 A una solución de 2-(3-yodo-4,5-dimetoxi-fenil)acetonitrilo (9 g, 29.6 mmol, 1 eq.) en THF (90 mL) se le agregó LDA (2 M, 37.1 mL) a 0 °C. A continuación, se añadió 1,2-dibromoetano (6.69 g, 35.6 mmol, 2.69 mL) a la mezcla a 0 °C. La mezcla se dejó agitar a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se vertió en una solución de cloruro de amonio saturada (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (450 mL). Las soluciones orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (SiO₂, éter de petróleo/acetato de etilo = 1/0 a 1/5 para proporcionar 1-(3-yodo-4,5-dimetoxifenil)ciclopropanocarbonitrilo (5.8 g, 53 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.09 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.90 - 3.68 (m, 6H), 1.63 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 1.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H).

15 *Etapas 5 - 1-(3-yodo-4,5-dimetoxi-fenil)ciclopropanocarbaldéido*



- 20 A una solución de 1-(3-yodo-4,5-dimetoxi-fenil)ciclopropanocarbonitrilo (5.8 g, 17.6 mmol) en THF (60 mL) se le agregó DIBAL-H (1 M, 26.4 mL). La mezcla se dejó agitar a 0 °C durante 16 horas. Al completarse, la mezcla se vertió en ácido clorhídrico diluido (2 M, 20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (60 mL). Las soluciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 11-(3-yodo-4,5-dimetoxi-fenil)ciclopropanecarbaldeído (5.8 g, 94 % de rendimiento) como un sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.09 (s, 1H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 6.76 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.78 (d, *J* = 10.4 Hz, 6H), 1.48 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H), 1.34 - 1.28 (m, 2H)

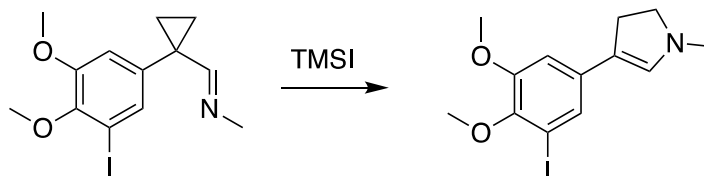
Etapas 6 - (E)-1-[1-(3-yodo-4,5-dimetoxi-fenil)ciclopropil]-N-metil-metanimina



- 30 A una solución de 1-(3-yodo-4,5-dimetoxi-fenil)ciclopropanocarbaldéido (5.8 g, 17.4 mmol) en DCM (60 mL) se le agregó clorhidrato de metanamina (5.90 g, 87.3 mmol), Na₂CO₃ (5.55 g, 52.3 mmol,) y Na₂SO₄ (37.2 g, 261 mmol). La mezcla se dejó agitar a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de

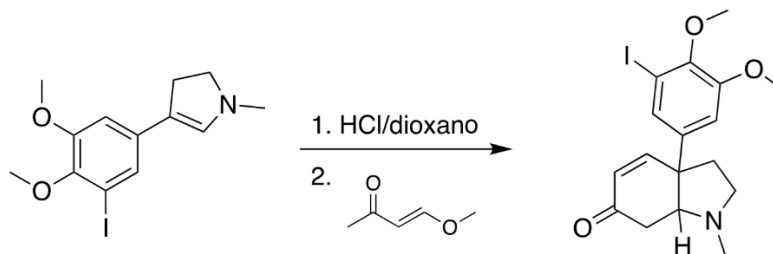
reacción se filtró y se concentró al vacío para obtener (E)-1-[1-(3-yodo-4,5-dimetoxi-fenil)ciclopropil]-N-metil-metanimina (5.5 g, 85 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.76 (d, $J = 13.6$ Hz, 6H), 3.17 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H), 1.21 - 1.16 (m, 2H), 1.09 - 1.02 (m, 2H).

5 **Etapas 7 - 4-(3-yodo-4,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-2,3-dihidropirrol**



10 Una mezcla de (E)-1-[1-(3-yodo-4,5-dimetoxi-fenil)ciclopropil]-N-metil-metanimina (1 g, 2.90 mmol) y TMSI (579 mg, 2.90 mmol, 394 μL) in DMF (10 mL) se desgasificó y se purgó con N_2 3 veces, y entonces la mezcla se dejó agitar a 60 $^\circ\text{C}$ durante 0.5 horas bajo una atmósfera de N_2 . La mezcla se vertió en agua (15 mL) y se extrajo con acetato de etilo (100 mL). A la solución acuosa se le añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a > 7 , y entonces esta
15 solución se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (200 mL). Las soluciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 4-(3-yodo-4,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-2,3-dihidropirrol (500 mg, 40 % de rendimiento) como un aceite amarillo LC-MS (ESI^+) m/z 345.9 ($\text{M}+\text{H}^+$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.07 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.10 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H),
20 2.67 (t, $J = 9.2$ Hz, 2H), 2.59 (s, 3H).

Etapas 8 - (3aR,7aS)-3a-(3-yodo-4,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-2,3,7,7a-tetrahidroindol-6-ona (132)

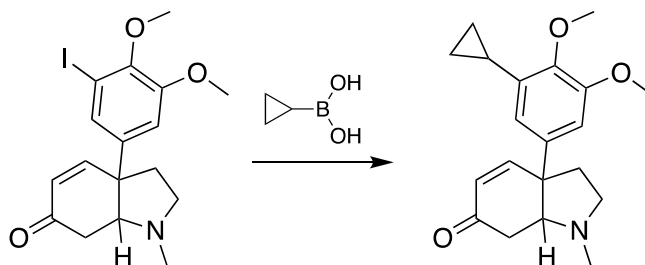


132

A una solución de 4-(3-yodo-4,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-2,3-dihidropirrol (400 mg, 938 μmol) en DCM (4.0 mL) se le agregó HCl/dioxano (4 M, 234 μL) a 25 $^\circ\text{C}$ durante 10 minutos. Después de la adición, la mezcla se filtró y se concentró al vacío. Y entonces se añadió (E)-4-metoxibut-3-en-2-ona (112 mg, 1.13 mmol, 113 μL) en ACN (4.0 mL) al residuo. La mezcla se dejó agitar a 60 $^\circ\text{C}$ durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó al agregarla a una solución acuosa saturada fría de hidróxido de sodio (30 mL) hasta conseguir un pH = 8. La solución acuosa se extrajo con acetato de
30 etilo (100 mL). Las soluciones orgánicas se combinaron, se secaron CON Na_2SO_4 anhidro, se
35

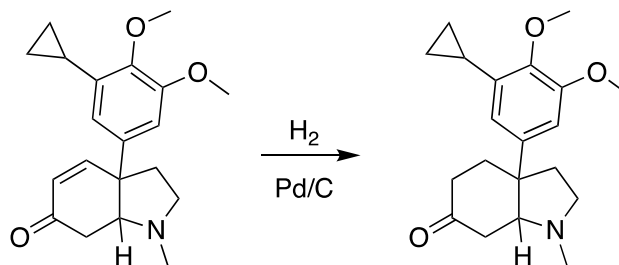
filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (condición FA: columna: Phenomenex luna C₁₈ 150*25mm* 10 um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; B %: 9 %-39 %.10 min) para proporcionar **132** (80 mg, 19 %) como una goma amarilla. LC-MS (ESI⁺) *m/z* 413.9 (M+H)⁺; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 1.6, 10.0 Hz, 1H), 6.18 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.87 (d, *J* = 11.2 Hz, 6H), 3.38 (dt, *J* = 3.2, 9.2 Hz, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.71 - 2.60 (m, 2H), 2.55 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 2.50 (dd, *J* = 3.6, 11.1 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.32 - 2.19 (m, 1H).

Etapas 9 - (3aR,7aS)-3a-(3-ciclopropil-4,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-2,3,7,7a-tetrahidroindol-6-ona (142)

**132****142**

A una solución de **132** (150 mg, 363 μmol) y ácido ciclopropilborónico (155 mg, 1.81 mmol) en tolueno (3.0 mL) y agua (1.0 mL) se le agregó Na₂CO₃ (115 mg, 1.09 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (41.9 mg, 36.3 μmol). La mezcla se dejó agitar a 90 °C durante 12 horas. La mezcla se vertió en el agua (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (30 mL). Las soluciones orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto bruto se purificó mediante HPLC de fase inversa (condición FA al 0.1 %) para proporcionar **142** (70 mg, 57 % de rendimiento) como una goma incolora. LC-MS (ESI⁺) *m/z* 328.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.77 - 6.68 (m, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.18 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.88 (s, 6H), 3.48 - 3.32 (m, 1H), 2.94 (br s, 1H), 2.77 - 2.68 (m, 1H), 2.65 (br s, 1H), 2.59 - 2.49 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 2H), 1.01 (br d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 0.72 - 0.58 (m, 2H).

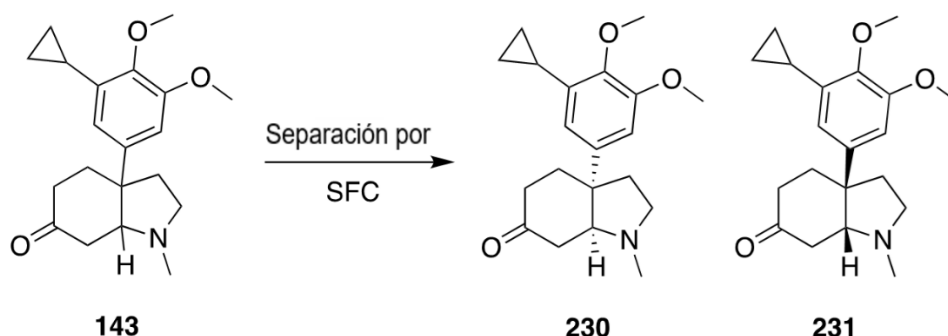
Etapas 10 - 3a-(3-ciclopropil-4,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-2,3,4,5,7,7a-hexahidroindol-6-ona (143)

**142****143**

A una solución de **142** (200 mg, 610 μmol) en acetato de etilo (1.0 mL) se le agregó Pd/C (10 %, 20mg) bajo una atmósfera de N₂. La suspensión se desgasificó y se purgó con H₂ 3 veces. La mezcla

se dejó agitar bajo H₂ (15 Psi) a 25 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C₁₈ 150*25mm*5um; fase móvil: [agua(NH₃H₂O)-ACN]; B %: 38 %-68 %, 8min) para proporcionar **143** (80 mg, 39 % de rendimiento) como un sólido amarillo. LC-MS (ESI⁺) *m/z* 330.4 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 5.1 Hz, 6H), 3.19 - 3.10 (m, 1H), 2.93 (br s, 1H), 2.61 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 2.53 - 2.37 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.31 - 2.22 (m, 2H), 2.21 - 2.04 (m, 4H), 1.05 - 0.96 (m, 2H), 0.72 - 0.64 (m, 2H)

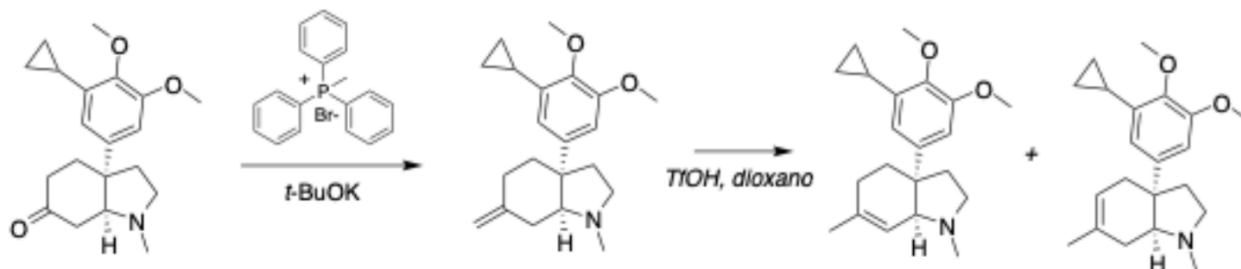
Etapas 11 - (3a*S*,7a*S*)-3a-(3-ciclopropil-4,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-2,3,4,5,7,7a-hexahidroindol-6-ona (230) y (3a*R*,7a*R*)-3a-(3-ciclopropil-4,5-dimetoxi-fenil)-1-metil-2,3,4,5,7,7a-hexahidroindol-6-ona (231)



El racémico **143** se separó mediante SFC (columna: DAICEL CHIRALCEL OD (250 mm * 30 mm, 10 um); fase móvil: [Neu-IPA]; B %: 30 %-30 %, C7.85; 71 min) para obtener **230** (37.4 mg, 45 % de rendimiento) como un aceite amarillo y **231** (40.2 mg, 49 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

230: LC-MS (ESI⁺) *m/z* 330.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.41 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 5.4 Hz, 6H), 3.22 - 3.09 (m, 1H), 2.94 (br s, 1H), 2.62 (br s, 2H), 2.51 - 2.40 (m, 1H), 2.34 (s, 4H), 2.29 - 2.05 (m, 6H), 1.08 - 0.95 (m, 2H), 0.74 - 0.62 (m, 2H).

231: LC-MS (ESI⁺) *m/z* 330.2 (M+H)⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ=6.65 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 5.2 Hz, 6H), 3.06 (br t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.84 (br s, 1H), 2.52 (br d, *J* = 3.6 Hz, 2H), 2.42 - 2.30 (m, 1H), 2.29 - 2.22 (m, 4H), 2.21 - 1.96 (m, 6H), 0.95 - 0.88 (m, 2H), 0.62 - 0.55 (m, 2H).



Etapas 12: El compuesto **230** se añade a una solución de bromuro de metil(trifenil)fosfonio 2.07 mmol)

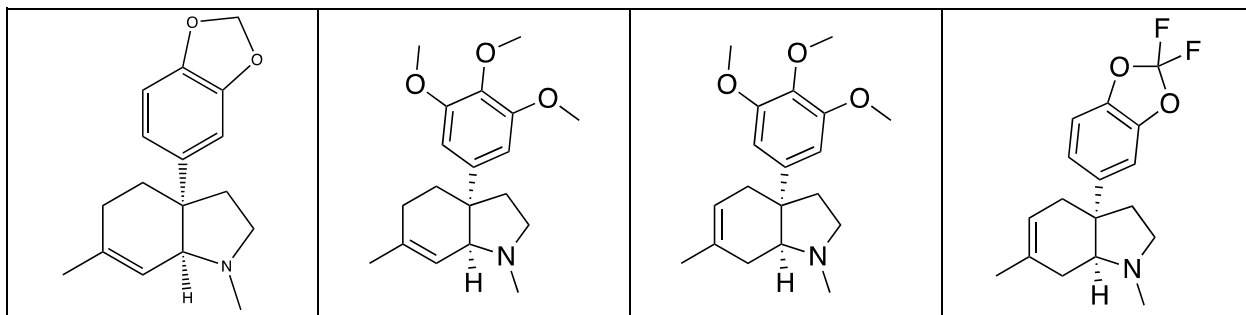
en THF (6.0 mL), se añade t-BuOK (1M en THF, 2.07 mL) a 0 °C durante 0.5 horas. 016 (1.04 mmol) en THF (1 mL) se añade a la mezcla. La mezcla de reacción se dejó agitar a 25 °C durante 16 horas y entonces se vertió en agua (50 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL). Las soluciones orgánicas se secan en sulfato de sodio, se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica mediante HPLC de fase inversa (condición de ácido fórmico la 0.1 %).

Etapa 13: El producto de la Etapa 12 se agregó a una solución de 3a-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-6-metilen-2,3,3a,6,7,7a-hexahidro-1H-indol (696 µmol) en dioxano (10 mL), entonces se le agregó TfOH (1.39 mmol). La mezcla se dejó agitar a 80 °C durante 2 h y entonces se filtró. El filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante HPLC preparativa.

Los compuestos que figuran en la siguiente tabla podrían prepararse mediante el uso de métodos de síntesis similares a los descritos anteriormente:

15				
20				
25				
30				

5

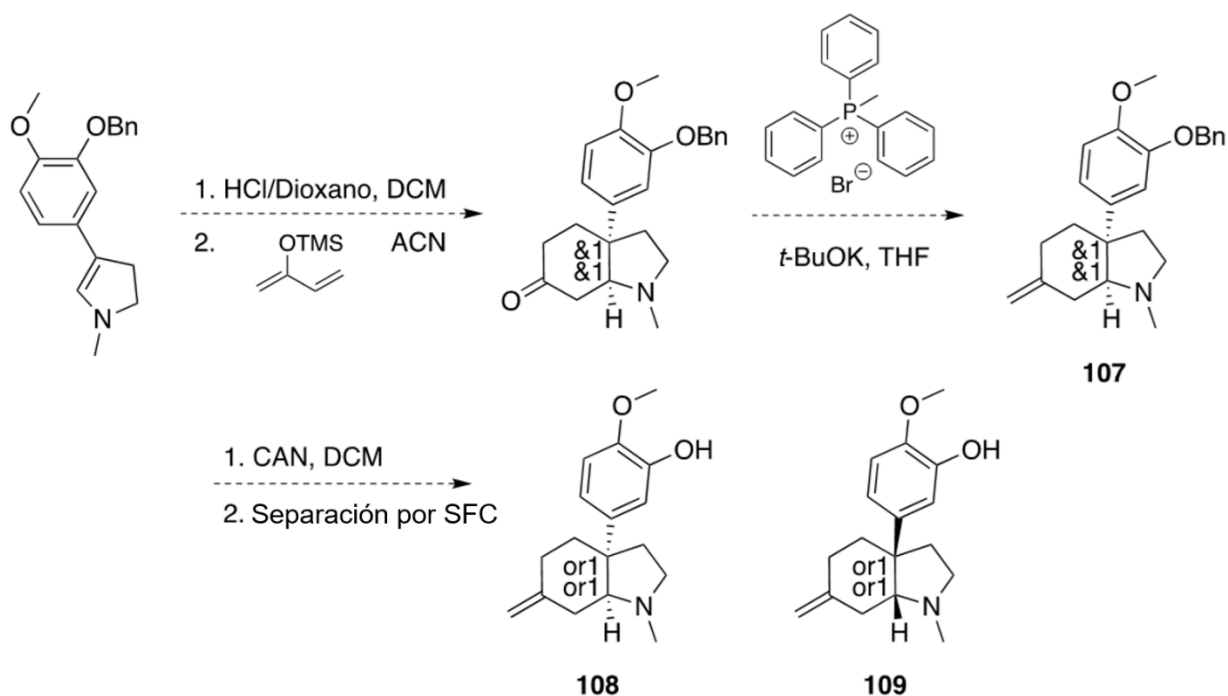


Ejemplo 9: Síntesis de 107, 108 y 109

10

15

20



El compuesto 108 se añade a una solución de bromuro de metil(trifenil)fosfonio 2.07 mmol) en THF (6.0 mL), se añade t-BuOK (1M en THF, 2.07 mL) a 0 °C durante 0.5 horas. 016 (1.04 mmol) en THF (1 mL) se añade a la mezcla. La mezcla de reacción se dejó agitar a 25 °C durante 16 horas y entonces se vertió en agua (50 mL). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 mL). Las soluciones orgánicas se secan en sulfato de sodio, se filtran y se concentran. El producto bruto se purifica mediante HPLC de fase inversa (condición de ácido fórmico la 0.1 %).

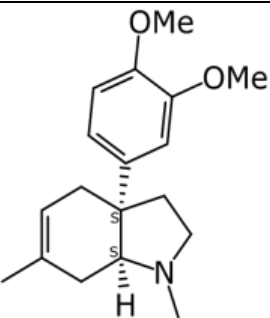
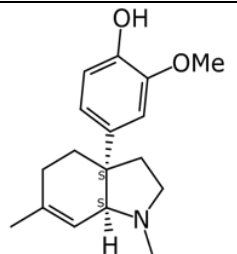
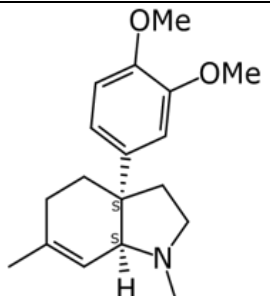
El producto de lo anterior se agregó a una solución de 3a-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-6-metilen-2,3,3a,6,7,7a-hexahidro-1H-indol (696 μmol) en dioxano (10 mL), entonces se le agregó TfOH (1.39 mmol). La mezcla se dejó agitar a 80 °C durante 2 h y entonces se filtró. El filtrado se concentra a presión reducida. El residuo se purifica mediante HPLC preparativa.

Ejemplo A1: Ensayo de inhibición de SERT

La inhibición de SERT se puede medir mediante el uso de un ensayo de fluorescencia de transporte

35

de neurotransmisores. Brevemente, se prepararon células 5HTT estables en una placa de 384 micropocillos. Los compuestos se prepararon en amortiguador de ensayo (20 mM HEPES, BSA al 0.1 %). Los compuestos se añadieron a las células sembradas y se incubaron durante 30 minutos a 37 °C. Se añadieron 25 µl de solución de tinción (kit de ensayo de captación de transportadores de neurotransmisores de Molecular Devices) por pocillo y se incubaron durante 30 minutos a 37 °C. A continuación, se leen las placas en un lector de placas.

Compuesto	SERT IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ de SERT relativa (nM)
	A	4.7
	A	1.6
	A	1.0

Los resultados se pueden proporcionar de la siguiente manera: A: IC₅₀ ≤ 50 nM o menos; B: 50 nM < IC₅₀ ≤ 100 nM; C: 100 nM < IC₅₀ ≤ 500 nM; D: 500 nM < IC₅₀ ≤ 1 micromolar; E: IC₅₀ > 1 micromolar. La IC₅₀ de SERT relativa se refiere a una relación de los valores de IC₅₀ para los compuestos que se muestran en la tabla anterior.

Ejemplo B1: Estabilidad metabólica de 4 compuestos en S9 intestinal de humano, mono, perro y rata

Tabla B1: Estabilidad metabólica

Ensayo	Unidad	Compuesto ID		
		001	243	242
Estabilidad de los hepatocitos humanos (CLint)	Mejora de la estabilidad en relación con el compuesto 001	1	3.5X	2.9X
S9 intestinal humana (CLint)	Mejora de la estabilidad en relación con el compuesto 001	1	11X	10X
SERT	IC ₅₀ (nM)	A	A	A

Estabilidad de hepatocitos:

Se prepararon soluciones madre 10 mM de los compuestos de prueba y del control positivo en DMSO. El medio de descongelación y el medio de incubación suplementario (sin suero) se colocaron en un baño de agua a 37 °C durante al menos 15 minutos antes de su uso. Las soluciones madre se diluyeron hasta 100 µM al combinar 198 µL de acetonitrilo y 2 µL de una solución madre 10 mM. El verapamilo se utilizó como control positivo en el ensayo. Se retiraron del almacenamiento los viales que contenían hepatocitos humanos agrupados de ambos géneros y criopreservados, asegurándose de que permanecieran a temperaturas criogénicas. La presión se eliminó al aflojar y volver a apretar el tapón. Los viales se descongelaron en un baño de agua a 37 °C con agitación suave. Los viales permanecieron en el baño de agua hasta que todos los cristales de hielo se disolvieron y dejaron de ser visibles. Los viales se rociaron con etanol al 70 % antes de ser trasladados a una cabina de bioseguridad. Y entonces el contenido se vertió en el tubo cónico de medio de descongelación de 50 mL. Los viales se centrifugaron a 100 g durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se aspiró el medio de descongelación y se suspendieron nuevamente los hepatocitos con medio de incubación sin suero para producir ~ 1.5×10⁶ células/mL. La viabilidad y la densidad celulares se contaron mediante el uso de Cellometer® Vision, y luego las células se diluyeron con medio de incubación sin suero hasta una densidad celular provisional de 0.5×10⁶ células viables/mL. Se dispensaron alícuotas de 198 µL de hepatocitos en cada pocillo de una placa no recubierta de 96 pocillos. La placa se colocó en la incubadora en un agitador orbital a 500 rpm durante aproximadamente 10 minutos. Se añadieron alícuotas de 2 µL de los compuestos de prueba 100 µM o verapamilo en los respectivos pocillos de la placa de 96 pocillos no revestida para iniciar la reacción. Este ensayo se realizó por duplicado. La placa se incubó en la incubadora con agitación orbital a 500 rpm durante los tiempos indicados. Se transfirieron 25 µL del contenido y se mezclaron con 5 volúmenes (125 µL) de acetonitrilo frío con IS (alprazolam 100 nM, labetalol 100 nM y tolbutamida 100 nM) para detener la reacción a los 0, 15, 30, 60, 90 y 120 minutos. Las muestras se centrifugaron durante 30 minutos a 3220 g. A continuación, se transfieren 100 µL del sobrenadante a nuevas placas de 96 pocillos para su análisis. Se añaden 100 µL de agua destilada a cada muestra y se mezcla para su análisis mediante LC-MS/MS. Se determinaron las áreas pico de

cromatogramas de ion extraídos. Determinar la semivida *in vitro* ($t_{1/2}$) del compuesto original mediante análisis de regresión del porcentaje de desaparición del compuesto original frente a la curva de tiempo. La semivida *in vitro* ($t_{1/2}$ *in vitro*) se determinó a partir del valor de la pendiente: $t_{1/2}$ *in vitro* = 0.693 / k. b. La conversión de la $t_{1/2}$ *in vitro* (en min) en la depuración intrínseca *in vitro*

(CL_{int} *in vitro*, en $\mu\text{L}/\text{min}/10^6$ células) se realiza mediante el uso de la siguiente ecuación:

$$\text{CL}_{\text{int}} \text{ in vitro} = kV/N$$

V = volumen de incubación (0.2 mL);

N = número de hepatocitos por pocillo (0.1×10^6 células).

Los datos de estabilidad de los hepatocitos en la **tabla B1** se expresan como mejora de Tiempos de CLint (X) en relación con el compuesto 001.

Estabilidad intestinal:

Se preparó una solución maestra de acuerdo con la **Tabla B2** a continuación.

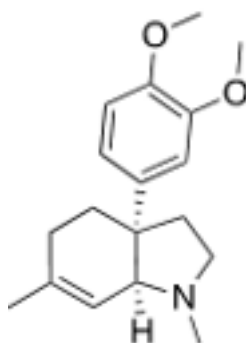
Tabla B2. Preparación de la solución maestra			
Reactivo	Concentración de dilución madre	Volumen	Concentración final
Amortiguador de fosfato	200 mM	125 μL	100 mM
H ₂ O ultrapuro	-	10 μL	-
Solución de MgCl ₂	50 mM	25 μL	5 mM
Fracciones S9 intestinales	4 mg/mL	62.5 μL	1 mg/mL

Se añaden 222.5 μL de solución maestra y 25 μL de solución de NADPH 10 mM a las placas de incubación. Se precalientan durante 10 minutos. La reacción se inició con la adición de 2.5 μL de soluciones de compuesto de control o compuesto de prueba 100 μM . En este estudio se utilizaron verapamilo, midazolam y testosterona como controles positivos. La concentración final de los compuestos de control y de los compuestos de prueba fue de 1 μM . Se tomaron alícuotas de 25 μL de la solución de reacción a los 0.5, 5, 15, 30, 45 y 60 minutos. La reacción se detuvo mediante la adición de 5 volúmenes de acetonitrilo frío con IS (alprazolam 100 nM, cafeína 200 nM y tolbutamida 100 nM). Las muestras se centrifugaron a 3, 220 g durante 30 minutos. La alícuota de 100 μL del sobrenadante se mezcló con 100 μL de H₂O ultrapuro y luego se usó para el análisis de LC-MS/MS. El análisis de datos se realizó de la siguiente manera. Se realizaron todos los cálculos mediante el uso de Microsoft Excel. Se determinaron las áreas pico de cromatogramas de iones extraídos. El valor de pendiente, k, se determinó mediante la regresión lineal del logaritmo natural del porcentaje restante del fármaco precursor frente a la curva de tiempo de incubación. La semivida *in vitro* ($t_{1/2}$ *in vitro*) se determinó a partir del valor de la pendiente:

$$t_{1/2} \text{ in vitro} = - (0.693 / k)$$

La conversión de la $t_{1/2}$ in vitro (min) en la depuración intrínseca in vitro (CL_{int} in vitro, en $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ de proteína) se realizó mediante el uso de la siguiente ecuación (media de determinaciones duplicadas):

$$CL_{\text{int}} \text{ in vitro} = \left(\frac{0.693}{(t_{1/2})} \right) * \left(\frac{\text{volumen de incubación } (\mu\text{L})}{\text{cantidad de proteínas (mg)}} \right)$$



Compuesto **243**

(Ejemplo 3)

Se probó la estabilidad metabólica del compuesto **243** en seres humanos, monos, perros y ratas (medición por duplicado). A modo de comparación, se probó el verapamilo en seres humanos y monos (2 réplicas), midazolam en perros (2 réplicas) y testosterona en ratas (2 réplicas).

En las pruebas de estabilidad metabólica en seres humanos, la mediana de semivida del compuesto **243** fue superior a 24 horas y 33 veces mayor que la del verapamilo, con una mediana de CL_{int} (microgramos/min/mg de proteína) que fue más de 23 veces superior para el verapamilo que para el compuesto **243**.

En los ensayos de estabilidad metabólica realizados en perros, la semivida mediana del compuesto **243** fue más de 168 veces superior a la del midazolam, y CL_{int} mediana (microgramos/min/mg de proteína) que fue más de 164 veces superior para midazolam que para el compuesto **243** en perros.

En los ensayos de estabilidad metabólica realizados en ratas, la semivida mediana del compuesto **243** fue más de 30 veces superior a la de la testosterona, y CL_{int} mediana (microgramos/min/mg de proteína) que fue más de alrededor de 30 veces superior para la testosterona que para el compuesto **243** en perros.