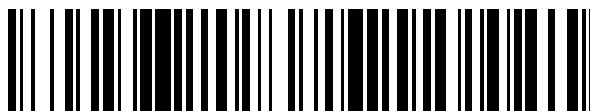


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 056**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4045	(2006.01)	C07C 217/54	(2006.01)
C07D 209/16	(2006.01)	C07C 323/01	(2006.01)
A61P 25/18	(2006.01)	C07C 317/14	(2006.01)
A61P 25/28	(2006.01)	C07D 213/64	(2006.01)
C07D 403/12	(2006.01)	C07D 277/34	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01)	C07D 239/34	(2006.01)
A61K 31/4406	(2006.01)	C07D 233/24	(2006.01)
A61K 31/4409	(2006.01)	C07D 333/20	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01)	C07D 307/91	(2006.01)
A61K 31/4402	(2006.01)	C07D 209/14	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2002 E 07015058 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.12.2015 EP 1859798**

54 Título: **N-(2-ariletil)bencilaminas como antagonistas del receptor 5-HT₆**

30 Prioridad:

29.03.2001 US 279928 P
15.10.2001 US 329449 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.04.2016

73 Titular/es:

ELI LILLY AND COMPANY (100.0%)
LILLY CORPORATE CENTER
INDIANAPOLIS, IN 46285, US

72 Inventor/es:

CHEN, ZHAOGEN;
COHEN, MICHAEL PHILIP;
FISHER, MATTHEW JOSEPH;
GILLIG, JAMES RONALD;
MCCOWAN, JEFFERSON RAY;
MILLER, SHAWN CHRISTOPHER;
SCHAUS, JOHN MEHNERT y
GIETHLEN, BRUNO

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 566 056 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

N-(2-ariletil)encilaminas como antagonistas del receptor 5-HT₆

- 5 El receptor 5-HT₆ es un miembro de la superfamilia de receptores acoplados a proteína G de receptores de serotonina y, al igual que los receptores 5-HT₄ y 5-HT₇, está positivamente acoplado a adenilato ciclasa¹. El receptor 5-HT₆ de rata fue clonado por primera vez en 1993^{2,3} y la clonación del homólogo humano con el que comparte un 89% de identidad de secuencias, fue expuesta en 1996⁴. La localización de receptores 5-HT₆ en el cerebro de rata ha sido estudiada usando una cuantificación de ARNm mediante análisis Northern y PCR-RT, inmunohistoquímica y autorradiografía^{2,3,5,6,7,8}. Estos procedimientos han encontrado congruentemente niveles elevados del receptor en el tubérculo olfatorio, hipocampo, cuerpo estriado, núcleo accumbens y regiones corticales. Los receptores 5-HT₆ están ausentes o presentes a niveles muy bajos en tejidos periféricos^{2,3}.
- 10
- 15 Hasta la fecha, no hay agonistas selectivos de alta afinidad conocidos en el receptor 5-HT₆. La propia serotonina tiene solamente una afinidad moderada por el receptor 5-HT₆ (K_i = 65 nM) y el agonista más selectivo descrito hasta la fecha, N,N-dimetil-2-etil-5-metoxitriptamina tiene una K_i = 81 nM y una selectividad de solamente 3,5 veces frente al receptor 5-HT_{2A}⁹.
- 20 Gran parte del reciente interés por el receptor 5-HT₆ es debido a la observación de que diversos agentes psicotrópicos son antagonistas de alta afinidad en el receptor 5-HT₆^{4,10} humano. Estos compuestos incluyen aminotriptilina (K_i = 65 nM) y los antipsicóticos atípicos clozapina (K_i = 9, 5 nM), olanzapina (K_i = 10 nM) y quetiapina (K_i = 33 nM). Sin embargo, ninguno de estos compuestos es selectivo. Los primeros antagonistas selectivos de receptor 5-HT₆ descritos son Ro 04-6790 y Ro 063-0563. Su utilidad está limitada por su afinidad moderada (K_i = 50 nM y 12 nM, respectivamente) y unas malas características farmacocinéticas¹¹. Se ha descrito una serie de antagonistas de receptores 5-HT₆, que culminaron con SB-271,046¹². Este compuesto tiene una elevada afinidad (K_i = 1,2 nM) y selectividad (>200 veces frente >55 receptores, enzimas y canales de iones) y es un 80% biodisponible. Se ha usado un radioligando selectivo [¹²⁵I]-SB-285,585 para la unión de radioligandos y estudios autorradiográficos^{13,14}. Estos compuestos son herramientas útiles para estudios preclínicos sobre el receptor 5-HT₆.
- 25
- 30 La justificación del uso selectivo de receptor 5-HT₆ para tratar una disfunción cognitiva está basado en 3 líneas de razonamiento: la capacidad de los antagonistas selectivos de receptor 5-HT₆ para modular la función neuronal colinérgica y glutamatérgica, estudios clínicos de los antipsicóticos atípicos clozapina y olanzapina sobre la función cognitiva y la actividad de antagonistas selectivos de receptor 5-HT₆ en modelos en animales de la función cognitiva.
- 35 Los antagonistas selectivos de receptor 5-HT₆ modulan la función neuronal colinérgica y glutamatérgica. Los sistemas neuronales colinérgicos y glutamatérgicos desempeñan papeles importantes en la función cognitiva. Se sabe que las rutas neuronales colinérgicas son importantes en la formación y consolidación de la memoria. Los agentes anticolinérgicos de actuación central dificultan la función cognitiva en estudios clínicos y en animales y la pérdida de neuronas colinérgicas es una de las características distintivas de la enfermedad de Alzheimer. Por el contrario, se ha conocido que la estimulación de la función colinérgica mejora el rendimiento cognitivo y los dos únicos agentes actualmente aprobados para el tratamiento de la insuficiencia cognitiva en la enfermedad de Alzheimer, paccrina y donepezilo, son ambos inhibidores de acetilcolinesterasa. El sistema glutamatérgico en la corteza prefrontal se conoce también que está involucrado en la función cognitiva^{26,27}.
- 40
- 45 Se ha mostrado que el bloqueo de la función del receptor 5-HT₆ provoca efectos procolinérgicos *in vivo*. La administración (icv) a las ratas de oligonucleótidos anticodificantes que dirigen a diana la secuencia de receptor 5-HT₆ indujo un comportamiento de somnolencia y estiramientos que fue bloqueado por el antagonista colinérgico atropina¹⁵. El antagonista selectivo de receptor 5-HT₆ Ro 04-6790 indujo un comportamiento de estiramientos de una manera dependiente de la dosis. Este comportamiento fue bloqueado por los agentes anticolinérgicos de actuación central escopolamina y atropina, pero no por metil-escopolamina en dosis que se sabe que son periféricamente selectivas¹⁶. También se mostró que Ro 04-6790 bloqueaba el comportamiento rotacional inducido por la administración de escopolamina a ratas con lesiones 6-OH-DA nigroestriales unilaterales. No bloqueó el comportamiento rotacional inducido por L-DOPA o amfetamina¹⁷. La escopolamina invertida Ro 04-6790 indujo insuficiencia de rendimiento en la prueba de reconocimiento de objetos, un modelo de función cognitiva. Otro antagonista selectivo de receptor 5-HT₆, SB-271,046, potenció un comportamiento de somnolencia inducido por el inhibidor de colinesterasa fisostigmina¹⁸. Estos estudios sugieren que el bloqueo del receptor 5-HT₆ facilita la transmisión colinérgica. En estudios de microdiálisis *in vivo*, el SB-271,046 (10 mg/kg, sc) aumenta la liberación de glutamato en la corteza prefrontal a través de un mecanismo neuronal²⁵.
- 50
- 55
- 60 Estudios clínicos de los antipsicóticos atípicos clozapina o olanzapina sobre la función cognitiva. Los antipsicóticos atípicos clozapina y olanzapina son ambos antagonistas del receptor 5-HT₆ de alta afinidad, aunque no selectiva. Por otra parte, la risperidona y el antipsicótico típico haloperidol no tienen ninguna afinidad significativa por el receptor 5-HT₆. Las diferencias clínicas observadas en estos grupos de fármacos pueden ser atribuidas al bloqueo del receptor 5-HT₆. Golberg *et al.* informaron que no había ningún efecto cognitivo ventajoso en el tratamiento con clozapina en un ensayo pequeño (N = 15) en esquizofrénicos resistentes a tratamientos¹⁹. Por el contrario, Meltzer *et al.*²⁰, en un estudio más amplio de esquizofrénicos resistentes a tratamientos (N = 36), observaron mejoras en
- 65

diversos dominios de la función neuropsicológica a las seis semanas y seis meses después de iniciarse el tratamiento con clozapina. En esquizofrénicos no persistentes al tratamiento, la clozapina fue más eficaz que el placebo en la mejora de la función cognitiva mediante diversas mediciones²¹. Este efecto se observó a los seis meses y persistió durante todo el estudio de 12 meses. El efecto de olanzapina, risperidona y haloperidol sobre la función cognitiva se ha comparado en un estudio multicéntrico con doble enmascaramiento, en esquizofrénicos²². El grupo de la olanzapina mostró una mejora estadísticamente significativa en la función cognitiva sobre el tratamiento con haloperidol y risperidona. Este efecto fue evidente después de un tratamiento de 6 semanas y continuó durante la totalidad de las 54 semanas del estudio. Estudios en animales sugieren que estos efectos podrían estar mediados a través de la liberación de acetilcolina en la corteza prefrontal²³.

Actividad de antagonistas selectivos de receptor 5-HT₆ en modelos animales de la función cognitiva. Con el reciente desarrollo de los antagonistas selectivos del receptor 5-HT₆ Ro-04,6790 y SB-271,046, ha habido varios informes sobre la actividad de estos compuestos en modelos de la función cognitiva. El antagonista selectivo de receptor 5-HT₆ SB-271,046 mejoró el rendimiento en el laberinto de agua de Morris²⁴. Estos resultados son congruentes con el descubrimiento de que la administración icv crónica de oligonucleótidos anticodificantes dirigidos hacia la secuencia del receptor 5-HT₆ condujo a mejoras en algunas mediciones del redimiendo en el laberinto de agua de Morris¹⁶. El tratamiento con SB-271,046 condujo también a mejoras en la prueba de comportamiento relativo a la alternancia especial en ratas de edad avanzada²⁴.

La solicitud de patente WO 00/34242 divulga derivados de serotonina con mayor afinidad y selectividad por el receptor 5-HT₆.

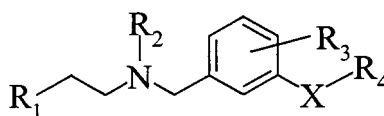
El documento US 6187805 B1 divulga tres clases de derivados de indol e indolina como ligandos selectivos por los receptores 5-HT₆. Esta divulgación sugiere que estos compuestos son de valor en el tratamiento o prevención de trastornos del SNC, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, depresión y ansiedad. Se reivindica como nuevos compuestos una clase particular, 1-sustituido-4-(ω-N,N-dialquil-aminoalquil)indoles.

Los compuestos para su uso en la presente invención son antagonistas selectivos, de alta afinidad, de 5-HT₆, y, por tanto, proporcionan un tratamiento valioso para trastornos mediados por 5-HT₆.

Referencias de antecedentes

1. Branchek, T. A., et al. (2000). *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 40: 319-34.
2. Monsma, F. J., Jr., et al. (1993). *Mol Pharmacol* 43(3): 320-7.
3. Ruat, M., et al. (1993). *Biochem Biophys Res Commun* 193(1): 268-76.
4. Kohen, R., et al. (1996). *J Neurochem* 66(1): 47-56.
5. Ward, R. P., et al. (1996). *J Comp Neurol* 370(3): 405-14.
6. Ward, R. P., et al. (1995). *Neuroscience* 64(4): 1105-11.
7. Gerard, C., et al. (1997). *Brain Res* 746(1-2): 207-19.
8. Gerard, C., et al. (1996). *Synapse* 23(3): 164-73.
9. Glennon, R. A., et al. (2000). *J Med Chem* 43(5): 1011-8.
10. Roth, B. I., et al. (1994). *J Pharmacol Exp Ther* 268(3): 1403-10.
11. Sleight, A. J., et al. (1998). *Br J Pharmacol* 124(3): 556-62.
12. Routledge, C., et al. (2000). *Br. J. Pharmacol.* 130(7): 1606.
13. Hirst, W. D., et al. (1999). *Br. J. Pharmacol. Suppl.* ((en prensa)).
14. Hirst, W. D., et al. (2000). *Br. J. Pharmacol.* 130: 1597.
15. Bourson, A., et al. (1995). *J Pharmacol Exp Ther* 274(1): 173-80.
16. Bentley, J. C., et al. (1999). *Br J Pharmacol* 126(7): 1537-42.
17. Bourson, A., et al. (1998). *Br J Pharmacol* 125(7): 1562-6.
18. Routledge, C., et al. (1999). *Br. J. Pharmacol.* 127(Suppl.): 21P.
19. Goldberg, T. E., et al. (1993). *Br J Psychiatry* 162: 43-8.
20. Hagger, C., et al. (1993). *Biol Psychiatry* 34(10): 702-12.
21. Lee, M. A., et al. (1994). *J Clin Psychiatry* 55 Suppl B: 82-7.
22. Purdon, S. E., et al. (2000). *Arch Gen Psychiatry* 57(3): 249-58.
23. Parada, M. A., et al. (1997). *J Pharmacol Exp Ther* 281(1): 582-8.
24. Rogers, D. C., et al. (1999). *Br J Pharmacol* 127(suppl.): 22P.
25. Dawson, I. A., et al. (2000). *Br J Pharmacol* 130(1): 23-6.
26. Dudkin, K. N., et al. (1996). *Neurosci Behav Physiol* 26(6): 545-51.
27. Koechlin, E., et al. (1999). *Nature* 399(6732): 148-51.

La presente invención proporciona compuestos de fórmula I:



fórmula I

en la que

5

X está seleccionado del grupo que consiste en -O-, -NH-, -S-, -SO₂-, -CH₂-, -CH(F)-, -CH(OH)- y -C(O)-;

10

R₁ está seleccionado del grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido, heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y el heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros está opcionalmente benzocondensado;

15

R₂ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₃;

R₃ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro y metilo;

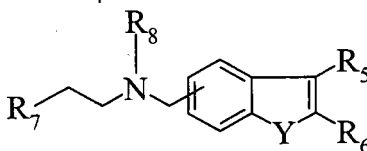
20

R₄ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alilo, alquilo C₂-C₄, alquilo C₂-C₄ fluorado, fenilo opcionalmente sustituido, fenilsulfonilo opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido y heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, con la condición de que R₄ no es fenilsulfonilo opcionalmente sustituido cuando X es -SO₂-, -CH₂-, -CH(F)-, -CH(OH)- o -C(O)-; y

25

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, para su uso en los procedimientos estipulados en la presente reivindicación 1, donde los términos fenilo opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido, heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, fenilsulfonilo opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido y heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido son como se definen en la reivindicación 1.

La presente divulgación también proporciona compuestos de fórmula II:



fórmula II

30

en la que

35

Y está seleccionado del grupo que consiste en O, NH y NR₉, donde R₉ está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄ y fenilo opcionalmente sustituido;

40

R₅ y R₆ son hidrógeno o tomados junto con los átomos a los que están unidos forman un anillo benzo, con la condición de que R₅ y R₆ sean hidrógeno cuando Y es NR₉;

45

R₇ está seleccionado del grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido, heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y el heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros está opcionalmente benzocondensado;

R₈ está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₃; y

sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

50

La presente divulgación también se refiere a composiciones farmacéuticas, que comprenden: un compuesto de la fórmula I o II y un diluyente farmacéuticamente aceptable.

55

Debido a que los compuestos de fórmula son antagonistas de receptor 5-HT₆, los compuestos de fórmula I y II son útiles para el tratamiento de una diversidad de trastornos. Así, la presente invención proporciona compuestos para su uso en un procedimiento de tratamiento de trastornos asociados con 5-HT₆ según la reivindicación 1, que comprende: administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto según la reivindicación 1. Es decir, la presente invención proporciona un compuesto según la reivindicación 1 para su uso en un

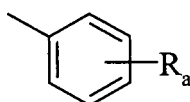
procedimiento de tratamiento de trastornos seleccionado del grupo que consiste en trastorno cognitivo relacionado con la edad, deficiencia cognitiva leve y demencia (incluyendo enfermedad de Alzheimer y demencia inducida por SIDA), que comprende: administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto.

- 5 Además, la presente divulgación también proporciona procedimientos para preparar los compuestos de fórmula I y II e intermedios de los mismos.

Tal como se usa en la presente memoria, los siguientes términos tienen los significados indicados:

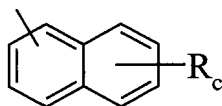
- 10 El término "alquilo C₁-C₃" se refiere a una cadena alquilo lineal o ramificada que tiene de uno a tres átomos de carbono, e incluye metilo, etilo, propilo e iso-propilo.

El término "fenilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical de la fórmula



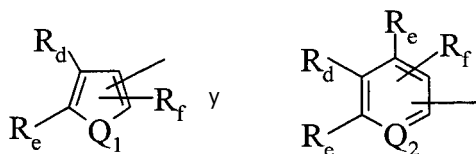
- 15 en la que R_a es de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, benciloxi, carboxi, alcóxicarbonilo C₁-C₄, amido, N-(alquil C₁-C₄)amido, sulfonamido, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, y fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, ciano y trifluorometilo.

- 20 El término "naftilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical de la fórmula



- 25 en la que R_c es de 1 a 2 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, ciano, trifluorometilo y nitro.

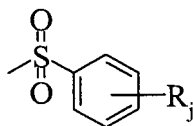
- 30 El término "heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y el heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros está opcionalmente benzocondensado" se refiere a radicales de la fórmula



- 35 en la que Q₁ está seleccionado del grupo que consiste en -O-, -S-, y -NR_g- donde R_g está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄; y Q₂ es -N=, R_d, cada uno de R_e, y R_f está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, ciano, y trifluorometilo, o R_d y R_e (o uno de R_e) se toman junto con los átomos a los que están unidos formando un anillo benzo anillo benzo que está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, trifluorometilo, halógeno, carboxi, alcóxicarbonilo C₁-C₄, amido, N-(alquil C₁-C₄)amido, amino, (alquil C₁-C₄)amino, acilamino donde el grupo acilo está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄ y fenilo; ciano, nitro, sulfonamido, fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, ciano y trifluorometilo; fenoxi, benciloxi, -NHS(O)₂R_h, donde R_h está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄ y fenilo; y -S(O)_pR_i, donde p es 0, 1, o 2 y R_i está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄ y fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, ciano y trifluorometilo; y R_f está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, trifluorometilo y halógeno. El término incluye específicamente furilo, tienilo, pirrolilo, piridilo, benzofurilo, benzotienilo, indolilo y quinolinilo; cada uno opcionalmente sustituido como se ha descrito antes.

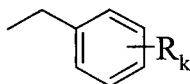
- 50 El término "alquilo C₂-C₄ fluorado" se refiere a una cadena alquilo lineal o ramificada que tiene de dos a cuatro átomos de carbono sustituidos con uno o más átomos de flúor. El término incluye 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3,3-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, 2,2,3,3-tetrafluoropropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, 3,3,4,4,4-pentafluorobutilo y similares.

El término "fenilsulfonilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical de la fórmula



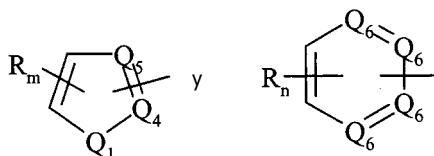
5 en la que R_j es de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , halógeno, ciano, trifluorometilo, nitro, y fenilo.

El término "bencilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical de la fórmula



10 en la que R_k es de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , ciano, nitro, trifluorometilo y halógeno.

15 El término "heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre" se refiere a radicales de la fórmula



20 en la que Q_3 está seleccionado del grupo que consiste en $-O-$, $-S-$ y $-NR_g-$ donde R_g está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C_1-C_4 ; y Q_4 y Q_5 son $-CR_m$, donde cada R_m está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , halógeno y trifluorometilo o uno o ambos de Q_4 y Q_5 es $-N=$; y
25 donde uno o dos de Q_6 son $-N=$, mientras que el resto son $-CR_n$; donde cada R_n está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_1-C_4 , alcoxi C_1-C_4 , halógeno, ciano, nitro y trifluorometilo. El término incluye específicamente furilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, tioisoxazolilo, piridilo, pirimidilo, piridazinilo y pirazidinilo; cada uno opcionalmente sustituido como se ha descrito antes.

30 El término "alquilo C_1-C_4 " se refiere a una cadena alquilo lineal o ramificada que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, e incluye metilo, etilo, propilo, iso-propilo, butilo, sec-butilo, iso-butilo y t-butilo.

El término "alquilo C_2-C_4 " se refiere a una cadena alquilo lineal o ramificada que tiene de dos a cuatro átomos de carbono, e incluye etilo, propilo, iso-propilo, butilo, sec-butilo, iso-butilo y t-butilo.

35 El término "alcoxi C_1-C_4 " se refiere a una cadena alquilo lineal o ramificada que tiene de uno a cuatro átomos de carbono unido a un átomo de oxígeno, e incluye metoxi, etoxi, propoxi, iso-propoxi, butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi y t-butoxi.

40 El término "halógeno" se refiere a un átomo de cloro, fluoro, bromo o yodo.

El término "sal de adición farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de adición de ácidos.

45 El compuesto de fórmula I o II y los intermedios descritos en la presente memoria forman sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables con una amplia gama de ácidos orgánicos e inorgánicos e incluyen las sales fisiológicamente aceptables que se usan con frecuencia en la química farmacéutica. Tales sales son también parte de la presente divulgación. Una sal de adición farmacéuticamente aceptable se forma a partir de un ácido farmacéuticamente aceptable como es bien conocido en la técnica. Tales sales incluyen las sales farmacéuticamente aceptables listadas en *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2-19 (1977) que son conocidas por los expertos en la técnica. Ácidos inorgánicos típicos usados para formar estas sales incluyen clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, hipofosfórico, metafosfórico, pirofosfórico y similares. Pueden usarse también sales derivadas de ácidos orgánicos, como ácidos mono- y di-carboxílicos alifáticos, ácidos alcanoicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanoicos e hidroxialcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos sulfónicos alifáticos y aromáticos pueden ser también usadas. Por tanto, tales sales farmacéuticamente aceptables incluyen cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, acetato, fenilacetato, trifluoroacetato, acrilato, ascorbato, benzoato,

clorobenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, metilbenzoato, o-acetoxibenzoato, isobutirato, fenilbutirato, α -hidroxibutirato, butino-1,4-dicarboxilato, hexino-1,4-dicarboxilato, caprato, caprilato, cinamato, citrato, formiato, fumarato, glicolato, heptanoato, hipurato, lactato, malato, maleato, hidroximaleato, malonato, mandelato, mesilato, nicotinato, isoniconinato, oxalato, ftalato, tereftalato, propiolato, propionato, fenil-propionato, salicilato, sebacato, succianto, suberato, bencenosulfonato, p-bromobencenosulfonato, clorobencenosulfonato, etilsulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, metilsulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, naftaleno-1,5-sulfonato, p-toluenosulfonato, xilenosulfonato, tartrato y similares.

Como con cualquier grupo de compuestos farmacéuticamente activos, algunos grupos se prefieren en su aplicación de uso final. Compuestos preferidos de la presente invención para su uso en procedimientos de tratamiento en la presente invención se proporcionan a continuación:

Se prefieren compuestos en los que X está seleccionado del grupo que consiste en -O-, -NH- y -S-, y son más preferidos compuestos en los que X es -O-.

Se prefieren compuestos en los que R₁ es fenilo opcionalmente sustituido o un heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, que tiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que el heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros está opcionalmente benzocondensado.

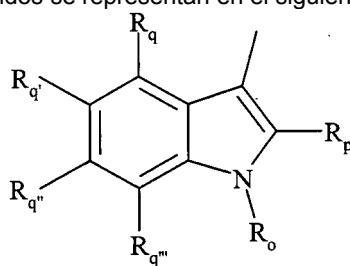
Cuando R₁ es fenilo opcionalmente sustituido, los sustituyentes preferidos son 1 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halógeno, benciloxi, carboxi, alcoxi C₁-C₄-carbonilo, amido, N-(alquil C₁-C₄)amido, sulfonilamido, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro y fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, ciano y trifluorometilo.

Cuando R₁ es fenilo opcionalmente sustituido, los sustituyentes más preferidos son 1 a 3 grupos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halógeno, ciano y trifluorometilo.

Se prefieren compuestos en los que R₃ es hidrógeno o flúor.

Se prefiere un compuesto en el que R₁ es un heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, y en el que el heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros está opcionalmente benzocondensado, y se prefieren compuestos que están benzocondensados, siendo preferido indolilo y siendo incluso más preferido indol-3-ilo.

Cuando R₁ es indol-3-ilo, los grupos preferidos se representan en el siguiente radical:



a) R_o está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄, siendo más preferido hidrógeno;

b) R_p está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄, siendo más preferido hidrógeno;

c) R_q está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, y halógeno, siendo más preferido hidrógeno;

d) R_{q'} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, trifluorometilo halógeno, y -S(O)_pR_i

donde p es 2 y R_i es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, trifluorometilo, siendo más preferido hidrógeno;

e) R_{q''} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, y -S(O)_pR_i, donde p 2 y R_i es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, siendo más preferido hidrógeno; y

f) R_{q'''} está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, trifluorometilo, ciano y nitro, con hidrógeno y siendo más preferido hidrógeno.

Se prefieren compuestos en los que R₄ está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₂-C₄, alquilo C₂-C₄ fluorado y fenilo opcionalmente sustituido.

5 Cuando R₄ es alquilo C₂-C₄, grupos particularmente preferidos incluyen propilo, isopropilo y butilo.

Cuando R₄ es alquilo C₂-C₄ fluorado, grupos preferidos incluyen 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3,3-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo y 2,2,3,3,3-tetrafluoropropilo.

10 Cuando R₄ es fenilo opcionalmente sustituido grupos preferidos incluyen 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, ciano, y trifluorometilo.

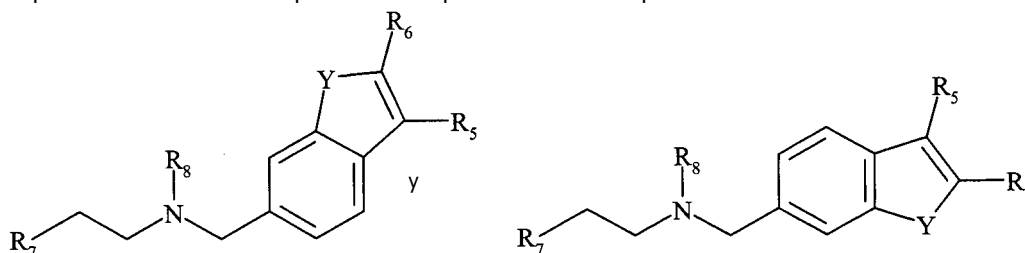
Realizaciones preferidas de la presente divulgación se proporcionan para los compuestos de fórmula II siguiente:

15 Se prefieren compuestos en los que R₇ es fenilo opcionalmente sustituido o heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y el heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros está opcionalmente benzocondensado.

20 Cuando R₇ es fenilo opcionalmente sustituido sustituyentes preferidos son 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, ciano, trifluorometoxi y trifluorometilo.

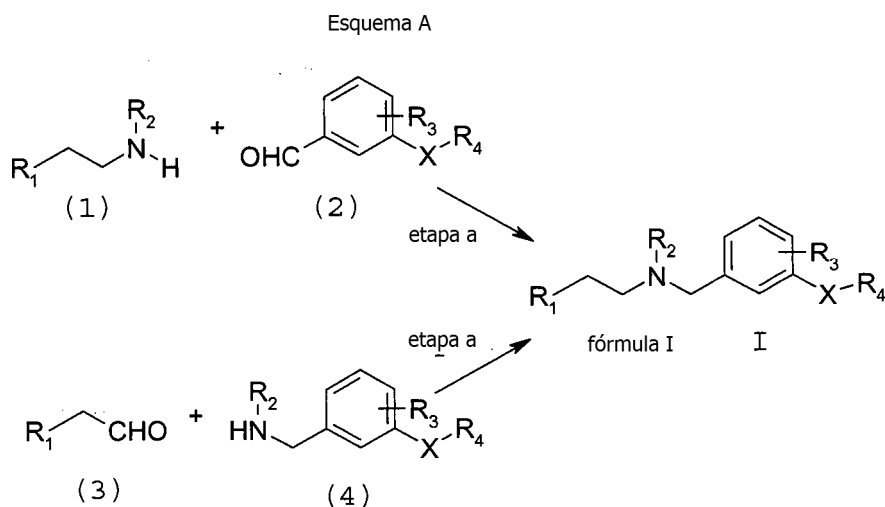
25 Compuestos en los que R₇ es heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y el heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros está opcionalmente benzocondensado, se prefieren los compuestos que están benzocondensados, siendo preferidos indolilo, y siendo incluso más preferido indol-3-ilo, siendo más preferido el indol-3-ilo representado antes por la fórmula I.

30 Compuestos preferidos de fórmula II que tienen los puntos de unión representados a continuación:



35 Aunque están representados solamente compuestos de fórmula I, los compuestos de fórmula I y II están descritos en los Esquemas A y B siguientes. En los Esquemas siguientes todos los sustituyentes, salvo que se indique otra cosa, son como se definieron previamente, y todos los materiales de partida y reactivos son bien conocidos y apreciados en la técnica y están fácilmente disponibles o se preparan mediante procedimientos descritos en la presente memoria. En los Esquemas siguientes, debe entenderse que pueden usarse grupos protectores cuando sea apropiado, para permitir la elaboración de una parte de los compuestos de fórmula I o II. La selección, uso y separación de grupos protectores adecuados es algo bien conocido y apreciado en la técnica I (*Protecting Groups in Organic Synthesis*, Theodora Greene (Wiley-Interscience)).

40



5 El Esquema A representa procedimientos alternativos para la preparación de compuestos de fórmula I mediante aminación reductora.

10 En una alternativa del Esquema A, etapa a, se pone en contacto un compuesto apropiado de fórmula (1) con un compuesto apropiado de fórmula (2) en una reacción de aminación reductora para proporcionar un compuesto de fórmula I. Un compuesto apropiado de fórmula (1) es uno en el que R_1 y R_2 son como se desea en el producto final de fórmula I o da lugar a grupos deseados en el producto final de fórmula I. Un compuesto apropiado de fórmula (2) es uno en el que X , R_3 y R_4 son como se desea en el producto final de fórmula I o dan lugar a grupos deseados en el producto final de fórmula I.

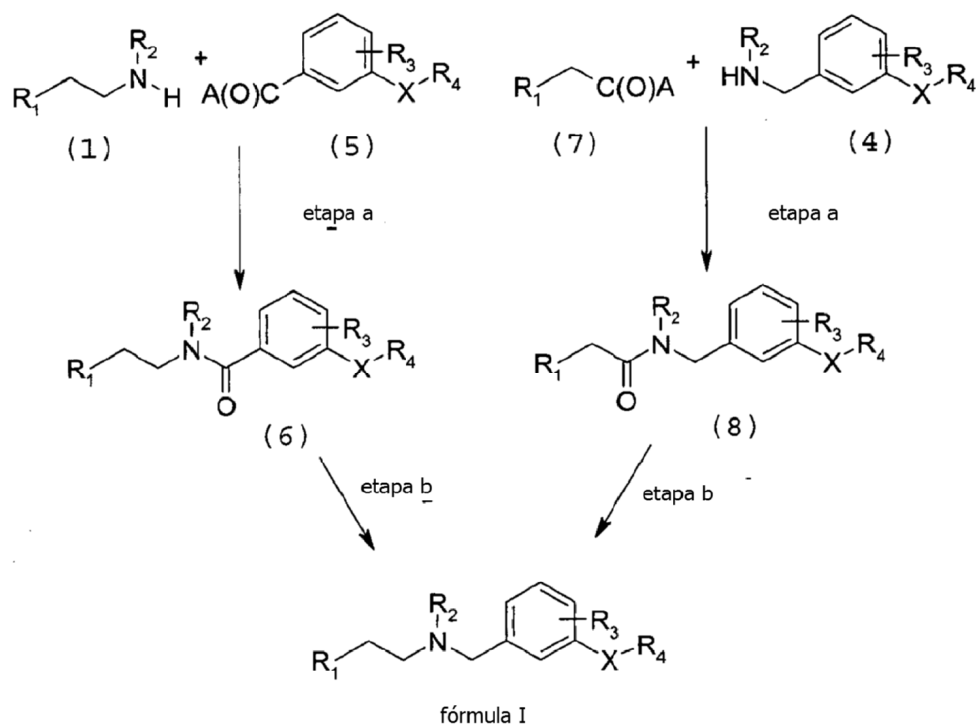
15 En otra alternativa del Esquema A, etapa a, se pone en contacto un compuesto apropiado de fórmula (3) con un compuesto apropiado de fórmula (4) en una reacción de aminación reductora para proporcionar un compuesto de fórmula I. Un compuesto apropiado de fórmula (3) es uno en el que R_1 y R_2 son como se desea en el producto final de fórmula I o da lugar a grupos deseados en el producto final de fórmula I. Un compuesto apropiado de fórmula (4) es uno en el que X , R_3 y R_4 son como se desea en el producto final de fórmula I, o da lugar a grupos deseados en el producto final de fórmula I.

20 La aminación reductora representada en el Esquema A, etapa a, se puede llevar a cabo bajo una diversidad de condiciones, como mediante hidrogenación usando un catalizador adecuado o usando un agente reductor adecuado.

25 Por ejemplo, una amina apropiada de fórmula (1) se pone en contacto con un aldehído apropiado de fórmula (2) (o alternativamente una amina apropiada de fórmula (4) y un aldehído apropiado de fórmula (3)) y un agente reductor adecuado, para proporcionar un compuesto de fórmula I. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, como metanol, etanol, tetrahidrofurano o mezclas de metanol o etanol y tetrahidrofurano, diclorometano y 1,2-dicloroetano. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un agente desecante, tal como sulfato de sodio, sulfato cúprico o tamices moleculares. La reacción se lleva a cabo en presencia de aproximadamente 1 a 20 equivalentes molares de un agente reductor adecuado como borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio. Puede ser ventajoso permitir la formación de una base de Schiff para proceder antes de la adición del agente reductor adecuado. Cuando se usa cianoborohidruro de sodio, puede ser ventajoso verificar y ajustar el pH durante el transcurso de la reacción, como se conoce en la técnica. La reacción se lleva a cabo generalmente a temperaturas de 0°C a la temperatura de reflujo del disolvente. Generalmente, las reacciones requieren 1 a 72 horas. El producto puede aislarse y purificarse mediante técnicas bien conocidas en la técnica como filtración, extracción, evaporación, trituración, cromatografía y recristalización.

35 En el Esquema A, etapa opcional b, no mostrada, se forma una sal por adición de ácidos de un compuesto de fórmula I usando un ácido farmacéuticamente aceptable. La formación de sales por adición de ácidos es bien conocida y apreciada en la técnica.

Esquema B



5 El Esquema B representa procedimientos alternativos para la preparación de compuestos de fórmula I mediante la formación y reducción de una amida.

En una alternativa, Esquema B, etapa a, se pone en contacto un compuesto apropiado de fórmula (1) con un compuesto apropiado de fórmula (5) en una reacción de formación de amida para proporcionar un compuesto de fórmula (6). Un compuesto apropiado de fórmula (1) es como se describe en el Esquema A. Un compuesto apropiado de fórmula (5) es uno en el que A es un grupo activador, que adopta la forma de un haluro de ácido, éster activado, amida activada o anhídrido, y R₃ y R₄ son como se desea en el producto final de fórmula I, o da lugar a los grupos deseados en el producto final de fórmula I.

En otra alternativa, Esquema B, etapa a, representa poner en contacto un compuesto apropiado de fórmula (7) con un compuesto apropiado de fórmula (4) en una reacción de formación de amida para proporcionar un compuesto de fórmula (8). Un compuesto apropiado de fórmula (7) es uno en el que A es un grupo activador como se describió anteriormente y R₁ es como se desea en el producto final de fórmula I. Un compuesto apropiado de fórmula (4) es como se describe en el Esquema A. Los compuestos apropiados de fórmula (4) y (7) están generalmente disponibles de suministradores comerciales y pueden prepararse también mediante procedimientos descritos en la presente memoria y mediante procedimientos descritos en la técnica.

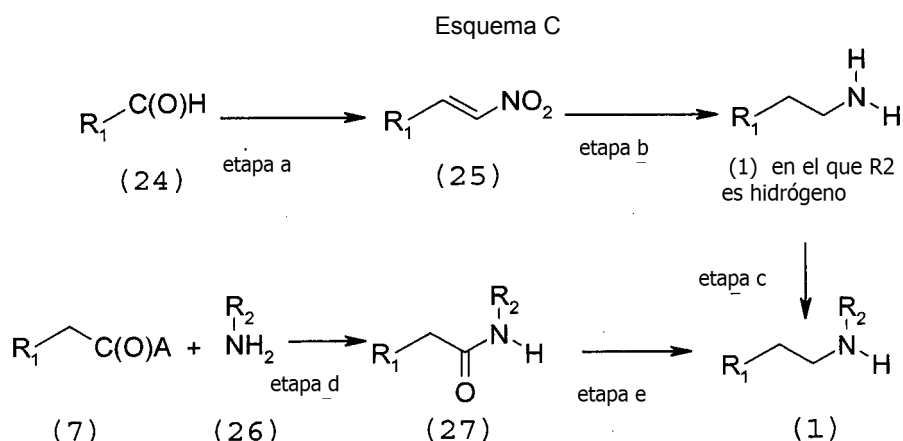
La reacción de formación de amida expuesta en el Esquema B, etapa a, se realiza fácilmente mediante un cierto número de procedimientos fácilmente disponibles para el experto en la técnica, que incluyen los que se realizan convencionalmente para la síntesis de péptidos. Estos procedimientos se pueden llevar a cabo sobre el ácido, haluro de ácido, ésteres activados, amidas activadas y anhídridos.

Por ejemplo, pueden usarse reactivos de acoplamiento bien conocidos como carbodiimidas con o sin el uso de aditivos bien conocidos como N-hidroxisuccinimida, 1-hidroxitriazol, etc. para facilitar la formación de amidas. Tales reacciones de acoplamiento usan normalmente relaciones molares de 1 a 1,5 de ácido, amina y reactivo de acoplamiento y se realizan convencionalmente en un disolvente aprótico inerte como piridina, dimetilformamida, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, tetrahydrofurano y similares. Puede ser ventajoso usar una base adecuada como trietilamina o N,N-diisopropiletilamina en estas reacciones de acoplamiento. La reacción se realiza preferentemente de aproximadamente de 0 °C a aproximadamente 60 °C hasta completar la reacción, lo que se produce normalmente en 1 a aproximadamente 48 horas. Tras completarse la reacción, el producto puede aislarse y purificarse mediante técnicas bien conocidas en la técnica como filtración, extracción, evaporación, trituración, cromatografía y recristalización.

Alternativamente, por ejemplo, puede usarse un haluro de ácido en la reacción. Puede ser ventajoso usar una base adecuada para depurar el ácido generado durante la reacción, y las bases adecuadas incluyen, a modo de ejemplo,

Los materiales de partida para los Esquemas A y B se preparan en los Esquemas posteriores. En los Esquemas posteriores todos los sustituyentes, salvo que se indique otra cosa, son como se definieron previamente, y todos los materiales de partida y reactivos son bien conocidos y apreciados en el estado de la técnica.

5 El Esquema C describe procedimientos para preparar compuestos de fórmula (1).



10 En el Esquema C, etapa a, se representa la reacci\u00f3n de un aldeh\u00eddo apropiado de f\u00f3rmula (24) y nitrometano para proporcionar el compuesto de f\u00f3rmula (25). Un aldeh\u00eddo apropiado de f\u00f3rmula (24) es uno en el que R₁ es como se desea en el producto final de f\u00f3rmula (1). La reacci\u00f3n del an\u00edon de nitrometano con aldeh\u00eddos para proporcionar nitroolefinas es bien conocida y apreciada en la t\u00e9cnica. Modern Synthetic Reactions, H.O. House (2^a ed. The Benjamin/Cummings Publishing Company 1972).

15 Por ejemplo, un aldeh\u00eddo apropiado de f\u00f3rmula (24) es condensado con nitrometano para proporcionar el compuesto de f\u00f3rmula (25). Normalmente la reacci\u00f3n se lleva a cabo en presencia de un exceso de nitrometano. La reacci\u00f3n se realiza en un disolvente adecuado como tetrahidrofurano, nitrometano y dimetil sulf\u00f3xido. La reacci\u00f3n se realiza usando de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 3 equivalentes molares de una base adecuada, como bis(trimetilsilil)amida de sodio, t-butoxido de potasio, hidruro de sodio, acetato de sodio, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina y sales de amonio como acetato de amonio. La reacci\u00f3n se lleva a cabo a temperaturas de aproximadamente -20 °C a la temperatura de reflujo del disolvente seleccionado y requieren generalmente de 6 horas a 48. El producto de la reacci\u00f3n de acoplamiento puede aislarse y purificarse usando t\u00e9cnicas bien conocidas en la t\u00e9cnica que incluyen extracci\u00f3n, evaporaci\u00f3n, cromatograf\u00eda y recrystalizaci\u00f3n.

25 El Esquema C, etapa b, representa la reducci\u00f3n de un compuesto de f\u00f3rmula (25) para proporcionar un compuesto de f\u00f3rmula (1) en el que R₂ es hidr\u00f3geno.

30 Por ejemplo, se hidrogena un compuesto apropiado de f\u00f3rmula (25) sobre un catalizador adecuado, como n\u00edquel Raney[®] o un catalizador de paladio. Cuando se usa n\u00edquel Raney, la reacci\u00f3n se lleva a cabo en un disolvente adecuado como etanol, metanol, agua y mezclas de los mismos. Puede ser ventajoso llevar a cabo la hidrogenaci\u00f3n bajo condiciones \u00e1cidas, por ejemplo, \u00e1cido clorh\u00eddrico o sulf\u00farico. Cuando se usa un catalizador de paladio, se prefiere el paladio sobre carbono y la reacci\u00f3n se lleva a cabo en un disolvente adecuado como etanol, metanol, tetrahidrofurano, agua y mezclas de los mismos. Puede ser ventajoso llevar a cabo la hidrogenaci\u00f3n bajo condiciones \u00e1cidas usando, por ejemplo, \u00e1cido clorh\u00eddrico, trifluoroac\u00e9tico o sulf\u00farico. La reacci\u00f3n se lleva a cabo generalmente a temperaturas desde temperatura ambiente hasta 70 °C. La reacci\u00f3n se lleva a cabo con hidr\u00f3geno a presiones de 103 kPa a 827 kPa en un aparato dise\u00f1ado para llevar a cabo reacciones bajo presi\u00f3n, como un aparato de hidrogenaci\u00f3n de Parr[®]. El producto puede aislarse separando cuidadosamente el catalizador o filtraci\u00f3n y evaporaci\u00f3n. El producto puede purificarse por extracci\u00f3n, evaporaci\u00f3n, titulaci\u00f3n, cromatograf\u00eda y recrystalizaci\u00f3n.

40 Alternativamente, por ejemplo, un compuesto apropiado de f\u00f3rmula (25) se pone en contacto con un agente reductor adecuado. Los agentes reductores adecuados incluyen reactivos de transferencia de hidruros, como hidruro de aluminio e hidruro de litio-aluminio y similares. La reacci\u00f3n se lleva a cabo en un disolvente como tetrahidrofurano o dietil \u00e9ter, usando normalmente 1 a 10 equivalentes de agente reductor. La reacci\u00f3n se realiza generalmente desde aproximadamente 0 °C hasta la temperatura de reflujo del disolvente seleccionado y, normalmente, se produce en 1 aproximadamente 48 horas. El producto puede aislarse y purificarse mediante t\u00e9cnicas bien conocidas en la t\u00e9cnica como inactivaci\u00f3n, filtraci\u00f3n, extracci\u00f3n, evaporaci\u00f3n, trituraci\u00f3n, cromatograf\u00eda y recrystalizaci\u00f3n.

50 Adicionalmente, un compuesto apropiado de f\u00f3rmula (25) puede reducirse en dos etapas a un compuesto de f\u00f3rmula (1). Por ejemplo, el grupo vinilo de un compuesto de f\u00f3rmula (25) puede reducirse usando reactivos como borohidruro de sodio. La reacci\u00f3n se lleva a cabo normalmente usando un exceso de borohidruro en un disolvente

como metanol, etanol, isopropanol, agua y similares. El compuesto de 2-nitroetilo intermedio puede aislarse y purificarse mediante técnicas bien conocidas en la técnica como inactivación, filtración, extracción, evaporación, trituración, cromatografía y recristalización. El compuesto de 2-nitroetilo intermedio puede reducirse seguidamente usando una diversidad de procedimientos como reactivos de hidrogenación y de transferencia de hidruros, como se expuso anteriormente. También, el compuesto de 2-nitroetilo intermedio puede reducirse usando metales como zinc para proporcionar la amina deseada de fórmula (1) en la que R₂ es hidrógeno.

El Esquema C, etapa c, representa la alquilación opcional de un compuesto de fórmula (1) en el que R₂ es hidrógeno, para proporcionar un compuesto de fórmula (1) en el que R₂ no es hidrógeno.

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (1) en el que R₂ es hidrógeno se pone en contacto con un agente de alquilación adecuado. Un agente de alquilación adecuado es uno que transfiere un grupo R₂ como se desea en el producto final de fórmula I. Agentes de alquilación adecuados incluyen haluros de alquilo C₁-C₃. La reacción se lleva a cabo en presencia de 1,0 a 6,0 equivalentes molares de una base adecuada, como carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, trietilamina o N,N-diisopropiletilamina. La reacción se lleva a cabo generalmente a temperaturas desde -78 °C hasta la temperatura de reflujo del disolvente. Generalmente, las reacciones requieren 1 a 72 horas. El producto puede aislarse y purificarse mediante técnicas bien conocidas en la técnica como, extracción, evaporación, trituración, cromatografía y recristalización.

Alternativamente, por ejemplo, un compuesto de fórmula (1) en la que R₂ es hidrógeno experimenta una aminación reductora con un aldehído o cetona que proporciona un compuesto de fórmula (1) en la que R₂ no es hidrógeno. Los aldehídos adecuados incluyen formaldehído, acetaldehído, propionaldehído y acetona. La reacción se lleva a cabo como se describe en el Esquema A, etapa a.

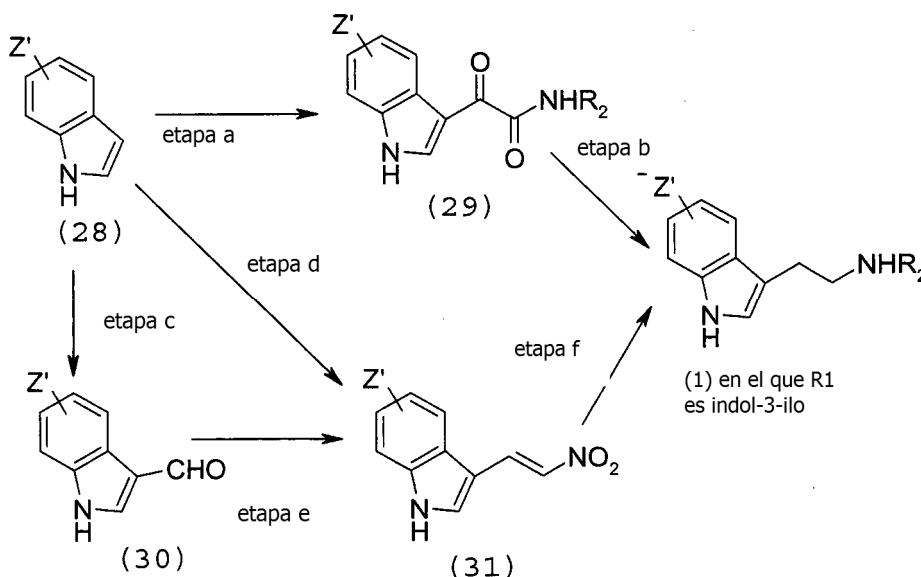
En otra alternativa, por ejemplo, un compuesto de fórmula (1) en la que R₂ es hidrógeno experimenta una formación de amida o carbamato seguido de una reducción para proporcionar un compuesto (1) en la que R₂ no es hidrógeno. Los aldehídos adecuados incluyen formaldehído, acetaldehído, propionaldehído y acetona. La reacción se lleva a cabo como se describe en el Esquema A etapa a.

El Esquema C, etapas d y e representa un enfoque alternativo para preparar los compuestos de fórmula (1) a través de la formación de una amida usando un compuesto apropiado de fórmula (7) y un amina apropiada de fórmula (26) para proporcionar una amida de fórmula (27), seguido de reducción para proporcionar un compuesto de fórmula (1). Un compuesto apropiado de fórmula (7) es como se describe en el Esquema B. Una amina apropiada de fórmula (26) es una que proporcione R₂ como se desea en el compuesto final de fórmula I. El experto en la técnica reconocerá que muchas de las amidas de formula (27) están disponibles comercialmente y disponibles en la técnica.

La formación y reducción de amidas en el Esquema C se llevan a cabo como se describe en el Esquema B.

El Esquema B describe procedimientos para preparar compuestos de fórmula (1) en la que R₁ es indol-3-ilo opcionalmente sustituido.

Esquema D



El Esquema D, etapa a, representa la reacción en dos etapas de un indol apropiado de fórmula (28) con cloruro de oxalilo seguido de una amina apropiada de fórmula (26), R_2NH_2 , para proporcionar un compuesto de fórmula (29). Un indol apropiado de fórmula (28) es uno en el que Z' representa sustituyentes opcionales en las posiciones 2 y 4 a 7 del indol, como se desea en el producto final de fórmula I. Una amina apropiada de fórmula (26) es como se describe en el Esquema C anterior.

Por ejemplo, un indol apropiado de fórmula (28) se pone en contacto con aproximadamente 1 a 2 equivalentes molares de cloruro de oxalilo para proporcionar un cloruro de ceto-ácido intermedio. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, como dietil éter o tetrahidrofurano. La reacción se lleva a cabo generalmente a temperaturas de 0 °C a 40 °C y requiere generalmente de 6 horas a 48 horas. El producto de cloruro de ceto-ácido intermedio puede aislarse y purificarse usando técnicas bien conocidas en la técnica que incluyen extracción, evaporación, cromatografía y recristalización. Generalmente, el producto de ceto-ácido intermedio se usa directamente después del aislamiento. El producto de cloruro de ceto-ácido intermedio se pone en contacto con una amina apropiada R_2NH_2 , como se definió anteriormente y usando los procedimientos anteriormente descritos.

El Esquema D, etapa b, representa la reducción de un compuesto de fórmula (29) para proporcionar un compuesto de fórmula (1) en la que R_1 es indol-3-ilo opcionalmente sustituido.

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (29) se reduce usando un reactivo reductor adecuado como hidruro de litio-aluminio para proporcionar un compuesto de fórmula (1) en la que R_1 es indol-3-ilo opcionalmente sustituido. La reacción se lleva a cabo en un disolvente como tetrahidrofurano o dietil éter, usando normalmente 1 a 12 equivalentes molares de agente reductor. La reacción se lleva a cabo generalmente desde aproximadamente 0 °C hasta la temperatura de reflujo del disolvente seleccionado y normalmente se produce en 12 a aproximadamente 48 horas. El producto puede aislarse y purificarse mediante técnicas bien conocidas en la técnica que incluyen inactivación, filtración, extracción, evaporación, titulación, cromatografía y recristalización.

En el Esquema D, etapa c, un indol apropiado de fórmula (28) es formulado para proporcionar un compuesto de fórmula (30). Un indol apropiado de fórmula (28) es como se describe en la etapa a anterior.

Por ejemplo, un indol apropiado de fórmula (28) se hace reaccionar con un reactivo de transferencia de formilo adecuado, como el reactivo de Vilsmeier formado a partir de dimetilformamida. Generalmente, se usa aproximadamente 1 equivalente molar de reactivo de transferencia de formilo. La reacción se realiza en un disolvente adecuado como benceno, metilformamida, tetrahidrofurano o dietil éter. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente -70 °C a aproximadamente 20 °C y generalmente requiere de 1 hora a 6 horas. El producto de la reacción puede aislarse y purificarse usando técnicas bien conocidas en el estado de la técnica. Estas técnicas incluyen extracción, evaporación, cromatografía y recristalización.

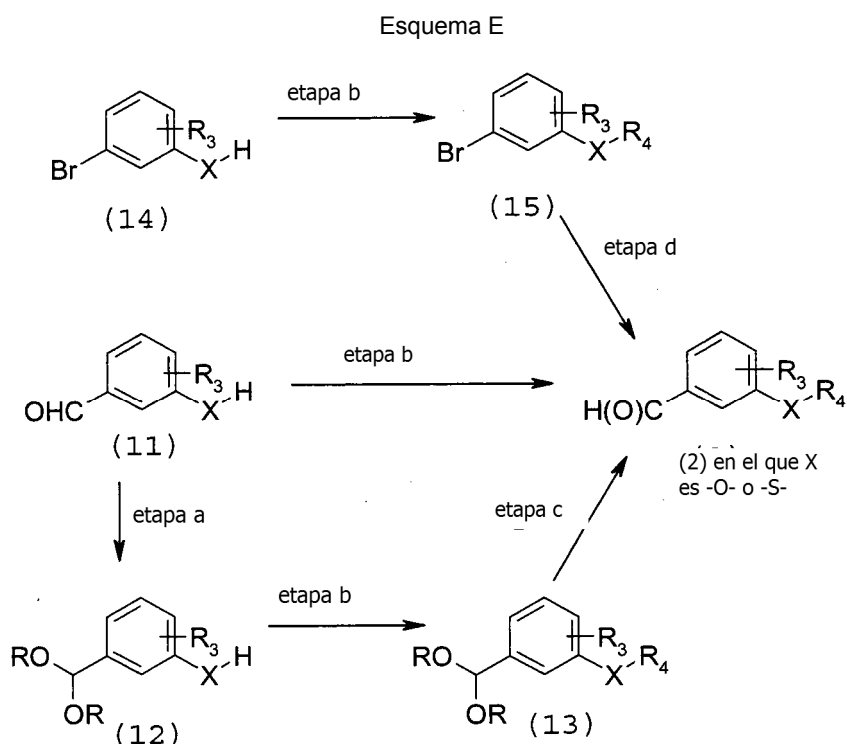
En el Esquema D, etapa d, un indol apropiado de fórmula (28) se pone en contacto con $(CH_3)_2N-CH=CH-NO_2$ para proporcionar un compuesto de fórmula (30). Un indol apropiado de fórmula (28) es como se describe en la etapa a anterior.

Por ejemplo, un indol apropiado de fórmula (28) se hace reaccionar con 1-dimetilamino-2-nitroetileno. Generalmente, a aproximadamente 1 equimolar de reactivos. La reacción se realiza en un disolvente adecuado como ácido trifluoroacético o diclorometano que contiene aproximadamente 2 a 15 equivalentes de ácido trifluoroacético. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente -70 °C a aproximadamente 20 °C y generalmente requiere de 1 hora a 24 horas. El producto de la reacción puede aislarse y purificarse usando técnicas bien conocidas en el estado de la técnica. Estas técnicas incluyen extracción, evaporación, cromatografía y recristalización.

El Esquema D, etapas e y f, representa la reacción de un aldehído de fórmula (30) para proporcionar una nitro-olefina de fórmula (31) y la reducción de la nitro-olefina para proporcionar un compuesto de fórmula (1) en la que R_1 es indol-3-ilo opcionalmente sustituido. Estas etapas pueden llevarse a cabo usando los procedimientos descritos en el Esquema C.

Como se apreciara por el experto en la técnica, en las etapas no mostradas, el nitrógeno del indol de un compuesto de fórmula (1) puede estar sustituido como se desee, usando grupos protectores de aminas adecuados para proporcionar compuestos en los que R_1 es indol-3-ilo sustituido en 1. Como se apreciará por el experto en la técnica, en las etapas descritas en el Esquema C, los grupos R_2 que no son hidrógeno pueden introducirse mediante diversos procedimientos.

El Esquema E describe procedimientos para preparar compuestos de fórmula (2) en la que X es -O- o -S-.



5 El Esquema E, etapa a, representa la formación de un acetal de un compuesto apropiado de fórmula (11) para proporcionar un compuesto de fórmula (2). Un compuesto apropiado de fórmula (11) es uno en el que X y R_3 son como se desea en compuesto final de fórmula (1). Estas reacciones de formación de acetales son fácilmente realizadas mediante procedimientos bien conocidos en el estado de la técnica. (*Protecting Groups in Organic Synthesis*, Theodora Greene (Wiley-Interscience)).

10 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (11) se pone en contacto bajo catálisis ácida con un alcohol apropiado, HOR. Un alcohol apropiado es uno que proporciona un acetal que es estable para la reacción en la etapa b y puede ser separado en la etapa c para proporcionar un compuesto de fórmula (2). Los alcoholes apropiados incluyen metanol, etanol, propanol, 1,3-propanodiol, etilenglicol y similares.

15 En el Esquema E, etapa b, un compuesto apropiado de fórmula (11), (12) o (14) se hace reaccionar con un reactivo de transferencia del grupo R_4 , como se desea para proporcionar un compuesto de fórmula (2), (13) o (15), respectivamente. Los compuestos apropiados de fórmula (11), (12) y (14) son aquellos en los que X y R_3 son como se desea en el producto final de fórmula (1). Una diversidad de reactivos que transfieren un grupo R_4 como se desea en el producto final están disponibles y son adecuados para la reacción expuesta en el Esquema E. Estos reactivos incluyen halopiridinas, N-óxidos de halopiridinas, haluros de alilos, alcoholes C_1 - C_4 , haluros y sulfonatos de alquilo C_2 - C_4 , alcoholes C_2 - C_4 fluorados, haluros y sulfonatos de alquilo C_2 - C_4 fluorados, fenilo opcionalmente sustituido que tiene al menos un átomo de flúor o cloro, haluros o anhídridos de fenilsulfonilo opcionalmente sustituidos y haluros de bencilo opcionalmente sustituidos.

25 Por ejemplo, cuando el reactivo de transferencia del grupo R_4 apropiado es un haluro, sulfonato o anhídrido, un compuesto apropiado de fórmula (11), (12) o (14) se acola bajo condiciones básicas para proporcionar un compuesto de fórmula (2), (13) o (15), respectivamente. La reacción se realiza en un disolvente adecuado como acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, tetrahidrofurano, piridina y dimetilsulfóxido. La reacción se lleva a cabo en presencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 equivalentes molares de una base adecuada como hidruro de potasio, hidróxido de sodio, hidruro de sodio, carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, N,N-diisopropiletilamina, trietilamina y similares. La reacción se lleva a cabo generalmente desde aproximadamente -30°C a aproximadamente 100°C y generalmente requiere de 6 horas a 48 horas. El producto de la reacción puede aislarse y purificarse usando técnicas bien conocidas en el estado de la técnica. Estas técnicas incluyen extracción, evaporación, cromatografía y recristalización.

40 Naturalmente, cuando se usa un N-óxido de halopiridina, el N-óxido se separa mediante reducción para proporcionar el grupo R_4 como se desea en el producto final de fórmula (1). Estas reducciones se realizan fácilmente por el experto en la técnica e incluyen una reducción catalítica sobre catalizadores de paladio usando hidrógeno o formiato de amonio en un disolvente adecuado como metanol, etanol, agua y mezclas de los mismos.

Alternativamente, por ejemplo, cuando el reactivo de transferencia del grupo R₄ apropiado es un alcohol, el acoplamiento puede llevarse a cabo bajo condiciones de Mitsunobu que son bien conocidas en la técnica. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado como tetrahidrofurano o dietil éter, usando una fosfina como trifenilfosfina o una fosfina unida a una resina y un azodicarboxilato de dialquilo como azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo o azodicarboxilato de di-t-butilo. La reacción se lleva a cabo generalmente a temperaturas desde temperatura ambiente hasta 60 °C. La reacción requiere generalmente en 1 a 12 horas. El producto puede aislarse mediante técnicas bien conocidas en el estado de la técnica, como extracción y evaporación. El producto puede ser seguidamente purificado mediante técnicas bien conocidas en la técnica como destilación, cromatografía o recristalización.

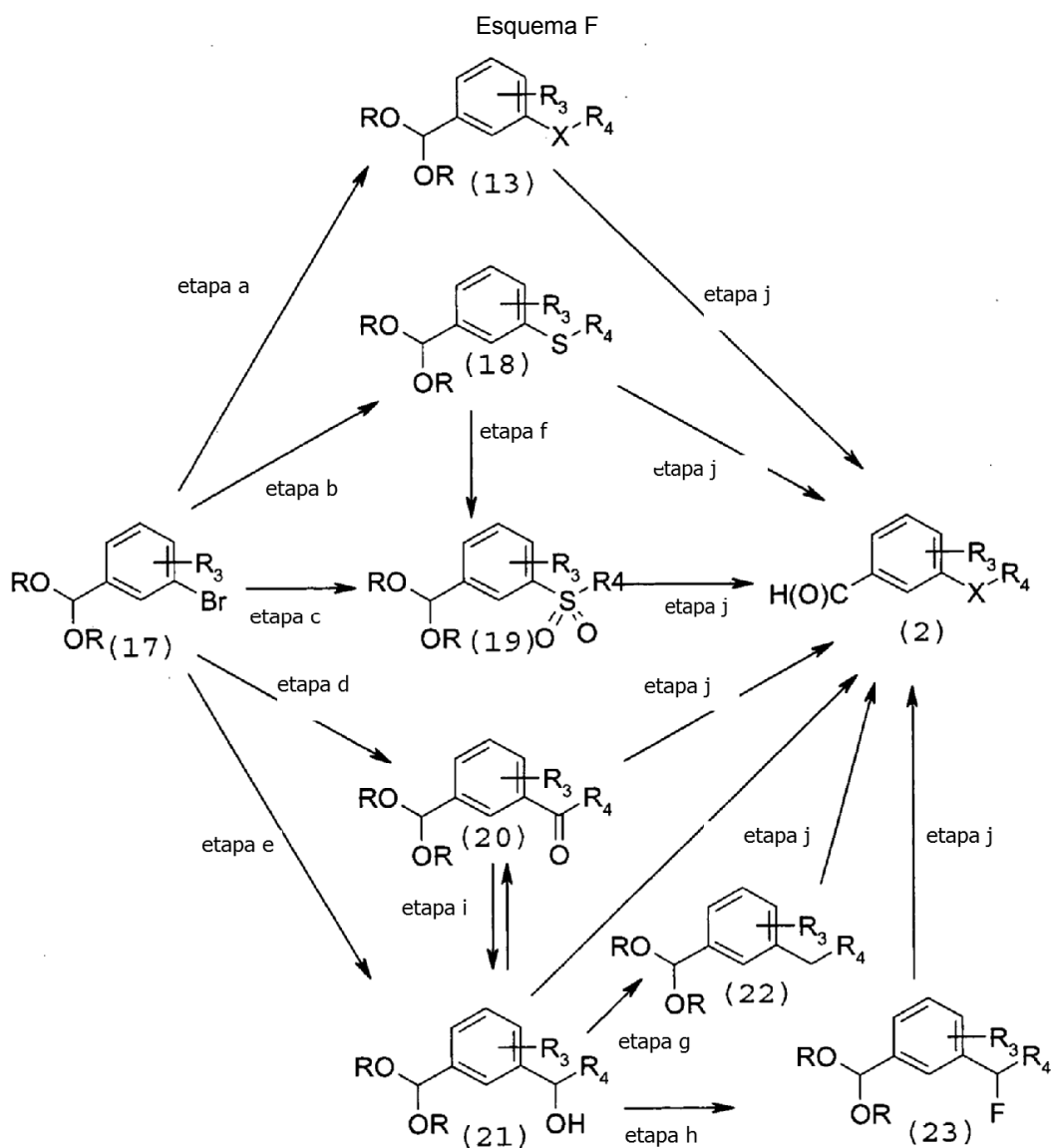
El Esquema E, etapa c, representa la desprotección de un acetal de fórmula (3) para proporcionar un compuesto de fórmula (2). Estas desprotecciones se realizan fácilmente mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. (*Protecting Groups in Organic Synthesis*, Theodora Greene (Wiley-Interscience)).

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (3) se pone en contacto bajo condiciones acuosas ácidas para proporcionar un compuesto de fórmula (2).

En el Esquema E, etapa d, un compuesto de bromo de fórmula (15) se formula para proporcionar un compuesto de fórmula (2).

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (15) se metala mediante tratamiento con un reactivo de metalación como butil-litio. La reacción se realiza en un disolvente adecuado, como hexano, benceno, tolueno, tetrahidrofurano o dietil éter. La reacción se lleva a cabo normalmente en presencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,5 equivalentes molares de un reactivo de metalación. La reacción de metalación se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente -70 °C a aproximadamente 20 °C y requiere generalmente de 1 horas a 6 horas. La especie metalada es seguidamente tratada con un reactivo de transferencia de formilo, como dimetilformamida o un cloroformiato de alquilo para proporcionar un compuesto de fórmula (2) o un compuesto de alcoxi carbonilo, que puede ser seguidamente elaborado hasta un aldehído, como se describe en la presente memoria. El producto de la reacción puede aislarse y purificarse usando técnicas bien conocidas en el estado de la técnica. Estas técnicas incluyen extracción, evaporación, cromatografía y recristalización.

El Esquema F describe procedimientos para preparar compuesto de fórmula (2) a partir del intermedio versátil, compuesto (17) que puede prepararse fácilmente mediante la formación de un acetal, como se describió anteriormente.



5 El Esquema F, etapa a, representa una reacción de desplazamiento aromático de un compuesto apropiado de fórmula (17) y un alcohol apropiado (R₄OH) o un tiol apropiado (R₄SH) para proporcionar un compuesto de fórmula (3) en la que X es -O- o -S- como se definió anteriormente en el Esquema E. Un compuesto apropiado de fórmula (17) es uno en el que R₃ es como se desea en el producto final de fórmula I. En un alcohol apropiado (R₄OH) o un tiol apropiado (R₄SH), R₄ es como se desea en el producto final de fórmula I e incluye alcoholes C₂-C₄ y tioles, alcoholes alquílicos C₂-C₄ fluorados y tioles, fenoles y tiofenoles opcionalmente sustituidos y alcoholes bencílicos opcionalmente sustituidos y tioles.

15 Por ejemplo, un compuesto apropiado de fórmula (17) y un alcohol apropiado (R₄OH) o un tiol apropiado (R₄SH) son acoplados para proporcionar un compuesto de fórmula (3). La reacción se realiza en un disolvente adecuado, como dimetilformamida, dimetilacetamida y dimetilsulfóxido. La reacción se realiza usando de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 3 equivalentes molares de un alcohol o tiol apropiado. La reacción se lleva a cabo en presencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 equivalentes molares de una base adecuada, como hidruro de potasio, hidróxido de sodio, carbonato de potasio, carbonato de sodio hidruro de sodio. El acoplamiento se realiza usando un catalizador adecuado, como sales de cobre. La reacción requiere generalmente de 6 horas a 48 horas. El producto de la reacción de acoplamiento puede aislarse y purificarse usando técnicas bien conocidas en el estado de la técnica. Estas técnicas incluyen extracción, evaporación, cromatografía y recristalización.

25 El Esquema F, etapas b-e, representa un cierto número de reacciones de un compuesto apropiado de fórmula (17), después de la metalación, como se describe en el Esquema e, etapa d, para proporcionar compuestos de fórmula (18) - (21) respectivamente. En estas etapas, un compuesto apropiado de fórmula (17) es uno en el que R₃ es como se desea en el producto final de fórmula I y no resulta adversamente afectado por las condiciones de metalación de

la reacción. Generalmente, estas reacciones se realizan en el disolvente usado y a la temperatura usada para formar las especies metaladas. Los productos de estas reacciones pueden aislarse y purificarse usando técnicas bien conocidas en el estado de la técnica, que incluyen inactivación, extracción, evaporación, trituración, cromatografía y recristalización.

5 Por ejemplo, en el Esquema F, etapa b, un compuesto metalado de fórmula (17) se pone en contacto con un disulfuro apropiado (R_4S)₂, para proporcionar un compuesto de fórmula (18). Un disulfuro apropiado es uno que proporciona R_4 como se desea en el producto final de fórmula I y da lugar a compuestos en los que X es -S-. Los disulfuros apropiados incluyen disulfuros de alquilo C₁-C₄, disulfuros de fenilo opcionalmente sustituidos y disulfuros de bencilo opcionalmente sustituidos. La reacción se realiza usando de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 equivalentes molares de un disulfuro apropiado. La reacción se lleva a cabo normalmente en el mismo disolvente usado para la metalación y a temperaturas de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 50 °C. La reacción requiere generalmente 12 horas a 48 horas.

15 Por ejemplo, en el Esquema F, etapa c, un compuesto metalado de fórmula (17) se pone en contacto con un fluoruro de sulfonilo apropiado (R_4SO_2F) para proporcionar un compuesto de fórmula (19). Un fluoruro de sulfonilo apropiado es uno que transfiere R_4 como se desea en el producto final de fórmula I y da lugar a compuestos en los que X es -SO₂-. Los fluoruros de sulfonilo apropiados incluyen un fluoruro de fenil-sulfonilo opcionalmente sustituido. La reacción se realiza usando de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 equivalentes molares de un fluoruro de sulfonilo apropiado. La reacción se lleva a cabo normalmente en el mismo disolvente usado para la metalación y a temperaturas de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 0 °C. La reacción requiere generalmente de 2 horas a 12 horas a 48 horas.

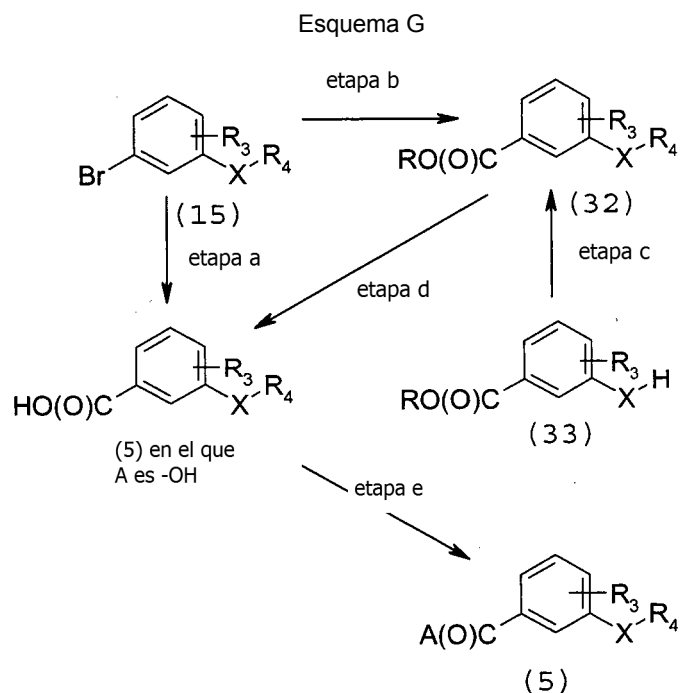
25 Por ejemplo, en el Esquema F, etapa d, un compuesto metalado de fórmula (17) se pone en contacto con un cloruro de ácido apropiado ($R_4C(O)Cl$) para proporcionar un compuesto de fórmula (20). Un cloruro de ácido apropiado es uno que transfiere R_4 como se desea en el producto final de fórmula I y da lugar a compuestos en los que X es -C(O)-. Los cloruros de ácidos apropiados incluyen cloruros de ácidos de alquilo C₂-C₄, cloruros de ácidos del alquilo C₂-C₄ fluorados, cloruros de ácidos de fenilo opcionalmente sustituido, cloruros de ácidos de bencilo opcionalmente sustituidos y cloruros de ácidos de heterociclos aromáticos monocíclicos de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituidos. La reacción se realiza usando de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,2 equivalentes molares de un cloruro de ácido apropiado. La reacción se lleva a cabo normalmente en el mismo disolvente usado para la metalación y a temperaturas de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 50 °C. La reacción requiere generalmente de 1 hora a 12 horas.

35 Por ejemplo, en el Esquema F, etapa e, un compuesto metalado de fórmula (17) se pone en contacto con un aldehído apropiado ($R_4C(O)H$) para proporcionar un compuesto de fórmula (21). Un aldehído apropiado es uno que transfiere R_4 como se desea en el producto final de fórmula I y da lugar a compuestos en los que X es -CH(O)-. Los aldehídos apropiados incluyen aldehído de alquilo C₂-C₄, aldehído de alquilo C₂-C₄ fluorado, aldehído de fenilo opcionalmente sustituido, aldehído de bencilo opcionalmente sustituido y aldehído de heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido. La reacción se realiza usando de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 equivalentes molares de un aldehído apropiado. La reacción se lleva a cabo normalmente en el mismo disolvente usado para la metalación y a temperaturas de aproximadamente -50 °C a aproximadamente 50 °C. La reacción requiere generalmente de 4 hora a 24 horas.

45 Como se apreciara por el experto en la técnica, los compuestos de fórmula (18)-(21) pueden experimentar un cierto número de otras transformaciones que se representan en el Esquema F, etapas f-i para proporcionar, finalmente, compuesto de fórmula I que tienen diversos grupos en X. Estas transformaciones son triviales y están dentro de los conocimientos del experto en la técnica. Estas transformaciones incluyen la oxidación de sulfuros (etapa f) que puede realizarse por medio de peróxidos, perácidos y otros reactivos conocidos en la técnica; la reducción de un alcohol bencílico (etapa g) que puede realizarse mediante una diversidad de reactivos, como trietilsilano/ácido trifluoroacético; halogenación de un alcohol bencílico para proporcionar el derivado de flúor (etapa h) usando reactivos como DAST y reactivos de fluoración; la reducción de una cetona (etapa i) usando diversos reactivos de transferencia de hidruros o la oxidación de un alcohol bencílico (etapa i), que puede realizarse por medio de dióxido de manganeso o bajo condiciones de Swern.

55 En el Esquema F, etapa j, los compuestos de fórmula (3) y (18)-(23) se desprotegen para proporcionar un aldehído de fórmula (2) como se describe en el Esquema E, etapa c.

60 El Esquema G describe procedimientos para preparar compuestos de fórmula (5).



5 En el Esquema G, etapa a, un compuesto de bromo de fórmula (15) se carboxila para proporcionar un compuesto de fórmula (5) en el que A es -OH.

10 Por ejemplo, un compuesto de fórmula (15) se metala como se describe en el Esquema E, etapa d, y la especie metalada se trata seguidamente con dióxido de carbono para proporcionar un compuesto de fórmula (5) en el que A es -OH. El producto de la reacción puede aislarse y purificarse usando técnicas bien conocidas en el estado de la técnica. Estas técnicas incluyen extracción, evaporación, cromatografía y recristalización.

15 En el Esquema G, etapa b, un compuesto bromo de fórmula (15) se alcoxiformila usando un cloroformiato o carbonato apropiado para proporcionar un compuesto de fórmula (32). Un cloroformiato o carbonato apropiado es uno que transfiere un grupo RO(O)C- en el que R es metilo, etilo o bencilo.

20 Por ejemplo un compuesto de fórmula (15) se metala como se describe en el Esquema E, etapa d, y la especie metalada se trata seguidamente con aproximadamente 1 a aproximadamente 3 equivalentes molares de un cloroformiato o carbonato apropiado. La reacción se lleva a cabo normalmente en el mismo disolvente usado para la metalación y a temperaturas de aproximadamente -78 °C a aproximadamente 50 °C. La reacción requiere normalmente 1 horas a 24 horas. El producto de la reacción puede aislarse y purificarse usando técnicas bien conocidas en el estado de la técnica. Estas técnicas incluyen extracción, evaporación, cromatografía y recristalización.

25 En el Esquema G, etapa c, un compuesto apropiado de fórmula (33) se hace reaccionar con un reactivo de transferencia de grupos R₄, en la forma deseada, para proporcionar un compuesto de fórmula (32). Un compuesto apropiado de fórmula (33) es uno en el que X y R₃ son como se desean en el producto final de fórmula I. Los reactivos que transfieren un grupo R₄ son como se describe en el Esquema E.

30 Por ejemplo, cuando el reactivo de transferencia de grupos R₄ apropiado es un haluro o anhídrido, un compuesto apropiado de fórmula (34) se acopla bajo condiciones básicas para proporcionar un compuesto de fórmula (33). La reacción se realiza en un disolvente adecuado como dimetilformamida, tetrahidrofurano o piridina. La reacción se lleva a cabo en presencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 equivalentes molares de una base adecuada, como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, N,N-diisopropiletilamina, trietilamina y similares. La reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente -30 °C a aproximadamente 100 °C y requiere generalmente de 6 horas a 48 horas. El producto de la reacción puede aislarse y purificarse usando técnicas bien conocidas en el estado de la técnica. Estas técnicas incluyen extracción, evaporación, cromatografía y recristalización.

40 Alternativamente, por ejemplo, cuando el reactivo de transferencia de grupos R₄ apropiado es un alcohol, el acoplamiento puede llevarse a cabo bajo condiciones de Mitsunobu, que son bien conocidas en la técnica y se describen en el Esquema E.

En el Esquema G, etapa d, un éster de fórmula (32) se desprotege para proporcionar un compuesto de fórmula (5)

en la que A es -OH. Tales desprotecciones se realizan fácilmente mediante procedimientos bien conocidos en la técnica. (*Protecting Groups in Organic Synthesis*, Theodora Greene (Wiley-Interscience)).

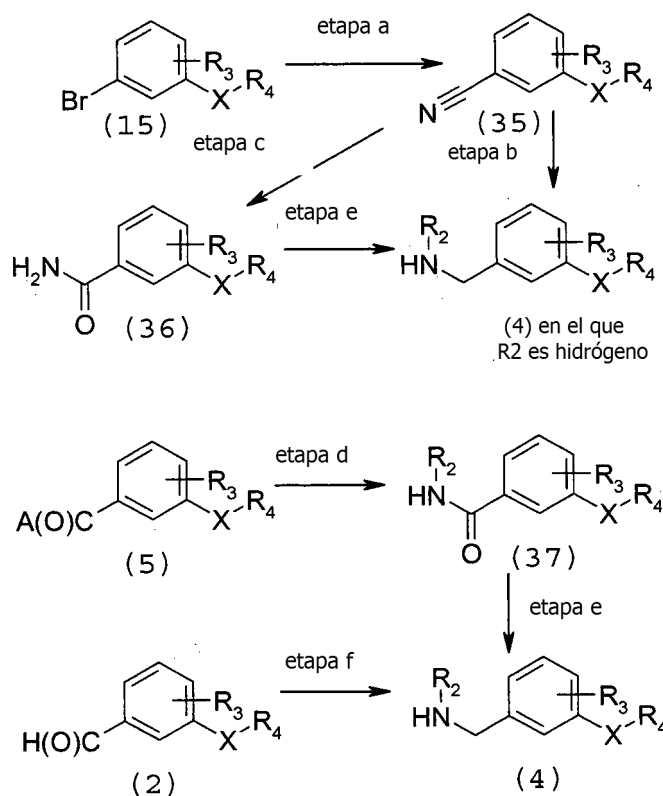
En el Esquema G, etapa e, un compuesto de fórmula (5) en el que A es -OH se convierte en un compuesto de fórmula (5) en el que A es un grupo activador, como un haluro de ácido, éster activado, amida activada o anhídrido. La formación de estos intermedios activados es bien conocida y apreciada en la técnica.

Por ejemplo, un haluro de ácido puede prepararse por medio de una diversidad de reactivos como cloruro de oxalilo, bromuro de oxalilo, cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, oxiclorigo de fósforo, tricloruro de fósforo y un pentacloruro de fósforo; un anhídrido mixto de ácido fosfórico sustituido, como ácido dialquifosfórico, ácido difenilfosfórico, ácido halofosfórico; un ácido carboxílico alifático, como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido pivalico, ácido etilbutírico; un éster activado, como éster de fenol, éster de p-nitrofenol, éster de N-hidroxisuccinimida, éster de N-hidroxifalimida, éster de 1-hidrobenzotriazol; o una amida activada como imidazol, dimetilpirazol, triazol; se preparan mediante procedimientos que son bien conocidos y apreciados en la técnica. Estos intermedios activados pueden prepararse y usarse directamente o se preparan y aíslan antes de usarse en los Esquemas anteriores.

El Esquema H describe procedimientos para preparar compuestos de fórmula (4).

20

Esquema H



25

En el Esquema H, etapa a, un compuesto de bromo de fórmula (15) se convierte en un nitrilo de fórmula (35).

30

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (15) se trata con cianuro de cobre (I) para proporcionar un compuesto de fórmula (35). La reacción puede realizarse en un disolvente adecuado, como dimetilformamida. La reacción se lleva a cabo normalmente en presencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 equivalentes molares de cianuro de cobre (I). La reacción se lleva a cabo a una temperatura desde aproximadamente temperatura ambiente hasta 100 °C y generalmente requiere de 6 horas a 48 horas. El producto de la reacción puede aislarse y purificarse usando técnicas bien conocidas en el estado de la técnica. Estas técnicas incluyen extracción, evaporación, cromatografía y recristalización.

35

En el Esquema H, etapa b, un compuesto de nitrilo de fórmula (35) se reduce para proporcionar un compuesto de fórmula (4) en la que R₂ es hidrógeno.

Por ejemplo, un compuesto de nitrilo de fórmula (35) se pone en contacto con borohidruro de sodio en presencia de

cloruro de cobalto. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado como metanol o etanol. La reacción se lleva a cabo generalmente a temperaturas de 0 °C a 50 °C. Generalmente las reacciones requieren 1 a 72 horas. El producto puede aislarse y purificarse mediante técnicas bien conocidas en la técnica como extracción con ácido acuoso, evaporación, trituración, cromatografía y recristalización.

5 Alternativamente, por ejemplo, un compuesto de nitrilo de fórmula (35) se hidrogena sobre un catalizador adecuado como níquel-Raney®. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado cuando se usa níquel-Raney® como catalizador, y los disolventes adecuados generalmente contendrán amoníaco, como etanol/hidróxido de amonio. La reacción se lleva a cabo generalmente a temperaturas desde temperatura ambiente hasta 50 °C. La reacción se
10 lleva a cabo a presiones de 103 kPa a 827 kPa en un aparato diseñado para llevar a cabo reacciones bajo presión, como un aparato de hidrogenación de Parr. El producto puede aislarse separando cuidadosamente el catalizador por filtración y evaporación. El producto puede purificarse por extracción evaporación, trituración, cromatografía y recristalización.

15 En el Esquema H, etapa c, un compuesto de nitrilo de fórmula (35) se convierte en una amida de fórmula (36) .

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (35) se trata con un ácido o una base bajo condiciones de hidrólisis para proporcionar un compuesto de fórmula (36). La reacción se realiza en un disolvente adecuado como etanol, isopropanol, dimetilsulfóxido, cada uno de los cuales contiene agua. La hidrólisis de un nitrilo aromático en una
20 amida es bien conocida y apreciada en la técnica. El producto de la reacción puede aislarse y purificarse usando técnicas bien conocidas en el estado de la técnica. Estas técnicas incluyen extracción, evaporación, cromatografía y recristalización.

El Esquema H, etapa b, representa la formación de una amida de fórmula (37) haciendo reaccionar un compuesto de fórmula (5) y una amina apropiada de fórmula H_2NR_2 en una reacción de formación de amidas. Una amina apropiada de fórmula H_2NR_2 es una que proporcione R_2 como se desea en el producto final de fórmula (I). Los procedimientos adecuados para formar amidas con bien conocidos en la técnica y se describen en el Esquema B, con anterioridad.

25 En el Esquema H, etapa e, un compuesto de amida de fórmula (36) o (37) es reducido a un compuesto de fórmula (4). Estas reducciones de amidas son llevadas a cabo fácilmente como se describe en el Esquema B anterior, y son conocidas en la técnica.

30 En el Esquema H, etapa f, un compuesto de fórmula (2) y una amina apropiada de fórmula H_2NR_2 experimentan una aminación reductora para proporcionar un compuesto de fórmula (4). Estas aminaciones reductoras se llevan a cabo fácilmente como se describe en el Esquema B anterior, y mediante otros procedimientos conocidos en el estado de la técnica.

35 Como se apreciará por el experto en la técnica, los compuestos de fórmula (II) se preparan fácilmente mediante procedimientos análogos a los anteriormente descritos.

La presente invención se ilustra adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos y preparaciones. Estos ejemplos y preparaciones son únicamente ilustrativos y no pretenden limitar la invención en modo alguno. Los
40 ejemplos 197-210 se proporcionan con el único propósito de información.

45 Los términos usados en los ejemplos y preparaciones tienen sus significados normales salvo que se indique otra cosa. Por ejemplo, "°C" se refiere a grados celsius; "N" se refiere a normal o normalidad; "M" se refiere a molar o molaridad; "mmol" se refiere a milimol o milimoles; "g" se refiere a gramo o gramos; "ml" se refiere a mililitro o mililitros; "p.f." se refiere a punto de fusión; "salmuera" se refiere a una solución acuosa saturada de cloruro de sodio; etc. En el espectro de RMN de 1H , todos los desplazamientos químicos se dan en δ , salvo que indique otra cosa.

Ejemplo 1

2-(3-(4-Fluorofenoxi)fenil)-(1,3)dioxolano

55 Combinar 4-fluorofenol (3,0 g, 227,8 mmol), 2-(3-bromofenil)-1,3-dioxolano (5,0 ml, 33,3 mmol), carbonato de potasio (anhidro, 8,0 g, 55,6 mmol), y piridina seca (50 ml). Calentar hasta 90 °C y añadir óxido de cobre (5,5 g, 69,5 mmol). Calentar a reflujo. Después de 24 horas, enfriar hasta temperatura ambiente, diluir con diclorometano y filtrar. Concentrar el filtrado a vacío para dar un aceite amarillo. Someter a cromatografía el aceite sobre gel de sílice eluyendo con hexano:EtOAc 95:5 para dar el compuesto del epígrafe.

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 1:

65 a) 2-(3-(2-Fluorofenoxi)fenil)-(1,3)dioxolano;

b) 2-(3-(3-Fluorofenoxi)fenil)-(1,3)dioxolano;

c) 2-(3-(Naft-2-iloxi)fenil)-(1,3)dioxolano;

d) 2-(3-(Naft-1-iloxi)fenil)-(1,3)dioxolano;

e) 2-(3-(Pirid-3-iloxi)fenil)-(1,3)dioxolano;

f) 3-(Piridin-3-iloxi)benzaldehído;

g) 3-(Pirimidin-5-iloxi)benzaldehído; y

h) 3-(Piridin-4-iloxi)benzaldehído.

Ejemplo 2

3-[1,3]Dioxolan-2-ilfenil)fenilamina

Combinar 2-(3-bromofenil)-1,3-dioxolano (0,7 ml, 4,3 mmol), anilina (0,4 ml, 4,7 mmol), t-butóxido de sodio (0,6 g, 6,0 mmol), BINAP (10,0 mg, 0,03 mol), Pd₂(dba)₃ (30,0 mg, 0,01 mmol) y tolueno (20 ml). Calentar a 80 °C. Después de 18 horas, enfriar hasta temperatura ambiente, diluir con éter (40 ml), filtrar y concentrar para dar un residuo. Someter a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con hexano:EtOAc 9:1 para dar el compuesto del epígrafe.

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 2: a) Bencil-(3-[1,3]dioxolan-2-ilfenil)-amina;

b) (3-[1,3]Dioxolan-2-ilfenil)-piridin-3-ilamina;

c) (3-[1,3]Dioxolan-2-ilfenil)-piridin-4-ilamina; y

d) (3-[1,3]Dioxolan-2-ilfenil)-piridin-2-ilamina.

Ejemplo 3

2-(3-Fenilsulfanilfenil)-[1,3]-dioxolano

Combinar 2-(3-bromofenil)-1,3-dioxolano (3,0 ml, 20,0 mmol) y tetrahidrofurano (100 ml). Enfriar hasta aproximadamente -78 °C. Añadir gota a gota una solución de n-butil litio, solución 1,6 M en hexano (13,4 ml, 21,0 mmol). Después de 10 minutos, añadir disulfuro de fenilo (4,3 g, 20,0 mmol) como una solución en tetrahidrofurano (50 ml). Después de 1 hora, calentar hasta temperatura ambiente durante 1 hora luego inactivar con agua (150 ml) y extraer con éter. Extraer las fases orgánicas combinadas secuencialmente con agua destilada y salmuera y luego secar (Na₂SO₄), filtrar y concentrar para dar un residuo. Someter a cromatografía el residuo eluyendo con hexano:EtOAc 9:1 da el compuesto del epígrafe.

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 3: a) 2-(3-p-Tolilsulfanilfenil)-[1,3]-dioxolano.

Ejemplo 4

2-(3-Bencenosulfonilfenil)-[1,3]-dioxolano

Combinar 2-(3-fenilsulfanilfenil)-[1,3]-dioxolano (1,0 g, 3,6 mmol) y diclorometano (15 ml). Enfriar hasta aproximadamente -78 °C. Añadir una suspensión de ácido m-cloroperbenzoico (2,3 g, 7,2 mmol) en diclorometano (10 ml). Después de 30 minutos, calentar hasta temperatura ambiente luego añadir una solución 1N de tiosulfato de sodio (20 ml). Después de 15 minutos, añadir una solución de bicarbonato de sodio saturado. Separar la fase orgánica y extraer la fase acuosa con diclorometano, combinar las fases orgánicas y lavar secuencialmente con agua destilada y salmuera y luego secar (Na₂SO₄), filtrar y concentrar para dar un residuo. Someter a cromatografía el residuo eluyendo con EtOAc para dar el compuesto del epígrafe.

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 4: a) 2-(3-(Tolueno-4-sulfonil)-fenil)-[1,3]-dioxolano.

Ejemplo 5

(3-[1,3]Dioxolan-2-ilfenil)fenilmetanol

Combinar 2-(3-bromofenil)-1,3-dioxolano (10,0 ml, 66,0 mmol) y tetrahidrofurano (100 ml) y enfriar hasta

aproximadamente -78 °C. Añadir gota a gota una solución de n-butil litio, solución 1,6 M en hexano (44,0 ml, 66,0 mmol). Después de 10 min, añadir una solución de benzaldehído (7,6 ml, 66,0 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a través de una cánula. Después de 1 hora, calentar hasta temperatura ambiente. Después de 18 horas, inactivar en agua y extraer con diclorometano. Combinar las fases orgánicas y lavar secuencialmente con agua destilada y salmuera y luego secar (Na₂SO₄), filtrar y concentrar para dar un residuo. Someter a cromatografía el residuo eluyendo con 7:3 hexano:EtOAc para dar el compuesto del epígrafe.

Ejemplo 6

(3-[1,3]Dioxolan-2-ilfenil)fenilmetanona

Combinar (3-[1,3]dioxolan-2-ilfenil)-fenil-metanol (5,0 g, 18,5 mmol) y 18-corona-6 (160 mg, 0,6 mmol) en diclorometano. Añadir permanganato de potasio (8,8 g, 55,5 mmol). Calentar hasta aproximadamente 40 °C. Después de 4 horas, enfriar hasta temperatura ambiente añadir agua y hidrogenosulfato de sodio (6,0 g). Basificar con una solución de hidróxido de sodio 1N (aproximadamente 60 ml) y extraer con diclorometano. Combinar las fases orgánicas y lavar secuencialmente con agua destilada y salmuera y luego secar (Na₂SO₄), filtrar y concentrar para dar un residuo. Someter a cromatografía el residuo eluyendo con EtOAc para dar el compuesto del epígrafe.

Ejemplo 7

3-Bencilbenzaldehído

Combinar (3-[1,3]dioxolan-2-ilfenil)-fenil-metanol (2,3 g, 8,7 mmol) y yoduro de sodio (5,3 g, 35,0 mmol) en acetonitrilo (25 ml). Añadir diclorometilsilano (2,1 ml, 17,4 mmol) mediante una jeringa. Después de 10 min, diluir con EtOAc y lavar con agua, bicarbonato de sodio saturado, tiosulfato de sodio al 10 %, y luego salmuera. Secar las fases orgánicas (Na₂SO₄), filtrar y concentrar para dar un residuo. Someter a cromatografía el residuo eluyendo con hexano:EtOAc 9:1 para dar el compuesto del epígrafe.

Ejemplo 8

2-(3-(α-Fluorobencil)fenil)-[1,3]-dioxolano

Combinar (3-[1,3]-dioxolan-2-ilfenil)fenilmetanol (2,3 g, 8,9 mmol) y diclorometano (50 ml). Enfriar hasta aproximadamente -78 °C. Añadir gota a gota una solución de trifluoruro de (dietilamino)azufre (1,7 ml, 12,9 mmol). Después de 10 minutos, inactivar con agua y extraer con diclorometano. Combinar las fases orgánicas y lavar secuencialmente con agua destilada y salmuera y luego secar (Na₂SO₄), filtrar y concentrar para dar un residuo. Someter a cromatografía el residuo eluyendo con 7:3 hexano:EtOAc para dar el compuesto del epígrafe.

Ejemplo 9

3-Nitrodibenzofurano

Combinar dibenzofurano (20,0 g, 0,11 mol) y ácido acético (80 ml). Calentar hasta 65 °C. Añadir ácido nítrico al 98 % (20,0 g, 11,8 mol). Después de 3 horas, enfriar hasta temperatura ambiente para dar un sólido. Recoger el sólido por filtración, aclarar con agua y secar para dar el compuesto del epígrafe.

Ejemplo 10

N-Dibenzofuran-3-ilamina

Combinar 3-nitrodibenzofurano (22,0 g, 0,1 mol) y níquel Raney (2,75g), y etanol (365 ml) e hidrogenar a temperatura ambiente y 276 kPa (40 psi). Después de 18 horas, filtrar y concentrar el filtrado hasta un residuo. Someter a cromatografía el residuo eluyendo con hexano:EtOAc 9:1 para dar el compuesto del epígrafe.

Ejemplo 11

3-Bromodibenzofurano

Combinar N-dibenzofuran-3-ilamina (2,0 g, 10,8 mmol), agua (20 ml), y ácido bromhídrico conc. (6 ml). Enfriar hasta 0 °C. Añadir una solución de nitrito de sodio (0,7 g, 10,8 mmol) en agua (16 ml). Después de 15 minutos añadir la mezcla anterior a una mezcla de bromuro de cobre (1,7 g, 12,3 mmol) en agua (9,2 ml) y ácido bromhídrico (4 ml). Calentar hasta temperatura ambiente. Después de 18 horas, añadir agua y extraer con diclorometano, combinar las fases orgánicas y lavar secuencialmente con agua destilada y salmuera y luego secar (Na₂SO₄), filtrar y concentrar para dar un residuo. Someter a cromatografía el residuo eluyendo con hexano:EtOAc 8:2 para dar el compuesto del epígrafe.

Ejemplo 12Dibenzofuran-3-carbaldehído

5 Combinar 3-bromodibenzofurano (0,5 g, 2,0 mmol) y tetrahidrofurano (30 ml). Enfriar hasta aproximadamente -78 °C. Añadir una solución de t-butil litio, solución 1,6 M en hexano (2,2 ml, 3,0 mmol), a continuación calentar hasta aproximadamente 0 °C durante 10 min. Enfriar hasta aproximadamente -78 °C y añadir dimetilformamida (0,5 ml, 5,9 mmol). Calentar hasta temperatura ambiente, inactivar con agua, y extraer con diclorometano. Combinar las fases orgánicas y lavar secuencialmente con agua destilada y salmuera y luego secar (Na₂SO₄), filtrar y concentrar para dar un residuo. Someter a cromatografía el residuo eluyendo con hexano:EtOAc 8:2 para dar el compuesto del epígrafe.

Ejemplo 133-(Tiazol-2-iloxi)benzaldehído

15 En un tubo sellado, combinar 2-bromo-tiazol (2,0 ml, 22,2 mmol), 3-hidroxibenzaldehído (1,8 g, 15,0 mmol) y carbonato de potasio (2,1 g, 15,0 mmol) en dimetilformamida (20 ml). Calentar hasta 100 °C. Después de 48 horas, enfriar, verter en agua (150 ml) y extraer con éter. Combinar las fases orgánicas y lavar secuencialmente con agua destilada y salmuera y luego secar (Na₂SO₄), filtrar y concentrar para dar un residuo. Someter a cromatografía el residuo eluyendo con hexano:EtOAc 9:1 para dar el compuesto del epígrafe.

Ejemplo 146-Bromo-1H-indol

25 Combinar 4-bromo-2-nitrotolueno (5,0 g, 23,1 mmol), dimetilformamida (50 ml), DMF-dimetilacetal (9,0 ml, 69,4 mmol) y pirrolidina (2,0 ml, 23,1 mmol). Calentar hasta 110 °C. Después de 3 horas, enfriar hasta temperatura ambiente, diluir con éter, y lavar con agua. Combinar las fases orgánicas y concentrar para dar un residuo. Combinar el residuo y ácido acético acuoso al 80 % (120 ml) y calentar a 75 °C. Añadir polvo de cinc (13,1 g, 200,5 mmol) en varias porciones. Calentar hasta 85 °C. Después de 2 horas, enfriar y filtrar. Diluir el filtrado con éter, lavar con agua, secar (Na₂SO₄) y concentrar para dar un residuo. Someter a cromatografía el residuo eluyendo con hexano:EtOAc 9:1 para dar el compuesto del epígrafe.

35 Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 14: 4-Bromo-1H-indol.

Ejemplo 151H-Indol-6-carbaldehído

40 Combinar hidruro de potasio lavado con hexano (1,3 g, 10,7 mmol) y éter (20 ml). Enfriar hasta aproximadamente 0 °C y añadir una solución de 6-bromo-1H-indol (2,1 g, 10,7 mmol) en éter (5 ml). Después de 15 min, enfriar hasta aproximadamente -78 °C y añadir una solución de t-butil litio, solución 1,4M en hexano (14,0 ml, 10,7 mmol). Después de 10 min, añadir dimetilformamida (1,7 ml, 20,0 mmol) en éter (5ml). Calentar lentamente hasta temperatura ambiente y luego verter en una solución enfriada con hielo de ácido fosfórico 1M y extraer con EtOAc.

45 Combinar las fases orgánicas y lavar secuencialmente con agua destilada y salmuera y luego secar (Na₂SO₄), filtrar y concentrar para dar un residuo. Someter a cromatografía el residuo eluyendo con hexano:EtOAc 9:1 para dar el compuesto del epígrafe.

50 Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 15: 1H-Indol-4-carbaldehído.

Ejemplo 161-Fenil-1H-indol-6-carbaldehído

55 Combinar en un tubo sellado 1H-indol-6-carbaldehído (0,9 g, 6,2 mmol), complejo de trifluorometanosulfato de cobre(I) (0,2 g, 0,3 mmol), fenantrolina (1,3 g, 6,2 mmol), transdibencilidenacetona (0,1 g, 0,3 mmol), carbonato de cesio (2,6 g, 7,9 mmol) y yodobenceno (1,6 ml, 14,3 mmol) en xileno (40 ml). Calentar a aproximadamente 110 °C. Después de 24 horas, enfriar hasta temperatura ambiente, diluir con diclorometano y cloruro de amonio saturado. Separar la fase y extraer la fase acuosa con diclorometano. Combinar las fases orgánicas y lavar secuencialmente con agua destilada y salmuera y luego secar (Na₂SO₄), filtrar y concentrar para dar un residuo. Someter a cromatografía el residuo eluyendo con hexano:EtOAc 8:2 para dar el compuesto del epígrafe.

60 Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 16: 1-Fenil-1 H-indol-4-carbaldehído.

Ejemplo 17

3-Fenilsulfanilbenzaldehído

5 Combinar 2-(3-fenilsulfanilfenil)-[1,3]-dioxolano (0,3 g, 1,1 mmol) y acetonitrilo (8,0 ml) añadir una solución de ácido clorhídrico (1N, 2,0 ml). Después de 18 horas, concentrar a vacío para eliminar la mayor parte del acetonitrilo, diluir con agua y extraer con éter. Combinar los extractos orgánicos y lavar una vez con bicarbonato de sodio saturado, luego con salmuera. Secar (Na_2SO_4) los orgánicos, filtrar y concentrar para dar el compuesto del epígrafe.

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 17: a) 3-Bencenosulfonilbenzaldehído;

10 b) 3-p-Tolilsulfanilbenzaldehído;

c) 3-(p-Tosil)benzaldehído;

15 d) 3-Bencilaminobenzaldehído;

e) 3-Fenilaminobenzaldehído;

f) 3-Benzoilbenzaldehído;

20 g) 3-(α -Fluorobencil)benzaldehído;

h) 3-(4-Fluorofenoxi)benzaldehído;

25 i) 3-(2-Fluorofenoxi)benzaldehído;

j) 3-(3-Fluorofenoxi)benzaldehído;

k) 3-(Naft-2-iloxi)benzaldehído;

30 l) 3-(Naft-1-iloxi)benzaldehído;

m) 3-(Piridin-3-ilamino)benzaldehído;

35 n) 3-(Piridin-4-ilamino)benzaldehído;

o) 3-(Piridin-2-ilamino)benzaldehído; y

p) 3-(Piridin-2-iloxi)benzaldehído.

40 Ejemplo 18

2-Naft-2-iletilamina

45 Combinar naft-2-ilacetónitrilo (1,0 g, 6,0 mmol) y cloruro de níquel (II) hexahidratado (0,7g, 3,0 mmol) y tetrahidrofurano (30 ml). Añadir gota a gota complejo de borano tetrahidrofurano, solución 1M en tetrahidrofurano (24,0 ml, 24,0 mmol). Después de 1 hora, evaporar para dar un residuo. Someter a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:MeOH 8:2+ NH_4OH al 2 %) para dar el compuesto del epígrafe.

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 18: 2-Naft-1-iletilamina.

50

Ejemplo 195-Metanosulfoniltriptamina

55 Combinar 2-(3-cloropropil)-(1,3)-dioxolano (6,69 g, 44,5 mmol), clorhidrato de (4-metanosulfonilfenil) hidrazina (9,92 g, 44,5 mmol) y Na_2HPO_4 (1,58 g, 11,1 mmol) en 300 ml de metanol/agua (1:1). Calentar hasta reflujo. Después de 4,5 horas, enfriar hasta temperatura ambiente, luego evaporar hasta un residuo. Disolver el residuo en NaOH 1 N y extraer con diclorometano. Combinar los extractos orgánicos, lavar con salmuera, secar (Na_2SO_4), filtrar, luego concentrar hasta un residuo. Someter a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/ NH_3 (metanol) 2N (84/16) para dar el compuesto del epígrafe como un sólido marrón claro: p.f. 134-138 °C, MS (APCI): m/e 239,1 (M+1). Análisis para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: Calculado: C, 55,44; H, 5,92; N, 11,76; encontrado: C, 55,33; H, 5,97; N, 11,48.

60

Ejemplo 20

65

N-t-Butoxicarbonil-2-(6-cloro-1H-indol-3-il)etilamina

5 Combinar dibarbonato de di-terc-butilo (1,2 g, 5,34 mmol), 6-clorotriptamina (866,4 mg, 4,45 mmol) y NaHCO₃ (598,2 mg) en dioxano (50 ml). Agitar a temperatura ambiente. Después de 15 horas, evaporar hasta un residuo, repartir el residuo entre agua y diclorometano. Separar la fase y extraer la fase acuosa con diclorometano. Combinar los extractos orgánicos, lavar con salmuera, secar (Na₂SO₄), filtrar y luego evaporar para dar el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo claro.

Ejemplo 21A

10 N-Metil-2-(6-cloro-1H-indol-3-il)etilamina

15 Combinar N-t-butoxicarbonil-2-(6-cloro-1H-indol-3-il)etilamina (1,3 g, 4,41 mmol) y THF seco (20 ml) y añadir gota a gota a una suspensión enfriada en baño de hielo de LiAlH₄ (1,0 g, 26,5 mmol) en THF seco (30 ml). Calentar hasta reflujo. Después de 2 horas, enfriar hasta temperatura ambiente y agitar. Después de 15 horas, inactivar con NaSO₄ saturado (100 ml/mol), agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, luego filtrar a vacío. Lavar el precipitado con THF y evaporar el filtrado y lavados hasta un residuo. Someter a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/NH₃(metanol) 2N (84/16) para dar el compuesto del epígrafe: MS (APCI): m/e 209,0 (M+1).

20 Ejemplo 21B

5-(4-Fluorofenil)-1H-indol

25 Combinar 5-bromoindol (5,00 g, 25,50 mmol) y Pd(Ph₃P)₄ (1,47 g, 1,28 mmol) en tolueno (510 ml). Después de 30 minutos, añadir una solución de ácido 4-fluorobencenoborónico (5,35 g, 38,26 mmol) en etanol (153 ml) luego añadir NaHCO₃ saturado (255 ml). Calentar hasta reflujo. Después de 4 horas, enfriar hasta temperatura ambiente, verter en NaCl saturado (250 ml), y separar la fase orgánica. Extraer la fase acuosa con acetato de etilo. Combinar los extractos orgánicos, lavar con salmuera, secar, luego evaporar hasta un residuo. Someter a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexanos (10/90) para dar el compuesto del epígrafe: p.f. 84-89 °C. MS (APCI): m/e 212,0 (M+1). Análisis para C₁₄H₁₀FN: Calculado: C, 79,60; H, 4,77; N, 6,63; encontrado: C, 79,33; H, 4,92; N, 6,64.

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 21:

35 a) 5-Fenil-1H-indol: p.f. 71-74 °C. MS (APCI): m/e 194,0 (M+1). Análisis para C₁₄H₁₁N: Calculado: C, 87,01; H, 5,74; N, 7,25; encontrado: C, 86,67; H, 5,82; N, 7,31.

40 b) Clorhidrato de 4-fenifenetilamina: (Excepción-Someter a cromatografía el residuo sobre gel de sílice usando diclorometano/NH₃(metanol) 2N (90/10) para dar el producto final. La sal HCl se preparó en acetato de etilo: MS (APCI): m/e 198,1 (M+1). Análisis para C₁₄H₁₆ClN: Calculado: C, 71,94; H, 6,90; N, 5,99; encontrado: C, 71,66; H, 6,90; N, 5,94.

Ejemplo 22

45 7-Ciano-1H-indol

50 Combinar 7-bromoindol (4,72 g, 24,0 mmol) y cianuro de cobre (4,30 g, 48,1 mmol) en 1-metil-2-pirrolidina (40 ml). Calentar hasta 200 °C. Después de 2,5 horas, enfriar hasta temperatura ambiente, añadir agua-acetato de etilo (200 ml, 1/1) para dar un sólido. Filtrar a través de Celite, extraer el filtrado con acetato de etilo, combinar las fases orgánicas, lavar con salmuera, secar sobre Na₂SO₄, filtrar y evaporar a vacío para dar un residuo. Someter a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con hexanos: acetato de etilo (10 :1) para dar (1,87 g) del compuesto del epígrafe como un sólido amarillo: RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) 6,64-6,66 (m, 1H), 7,17 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,51-7,53 (m, 1H), 7,60-7,62 (m, 1H), 7,94 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 12,03 (ancho, 1H).

55 Ejemplo 23

3-Formil-5-ciano-1H-indol

60 Añadir oxiclورو de fósforo (11,76 g, 76,67 mmol) gota a gota a DMF (24,3 ml) mientras se mantiene la temperatura a menos de 10 °C. Calentar hasta temperatura ambiente y agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente. Añadir gota a gota 5-cianoindol (10,00 g, 70,34 mmol) como una solución en DMF (30 ml) mientras se mantiene la temperatura por debajo de 35°. Después de 1 hora, verter la mezcla de reacción en hielo/agua (300 ml) y luego añadir NaOH 5N (54 ml) con agitación. Añadir lentamente una cantidad adicional de NaOH 5N (19,7 ml) y luego calentar hasta 90 °C durante 1 minuto y luego enfriar hasta temperatura ambiente para dar un precipitado. Filtrar el precipitado y lavar con agua y secar para dar el compuesto del epígrafe: p.f. 248-250 °C. MS (APCI): m/e 171,0 (M+1). Análisis para C₁₀H₆N₂O: Calculado: C, 70,58; H, 3,55; N, 16,46; encontrado: C, 70,41; H, 3,53; N, 16,33.

ES 2 566 056 T3

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 23:

- 5 a) 3-Formil-5-(4-fluorofenil)-1H-indol; p.f. 215-217 °C. MS (APCI): m/e 239,1 (M+1). Análisis para C₁₅H₁₀FNO: Calculado: C, 75,30; H, 4,21; N, 5,85; encontrado: C, 74,94; H, 4,17; N, 5,84;
- b) 3-Formil-5-fenil-1H-indol; p.f. >250 °C. MS (APCI): m/e 222,1 (M+1). Análisis para C₁₅H₁₁NO: Calculado: C, 81,43; H, 5,01; N, 6,33; encontrado: C, 81,04; H, 5,05; N, 6,36;
- 10 c) 3-Formil-6-metil-1H-indol; p.f. 178-180 °C. MS (APCI): m/e 159,9 (M+1). Análisis para C₁₀H₉NO: Calculado: C, 75,45; H, 5,70; N, 8,80; encontrado: C, 75,60; H, 5,78; N, 8,97;
- d) 3-Formil-6-ciano-1H-indol; p.f. 246 °C. MS (APCI): m/e 171,0 (M+1). Análisis para C₁₀H₆N₂O: Calculado: C, 70,58; H, 3,55; N, 16,46; encontrado: C, 70,51; H, 3,59; N, 16,40; y
- 15 e) 3-Formil-6-trifluorometoxi-1H-indol; p.f. 189-192 °C. MS (APCI): m/e 230,0 (M+1). Análisis para C₁₀H₆F₃NO₂: Calculado: C, 52,41; H, 2,64; N, 6,11; encontrado: C, 52,31; H, 2,61; N, 6,09.
- f) 3-Formil-7-ciano-1H-indol; RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,41 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,80-7,82 (m, 1H), 8,42-8,50 (m, 2H), 10,02 (s 1H), 13,06 (ancho, 1H).
- 20 g) 3-Formil-6-bromo-1H-indol; p.f. 197-200 °C. Análisis para C₉H₆BrNO: Calculado: C, 48,25; H, 2,70; N, 6,25; encontrado: C, 47,87; H, 2,68; N, 6,17.
- 25 h) 3-Formil-7-fluoro-1H-indol; p.f. 211-214 °C. MS (APCI): m/e 163,9 (M+1). Análisis para C₉H₆FNO: Calculado: C, 66,26; H, 3,71; N, 8,59; encontrado: C, 66,12; H, 3,67; N, 8,56.

Ejemplo 25

30 3-(2-Nitrovinil)-5-ciano-1H-indol

Combinar 3-formil-5-ciano-1H-indol (10,60 g, 63,32 mmol) y una solución de acetato de amonio (10,60 g) en nitrometano (660 ml). Calentar hasta 90 °C. Después de 2 horas, enfriar hasta temperatura ambiente para dar un precipitado. Recoger el precipitado por filtración, lavar con MeOH/agua 1:1 (500 ml) y secar para dar el compuesto del epígrafe: p.f. 247-251 °C. MS (APCI): m/e 214,0 (M+1).

35

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 25:

- 40 a) 3-(2-Nitrovinil)-5-(4-fluorofenil)-1H-indol; p.f. 217-220 °C. MS (APCI): m/e 282,2 (M+1). Análisis para C₁₅H₁₀FN₂O₂: Calculado: C, 68,08; H, 3,93; N, 9,92; encontrado: C, 67,73; H, 3,92; N, 9,73;
- b) 3-(2-Nitrovinil)-5-fenil-1H-indol; MS (APCI): m/e 265,1 (M+1);
- 45 c) 3-(2-Nitrovinil)-6-metil-1H-indol; MS (APCI): m/e 203,1 (M+1);
- d) 3-(2-Nitrovinil)-6-ciano-1H-indol; p.f. >250 °C. MS (APCI): m/e 212,0 (M-1). Análisis para C₁₁H₇N₃O₂: Calculado: C, 61,97; H, 3,31; N, 19,71; encontrado: C, 62,09; H, 3,34; N, 20,06; y
- 50 e) 3-(2-Nitrovinil)-6-trifluorometoxi-1H-indol; p.f. 139-143 °C. MS (APCI): m/e 273,0 (M+1).
- f) 3-(2-Nitrovinil)-6-fenoxi-1H-indol; RMN de ¹H (DMSO d₆) 12,1 (s, 1H), 8,38-8,34 (d, 1H), 8,20-8,19 (m, 1H), 8,01-7,97 (m, 2H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,14-7,07 (m, 2H), 7,02-7,00 (m, 2H), 6,95-6,92 (m, 1H).
- 55 g) 3-(2-Nitrovinil)-5-(piridin-3-iloxi)-1H-indol; ISMS 282 (M+1); RMN de ¹H (DMSO-d₆) 9,5 (s ancho, 1H), 8,36-8,32 (m, 2H), 8,26-8,24 (m, 2H), 7,98-7,95 (m, 1H), 7,79-7,78 (m, 1H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,02-7,00 (m, 1H).
- 60 h) 3-(2-Nitrovinil)-7-ciano-1H-indol; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (t, 1H, J = 7,7 Hz), 7,76 (d, 1H, J = 7,2 Hz), 8,09-8,14 (m, 1H), 8,36-8,46 (m, 3H); MS (electropulverización), m/e: 212,1 (M-1)
- i) 3-(2-Nitrovinil)-6-bromo-1H-indol; p.f. 210 °C, desc. Análisis para C₁₀H₇BrN₂O₂: Calculado: C, 44,97; H, 2,64; N, 10,49; encontrado: C, 44,62; H, 2,70; N, 10,49.
- 65 j) 3-(2-Nitrovinil)-7-fluoro-1H-indol; p.f. 176-180 °C. MS (APCI): m/e 207,1 (M+1). Análisis para C₁₀H₇FN₂O₂: Calculado: C, 58,26; H, 3,42; N, 13,59; encontrado: C, 58,01; H, 3,31; N, 13,26.

Ejemplo 263-(2-Nitroetil)-5-ciano-1H-indol

5 Añadir borohidruro de sodio (25,65 g, 678 mmol) a una solución enfriada en baño de hielo de 3-(2-nitrovinil)-5-ciano-1H-indol (12,68 g, 59,5 mmol) en MeOH/DMF 1:1 (600 ml). Después de 1,5 horas, añadir salmuera (600 ml) luego ajustar el pH hasta aproximadamente 7 con HCl 5N. Evaporar a presión reducida para eliminar el metanol y luego extraer con diclorometano. Combinar los extractos orgánicos, lavar con salmuera, secar (Na₂SO₄); luego evaporar hasta un residuo. Someter a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano para dar, después de evaporación, el compuesto del epígrafe como prismas incoloros: p.f. 132-136 °C. MS (APCI): m/e 215,0 (M+1). Análisis para C₁₁H₉N₃O₂: Calculado: C, 61,39; H, 4,22; N, 19,52; encontrado: C, 61,09; H, 4,10; N, 19,16.

10 Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 26: a) 3-(2-nitro-etil)-7-ciano-1H-indol; RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) 3,39 (t, 2H, *J* = 6,9 Hz), 4,87 (t, 2H, *J* = 7,0 Hz), 7,17 (t, 1H, *J* = 7,4 Hz), 7,38 (m, 1H), 7,63 (d, 1H, *J* = 7,4 Hz), 7,99 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz), 11,96 (ancho, 1H). MS (electropulverización), m/e: 214,1 (M-1).

Ejemplo 275-Cianotriptamina

20 Añadir polvo de cinc (16,22 g, 248,1 mmol) en cuatro porciones a HCl 2N (300,0 ml). Añadir gota a gota 3-(2-nitroetil)-5-ciano-1H-indol (2,25 g, 10,5 mmol) como una solución en metanol (300,0 ml). Calentar hasta reflujo. Después de 2,5 horas, enfriar hasta temperatura ambiente y ajustar el pH hasta 11 usando NaOH 5N, filtrar a través de Celite, lavar con agua, luego extraer el filtrado con diclorometano. Combinar los extractos orgánicos, lavar con salmuera, secar (Na₂SO₄), luego evaporar para dar el compuesto del epígrafe: p.f. 102-105 °C, MS (APCI): m/e 186,1 (M+1). Análisis para C₁₁H₁₁N₃: Calculado: C, 71,33; H, 5,99; N, 22,69; encontrado: C, 71,03; H, 5,91; N, 22,64.

30 Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 27: a) 3-(2-aminoetil)-7-ciano-1H-indol; RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) 2,76-2,82 (m, 4H), 7,15 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz), 7,31 (s, 1H), 7,58 (d, 1H, *J* = 7,4 Hz), 7,91-7,94 (m, 1H), 11,80 (ancho, 1H); MS (electropulverización), m/e: 186,1 (M+1), 184,1 (m-1).

35 El siguiente compuesto se preparó por el procedimiento del Ejemplo 27: a) 6-Bromotriptamina; p.f. 114-116 °C. Análisis para C₁₀H₁₁BrN₂: Calculado: C, 50,23; H, 4,64; N, 11,72; encontrado: C, 49,96; H, 4,49; N, 11,47.

Ejemplo 28N-t-Butoxicarbonil-2-(5-ciano-1H-indol-3-il)etilamina

40 Combinar dibarbonato de di-terc-butilo y una solución de 5-cianotriptamina (1,33 g, 7,15 mmol) y NaOH 2N (4,2 ml) en THF (60 ml). Después de 3 horas a temperatura ambiente, evaporar hasta un residuo. Disolver el residuo en agua y extraer con diclorometano. Combinar los extractos orgánicos, lavar con salmuera, secar (Na₂SO₄) y evaporar hasta un residuo. Someter a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/NH₃(metanol) 2N(97/3)) para dar el compuesto del epígrafe: p.f. 129-132 °C. MS (APCI): m/e 286,2 (M+1). Análisis para C₁₆H₁₉N₃O₂: Calculado: C, 67,35; H, 6,71; N, 14,73; encontrado: C, 67,16; H, 6,68; N, 14,46.

45 Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 28: a) N-t-Butoxicarbonil-2-(6-ciano-1H-indol-3-il)etilamina.

Ejemplo 29N-t-Butoxicarbonil-2-(5-amido-1H-indol-3-il)etilamina

55 Combinar agua (64,0 ml) y NaOH (8,53 g) y enfriar hasta aproximadamente 5 °C en un baño de hielo. Añadir una solución de N-t-butoxicarbonil-2-(5-ciano-1H-indol-3-il)etilamina (1,85 g, 6,50 mmol) en etanol (128,0 ml) y luego añadir a la solución fría. Añadir gota a gota peróxido al 30 % (6,4 ml) mientras se mantiene la temperatura por debajo de 5 °C. Después de 30 minutos, calentar hasta temperatura ambiente. Después de 22 horas, descomponer el exceso de peróxido añadiendo una solución al 20 % de bisulfito de sodio (45,0 ml) con agitación. Después de 30 minutos, evaporar a presión reducida para eliminar el etanol y extraer la solución acuosa resultante con acetato de etilo. Combinar los extractos orgánicos, lavar con salmuera, secar (Na₂SO₄), luego evaporar hasta un residuo. Someter a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/NH₃(metanol) 2N(96/4) para dar, después de evaporación, el compuesto del epígrafe: p.f. 65-68 °C. MS (APCI): m/e 304,2 (M+1). Análisis para C₁₆H₂₁N₃O₃: Calculado: C, 63,35; H, 6,98; N, 13,85; encontrado: C, 63,26; H, 6,99; N, 13,71.

65 Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 28: a) N-t-Butoxicarbonil-2-(6-amido-1H-indol-3-il)etilamina: MS (APCI): m/e 302,3 (M-1).

Ejemplo 305-Amidotriptamina

5 Disolver N-t-butoxicarbonil-2-(5-amido-1H-indol-3-il)etilamina (1,83 g, 6,04 mmol) en dioxano (25,0 ml). Añadir gota a gota a HCl 4M en dioxano (7,5 ml). Después de 18 horas, recoger el sólido por filtración y lavar con dietil éter para dar, después de secar, el compuesto del epígrafe como clorhidrato: p.f. 192-195 °C. MS (APCI): m/e 202,0 (M+1).

10 Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 30: a) 6-Amidotriptamina: p.f. 169-173 °C. MS (APCI): m/e 204,1 (M+1).

Ejemplo 325-(4-Fluorofenil)triptamina

15 Combinar LiAlH₄ (2,66 g, 70,17 mmol) y THF seco (70,0 ml) y enfriar la suspensión en un baño de hielo. Añadir gota a gota una solución de 5-(4-fluorofenil)-3-(2-nitrovinil)-1H-indol (3,30 g, 11,69 mmol) en THF seco (30,0 ml). Calentar hasta reflujo. Después de 1 hora, enfriar hasta temperatura ambiente y agitar. Después de 15 horas, inactivar con Na₂SO₄ saturado (100 ml/mol) y agitar a temperatura ambiente. Después de 1 hora, filtrar, aclarar el precipitado con THF, y evaporar el filtrado hasta un residuo. Someter a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/NH₃(metanol) 2N(80/20) para dar el compuesto del epígrafe. Preparar la sal HCl en dietil éter: p.f. >250 °C. MS (APCI): m/e 255,0 (M+1). Análisis para C₁₆H₁₆ClFN₂: Calculado: C, 66,09; H, 5,55; N, 9,63; encontrado: C, 65,78; H, 5,48; N, 9,58.

25 Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 32:

30 a) 5-Feniltriptamina; p.f. 244-246 °C. MS (APCI): m/e 237,1 (M+1). Análisis para C₁₆H₁₇CLN₂: Calculado: C, 70,45; H, 6,28; N, 10,27; Encontrado: C, 70,75; H, 6,33; N, 10,27. (aislado como clorhidrato);

b) 6-Metiltriptamina; p.f. 139-141 °C. MS (APCI): m/e 175,0 (M+1). Análisis para C₁₁H₁₄N₂: Calculado: C, 75,82; H, 8,10; N, 16,08; Encontrado: C, 76,05; H, 8,26; N, 16,12.

35 c) 6-Trifluorometoxitriptamina; MS (APCI): m/e 245,0 (M+1). Análisis para C₁₁H₁₁F₃N₂O: Calculado: C, 54,10; H, 4,54; N, 11,47; Encontrado: C, 53,92; H, 4,50; N, 11,06.

d) 7-Fluorotriptamina; MS (APCI): m/e 179,0 (M+1). Análisis para C₁₀H₁₁FN₂: Calculado: C, 67,40; H, 6,22; N, 15,72; Encontrado: C, 67,06; H, 6,11; N, 15,48.

Ejemplo 336-Etoxicarbonil-1H-indol

45 Combinar 6-carboxi-1H-indol y etanol (110 ml) y enfriar hasta 5 °C. Añadir gota a gota H₂SO₄ concentrado (96 %, 11,08 ml) mientras se mantiene la temperatura por debajo de 10 °C. Calentar hasta reflujo. Después de 4 horas, enfriar y verter sobre hielo/agua, ajustar el pH hasta aproximadamente pH 9 y extraer con acetato de etilo. Combinar los extractos orgánicos, lavar con salmuera, secar (Na₂SO₄) luego concentrar hasta un residuo. Someter a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo para dar, después de evaporación, el compuesto del epígrafe: p.f. 72-75 °C. MS (APCI): m/e 189,9 (M+1).

Ejemplo 343-(2-Nitrovinil)-6-etoxicarbonil-1H-indol

55 Combinar 1-dimetilamino-2-nitroetileno (1,93 g, 16,58 mmol) y TFA (10,0 ml) y agitar hasta disolución. Añadir 6-etoxicarbonil-1H-indol (3,14 g, 16,58 mmol) y agitar a temperatura ambiente. Después de 1 hora, verter la mezcla de reacción en hielo/agua, extraer con acetato de etilo, luego evaporar hasta un residuo. Agitar el residuo en etanol caliente, enfriar hasta temperatura ambiente, luego filtrar y secar para dar el compuesto del epígrafe como un polvo amarillo oscuro: p.f. 241 °C. MS (APCI): m/e 261,1 (M+1). Análisis para C₁₃H₁₂N₂O₄: Calculado: C, 60,00; H, 4,65; N, 10,76; encontrado: C, 59,99; H, 4,63; N, 10,59.

Ejemplo 353-(2-Nitroetil)-6-etoxicarbonil-1H-indol

65 Combinar 3-(2-nitrovinil)-6-etoxicarbonil-1H-indol (4,0 g, 15,37 mmol) y NaBH₄ (726,7 mg, 19,21 mmol) en 100 ml de

THF/Metanol (9:1) y agitar a temperatura ambiente. Después de 1,5 horas, concentrar hasta un residuo. Repartir el residuo entre salmuera y acetato de etilo, lavar con salmuera, combinar las fases orgánicas, secar (Na_2SO_4), luego evaporar para dar el compuesto del epígrafe como un polvo amarillo: p.f. 124-127 °C. MS (APCI): m/e 263,0 (M+1). Análisis para $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$: Calculado: C, 59,54; H, 5,38; N, 10,68; encontrado: C, 59,40; H, 5,36; N, 10,53.

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 35:

a) 3-(2-Nitroetil)-6-ciano-1H-indol: m/e 214,1 (M-1). Análisis para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$: Calculado: C, 61,39; H, 4,22; N, 19,52; encontrado: C, 61,05; H, 4,09; N, 19,19.

b) 3-(2-Nitroetil)-6-bromo-1H-indol;

c) 3-(2-Nitroetil)-6-metanosulfonil-1H-indol; p.f. 162-164 °C. MS (APCI): m/e 269,1 (M+1).

d) 3-(2-Nitroetil)-6-bencenosulfonil-1H-indol (excepción: se usaron 75 ml de THF).

Ejemplo 36

6-Etoxicarbonilriptamina

Combinar Pt_2O (440 mg) y una solución de 3-(2-nitroetil)-6-etoxicarbonil-1H-indol (3,55 g, 13,54 mmol) en acetato de etilo (100 ml). Hidrogenar a 410 kPa (60 psi) y temperatura ambiente. Después de 4 horas, filtrar a través de Celite y concentrar el filtrado hasta un residuo. Someter a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/ NH_3 (metanol) 2N(85/15) para dar, después de evaporación, el compuesto del epígrafe como un polvo blanquecino: p.f. 127-131 °C. MS (APCI): m/e 233,0 (M+1). Análisis para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$: Calculado: C, 67,22; H, 6,94; N, 12,06; encontrado: C, 66,87; H, 6,86; N, 11,86.

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 36:

a) 6-Cianotriptamina: p.f. 144-147 °C. MS (APCI): m/e 186,0 (M+1). Análisis para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3$: Calculado: C, 71,33; H, 5,99; N, 22,69; encontrado: C, 71,10; H, 5,89; N, 22,38.

b) 6-Metanosulfonilriptamina: p.f. 149-153 °C. MS (APCI): m/e 239,1 (M+1). Análisis para $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$: Calculado: C, 55,44; H, 5,92; N, 11,76; encontrado: C, 55,12; H, 5,82; N, 11,97.

c) 6-Bencenosulfonilriptamina: p.f. 169-172 °C. MS (APCI): m/e 301,0 (M+1).

Ejemplo 38

6-Trifluorometoxi-1H-indol

Combinar 1-metil-4-trifluorometoxibenceno (5,44 g, 30,87 mmol) y H_2SO_4 (96 %, 30,9 ml). Enfriar hasta aproximadamente 0 °C. Añadir gota a gota HNO_3 fumante (2,06 g, 32,72 mmol) mientras se mantiene la temperatura por debajo de 10 °C. Cuando se completa la adición, calentar hasta temperatura ambiente. Después de 2,5 horas, verter la mezcla sobre hielo/agua, extraer con diclorometano. Combinar los extractos orgánicos, lavar con salmuera, secar (Na_2SO_4), luego concentrar hasta un residuo. Someter a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo (75/25) para dar, después de evaporación, 1-metil-2-nitro-4-trifluorometoxibenceno: MS (APCI): m/e 220,1 (M-1).

Combinar 1-metil-2-nitro-4-trifluorometoxibenceno (3,73 g, 16,86 mmol), pirrolidina (1,32 g, 18,55 mmol), N,N-dimetilformamida dimetil acetal (6,03 g, 50,58 mmol), y secar DMF (35 ml). Calentar hasta aproximadamente 105°. Después de 19 horas, eliminar el DMF a presión reducida para dar un residuo oleoso. Combinar el residuo y acetato de etilo, lavar con salmuera, secar (Na_2SO_4), luego concentrar para dar N,N-dimetil-2-(2-nitro-4-trifluorometoxifenil)vinilamina.

Combinar N,N-dimetil-2-(2-nitro-4-trifluorometoxifenil)vinilamina (4,64 g, 16,8 mmol) y níquel Raney® (900 mg) en etanol (100 ml). Hidrogenar a 410 kPa (60 psi) y temperatura ambiente. Después de 18 horas, filtrar a través de Celite, concentrar el filtrado hasta un residuo, y someter a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo (30/70) para dar, después de evaporación, el compuesto del epígrafe como un polvo blanquecino: p.f. 59 °C. MS (APCI): m/e 200,0 (M-1).

Ejemplo 39

2-Fenilfenetilamina

Combinar 2-fenilfenilacetónitrilo (4,69 g, 24,26 mmol) y dietil éter (10 ml) y añadir gota a gota a una solución enfriada

(-10°) de LiAlH₄ (2,76 g, 72,81 mmol) en dietil éter (100 ml). Calentar hasta temperatura ambiente. Después de 2 horas, inactivar con sulfato de sodio saturado (100 ml/mol). Filtrar para eliminar el precipitado, secar (Na₂SO₄) el filtrado, filtrar y concentrar hasta un residuo. Someter a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/NH₃(metanol) 2N (95/5) para dar el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo. Preparar la sal HCl en dietil éter: p.f. 197-199 °C. MS (APCI): m/e 198,1 (M+1). Análisis para C₁₄H₁₆ClN: Calculado: C, 71,94; H, 6,90; N, 5,99; encontrado: C, 72,15; H, 6,84; N, 6,09.

Ejemplo 40 7-Cloro-1H-indol

Por el procedimiento de *J. Med. Chem.* 1990, 33, 2777), añadir gota a gota 2-cloroanilina (5,8 g, 45,45 mmol) en anhidro tolueno (80 ml) a una solución 1M fría de BCl₃ (50 ml) en diclorometano. Después de la adición, dejar agitar la reacción a 0 °C durante 10 minutos. Después de 10 minutos a 0 °C, añadir cloroacetnitrilo (13,72 g, 11,53 ml, 181,8 mmol, 4 eq) y tricloruro de aluminio (6,67 g, 50 mmol, 1,1 eq) en 5 porciones iguales durante 45 minutos y luego calentar hasta reflujo (~65 °C). Después de 6 horas, enfriar hasta temperatura ambiente. Después de 16 horas, enfriar la reacción en un baño de hielo y añadir HCl 2N (61,4 ml) y luego calentar la reacción hasta reflujo. Después de 45 minutos, enfriar en un baño de hielo, neutralizar el ácido con NaOH 2N manteniendo la temperatura de la reacción por debajo de 15 °C hasta que el pH es aproximadamente 5. Transferir la reacción a un embudo de separación y separar la fase orgánica. Extraer la fase acuosa con diclorometano (2x200 ml). Combinar las fases orgánicas, secar sobre MgSO₄, filtrar y eliminar el disolvente a vacío para dar 1-(2-amino-3-clorofenil)-2-cloroetanona que puede usarse sin purificación posterior.

Disolver 1-(2-amino-3-clorofenil)-2-cloroetanona (7,0 g, 34,30 mmol) en 1,4-dioxano acuoso al 10 % (75 ml). Añadir cuidadosamente NaBH₄ (2,6 g, 68,6 mmol, 2eq.) como un sólido. Calentar hasta reflujo. Después de 4 horas, enfriar hasta temperatura ambiente, diluir con agua (300 ml) y extraer con diclorometano (2x200 ml). Combinar las fases orgánicas, secar sobre MgSO₄, filtrar y eliminar el disolvente a vacío dejando un aceite marrón claro en el matraz. Purificar el aceite por HPLC (fase móvil de gel de sílice: 100 % de hexano hasta 50 % de EtOAc en hexanos durante 50 minutos), para dar el compuesto del epígrafe como un aceite marrón: RMN de ¹H (300MHz, d6-DMSO-d6): 5,16 (m, 1H), 5,39 (d, 1H), 5,70 (s ancho, 1H), 6,59 (t, 1H), 7,09 (m, 2H); MS (EP+): m/z 154, 152 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 40: a) 5-Bromo-7-etil-1H-indol: RMN de ¹H (300MHz, d6-DMSO-d6): 1,25 (t, 3H), 2,85 (m, 2H), 6,41 (m, 1H), 7,02 (M, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 11,28 (s ancho, 1H); MS(EP+): m/z 224, 226 (M+H)⁺; Análisis para C₁₀H₁₀BrN: Calculado; C, 53,60; H, 4,50; N, 6,25; encontrado; C, 53,50; H, 4,34; N, 6,22.

Ejemplo 42

6-Trifluorometil-1H-indol

Combinar 2-bromo-5-trifluorometilfenilamina (27,06 g, 112,74 mmol) y 200 ml de piridina. Enfriar en un baño de hielo y añadir cloroformiato de etilo (18,35 g, 169,11 ml, 1,5 eq). Después completarse la adición, dejar calentar la reacción gradualmente hasta temperatura ambiente. Después de 18 horas, evaporar a vacío para dar un residuo. Disolver el residuo en Et₂O/agua y transferir a un embudo de separación. Separar la fase y extraer la fase acuosa con Et₂O (2x300 ml), combinar las fases orgánicas, secar sobre MgSO₄, filtrar y evaporar a vacío para dar éster etílico del ácido N-(2-bromo-5-trifluorometilfenil)carbámico que puede usarse sin purificación posterior.

Siguiendo el procedimiento descrito en *J. Org. Chem.* 1997, 62, 6507, combinar éster etílico del ácido N-(2-bromo-5-trifluorometilfenil)carbámico (34,33 g, 110 mmol), trietilamina (300 ml), diclorobis (trifenilfosfina)paladio(II) (5,4 g, 7,7 mmol), y yoduro de cobre(I) (1,47 g, 7,7 mmol). Evacuar la solución oscura y llenar con N₂ dos veces y luego añadir rápidamente (trimetilsilil)acetileno (16,21 g, 165 mmol, 23,32 ml) con agitación vigorosa. Calentar hasta 80 °C. Cuando la TLC indica ausencia de material de partida, añadir agua y Et₂O y filtrar a través de Celite y evaporar el filtrado a vacío para dar un residuo. Diluir el residuo con agua y extraer con Et₂O, combinar las fases orgánicas y eliminar el evaporado para dar un aceite marrón oscuro. Absorber el aceite sobre gel de sílice y cargar sobre una columna corta de gel de sílice equilibrada con 100 % de hexanos. Lavar con 100 % de hexanos (2 l) y eluir el producto con 1 % de EtOAc en hexanos. Agrupar las fracciones que contienen el producto y eliminar a vacío el disolvente para dar 5-trifluorometil-2-trimetilsilaniletinil fenilamina como un aceite rojo/marrón; MS(IS): m/z 330 (M+H)⁺.

Añadir cuidadosamente NaH (10,83 g, 60 % en aceite, 270,8 mmol, 4 eq.) a EtOH (200 ml). Cuando esté frío, añadir una solución de 5-trifluorometil-2-trimetilsilaniletinilfenilamina (22,3 g, 67,7 mmol) en EtOH (400 ml) con agitación vigorosa. Después de 2 horas, calentar hasta reflujo. Después de 4 horas, evaporar a vacío para eliminar el EtOH y diluir el residuo obtenido con agua y extraer con Et₂O. Combinar las fases orgánicas y lavar con salmuera, secar sobre MgSO₄, filtrar y evaporar para dar un aceite oscuro. Absorber el aceite sobre gel de sílice y cargar sobre una columna corta de gel de sílice. Eluir con 20 % de EtOAc en hexanos. Agrupar las fracciones que contienen el producto y eliminar el disolvente dejando un aceite marrón oscuro. Purificar adicionalmente el aceite por HPLC (columna de sílice) usando un gradiente de 1 % de Et₂O en hexanos hasta 15 % de Et₂O en hexanos. Agrupar las

fracciones que contienen el producto y eliminar el disolvente para dar el compuesto del epígrafe como un sólido naranja: RMN de ^1H (300MHz, d6-DMSO-d6): 6,58 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,74 (m, 2H), 11,51 (s ancho, 1H); MS(EI+): m/z 185 (M+).

- 5 Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 42: a) 5-Isopropil-1H-indol: MS(EP+): m/z 160 (M+H) $^+$; (ES)-: m/z 158 (M-H).

Ejemplo 44

10 6-Fluoro-5-metoxi-1H-indol

15 Disolver ácido nítrico fumante (24 ml) en H_2SO_4 concentrado en un matraz de fondo redondo. Añadir 3,4-difluorobromobenceno (20 g, 104 mmol) gota a gota mediante pipeta con agitación vigorosa. Después de la adición, agitar la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, verter la reacción en agua-hielo y extraer con Et_2O (2x250 ml). Recoger y combinar las fases orgánicas, secar sobre MgSO_4 , filtrar y eliminar el disolvente para dar 1-bromo-4,5-difluoro-2-nitrobenceno como un aceite amarillo claro.

20 Añadir 1-bromo-4,5-difluoro-2-nitrobenceno (24 g, 100 mmol) a una solución de metóxido de sodio (1,2 eq) en MeOH. Después de la adición, agitar la reacción a temperatura ambiente durante 2,5 horas. Eliminar el disolvente a vacío y diluir el residuo con agua y extraer con Et_2O (2x250 ml). Combinar las fases orgánicas, secar sobre MgSO_4 , filtrar y eliminar el disolvente a vacío para dar 1-bromo-4-fluoro-5-metoxi-2-nitrobenceno como un sólido amarillo: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 3,99 (s, 3H), 7,26 (m, 1H), 7,83 (d, 1H); MS(FD+): m/z 249, 251 (M+); Análisis para $\text{C}_7\text{H}_5\text{BrFNO}_3$: Calculado: C, 33,63; H, 2,02; N, 5,60; encontrado: C, 33,79; H, 1,98; N, 5,62.

25 Combinar 1-bromo-4-fluoro-5-metoxi-2-nitrobenceno (20,5 g, 82 mmol) y Pt sobre carbón (sulfurado) en THF (600 ml) e hidrogenar a 414 kPa (60 psi) durante 4 horas. Filtrar la reacción a través de Celite para eliminar el catalizador y eliminar el disolvente para dar 2-bromo-5-fluoro-4-metoxianilina como un sólido amarillo puede usarse a continuación sin purificación posterior.

30 Usando 2-bromo-5-fluoro-4-metoxianilina, el procedimiento del Ejemplo 42 da éster etílico del ácido N-(2-bromo-5-fluoro-4-metoxifenil)carbámico como un sólido marrón: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3): 1,33 (t, 3H), 3,85 (s, 3H), 4,23 (q, 2H), 7,09 (d, 1H), 7,97 (d ancho, 1H); MS(FD+): m/z 291, 293 (M+); éster etílico del ácido N-(5-fluoro-4-metoxi-2-trimetilsilaniletinilfenil)carbámico como un sólido amarillo: MS(EP+): m/z 310 (M+H) $^+$; (EP-): m/z 308 (M-H); y el compuesto del epígrafe como un sólido: RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3): 3,93 (s, 3H), 6,48 (m, 1H), 7,15 (m, 3H), 8,11 (s ancho, 1H); MS(EP+): m/z 166 (M+H) $^+$; (EP-): m/z 164 (M-H); Análisis para $\text{C}_9\text{H}_8\text{FNO}$: Calculado: C, 65,45; H, 4,88; N, 8,48; encontrado: C, 65,17; H, 4,97; N, 8,70.

Ejemplo 45

40 5,6-Difluoro-1H-indol

45 El uso del procedimiento del Ejemplo 42 da 2-bromo-4,5-difluoroanilina; que da éster etílico del ácido N-(2-bromo-4,5-difluorofenil)carbámico; que da éster etílico del ácido N-(4,5-Difluoro-2-trimetilsilaniletinilfenil)carbámico; que da el compuesto del epígrafe como un sólido naranja: RMN de ^1H (300MHz, d6-DMSO-d6): 6,43 (m, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,50 (m, 1H), 11,25 (s ancho, 1H); MS(EP-): m/z 152 (M-H); Análisis para $\text{C}_8\text{H}_5\text{F}_2\text{N}$: Calculado: C, 62,75; H, 3,29; N, 9,15; encontrado: C, 62,41; H, 3,12; N, 8,98.

Ejemplo 46

50 5-Trifluorometoxi-1H-indol

55 El uso del procedimiento del Ejemplo 42 y 2-bromo-4-(trifluorometoxi)anilina da éster etílico del ácido N-(2-bromo-4-trifluorometoxifenil)carbámico: RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3): 1,34 (t, 3H), 4,25 (m, 2H), 7,19 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 8,20 (d, 1H); MS(EP-): m/z 326, 328 (M-H); Análisis para $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrF}_3\text{NO}_3$: Calculado: C, 36,6096; H, 2,7650; N, 4,2692; encontrado: C, 36,50; H, 2,67; N, 3,97; que da éster etílico del ácido N-(4-Trifluorometoxi-2-trimetilsilaniletinilfenil)carbámico; que da el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo: MS(EP-): m/z 200 (M-H).

Ejemplo 47

60 4-Fenil-1H-indol

65 El uso del procedimiento de Carrera y Sheppard en Synlett. 1994, 93-94, 4-bromoindol da el compuesto del epígrafe: RMN de ^1H (300MHz, d6-DMSO-d6): 6,56 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,43 (m, 5H), 7,67 (m, 2H), 11,27 (s ancho, 1H); MS(EP+): m/z 194 (M+H) $^+$; (EP-): m/z 192 (M-H).

Ejemplo 48 (2-Nitro-5-trifluorometilfenil)-acetonitrilo

Por el procedimiento de Liebigs Ann. Chem. 1988, 203-208, el uso de 4-nitrobenzotrifluoruro (15 g, 78,49 mmol) da el compuesto del epígrafe: MS(EP-): m/z 229 (M-H)⁻.

Ejemplo 495-Trifluorometil-1H-indol

Por el procedimiento de Liebigs Ann. Chem. 1988, 203-208 el uso de (2-nitro-5-trifluorometilfenil)acetonitrilo da el compuesto del epígrafe como un sólido blanco: RMN de ¹H (300MHz, d6-DMSO-d6): 6,60 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 11,51 (s ancho, 1H); MS(EP-): m/z 184 (M-H)⁻.

Ejemplo 503-Formil-4-metoxi-1H-indol

Añadir oxiclورو de fósforo (1,1 eq.) con agitación vigorosa a DMF (enfriado en un baño de hielo). Después de completarse la adición, dejar agitar en el baño de hielo durante ~10 minutos, luego añadir una solución de 4-metoxi-1H-indol (5 g) en DMF anhidro con agitación vigorosa. Dejar agitar a 0 °C. Después de 1 hora, calentar hasta temperatura ambiente. Después de 16 horas, añadir cuidadosamente 4 eq. de NaOH 2N con agitación vigorosa. Calentar hasta aproximadamente 80 °C y luego enfriar. Verter la mezcla de reacción en agua fría con agitación vigorosa para dar un sólido. Recoger el sólido por filtración y secar en un horno de vacío a temperatura ambiente para dar el compuesto del epígrafe. Acidificar el filtrado y extraer con EtOAc. Combinar las fases orgánicas y lavar con salmuera al 50 %. Recoger la fase orgánica, secar (MgSO₄), filtrar y eliminar el disolvente para dar el compuesto del epígrafe como un sólido púrpura claro. El rendimiento total del compuesto del epígrafe es 5,44 g: MS (EP+): m/z 175 (M+H)⁺, 160 (M-CH₃)⁺; (EP-): m/z 174 (M-H)⁻.

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 50:

a) 3-Formil-6-metoxi-1H-indol, RMN de ¹H (300 MHz, d6-DMSO): 3,79 (s, 3H); 6,85 (dd, 1H); 6,98 (m, 1H); 7,92 (d, 1H); 8,15 (s, 1H); 9,86 (s, 1H); 11,92 (s ancho, 1H); MS (EP+): m/z 176 (M+H)⁺; (EP-): m/z 174 (M-H)⁻;

b) 3-Formil-7-metoxi-1H-indol;

c) 3-Formil-4-cloro-1H-indol;

d) 3-Formil-6-cloro-1H-indol, RMN de ¹H (300MHz, d6-DMSO-d6): 7,24 (dd, 1H), 7,56 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 12,21 (s ancho, 1H); MS (EP+): m/z 182, 180 (M+H)⁺; (EP-): m/z 180, 178 (M-H)⁻;

e) 3-Formil-7-cloro-1H-indol, RMN de ¹H (300MHz, d6-DMSO): 7,23 (t, 1H), 7,35 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,38 (s ancho, 1H), 9,95 (s, 1H), 12,54 (s ancho, 1H); MS (EP+): m/z 182, 180 (M+H)⁺; (EP-): m/z 180, 178 (M-H)⁻;

f) 3-Formil-4-fluoro-1H-indol, RMN de ¹H (300MHz, d6-DMSO): 7,01 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 8,30 (s, 1H), 10,03 (d, 1H), 12,48 (s ancho, 1H); MS (EP+): m/z 164 (M+H)⁺; (EP-): m/z 162 (M-H)⁻;

g) 3-Formil-5-metoxi-6-trifluorometil-1H-indol, RMN de ¹H (300MHz, d6-DMSO): 3,91 (s, 3H), 7,77 (dd, 1H), 7,95 (s ancho, 1H), 8,42 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 12,29 (s ancho, 1H); MS (EP+): m/z 244 (M+H)⁺; (EP-): m/z 242 (M-H)⁻;

h) 3-Formil-6-cloro-5-metoxi-1H-indol, RMN de ¹H (300MHz, d6-DMSO): 3,88 (s, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 12,08 (s ancho, 1H); MS (EP+): m/z 210, 212 (M+H)⁺; (EP-): m/z 208, 210 (M-H)⁻;

i) 3-Formil-4-cloro-5-metoxi-1H-indol, RMN de ¹H (300MHz, d6-DMSO): 3,89 (s, 3H), 7,13m (dd, 1H), 7,47 (dd, 1H), 8,23 (s, 1H), 10,5 (s, 1H), 12,39 (s ancho, 1H); MS (EP+): m/z 210, 212 (M+H)⁺; (EP-): m/z 208, 210 (M-H)⁻;

j) 3-Formil-6-trifluorometil-1H-indol, RMN de ¹H (300MHz, d6-DMSO): 7,52 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,51 (m, 1H), 9,99 (s, 1H), 12,47 (s ancho, 1H). MS(EP+): m/z 214 (M+H)⁺; (EP-): m/z 212 (M-H)⁻;

k) 3-Formil-5-metoxi-2-metil-1H-indol, RMN de ¹H (300MHz, d6-DMSO): 2,65 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 6,78 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,56 (m, 1H), 10,00 (s, 1H), 11,85 (s ancho, 1H); MS(EP+): m/z 190 (M+H)⁺; (EP-): m/z 188 (M-H)⁻;

l) 3-Formil-6-fluoro-5-metoxi-1H-indol, RMN de ¹H (300MHz, d6-DMSO): 3,87 (s, 3H), 7,35 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 9,89 (s, 1H), 12,03 (s ancho, 1H); MS(EP+): m/z 194 (M+H)⁺; (EP-): m/z 192 (M-H)⁻;

m) 3-Formil-5,6-difluoro-1H-indol, RMN de ¹H (300MHz, d6-DMSO): 7,56 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,36 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 12,25 (s ancho, 1H); MS(EP+): m/z 182 (M+H)⁺; (EP-): m/z 180 (M-H)⁻;

- n) 3-Formil-6-cloro-5-fluoro-1H-indol, RMN de ^1H (300MHz, d6-DMSO): 7,72 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 8,40 (s, 1H), 9,93 (s, 1H), 12,29 (s ancho, 1H); MS(EP+): m/z 198 (M+H) $^+$; (EP-): m/z 196 (M-H) $^-$;
- 5 o) 3-Formil-5-trifluorometoxi-1H-indol, RMN de ^1H (300MHz, d6-DMSO): 7,24 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,97 (s ancho, 1H), 8,42 (d, 1H), 9,95 (s, 1H), 12,35 (s ancho, 1H); MS(EP+): m/z 230 (M+H) $^+$; (EP-): m/z 228 (M-H) $^-$; Análisis para $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{F}_3\text{NO}_2$: Calculado; C, 52,4138; H, 2,6391; N, 6,1122; encontrado; C, 52,70; H, 2,73; N, 6,13;
- 10 p) 3-Formil-4,6-difluoro-5-metoxi-1H-indol, MS(EP+): 212 (M+H) $^+$; (EP-): 210 (M-H) $^-$;
- q) 3-Formil-4-fenilo -1H-indol, RMN de ^1H (300MHz, d6-DMSO): 7,07 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 7,46 (m, 6H), 7,53 (m, 1H), 8,20 (s ancho, 1H), 9,37 (s, 1H), 12,40 (s ancho, 1H). MS(EP+): m/z 222 (M+H) $^+$; (EP-): m/z 220 (M-H) $^-$;
- 15 r) 3-Formil-6-fenil-1H-indol, RMN de ^1H (300MHz, d6-DMSO): 7,35 (m, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,71 (m, 3H), 8,15 (m, 1H), 8,33 (d, 1H), 9,96 (s, 1H), 12,20 (s ancho, 1H). MS(EI+): m/z 221 (M) $^+$;
- s) 3-Formil-5-isopropil-1H-indol, RMN de ^1H (300MHz, d6-DMSO): 1,24 (d, 6H), 2,99 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 9,90 (s, 1H), 12,02 (s ancho, 1H); MS(EP+): 188 (M+H) $^+$; (EP-): m/z 186 (M-H) $^-$;
- 20 t) 3-Formil-4,6-difluoro-5-metoxi-1-metil-1H-indol: RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3): 3,81 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 6,92 (m, 1H), 7,77 (s, 1H), 10,14 (d, 1H); MS(EP+): m/z 226 (M+H) $^+$; y
- u) 3-Formil-4,6-difluoro-1-metil-1H-indol: RMN de ^1H (300MHz, d6-DMSO): 3,87 (s, 3H), 7,10 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 8,32 (s, 1H), 9,93 (d, 1H); MS(EP+): 196 (M+H) $^+$.

25

Ejemplo 513-(2-Nitrovinil)-4-metoxi-1H-indol

- 30 Combinar acetato de amonio (secado por el tratamiento con tolueno y eliminando el tolueno a vacío) como un sólido (0,75 eq.), nitrometano (20 eq.) y 4-metoxi-1H-indol-3-carbaldehído (5,4 g; 30,82 mmol). Calentar hasta aproximadamente 65 °C. Después de que se considera que la reacción está cercana a completarse (por TLC), añadir gel de sílice y evaporar a vacío para eliminar el nitrometano. Cargar el gel de sílice de la mezcla de reacción en la parte superior de la columna corta de gel de sílice y eluir con acetona al 25 % en hexanos para dar, después de evaporación, el compuesto del epígrafe que puede usarse en la etapa siguiente sin purificación posterior.
- 35

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 51: a) 3-(2-Nitrovinil)-6-metoxi-1 H-indol;

- 40 b) 3-(2-Nitrovinil)-7-metoxi-1H-indol, RMN de ^1H (300 MHz; d6-DMSO): 3,95 (s, 3H), 5,02 (m, 1H), 6,86 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 8,38 (d, 1H), 12,40 (s ancho, 1H); MS (EP+): m/z 219 (M+H) $^+$; (EP-): m/z 217 (M-H) $^-$;
- c) 3-(2-Nitrovinil)-4-cloro-1H-indol, RMN de ^1H (300 MHz, d6-DMSO): 5,08 (m, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,51 (dd, 1H), 8,12 (d, 1H), 8,92 (d, 1H), 12,6 (s ancho, 1H); MS(EP-): m/z 221, 223 (M-H) $^-$;
- 45 d) 3-(2-Nitrovinil)-6-cloro-1H-indol, RMN de ^1H (300MHz, d6-DMSO): 5,03 (m, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 8,03 (m, 2H), 8,38 (d, 1H), 12,23 (s ancho, 1H); MS (EP-): m/z 223, 221 (M-H) $^-$;
- e) 3-(2-Nitrovinil)-7-cloro-1H-indol, RMN de ^1H (300MHz, d6-DMSO): 7,23 (t, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,33 (s ancho, 1H), 8,40 (d, 1H), 12,58 (s ancho, 1H); MS (EP+): m/z 225, 223 (M+H) $^+$; (EP-): m/z 223, 221 (M-H) $^-$;
- 50 f) 3-(2-Nitrovinil)-4-fluoro-1H-indol,
- g) 3-(2-Nitrovinil)-5-metoxi-6-trifluorometil-1H-indol, MS (EP+): m/z 286 (M+); (EP-): m/z 285 (M-H) $^-$;
- 55 h) 3-(2-Nitrovinil)-6-cloro-5-metoxi-1H-indol,
- i) 3-(2-Nitrovinil)-4-cloro-5-metoxi-1H-indol, RMN de ^1H (300MHz, d6-DMSO): 3,88 (s, 3H), 5,03 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 12,42 (s ancho, 1H); MS(EP-): m/z 151, 153 (M-H) $^-$;
- 60 j) 3-(2-Nitrovinil)-6-trifluorometil-1H-indol, MS(EP+): m/z 257 (M+H) $^+$; (EP-): m/z 255 (M-H) $^-$;
- k) 3-(2-Nitrovinil)-5-metoxi-2-metil-1H-indol, RMN de ^1H (300MHz, d6-DMSO): 2,58 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 6,82 (m, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,89 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 12,14 (s ancho, 1H); MS(EP+): m/z 233 (M+H) $^+$; (EP-): m/z 231 (M-H) $^-$;
- 65 l) 3-(2-Nitrovinil)-6-fluoro-5-metoxi-1H-indol;

m) 3-(2-Nitrovinil)-5,6-difluoro-1H-indol;

n) 3-(2-Nitrovinil)-6-cloro-5-fluoro-1H-indol;

o) 3-(2-Nitrovinil)-5-trifluorometoxi-1H-indol;

p) 3-(2-Nitrovinil)-4,6-difluoro-5-metoxi-1H-indol;

q) 3-(2-Nitrovinil)-4-fenil-1H-indol;

r) 3-(2-Nitrovinil)-6-fenil-1H-indol;

s) 3-(2-Nitrovinil)-5-isopropil-1H-indol;

t) 3-(2-Nitrovinil)-4,6-difluoro-5-metoxi-1-metil-1H-indol: RMN de ^1H (300MHz, d_6 -DMSO): 3,82 (t, 3H), 3,92 (s, 3H), 7,53 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 8,30 (m, 2H); MS(EP+): m/z 269 (M+H) $^+$; y

u) 3-(2-Nitrovinil)-4,6-difluoro-1-metil-1H-indol.

Ejemplo 52

4-Metoxitriptamina

Combinar LiAlH_4 (6,78 g; 178,74 mmol; 6 eq) y TNF anhidro. Disolver 3-(2-nitrovinil)-4-metoxi-1H-indol (6,5 g; 29,79 mmol) en TNF anhidro y añadir gota a gota a la solución LiAlH_4 con agitación vigorosa. Después de completarse la adición, calentar hasta reflujo. Después de 1 hora enfriar hasta temperatura ambiente y agitar. Después de 16 horas, inactivar el exceso de LiAlH_4 como se describe en *J. Med. Chem.* 1995, 38, 2050. Filtrar la suspensión gris a través de Celite y aclarar el Celite con acetato de etilo. Evaporar el filtrado a vacío hasta un residuo. Someter a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con 1 l de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (95:10:1) y luego 1 l de $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ (90:10:1) como la fase móvil. Agrupar las fracciones que contienen el producto y evaporar para dar el compuesto del epígrafe como un sólido color castaño: RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO): 2,96 (t, 2H); 3,42 (t, 2H); 3,83 (s, 3H); 6,42 (dd, 1H); 6,93 (m, 3H); 10,7 (s, 1H); MS(EP+): m/z 191 (M+H) $^+$; 174 (M-NH $_2$) $^+$; 159 (M-OCH $_3$) $^+$; (EP-): m/z 189 (M-H) $^-$.

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 52: a) 6-Metoxitriptamina, RMN de ^1H (300 MHz; d_6 -DMSO): 2,86 (t, 2H); 3,42 (t, 2H); 3,75 (s, 3H); 6,62 (dd, 1H); 6,83 (m, 1H); 6,97 (s ancho, 1H); 7,37 (m, 1H); 10,55 (s, 1H); MS(EP+): m/z 191 (M+H) $^+$; 174 (M-NH $_2$) $^+$; (EP-): m/z 189 (M-H) $^-$;

b) 7-Metoxitriptamina, RMN de ^1H (300 MHz, d_6 -DMSO): 2,88 (t, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,89 (s, 3H), 6,61 (d, 1H), 6,89 (t, 1H), 7,02 (m, 1H), 7,10 (d, 1H), 10,85 (s ancho, 1H); MS(EP+): m/z 191 (M+H) $^+$, 174 (M-NH $_2$) $^+$; (EP-): m/z 189 (M-H) $^-$;

c) 4-Clorotriptamina, RMN de ^1H (300MHz, d_6 -DMSO): 3,11 (t, 2H), 3,44 (t, 2H), 6,99 (m, 2H), 7,22 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 11,19 (s ancho, 1H); MS(EP+): m/z 178, 180 (M+H) $^+$; (EP-): m/z 193 (M-H) $^-$;

d) 6-Clorotriptamina, RMN de ^1H (300MHz, d_6 -DMSO): 2,89 (t, 2H), 3,42 (t, 2H), 6,96 (dd, 1H), 7,17 (s ancho, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,52 (d, 1H), 10,91 (s ancho, 1H); MS(EP+): m/z 197, 195 (M+H) $^+$, 180, 178 (M-NH $_2$) $^+$; (EP-): m/z 195, 193 (M-H) $^-$;

e) 7-Clorotriptamina, RMN de ^1H (300MHz, d_6 -DMSO): 2,91 (t, 2H), 3,43 (t, 2H), 6,98 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,20 (s ancho, 1H), 7,51 (d, 1H), 11,15 (s ancho, 1H); MS(EP+): m/z 197, 195 (M+H) $^+$, 180, 178 (M-NH $_2$) $^+$; (EP-): m/z 195, 193 (M-H) $^-$;

f) 4-Fluorotriptamina,

g) 5-Metoxi-6-trifluorometiltriptamina,

h) 6-Cloro-5-metoxitriptamina, RMN de ^1H (300MHz, d_6 -DMSO): 2,89 (t, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 7,12 (s ancho, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 8,01 (s ancho, 1H); MS(EP+): m/z 225, 227 (M+H) $^+$, 208, 210 (M-NH $_2$) $^+$; (EP-): m/z 223, 225 (M-H) $^-$;

i) 4-Cloro-5-metoxitriptamina, RMN de ^1H (300MHz, d_6 -DMSO): 3,10 (t, 2H), 3,43 (t, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,95 (d, 1H), 7,18 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H), 10,93 (s ancho, 1H); MS(EP+): m/z 208, 210 (M-NH $_2$) $^+$ (EP-): m/z 223, 225 (M-H) $^-$;

j) 6-Trifluorometiltriptamina,

k) 5-Metoxi-2-metiltriptamina, RMN de ^1H (300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 2,28 (s, 3H), 2,80 (t, 2H), 3,31 (t ancho, 2H), 6,59 (dd, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,09 (d, 1H); MS(EP+): m/z 188 (M-NH_2) $^+$ (EP-): m/z 203 (M-H) $^-$;

l) 6-Fluoro-5-metoxitriptamina;

m) 5,6-Difluorotriptamina;

n) 6-Cloro-5-fluorotriptamina;

o) 5-Trifluorometoxitriptamina;

p) 4,6-Difluoro-5-metoxitriptamina;

q) 4-Feniltriptamina;

r) 6-Feniltriptamina;

s) 5-Isopropiltriptamina;

t) 4,6-Difluoro-5-metoxi-1-metiltriptamina: RMN de ^1H (300MHz, CDCl_3): 3,0 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 6,85 (m, 2H); y

u) 4,6-Difluoro-5-metoxi-1-metiltriptamina: RMN de ^1H (300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 2,92 (t, 2H), 3,39 (t, 2H), 3,69 (s, 3H), 6,75 (m, 1H), 7,13 (m, 2H); MS(EP+): m/z 211; (M+H) $^+$ 194 (M-NH_2) $^+$.

Ejemplo 53

Clorhidrato de 4-metoxitriptamina

Disolver 4-metoxitriptamina (1 g, 5,26 mmol) en MeOH y añadir de NH_4Cl (0,97 eq, 0,27 g, 5,10 mmol). Después de 30 minutos, evaporar a vacío para eliminar el MeOH dejando un aceite naranja espeso. Disolver el aceite en MeOH y añadir gota a gota a Et_2O (200 ml) con agitación vigorosa dando un precipitado blanco gomoso. Agitar con calentamiento para dar el compuesto del epígrafe como un sólido: RMN de ^1H ($\text{d}_6\text{-DMSO}$, 300 MHz): 3,06 (s ancho, 4 H); 3,86 (s, 3H); 6,46 (dd, 1H); 7,06-6,9 (m, 3H); 7,93 (s ancho, 1H); 10,9 (s, 1H); MS(EP+): m/z 191 (M+H) $^+$; 175 (M-CH_3) $^+$; 174 (M-NH_2) $^+$; (EP-): 189 (M-H) $^-$; Análisis para $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}$: Calculado: C, 58,2788; H, 6,6692; N, 12,3566; encontrado C, 58,18; H, 6,73; N, 12,15.

Ejemplo 54

Clorhidrato de 5,6-difluorotriptamina

Preparar por el procedimiento del Ejemplo 53 para dar el compuesto del epígrafe: RMN de ^1H (300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 2,97 (m, 4H), 7,27 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 11,20 (s ancho, 1H); MS(EP+): m/z 197 (M+H) $^+$, 180 (M-NH_2) $^+$; (EP-): m/z 195 (M-H) $^-$.

Ejemplo 55

Clorhidrato de 4-feniltriptamina

Añadir una solución de HCl (4,6 ml de 4 M HCl en 1,4-dioxano) gota a gota a una solución de 4-feniltriptamina (3,33 g, 14,09 mmol) en $\text{EtOAc/Et}_2\text{O}$ para dar un sólido. Recoger el sólido por filtración y secar durante una noche en un horno de vacío a temperatura ambiente para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blanquecino: RMN de ^1H (300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 2,54 (m, 4H), 6,82 (m, 1H), 7,14 (t, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,41 (m, 5H), 7,68 (s ancho, 2H), 11,28 (s ancho, 1H); MS(EP+): m/z 237 (M+H) $^+$, 220 (M-NH_2) $^+$; (EP-): m/z 235 (M-H) $^-$; Análisis para $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{ClN}_2$: Calculado: C, 70,4517; H, 6,2818; N, 10,2696; encontrado: C, 70,26; H, 6,16; N, 10,20.

Ejemplo 56

Clorhidrato de 5-cloro-6-fluorotriptamina

Preparar por el procedimiento del Ejemplo 55 para dar el compuesto del epígrafe: RMN de ^1H (300MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$): 3,00 (m, 4H), 7,37 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,59 (d, 1H), 11,28 (s ancho, 1H); MS(EP+): m/z 213 (M+H) $^+$, 196, 198 (M-NH_2) $^+$; (EP-): m/z 211, 213 (M-H) $^-$.

Ejemplo 57

Oxalato de 4-Clorotriptamina

Añadir gota a gota ácido oxálico (1,32 g, 1,3 eq.) en MeOH a una solución de 4-clorotriptamina en EtOAc (2,2 g, 11,3 mmol) con agitación vigorosa. Cuando se complete la adición, añadir Et₂O al punto de turbiedad y colocar el matraz en el refrigerador para dar un sólido. Recoger el sólido por filtración y lavar con éter. Secar en un horno de vacío a temperatura ambiente para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blanquecino: RMN de ¹H (300MHz, d6-DMSO): 3,11 (m, 2H), 3,2 (m, 2H), 7,04 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 11,44 (s ancho, 1H); MS(EP+): m/z 195 (M+H)⁺, 178 (M-NH₂)⁺; (EP-): m/z 193 (M-H); Análisis para C₁₂H₁₃ClN₂O₄: Calculado: C, 50,6263; H, 4,6026; N, 9,8396; encontrado: C, 50,56; H, 4,57; N, 9,66.

El uso del procedimiento del Ejemplo 57 da los siguientes compuestos:

a) Oxalato de 6-feniltriptamina: 3,05 (m, 4H), 7,31 (m, 3H), 7,45 (t, 2H), 7,65 (m, 4H), 11,10 (s ancho, 1H). MS(EP+): m/z 237 (M+H)⁺, 220 (M-NH₂)⁺; (EP-): m/z 235 (M-H);

b) Oxalato de 4,6-difluoro-5-metoxitriptamina: RMN de ¹H (300MHz, d6-DMSO): 3,04 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 7,10 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 11,29 (s ancho, 1H); MS(EP+): m/z 227 (M+H)⁺; (EP-): m/z 225 (M-H)⁻; Análisis para C₁₃H₁₄F₂N₂O₅: Calculado: C, 49,3718; H, 4,4620; N, 8,8576; encontrado: C, 49,68; H, 4,57; N, 8,60; y

c) Oxalato de 5-isopropiltriptamina: RMN de ¹H (300MHz, d6-DMSO): 1,25 (d, 6H), 3,01 (m, 4H), 6,99 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 7,36 (s ancho, 1H), 10,85 (s ancho, 1H); MS(EP+): m/z 203 (M+H)⁺, 186 (M-NH₂)⁺; (EP-): m/z 201 (M-H)⁻.

Ejemplo 58Oxalato de 5-trifluorometoxitriptamina

Añadir ácido oxálico (1,3 eq.) en acetona a una solución de 5-trifluorometoxitriptamina en acetona. Calentar y añadir Et₂O en el punto de turbiedad y luego colocar en el refrigerador durante una noche para obtener el compuesto del epígrafe como un sólido cristalino blanco: RMN de ¹H (300MHz, d6-DMSO): 3,02 (m, 4H), 7,06 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,55 (m, 1H), 11,30 (s ancho, 1H). MS(EP+): m/z 245 (M+H)⁺, 228 (M-NH₂)⁺; (EP-): m/z 243 (M-H)⁻; Análisis para C₁₁H₁₁F₃N₂O: Calculado: C, 46,7144; H, 3,9203; N, 8,3809; encontrado: C, 46,55; H, 3,62; N, 8,27.

El uso del procedimiento del Ejemplo 58 da los siguientes compuestos: a) Oxalato de 4,6-difluoro-5-metoxitriptamina: RMN de ¹H (300MHz, d6-DMSO): 3,04 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 7,10 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 11,29 (s ancho, 1H); MS(EP+): m/z 227 (M+H)⁺; (EP-): m/z 225 (M-H)⁻; Análisis para C₁₃H₁₄F₂N₂O₅: Calculado: C, 49,3718; H, 4,4620; N, 8,8576; encontrado: C, 49,68; H, 4,57; N, 8,60.

Ejemplo 60Oxalato de 4-fluorotriptamina

Añadir gota a gota ácido oxálico (1,44 g, 1,2 eq.) en acetonitrilo a una solución en acetonitrilo de 4-fluorotriptamina con agitación vigorosa. Añadir MeOH caliente para preparar una solución. Añadir Et₂O en el punto de turbiedad y enfriar la solución en el refrigerador para dar un sólido. Recoger el sólido por filtración y secar en un horno de vacío durante una noche a 45 °C para dar el compuesto del epígrafe como un sólido color castaño: RMN de ¹H (300MHz, d6-DMSO): 3,07 (m, 4H), 6,73 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,22 (m, 2H), 11,30 (s ancho, 1H); MS(EP+): m/z 179 (M+H)⁺; (EP-): m/z 177 (M-H)⁻.

Ejemplo 61Oxalato de 6-fluoro-5-metoxitriptamina

Añadir ácido oxálico (3,91 g, 1,2 eq.) en MeOH gota a gota a una solución en EtOAc/MeOH de 6-fluoro-5-metoxitriptamina con agitación vigorosa. Añadir Et₂O para dar un sólido y recoger el sólido por filtración y secar durante una noche en un horno de vacío a 60 °C para dar el compuesto del epígrafe: RMN de ¹H (300MHz, d6-DMSO): 3,0 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 7,21 (m, 3H), 10,89 (s ancho, 1H); MS(EP+): m/z 209 (M+H)⁺; Análisis para C₁₃H₁₅FN₂O₅: Calculado: C, 52,3496; H, 5,0690; N, 9,3919; Encontrado: C, 52,06; H, 4,91; N, 9,20.

Ejemplo 622-(2-(7-Fluoro-1H-indol-3-il)etil)isoindol-1,3-diona

Combinar clorhidrato de 2-fluorohidrazina (3,25 g, 20 mmol) y 2-(4,4-dietoxi-butil)-isoindol-1,3-diona (6,99 g, 24 mmol) y disolver en H₂SO₄ acuoso al 4 %. Calentar la reacción hasta reflujo. Después de 2 horas, enfriar hasta temperatura ambiente. Basificar la mezcla de reacción con NH₄OH acuoso al 30 % a pH de aproximadamente 11.

Extraer con diclorometano (2x100 ml). Combinar las fases orgánicas, secar sobre MgSO₄, filtrar y eliminar el disolvente dejando un aceite naranja. Absorber el aceite sobre gel de sílice y cargar en la parte superior de una columna de gel de sílice equilibrada con EtOAc al 15 % en hexanos. Eluir con EtOAc al 15 % en hexanos (1500 ml) y luego EtOAc al 30 % en hexanos (2000 ml) para dar, después de evaporación, el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo: RMN de ¹H (300MHz, d6-DMSO): 3,03 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 6,91 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,83 (m, 4H), 11,32 (s ancho, 1H); MS (FD): m/z 308 (M+).

Ejemplo 63

10 Oxalato de 7-fluorotriptamina

Disolver 2-(2-(7-fluoro-1H-indol-3-il)etil)isoindol-1,3-diona en 25 ml de THF. Añadir etanolamina (63,4 g, 62,65 ml, 1038 mmol, 100 eq.) con agitación vigorosa y calentar hasta 70 °C. Después de 1,5 horas, enfriar hasta temperatura ambiente. Después de 18 horas, verter la mezcla de reacción en agua (250 ml) que contiene NaOH 5N (3 ml) y extraer con Et₂O (2x200 ml). Combinar las fases orgánicas y lavar con NaOH 0,1 N. Recoger la fase orgánica, secar sobre MgSO₄, filtrar y eliminar el disolvente a vacío para dar el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo.

Añadir ácido oxálico (0,62 g, 1,2 eq.) en MeOH gota a gota a una solución en EtOAc de la base (1,02 g, 5,72 mmol) con agitación vigorosa. Calentar la suspensión turbia hasta reflujo durante 30 minutos y luego enfriar para dar un sólido. Recoger el sólido por filtración y secar durante una noche en un horno de vacío a 60 °C para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blanquecino: RMN de ¹H (300MHz, d6-DMSO): 3,04 (m, 4H), 6,96 (m, 2H), 7,30 (m, 1H), 7,38 (d, 1H), 11,51 (s ancho, 1H); MS(EP+): m/z 179 (M+H)⁺, 162 (M-NH₂)⁺; (EP-): m/z 177 (M-H)⁻; Análisis para C₁₂H₁₃FN₂O₄: Calculado: C 53,7318; H 4,8849; N 10,4431; encontrado: C, 53,50; H, 4,86; N, 10,32.

25 Ejemplo 64

Oxalato de 6-trifluorometiltriptamina

Añadir 6-trifluorometiltriptamina a acetona/Et₂O 1:1. Añadir gota a gota ácido oxálico (1,2 eq.) en acetona para dar un sólido. Recoger el sólido por filtración y secar durante una noche el horno de vacío para obtener el compuesto del epígrafe: MS(EP+): m/z 212 (M-NH₂)⁺; (EP-): m/z 227 (M-H)⁻.

Ejemplo 65

35 4,6-Difluoro-5-metoxi-1H-indol

Disolver 2,6-difluoro-4-nitrofenol (*J. Heterocyclic. Chem.* 1976, 13, 1253; 10g, 57,11 mmol) en 300 ml de benceno. Añadir gota a gota una solución de 1-metil-3-p-toliltriazeno (9,37 g, 62,82 mmol, 1,1 eq.) en benceno (150 ml). Después de que la TLC indica ausencia de material de partida, transferir la mezcla de reacción a un embudo de separación y lavar con HCl 1 N, luego NaHCO₃ saturado, y luego agua. Secar la fase orgánica sobre MgSO₄, filtrar y eliminar el disolvente para dar un residuo. Cristalizar el residuo en MeOH/agua para dar 1,3-difluoro-2-metoxi-5-nitrobenceno como agujas blancas: RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃): 4,25 (t, 3H), 7,80 (d, 2H).

Combinar 1,3-difluoro-2-metoxi-5-nitrobenceno (10,12 g, 53,51 mmol) y 4-clorofenoxiacetoniitrilo (11,21 g, 66,89 mmol, 1,25 eq.) en DMSO (150 ml). Añadir gota a gota a una suspensión de NaOH sólido (en polvo, 10,70 g, 267,55 mmol, 5 eq.) durante 5 horas. Después de 18 horas, verter la mezcla de reacción en HCl acuoso frío y extraer con Et₂O (2x150 ml). Combinar las fases orgánicas, lavar con salmuera, y evaporar para dar un residuo. Someter a cromatografía el residuo sobre gel de sílice y eluyendo con EtOAc al 20 % en hexanos para dar, después de evaporación, (2,4-difluoro-3-metoxi-6-nitrofenil)acetoniitrilo como un aceite amarillo: MS(EP-): m/z 227 (M-H)⁻.

El uso de (2,4-difluoro-3-metoxi-6-nitrofenil)acetoniitrilo en la ciclación como se describe en *Israel J. Chem.* 1966, 4, 155-159 da un aceite. Someter a cromatografía el aceite sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20 % en hexanos para dar, después de evaporación, el compuesto del epígrafe como un sólido púrpura: RMN de ¹H (300MHz, d6-DMSO): 3,85 (s ancho, 3H), 6,46 (m, 1H), 7,12 (d, 1H), 7,36 (m, 1H), 11,35 (s ancho, 1H); MS(EP-): m/z 182 (M-H)⁻.

El uso del procedimiento del Ejemplo 65 da los siguientes compuestos: a) 4,6-Difluoro-1H-indol: RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃): 4,68 (d, 2H), 6,14 (m, 2H), 6,57 (s ancho, 2H); MS(EP+): m/z 205, 207 (M+H)⁺ que da el compuesto del epígrafe.

60 Ejemplo 66

4,6-Difluoro-5-metoxi-1-metil-1H-indol

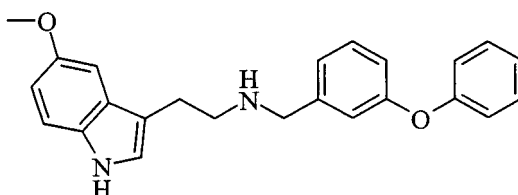
Combinar 4,6-difluoro-5-metoxi-1H-indol (7,5 g, 40,95 mmol) y DMF frío (100 ml) y tratar con NaH (1,8 g, 45,05 mmol, 1,1 eq.) y con agitación vigorosa. Después de aproximadamente 10 minutos, añadir gota a gota yodometano (11,62 g, 81,90 mmol, 2 eq.). Después de completarse la adición, dejar agitar la reacción a temperatura ambiente

durante varias horas hasta que la TLC indica la ausencia de material de partida. Diluir la reacción con agua y extraer con Et₂O (2x150 ml). Combinar las fases orgánicas, secar sobre MgSO₄, filtrar y eliminar el disolvente dejando un aceite. Someter a cromatografía el aceite sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10 % en hexanos para dar, después de evaporación, el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo claro: RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃): 3,72 (s, 3H), 3,97 (s, 3H), 6,50 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,98 (d, 1H); MS(EP+): m/z 198 (M+)⁺; Análisis para C₁₀H₉F₂NO: Calculado: C, 60,91; H, 4,60; N, 7,10; encontrado: C, 60,93; H, 4,63; N, 7,25.

El uso del procedimiento del Ejemplo 66 da los siguientes compuestos: a) 4,6-Difluoro-1-metil-1H-indol.

10 Ejemplo 67

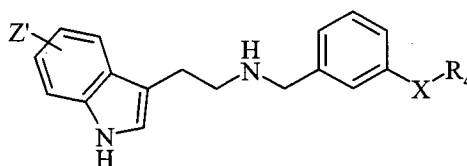
N-(2-(5-Metoxi-1H-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina



15 Combinar 3-fenoxibenzaldehído (5,6 ml, 26,7 mmol), 5-metoxitriptamina (5,0 g, 26,7 mmol) y tamices moleculares de 3Å (1,0 g) en metanol (50 ml) y bajo argón y calentar a reflujo durante 4 horas. Retirar los tamices moleculares por filtración y luego añadir lentamente borohidruro de sodio (3,0 g, 60,0 mmol) en varias porciones. Agitar a temperatura ambiente durante 1 hora y concentrar bajo presión reducida, disolver la mezcla de reacción concentrada en hidróxido de sodio 1N (100 ml) y extraer con diclorometano (3 x 50 ml). Combinar las fases orgánicas y lavar secuencialmente con agua destilada (50 ml) y salmuera (50 ml), secar (Na₂SO₄) la fase orgánica y concentrar para dar un residuo. Someter a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc:MeOH 9:1 con NH₄OH al 2 % da el compuesto del epígrafe.

25 Formación de la sal oxalato: Añadir una solución de la base libre (8,7 g, 23,5 mmol) en EtOAc (50 ml) a una solución de ácido oxálico (2,1 g, 23,5 mmol) en EtOAc (5 ml) para dar un precipitado. Recoger el precipitado y recristalizar en metanol/dietil éter para dar un sólido. Recoger el sólido por filtración, aclarar con dietil éter y secar en un horno de vacío a 50 °C durante una noche para dar el compuesto del epígrafe como el oxalato, p.f. 188-190 °C, RMN consistente, Masa: m/z 373,2 (M⁺), Análisis calculado para C₂₆H₂₆N₂O₆: C, 67,52; H, 5,67; N, 6,06. Encontrado: C, 67,38; H, 5,46; N, 6,04.

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 67, aislados como el oxalato, salvo cuando se indica:



35

N.º	Z'	X	R ₄	Datos
68	H	-O-	fenilo	p.f. 203-205 °C, Masa: m/z 343,1 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₅ H ₂₄ N ₂ O ₅ : C, 69,43; H, 5,59; N, 6,48 Encontrado: C, 69,25; H, 5,42; N, 6,37
69	H	-S-	fenilo	p.f. 106-108 °C, Masa: m/z 359,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₂ H ₂₄ N ₂ O ₄ S: C, 66,95; H, 5,39; N, 6,25 Encontrado: C, 66,19; H, 5,49; N, 6,13
70	H	-SO ₂ -	fenilo	p.f. 203-205 °C, Masa: m/z 391,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₅ H ₂₄ N ₂ O ₆ S: C, 62,49; H, 5,03; N, 5,83 Encontrado: C, 62,05; H, 5,21; N, 5,82
71	5-metoxi	-S-	fenilo	p.f. 198-200 °C, Masa: m/z 389,3 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₅ S: C, 65,25; H, 5,48; N, 5,85 Encontrado: C, 64,50; H, 5,63; N, 5,73
72	5-metoxi	-SO ₂ -	fenilo	p.f. 142-144 °C, Masa: m/z 421,1 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₇ S: C, 61,16; H, 5,13; N, 5,49 Encontrado: C, 61,14; H, 5,38; N, 5,25
73	H	-S-	4-metilfenilo	p.f. 190-192 °C, Masa: m/z 373,2 (M ⁺), Análisis calculado para

ES 2 566 056 T3

N.º	Z'	X	R ₄	Datos
				C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₄ S: C, 67,51; H, 5,67; N, 6,06 Encontrado: C, 67,44; H, 5,69; N, 6,13
74	H	-SO ₂ -	4-metilfenilo	p.f. 212-214 °C, Masa: m/z 405,4 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₆ S: C,63,14; H, 5,30; N, 5,66 Encontrado: C, 62,59; H, 5,70; N, 5,29
75	5-metoxi	-CH(F)-	fenilo	p.f. 214-216 °C, Masa: m/z 389,3 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₇ H ₂₇ FN ₂ O ₅ : C, 67,77; H, 5,69; N, 5,85 Encontrado: C, 67,52; H, 5,77; N, 5,64
76	H	-CH(F)-	fenilo	p.f. 216-218 °C, Masa: m/z 359,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₆ H ₂₅ FN ₂ O ₄ : C, 69,63; H, 5,62; N, 6,25 Encontrado: C, 69,55; H, 5,36; N, 5,95
77	5-metoxi	-CH ₂ -	fenilo	p.f. 199-202 °C, Masa: m/z 371,1 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O ₅ : C, 70,42; H, 6,13; N, 6,08 Encontrado: C, 69,73; H, 6,25; N, 6,05
78	H	-CH ₂ -	fenilo	p.f. 222-224 °C, Masa: m/z 341,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₄ : C, 72,54; H, 6,09; N, 6,51 Encontrado: C, 72,23; H, 6,08; N, 6,37
79	5-metoxi	-CH(OH)-	fenilo	p.f. 146-148, Masa: m/z 387,2, Análisis calculado para C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O ₅ : C, 68,05; H, 5,92; N, 5,88 Encontrado: C, 67,29; H, 6,03; N, 5,51
80	H	-CH(OH)-	fenilo	p.f. 167-169 °C, Masa: m/z 357,3 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₅ : C, 69,94; H, 5,87; N, 6,27. Encontrado: C, 68,11; H, 6,07; N, 6,06
81	5-metoxi	-NH-	fenilo	p.f. 170-172 °C, Masa: m/z 372,3 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O ₅ : C, 67,67; H, 5,90; N, 9,10 Encontrado: C, 67,24; H, 6,08; N, 8,54
82	H	-NH-	fenilo	p.f. 196-198 °C, Masa: m/z 342,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O ₄ : C, 69,59; H, 5,84; N, 9,74 Encontrado: C, 67,57; H, 6,06; N, 8,84
83	5-metoxi	-NH-	bencilo	p.f. 203-205 °C, Masa: m/z 386,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₅ : C, 68,20; H, 6,15; N, 8,84 Encontrado: C, 67,46; H, 6,14; N, 8,79
84	H	-NH-	bencilo	p.f. 204-206 °C, Masa: m/z 356,3 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₆ H ₂₇ N ₃ O ₄ : C, 70,10; H, 6,11; N, 9,43. Encontrado: C, 68,48; H, 5,95; N, 9,26.
85	5-metoxi	-O-	H	p.f. 126-128 °C, Masa: m/z 297,5 (M ⁺), Análisis calculado para C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₂ : C, 72,94; H, 6,80; N, 9,45. Encontrado: C, 71,78; H, 6,71; N, 9,20. (aislado como la base)
86	H	-O-	H	p.f. 143-145 °C, Masa: m/z 267,3 (M ⁺), Análisis calculado para C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O: C, 76,66; H, 6,81; N, 10,51. Encontrado: C, 75,11; H, 6,61; N, 10,22 (aislado como la base)
87	5-fluoro	-O-	fenilo	p.f. 204-206 °C, Masa: m/z 361,1 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₅ H ₂₃ FN ₂ O ₅ : C, 66,66; H, 5,15; N, 6,22. Encontrado: C, 66,83; H, 5,17; N, 6,30.
88	5-metoxi	-O-	naft-1-ilo	p.f. 196-198 °C, Masa: m/z 423,1 (M ⁺), Análisis calculado para C ₃₀ H ₂₆ N ₂ O ₆ : C, 70,30; H, 5,51; N, 5,47. Encontrado: C, 68,11; H, 5,56; N, 5,52.
89	H	-O-	naft-1-ilo	p.f. 210-212 °C, Masa: m/z 393,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₉ H ₂₄ N ₂ O ₅ : C, 72,19; H, 5,43; N, 5,81. Encontrado: C, 72,10; H, 5,40; N, 6,66.
90	5-metoxi	-O-	3-fluorofenilo	p.f. 186-188 °C, Masa: m/z 391,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₆ H ₂₅ FN ₂ O ₆ : C, 64,99; H, 5,24; N, 5,83. Encontrado: C, 63,10; H, 5,11; N, 5,67.
91	H	-O-	3-fluorofenilo	p.f. 217-219 °C en 75 % de rendimiento, RMN consistente, Masa: m/z 361,1 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₅ H ₂₃ FN ₂ O ₅ : C, 66,66; H, 5,15; N, 6,22. Encontrado: C, 66,12; H, 5,22; N, 6,34.
92	5-metoxi	-O-	2-fluorofenilo	p.f. 184-186 °C, Masa: m/z 391,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₆ H ₂₅ FN ₂ O ₆ : C, 64,99; H, 5,24; N, 5,83. Encontrado: C, 65,06; H, 5,23; N, 5,85.
93	H	-O-	2-fluorofenilo	p.f. 206-208 °C, Masa: m/z 361,1 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₅ H ₂₃ FN ₂ O ₅ : C, 66,66; H, 5,15; N, 6,22. Encontrado: C, 66,30; H,

ES 2 566 056 T3

N.º	Z'	X	R ₄	Datos
				4,97; N, 6,21.
94	5-metoxi	-O-	4-fluorofenilo	p.f. 184-186 °C, Masa: m/z 391,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₆ H ₂₅ FN ₂ O ₆ : C, 64,99; H, 5,24; N, 5,83. Encontrado: C, 63,99; H, 4,95; N, 5,75.
95	H	-O-	4-fluorofenilo	p.f. 222-224 °C, Masa: m/z 361,1 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₅ H ₂₃ FN ₂ O ₅ : C, 66,66; H, 5,15; N, 6,22. Encontrado: C, 65,74; H, 4,81; N, 6,13.
96	5-metoxi	-O-	naft-2-ilo	p.f. 198-200 °C, Masa: m/z 423,1 (M ⁺), Análisis calculado para C ₃₀ H ₂₆ N ₂ O ₆ : C, 70,30; H, 5,51; N, 5,47. Encontrado: C, 68,97; H, 5,43; N, 5,44.
97	H	-O-	naft-2-ilo	p.f. 219-221 °C, Masa: m/z 393,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₉ H ₂₄ N ₂ O ₅ : C, 72,19; H, 5,43; N, 5,81. Encontrado: C, 71,65; H, 5,32; N, 5,91.
98	5-metoxi	-O-	bencilo	p.f. 204-206 °C, Masa: m/z 387,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₇ H ₂₈ N ₂ O ₆ : C, 68,05; H, 5,92; N, 5,87. Encontrado: C, 67,26; H, 5,80; N, 5,86.
99	H	-O-	bencilo	p.f. 211-213 °C, Masa: m/z 357,3 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₅ : C, 69,94; H, 5,86; N, 6,27. Encontrado: C, 69,46; H, 5,75; N, 6,16.
100	5-hidroxi	-O-	fenilo	p.f. 188-190 °C, Masa: m/z 359,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₅ H ₂₄ N ₂ O ₆ : C, 66,95; H, 5,39; N, 6,24. Encontrado: C, 63,56; H, 5,01; N, 5,86.
101	5-metoxi	-O-	pirimid-5-ilo	p.f. 191-193 °C, Masa: m/z 375,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₄ H ₂₄ N ₄ O ₆ : C, 62,06; H, 5,20; N, 12,06. Encontrado: C, 61,66; H, 5,41; N, 10,87.
102	H	-O-	pirimid-5-ilo	p.f. 188-190 °C, Masa: m/z 345,1 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₅ : C, 63,58; H, 5,10; N, 12,89. Encontrado: C, 62,52; H, 5,28; N, 11,58.
103	5-metoxi	-O-	pirid-4-ilo	p.f. 124-126 °C, Masa: m/z 374,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₃ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₂ : C, 61,88; H, 5,64; N, 9,41. Encontrado: C, 61,26; H, 5,70; N, 9,14. (aislado como clorhidrato)
104	H	-O-	pirid-4-ilo	p.f. 147-149 °C, Masa: m/z 344,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₂ H ₂₃ C ₁₂ N ₃ O: C, 63,46; H, 5,56; N, 10,09. Encontrado: C, 61,47; H, 5,33; N, 9,43. (aislado como clorhidrato)
105	6-cloro	-O-	pirid-4-ilo	p.f. 150-152 °C, Masa: m/z 378,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₂ H ₂₂ Cl ₃ N ₃ O: C, 58,61; H, 4,91; N, 9,32. Encontrado: C, 57,28; H, 4,61; N, 8,85.
106	5-metoxi	-O-	pirid-3-ilo	p.f. 178-180 °C, Masa: m/z 374,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O ₆ : C, 64,78; H, 5,43; N, 9,06. Encontrado: C, 63,02; H, 5,30; N, 8,87.
107	H	-O-	pirid-3-ilo	p.f. 190-192 °C, Masa: m/z 344,1 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₅ : C, 66,50; H, 5,34; N, 9,69. Encontrado: C, 65,69; H, 5,21; N, 9,20.
108	5-fluoro	-O-	pirid-3-ilo	p.f. 135-137 °C, Masa: m/z 362,3 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₂ H ₂₂ Cl ₂ FN ₃ O: C, 60,83; H, 5,10; N, 9,67. Encontrado: C, 61,49; H, 5,31; N, 9,70. (aislado como clorhidrato)
109	6-cloro	-O-	pirid-3-ilo	p.f. 160-162 °C, Masa: m/z 378,1 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₂ H ₂₂ Cl ₃ N ₃ O: C, 58,61; H, 4,91; N, 9,32. Encontrado: C, 58,18; H, 4,89; N, 9,01. (aislado como clorhidrato)
110	5-metoxi	-O-	pirid-2-ilo	p.f. 202-204 °C, Masa: m/z 374,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₃ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₂ : C, 61,88; H, 5,64; N, 9,41. Encontrado: C, 60,57; H, 6,35; N, 10,89. (aislado como clorhidrato)
111	H	-O-	pirid-2-ilo	p.f. 196-198 °C, Masa: m/z 344,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₂ H ₂₃ Cl ₂ N ₃ O: C, 63,46; H, 5,56; N, 10,09. Encontrado: C, 63,69; H, 6,09; N, 11,62. (aislado como clorhidrato)
112	6-cloro	-O-	pirid-2-ilo	p.f. 149-151 °C, Masa: m/z 378,1 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₂ H ₂₂ Cl ₃ N ₃ O: C, 58,61; H, 4,91; N, 9,32. Encontrado: C, 61,96; H, 4,91; N, 9,73. (aislado como clorhidrato)
113	5-metoxi	-O-	tiazol-2-ilo	p.f. 180-182 °C, Masa: m/z 380,3 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₃ H ₂₃ N ₃ O ₆ S: C, 58,83; H, 4,93; N, 8,94. Encontrado: C, 58,11; H,

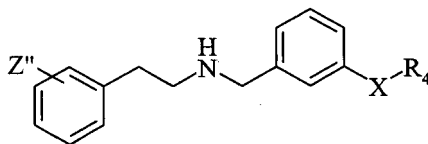
ES 2 566 056 T3

N.º	Z'	X	R ₄	Datos
				4,79; N, 8,84.
114	H	-O-	tiazol-2-ilo	p.f. 203-205 °C, Masa: m/z 350,3 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₂ H ₂₁ N ₃ O ₅ S: C, 60,12; H, 4,81; N, 9,56. Encontrado: C, 59,73; H, 4,83; N, 9,36.
115	5-metoxi	-O-	2,6-difluoro fenilsulfonilo	p.f. 137-139 °C, Masa: m/z 473,1 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₆ H ₂₄ F ₂ N ₂ O ₈ S: C, 55,51; H, 4,30; N, 4,97. Encontrado: C, 55,90; H, 4,47; N, 5,12.
116	H	-O-	2,6-difluoro fenilsulfonilo	p.f. 185-187 °C, Masa: m/z 443,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₅ H ₂₂ F ₂ N ₂ O ₇ S: C, 56,38; H, 4,16; N, 5,26. Encontrado: C, 56,96; H, 4,39; N, 5,31.
117	5-metoxi	-NH-	pirid-2-ilo	p.f. 174-176 °C, Masa: m/z 373,1 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₃ H ₂₆ Cl ₂ N ₄ O ₆ : C, 62,02; H, 5,88; N, 12,57. Encontrado: C, 61,45; H, 5,91; N, 12,22. (aislado como clorhidrato)
118	H	-NH-	pirid-2-ilo	p.f. 168-170 °C, Masa: m/z 343,1 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₂ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ : C, 63,61; H, 5,82; N, 13,48. Encontrado: C, 62,18; H, 6,12; N, 12,11. (aislado como clorhidrato)
119	6-cloro	-NH-	pirid-2-ilo	p.f. 164-166 °C, Masa: m/z 377,1 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₂ H ₂₃ Cl ₃ N ₄ : C, 58,74; H, 5,15; N, 12,45. Encontrado: C, 57,75; H, 5,07; N, 11,94. (aislado como clorhidrato)
120	5-metoxi	-NH-	pirid-3-ilo	p.f. 150-154 °C, Masa: m/z 373,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₃ H ₂₆ Cl ₂ N ₄ O ₆ : C, 62,02; H, 5,88; N, 12,57. Encontrado: C, 61,30; H, 6,58; N, 10,87. (aislado como clorhidrato)
121	H	-NH-	pirid-3-ilo	p.f. 140-142 °C, Masa: m/z 343,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₂ H ₂₂ N ₄ : C, 77,16; H, 6,47; N, 16,36. Encontrado: C, 75,73; H, 6,54; N, 15,58. (aislado como la base)
122	6-cloro	-NH-	pirid-3-ilo	p.f. 172-174 °C, Masa: m/z 377,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₂ H ₂₃ Cl ₃ N ₄ : C, 58,74; H, 5,15; N, 12,45. Encontrado: C, 57,05; H, 5,16; N, 11,84. (aislado como clorhidrato)
123	5-metoxi	-NH-	pirid-4-ilo	p.f. 170-172 °C, Masa: m/z 373,3 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₃ H ₂₆ Cl ₂ N ₄ O ₆ : C, 62,02; H, 5,88; N, 12,57. Encontrado: C, 61,05; H, 6,08; N, 11,97. (aislado como clorhidrato)
124	H	-NH-	pirid-4-ilo	p.f. 174-176 °C, Masa: m/z 343,4 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₂ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ : C, 63,61; H, 5,82; N, 13,48. Encontrado: C, 62,32; H, 6,20; N, 12,44. (aislado como clorhidrato)
125	6-cloro	-NH-	pirid-4-ilo	p.f. 158-160 °C, Masa: m/z 377,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₂ H ₂₃ Cl ₃ N ₄ : C, 58,74; H, 5,15; N, 12,45. Encontrado: C, 57,17; H, 5,19; N, 11,69. (aislado como clorhidrato)
126	5-metoxi-6-fluoro	-NH-	2,2,2-trifluoroetilo	p.f. 151-153 °C, Masa: m/z 397,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₄ H ₂₄ F ₄ N ₂ O ₆ : C, 56,25; H, 4,72; N, 5,46. Encontrado: C, 56,38; H, 4,76; N, 5,53. (aislado como el maleato)
127	5-metoxi-6-fluoro	-NH-	2,2,3,3,3-pentafluoropropilo	p.f. 145-147 °C, Masa: m/z 447,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₅ H ₂₄ F ₆ N ₂ O ₆ : C, 53,38; H, 4,30; N, 4,98. Encontrado: C, 53,36; H, 4,29; N, 5,00. (aislado como el maleato)
128	5-metoxi-6-fluoro	-O-	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	p.f. 143-145 °C, Masa: m/z 429,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₅ H ₂₅ F ₄ N ₂ O ₆ : C, 55,14; H, 4,62; N, 5,14. Encontrado: C, 55,10; H, 4,62; N, 5,18. (aislado como el maleato)
129	5-metoxi	-C(O)-	fenilo	p.f. 163-166 °C, Masa: m/z 385,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₆ : C, 68,34; H, 5,52; N, 5,90. Encontrado: C, 66,64; H, 5,56; N, 5,90.
130	H	-C(O)-	fenilo	p.f. 168-170 °C, Masa: m/z 355,3 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₅ : C, 70,26; H, 5,44; N, 6,30. Encontrado: C, 69,51; H, 5,52; N, 6,22.
130 A	6-fluoro	-O-	pirid-4-ilo	p.f.: 123,4-124,9 °C. Masa (EP+): m/z 363,0 (M+1). Análisis calculado para C ₂₂ H ₂₀ FN ₃ O: C, 73,11; H, 5,58; N, 11,63. Encontrado: C, 73,36; H, 5,41; N, 11,57. (aislado como la base libre)
130 B	6-fluoro	-O-	pirid-3-ilo	p.f. 169,0-170,8 °C. Masa (APCI): m/z 362,1 (M+1). Análisis calculado para C ₂₂ H ₂₀ F ₁ N ₃ O•1,0 C ₄ H ₄ O ₄ : C, 65,40; H, 5,07; N, 8,80. Encontrado: C, 65,45; H, 5,12; N, 8,70. (aislado como la sal maleato)
130	5-metoxi 6-	-O-	2,2,2-trifluoroetilo	p.f. 151-153 °C Masa: m/z 397,2 (M ⁺), Análisis calculado para

ES 2 566 056 T3

N.º	Z'	X	R ₄	Datos
C	fluoro			C ₂₄ H ₂₄ F ₄ N ₂ O ₆ : C, 56,25; H, 4,72; N, 5,46. Encontrado: C, 56,38; H, 4,76; N, 5,53. (aislado como la sal maleato)

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 67, aislados como el oxalato, salvo cuando se indica:



5

N.º	Z''	X	R ₄	Datos
131	3-cloro	-O-	fenilo	p.f. 222-224 °C, Masa: m/z 338,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₃ H ₂₂ ClNO ₅ : C, 64,56; H, 5,18; N, 3,27. Encontrado: C, 64,24; H, 5,02; N, 3,89.
132	3-trifluoro metilo	-O-	fenilo	p.f. 220-222 °C, Masa: m/z 372,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₄ H ₂₂ F ₃ NO ₅ : C, 62,47; H, 4,81; N, 3,04. Encontrado: C, 62,69; H, 4,78; N, 3,10.
133	4-metoxi	-O-	fenilo	p.f. 221-223 °C, Masa: m/z 334,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₄ H ₂₅ NO ₆ : C, 68,07; H, 5,95; N, 3,31. Encontrado: C, 67,98; H, 5,92; N, 3,29.
134	3,4-dimetoxi	-O-	fenilo	p.f. 209-211 °C, Masa: m/z 364,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₅ H ₂₇ NO ₇ : C, 66,21; H, 6,00; N, 3,09. Encontrado: C, 66,28; H, 6,07; N, 3,27.
135	3-metoxi	-O-	fenilo	p.f. 210-212 °C, Masa: m/z 334,1 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₄ H ₂₅ NO ₆ : C, 68,07; H, 5,95; N, 3,31. Encontrado: C, 68,31; H, 5,78; N, 3,36.
136	3,4-dicloro	-O-	fenilo	p.f. 219-221 °C, Masa: m/z 372,1 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₃ H ₂₁ Cl ₂ NO ₅ : C, 59,75; H, 4,58; N, 3,03. Encontrado: C, 58,98; H, 4,63; N, 3,66.
137	3-cloro	-O-	3-trifluorometil fenilo	p.f. 214-216 °C, Masa: m/z 406,4 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₄ H ₂₁ ClF ₃ NO ₅ : C, 58,13; H, 4,27; N, 2,82. Encontrado: C, 58,28; H, 4,53; N, 2,86.
138	3-cloro	-O-	4-t-butilfenilo	p.f. 221-223 °C, Masa: m/z 394,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₇ H ₃₀ ClNO ₅ : C, 67,00; H, 6,25; N, 2,89. Encontrado: C, 66,36; H, 5,83; N, 2,94.
139	3-cloro	-O-	4-cloro fenilo	p.f. 212-214 °C, Masa: m/z 372,1 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₃ H ₂₁ Cl ₂ NO ₅ : C, 59,75; H, 4,58; N, 3,03. Encontrado: C, 61,50; H, 4,77; N, 3,20.
140	3-cloro	-O-	4-metoxi fenilo	p.f. 207-209 °C, Masa: m/z 368,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₄ H ₂₄ ClNO ₆ : C, 62,95; H, 5,28; N, 3,06. Encontrado: C, 63,17; H, 5,32; N, 3,19.
141	3-cloro	-O-	4-metilfenilo	p.f. 206-208 °C, Masa: m/z 352,4 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₄ H ₂₄ ClNO ₅ : C, 65,23; H, 5,47; N, 3,17. Encontrado: C, 67,52; H, 5,68; N, 3,30.
142	3-cloro	-O-	3,5-dicloro fenilo	p.f. 223-225 °C, Masa: m/z 406,3 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₃ H ₂₀ Cl ₃ NO ₅ : C, 55,61; H, 4,06; N, 2,82. Encontrado: C, 56,08; H, 3,83; N, 2,26.
143	3-cloro	-O-	3,4-dicloro fenilo	p.f. 217-219 °C, Masa: m/z 406,4 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₃ H ₂₀ Cl ₃ NO ₅ : C, 55,61; H, 4,06; N, 2,82. Encontrado: C, 55,73; H, 4,38; N, 3,02.
144	H	-O-	fenilo	p.f. 162-164 °C, Masa: m/z 304,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₃ H ₂₃ NO ₅ : C, 70,22; H, 5,89; N, 3,56. Encontrado: C, 70,70; H, 5,38; N, 3,78.
145	4-cloro	-O-	fenilo	p.f. 222-224 °C, Masa: m/z 338,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₃ H ₂₂ ClNO ₅ : C, 64,56; H, 5,18; N, 3,27. Encontrado: C, 63,65; H, 5,18; N, 3,25.
146	3-cloro	-S-	fenilo	p.f. 122-124 °C, Masa: m/z 354,3 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₃ H ₂₂ ClNO ₄ S: C, 62,23; H, 4,99; N, 3,15. Encontrado: C, 63,08; H, 5,09; N, 3,15.

ES 2 566 056 T3

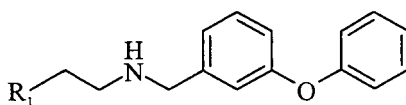
N.º	Z"	X	R ₄	Datos
147	3-cloro	-SO ₂ -	fenilo	p.f. 110-112 °C, Masa: m/z 386,1 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₃ H ₂₂ ClNO ₆ S: C, 58,04; H, 4,66; N, 2,94. Encontrado: C, 58,91; H, 4,78; N, 3,05.
148	H	-S-	fenilo	p.f. 111-113 °C, Masa: m/z 320,1 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₃ H ₂₃ NO ₄ S: C, 67,46; H, 5,66; N, 3,42. Encontrado: C, 67,66; H, 5,77; N, 3,41.
149	H	-SO ₂ -	fenilo	p.f. 127-129 °C, Masa: m/z 352,4 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₃ H ₂₃ NO ₆ S: C, 62,57; H, 5,25; N, 3,17. Encontrado: C, 62,75; H, 5,16; N, 3,26.
150	3-cloro	-S-	4-metilfenilo	p.f. 222-224 °C, Masa: m/z 368,1 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₄ H ₂₄ ClNO ₄ S: C, 62,94; H, 5,28; N, 3,06. Encontrado: C, 63,11; H, 5,35; N, 3,11.
151	3-cloro	-SO ₂ -	4-metilfenilo	p.f. 226-228 °C, Masa: m/z 400,1 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₄ H ₂₄ ClNO ₆ S: C, 58,83; H, 4,94; N, 2,86. Encontrado: C, 58,79; H, 4,94; N, 2,93.
152	3-cloro	-NH-	bencilo	p.f. 206-208 °C, Masa: m/z 351,5 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₄ H ₂₅ ClN ₂ O ₄ : C, 65,38; H, 5,72; N, 6,35. Encontrado: C, 65,23; H, 5,86; N, 6,29.
153	3-cloro	-NH-	fenilo	p.f. 196-198 °C, Masa: m/z 337,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₃ H ₂₃ ClN ₂ O ₄ : C, 64,71; H, 5,43; N, 6,56. Encontrado: C, 56,60; H, 4,90; N, 5,64.
154	3-cloro	-CH(OH)-	fenilo	p.f. 193-195 °C, Masa: m/z 352,4 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₄ H ₂₄ ClN ₂ O ₅ : C, 65,23; H, 5,47; N, 3,17. Encontrado: C, 64,96; H, 5,60; N, 3,32.
155	3-cloro	-CH ₂ -	fenilo	p.f. 220-222 °C, Masa: m/z 336,1 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₄ H ₂₄ ClNO ₄ : C, 67,68; H, 5,68; N, 3,29. Encontrado: C, 67,65; H, 5,83; N, 3,42.
156	3-cloro	-CH(F)-	fenilo	p.f. 182-184 °C, Masa: m/z 354,3 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₄ H ₂₃ ClFNO ₄ : C, 64,94; H, 5,22; N, 3,16. Encontrado: C, 65,21; H, 5,26; N, 3,09.
157	3-cloro	-O-	4-fluorofenilo	p.f. 218-220 °C, Masa: m/z 356,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₃ H ₂₁ ClFNO ₃ : C, 61,96; H, 4,75; N, 3,14. Encontrado: C, 60,56; H, 4,67; N, 3,17.
158	3-trifluoro metilo	-O-	4-fluorofenilo	p.f. 221-223 °C, Masa: m/z 390,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₄ H ₂₁ F ₄ NO ₅ : C, 60,13; H, 4,42; N, 2,92. Encontrado: C, 59,18; H, 4,30; N, 2,91.
159	3-cloro	-O-	2-fluorofenilo	p.f. 214-216 °C, Masa: m/z 356,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₃ H ₂₁ ClFNO ₅ : C, 61,96; H, 4,75; N, 3,14. Encontrado: C, 61,42; H, 4,68; N, 3,21.
160	3-trifluoro metilo	-O-	2-fluorofenilo	p.f. 218-220 °C, Masa: m/z 390,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₄ H ₂₁ F ₄ NO ₅ : C, 60,13; H, 4,42; N, 2,92. Encontrado: C, 59,83; H, 4,34; N, 2,96.
161	3-cloro	-O-	3-fluorofenilo	p.f. 219-221 °C, Masa: m/z 356,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₃ H ₂₁ ClFNO ₅ : C, 61,96; H, 4,75; N, 3,14. Encontrado: C, 61,26; H, 4,74; N, 3,11.
162	3-trifluoro metilo	-O-	3-fluorofenilo	p.f. 221-223 °C, Masa: m/z 390,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₄ H ₂₁ F ₄ NO ₅ : C, 60,13; H, 4,42; N, 2,92. Encontrado: C, 58,79; H, 4,28; N, 2,88.
163	3-cloro	-O-	naft-2-ilo	p.f. 229-231 °C, Masa: m/z 388,1 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₇ H ₂₄ ClNO ₅ : C, 67,85; H, 5,06; N, 2,93. Encontrado: C, 67,71; H, 5,02; N, 3,03.
164	3-trifluoro metilo	-O-	naft-2-ilo	p.f. 225-227 °C, Masa: m/z 422,0 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₈ H ₂₄ F ₃ NO ₅ : C, 65,75; H, 4,73; N, 2,74. Encontrado: C, 65,72; H, 4,84; N, 2,88.
165	3-cloro	-O-	naft-1-ilo	p.f. 208-210 °C, Masa: m/z 388,1 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₇ H ₂₄ ClNO ₅ : C, 67,85; H, 5,06; N, 2,93. Encontrado: C, 66,71; H, 5,11; N, 3,26.
166	3-trifluoro metilo	-O-	naft-1-ilo	p.f. 211-213 °C, Masa: m/z 422,0 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₈ H ₂₄ F ₃ NO ₅ : C, 65,75; H, 4,73; N, 2,74. Encontrado: C, 64,30; H, 4,76; N, 2,90.

ES 2 566 056 T3

N.º	Z"	X	R ₄	Datos
167	3-cloro	-O-	H	p.f. 96-98 °C, Masa: m/z 262,0 (M ⁺), Análisis calculado para C ₁₅ H ₁₅ ClNO: C, 68,83; H, 6,16; N, 5,35. Encontrado: C, 68,59; H, 5,99; N, 5,37. (aislado como la base)
168	3-trifluoro metilo	-O-	H	p.f. 101-103 °C, Masa: m/z 296,3 (M ⁺), Análisis calculado para C ₁₆ H ₁₆ F ₃ NO: C, 65,07; H, 5,46; N, 4,74. Encontrado: C, 65,06; H, 5,42; N, 4,80. (aislado como la base)
169	3-trifluoro metilo	-O-	bencilo	p.f. 223-225 °C, Masa: m/z 386,1 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₅ H ₂₄ F ₃ NO ₅ : C, 63,15; H, 5,08; N, 2,94. Encontrado: C, 63,22; H, 4,97; N, 3,02.
170	3-cloro	-O-	2,4-difluoro fenilsulfonilo	p.f. 201-203 °C, Masa: m/z 438,0 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₃ H ₂₀ ClF ₂ NO ₇ S: C, 52,32; H, 3,81; N, 2,65. Encontrado: C, 52,26; H, 3,80; N, 2,71.
171	3-trifluoro metilo	-O-	2,4-difluoro fenilsulfonilo	p.f. 202-204 °C, Masa: m/z 472,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₄ H ₂₀ F ₅ NO ₇ S: C, 51,34; H, 3,59; N, 2,49. Encontrado: C, 51,61; H, 3,65; N, 2,54.
172	3-cloro	-O-	tiazol-2-ilo	p.f. 216-218 °C, Masa: m/z 345,0 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₀ H ₁₉ ClN ₂ O ₅ S: C, 55,23; H, 4,40; N, 6,44. Encontrado: C, 55,15; H, 4,16; N, 6,43.
173	3-trifluoro metilo	-O-	tiazol-2-ilo	p.f. 222-224 °C, Masa: m/z 379,4 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₁ H ₁₉ F ₃ N ₂ O ₅ S: C, 53,84; H, 4,08; N, 5,98. Encontrado: C, 53,71; H, 3,95; N, 5,96.
174	3-cloro	-O-	pirid-3-ilo	p.f. 213-215 °C, Masa: m/z 339,1 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₂ H ₂₁ ClN ₂ O ₅ : C, 61,61; H, 4,93; N, 6,53. Encontrado: C, 60,40; H, 4,89; N, 6,74.
175	3-trifluoro metilo	-O-	pirid-3-ilo	p.f. 221-223 °C, Masa: m/z 373,1 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₃ H ₂₁ F ₃ N ₂ O ₅ : C, 59,74; H, 4,57; N, 6,05. Encontrado: C, 59,17; H, 4,47; N, 6,93.
176	3-metoxi	-O-	pirid-3-ilo	p.f. 101-103 °C, Masa: m/z 335,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₁ H ₂₄ Cl ₂ N ₂ O ₂ : C, 61,92; H, 5,93; N, 6,87. Encontrado: C, 61,43; H, 6,07; N, 6,25. (aislado como clorhidrato)
177	3-cloro	-O-	pirid-4-ilo	p.f. 154-156 °C, Masa: m/z 339,1 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₀ H ₂₁ Cl ₃ N ₂ O: C, 58,34; H, 5,14; N, 6,80. Encontrado: C, 58,35; H, 5,18; N, 6,69. (aislado como clorhidrato)
178	3-trifluoro metilo	-O-	pirid-4-ilo	p.f. 208-210 °C, Masa: m/z 373,1 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₁ H ₂₁ Cl ₂ F ₃ N ₂ O: C, 56,64; H, 4,75; N, 6,29. Encontrado: C, 56,57; H, 4,68; N, 6,20. (aislado como clorhidrato)
179	3-cloro	-O-	pirimid-5-ilo	p.f. 205-207 °C, Masa: m/z 340,1 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₁ H ₂₀ ClN ₃ O ₅ : C, 58,67; H, 4,68; N, 9,77. Encontrado: C, 57,66; H, 4,70; N, 8,17.
180	3-trifluoro metilo	-O-	pirimid-5-ilo	p.f. 218-220 °C, Masa: m/z 374,1 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₂ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₅ : C, 57,02; H, 4,35; N, 9,06. Encontrado: C, 56,55; H, 4,44; N, 8,89.
181	3-cloro	-O-	pirid-2-ilo	p.f. 93-95 °C, Masa: m/z 339,1 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₀ H ₂₁ Cl ₃ N ₂ O: C, 58,34; H, 5,14; N, 6,80. Encontrado: C, 62,31; H, 5,30; N, 7,36. (aislado como clorhidrato)
182	3-trifluoro metilo	-O-	pirid-2-ilo	p.f. 86-88 °C, Masa: m/z 373,1 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₁ H ₂₁ Cl ₂ F ₃ N ₂ O: C, 56,64; H, 4,75; N, 6,29. Encontrado: C, 60,00; H, 4,92; N, 6,76. (aislado como clorhidrato)
183	3-cloro	-NH-	pirid-3-ilo	p.f. 158-160 °C, Masa: m/z 338,3 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₂ H ₂₂ ClN ₃ O ₄ : C, 61,75; H, 5,18; N, 9,82. Encontrado: C, 58,90; H, 4,64; N, 8,87.
184	3-trifluoro metilo	-NH-	pirid-3-ilo	p.f. 182-184 °C, Masa: m/z 372,3 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₃ H ₂₂ F ₃ N ₃ O ₄ : C, 59,86; H, 4,80; N, 9,10. Encontrado: C, 58,33; H, 4,44; N, 8,60.
185	3-cloro	-NH-	pirid-4-ilo	p.f. 156-158 °C, Masa: m/z 338,3 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₀ H ₂₂ Cl ₃ N ₃ : C, 58,48; H, 5,39; N, 10,22. Encontrado: C, 57,13; H, 5,49; N, 9,80. (aislado como clorhidrato)
186	3-trifluoro metilo	-NH-	pirid-4-ilo	p.f. 142-144 °C, Masa: m/z 372,3 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₁ H ₂₂ Cl ₂ F ₃ N ₃ : C, 56,76; H, 4,99; N, 9,45. Encontrado: C, 55,05; H, 4,88; N, 9,33. (aislado como clorhidrato)

N.º	Z"	X	R ₄	Datos
187	3-cloro	-NH-	pirid-2-ilo	p.f. 142-144 °C, Masa: m/z 338,0 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₀ H ₂₂ Cl ₃ N ₃ : C, 58,48; H, 5,39; N, 10,22. Encontrado: C, 58,12; H, 5,39; N, 10,08. (aislado como clorhidrato)
188	3-trifluoro metilo	-NH-	pirid-2-ilo	p.f. 144-146 °C, Masa: m/z 372,1 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₁ H ₂₂ Cl ₂ F ₃ N ₃ : C, 56,76; H, 4,99; N, 9,45. Encontrado: C, 56,60; H, 5,04; N, 9,32. (aislado como clorhidrato)
189	3-cloro	-O-	bencilo	MS m/e 351,9 (m+1)
190	3-trifluoro metilo	-NH-	fenilo	p.f. = 205-207 °C; ms:m+1=371,1

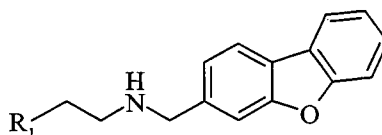
Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 67, aislados como el oxalato, salvo cuando se indica:



5

N.º	R ₁	Datos
191	pirid-4-ilo	p.f. 176-178 °C, Masa: m/z 305,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₅ : C, 66,99; H, 5,62; N, 7,10. Encontrado: C, 67,55; H, 5,70; N, 7,24.
192	pirid-3-ilo	p.f. 198-200 °C, Masa: m/z 305,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₂ H ₂₂ N ₂ O ₅ : C, 66,99; H, 5,62; N, 7,10. Encontrado: C, 64,98; H, 5,43; N, 6,86.
193	tien-2-ilo	p.f. 234-236 °C, Masa: m/z 310,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₁ H ₂₁ NO ₅ S: C, 63,14; H, 5,29; N, 3,50. Encontrado: C, 62,25; H, 5,18; N, 3,53.
194	imidazol-4-ilo	p.f. 194-196 °C, Masa: m/z 294,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₀ H ₂₀ N ₃ O ₅ : C, 62,65; H, 5,52; N, 10,95. Encontrado: C, 59,94; H, 5,30; N, 10,12.
195	naft-2-ilo	p.f. 223-225 °C, Masa: m/z 354,4 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₇ H ₂₅ NO ₅ : C, 73,12; H, 5,68; N, 3,16. Encontrado: C, 73,38; H, 5,94; N, 3,40.
196	naft-1-ilo	p.f. 223-225 °C, Masa: m/z 354,4 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₇ H ₂₅ NO ₅ : C, 73,12; H, 5,68; N, 3,16. Encontrado: C, 73,18; H, 5,52; N, 3,23.

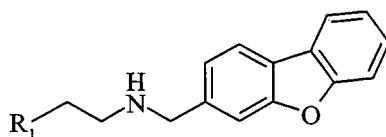
Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 67, aislados como el oxalato, salvo cuando se indica:



10

N.º	R ₁	Datos
197	3-clorofenilo	p.f. 240-242 °C, Masa: m/z 336,0 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₃ H ₂₀ ClNO ₅ : C, 55,23; H, 4,40; N, 6,44. Encontrado: C, 55,15; H, 4,16; N, 6,43.
198	3-trifluorometilfenilo	p.f. 255-257 °C, Masa: m/z 370,0 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₄ H ₂₀ F ₃ NO ₅ : C, 62,74; H, 4,38; N, 3,04. Encontrado: C, 62,95; H, 4,27; N, 3,08.
199	5-metoxi-1H-indol-3-ilo	p.f. 232-234 °C, Masa: m/z 371,1 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₆ H ₂₄ N ₂ O ₆ : C, 67,81; H, 5,25; N, 6,08. Encontrado: C, 67,46; H, 4,44; N, 5,44.
200	1H-indol-3-ilo	p.f. 221-223 °C, Masa: m/z 341,1 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₅ H ₂₂ N ₂ O ₅ : C, 69,75; H, 5,15; N, 6,50. Encontrado: C, 71,99; H, 4,48; N, 6,40.

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 67, aislados como el oxalato, salvo cuando se indica:

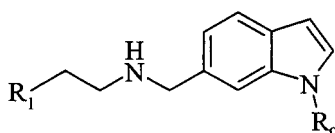


N.º	R ₁	R ₉	Datos
201	3-clorofenilo	fenilo	p.f. 225-227 °C, Masa: m/z 361,1 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₅ H ₂₃ ClN ₂ O ₄ : C, 66,59; H, 5,14; N, 6,21. Encontrado: C, 66,21; H, 5,02; N, 6,14.
202	3-trifluorometilfenilo	fenilo	p.f. 216-218 °C, Masa: m/z 395,1 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₅ H ₂₅ F ₃ N ₂ O ₄ : C, 64,45; H, 4,78; N, 5,78. Encontrado: C, 63,98; H, 4,67; N, 5,76.

N.º	R ₁	R ₉	Datos
203	5-metoxi-1H-indol-3-ilo	fenilo	p.f. 208-210 °C, Masa: m/z 394,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₈ H ₂₇ N ₃ O ₅ : C, 69,26; H, 5,60; N, 8,62. Encontrado: C, 67,78; H, 5,29; N, 8,42.
204	1H-indol-3-ilo	fenilo	p.f. 227-229 °C, Masa: m/z 364,3 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O ₄ : C, 71,19; H, 5,53; N, 9,22. Encontrado: C, 70,02; H, 5,33; N, 8,95.
205	5-metoxi-1H-indol-3-ilo	H	p.f. 170-172 °C, Masa: m/z 318,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₅ : C, 64,53; H, 5,62; N, 10,26. Encontrado: C, 56,16; H, 4,98; N, 8,75.

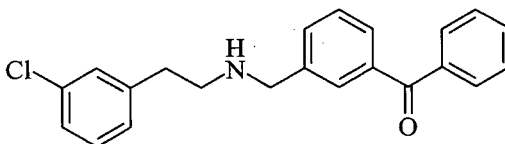
Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 67, aislados como el oxalato, salvo cuando se indica:

5



N.º	R ₁	R ₉	Datos
206	3-clorofenilo	fenilo	p.f. 237-239 °C, Masa: m/z 361,1 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₅ H ₂₃ ClN ₂ O ₄ : C, 66,59; H, 5,14; N, 6,21. Encontrado: C, 66,55; H, 5,16; N, 6,20.
207	3-trifluorometilfenilo	fenilo	p.f. 239-241 °C, Masa: m/z 395,1 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₅ H ₂₅ F ₃ N ₂ O ₄ : C, 64,45; H, 4,78; N, 5,78. Encontrado: C, 64,59; H, 4,83; N, 5,83.
208	5-metoxi-1H-indol-3-ilo	fenilo	p.f. 194-196 °C, Masa: m/z 396,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₈ H ₂₇ N ₃ O ₅ : C, 69,26; H, 5,60; N, 8,62. Encontrado: C, 68,33; H, 5,37; N, 8,52.
209	1H-indol-3-ilo	fenilo	p.f. 206-208 °C, Masa: m/z 366,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₇ H ₂₅ N ₃ O ₄ : C, 71,19; H, 5,53; N, 9,22. Encontrado: C, 69,23; H, 5,42; N, 8,86.
210	5-metoxi-1H-indol-3-ilo	H	p.f. 186-188 °C, Masa: m/z 318,2 (M ⁺), Análisis calculado para C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₅ : C, 64,53; H, 5,66; N, 10,26. Encontrado: C, 62,88; H, 4,61; N, 9,27.

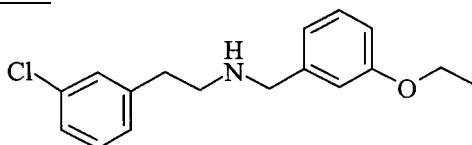
Ejemplo 220

10 N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-benzoilbencilamina

15 Combinar 3-benzoilbencaldehído (0,45 g, 2,1 mmol), y (3-clorofenil)etilamina (0,3 ml, 2,1 mmol) y tamices moleculares de 3Å (1,0 g) en MeOH (30 ml). Calentar hasta reflujo. Después de 3 horas, enfriar, filtrar y concentrar para dar un residuo. Disolver el residuo en dicloroetano (20 ml), añadir ácido acético (0,12 ml, 2,1 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,6 g, 2,94 mmol) y agitar a temperatura ambiente. Después de 2 horas, concentrar la mezcla de reacción y añadir diclorometano (90 ml) y extraer secuencialmente con agua destilada (50 ml) y luego salmuera (50 ml). Secar la fase orgánica sobre Na₂SO₄ y dar un residuo. Someter a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc para dar el compuesto del epígrafe como la base.

20 El oxalato usa el procedimiento del Ejemplo 67 para dar el compuesto del epígrafe: p.f. 196-198 °C, Masa: m/z 350,4 (M⁺), Análisis calculado para C₂₄H₂₂ClNO₅: C, 65,53; H, 5,04; N, 3,18. Encontrado: C, 65,27; H, 5,20; N, 3,13.

Ejemplo 221

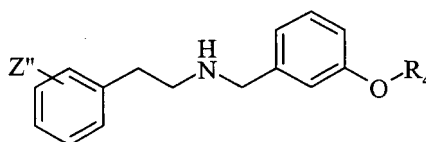
25 N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-etoxibencilamina

30 Combinar 3-etoxibenzaldehído (3,38 g, 22,5 mmol), 2-(3-clorofenil)etilamina (2,33 g, 15,0 mol), y tamices moleculares de 3Å (2,88 g) en etanol (230 ml). Agitar la mezcla de reacción a reflujo durante 4 horas. Filtrar para retirar los tamices moleculares y luego añadir lentamente borohidruro de sodio (1,70 g, 45,0 mmol) al filtrado y agitar a temperatura ambiente. Después de 15 horas, concentrar la mezcla de reacción hasta un residuo, disolver el

residuo en NaOH 1 N, y extraer con diclorometano. Combinar los extractos orgánicos, lavar con salmuera, secar sobre Na₂SO₄ y concentrar hasta un residuo. Someter a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto del epígrafe. La sal HCl se preparó en acetato de etilo para dar el compuesto del epígrafe: p.f. 178-180 °C; MS (APCI): m/e 290,1 (M+1); Análisis para C₁₇H₂₁Cl₂NO: Calculado: C, 62,58; H, 6,49; N, 4,29; Encontrado: C, 62,65; H, 6,53; N, 4,32.

5

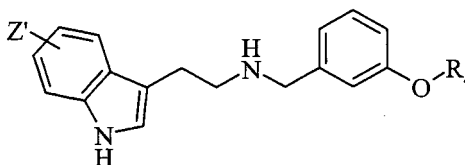
Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 221, aislados como el maleato salvo cuando se indica:



10

N.º	Z''	R ₄	Datos
222	3-cloro	propilo	p.f. 138-140 °C. MS (APCI): m/e 304,1 (M+1). Análisis para C ₁₈ H ₂₃ Cl ₂ NO: Calculado: C, 63,53; H, 6,81; N, 4,12; encontrado: C, 63,74; H, 6,81; N, 4,22. (aislado como clorhidrato)
223	3-trifluorometilo	propilo	p.f. 145-147 °C. MS (APCI): m/e 338,1 (M+1). Análisis para C ₂₃ H ₂₆ F ₃ NO ₅ : Calculado: C, 60,92; H, 5,78; N, 3,09; encontrado: C, 60,77; H, 5,60; N, 3,12.
224	3-trifluorometilo	etilo	p.f. 164-166 °C. MS (APCI): m/e 324,2 (M+1). Análisis para C ₁₈ H ₂₁ ClF ₃ NO: Calculado: C, 60,09; H, 5,88; N, 3,89; encontrado: C, 60,42; H, 5,80; N, 3,93. (aislado como clorhidrato)
225	2-fenilo	2,2,2-trifluoro etilo	p.f. 181-183 °C. MS (APCI): m/e 386,2 (M+1). Análisis para C ₂₇ H ₂₆ F ₃ NO ₅ : Calculado: C, 64,67; H, 5,23; N, 2,79; encontrado: C, 64,52; H, 5,01; N, 2,85.
226	4-fenilo	2,2,2-trifluoro etilo	p.f. 39 °C. MS (APCI): m/e 386,2 (M+1). (Excepción- un equivalente de trietilamina en la reacción) (aislado como la base libre)

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 221, aislados como el maleato salvo cuando se indica:



15

N.º	Z'	R ₄	Datos
227	5-cloro	etilo	p.f. 153-156 °C, MS (APCI): m/e 329,1 (M+1). Análisis para C ₂₃ H ₂₅ ClN ₂ O ₅ : Calculado: C, 62,09; H, 5,66; N, 6,30; encontrado: C, 62,27; H, 5,38; N, 6,19
228	5-cloro	propilo	p.f. 163-166 °C. MS (APCI): m/e 343,1 (M+1). Análisis para C ₂₄ H ₂₇ ClN ₂ O ₅ : Calculado: C, 62,81; H, 5,93; N, 6,10; encontrado: C, 63,07; H, 5,80; N, 6,07.
229	5-cloro	2,2,2-trifluoroetilo	p.f. 178-181 °C, MS (APCI): m/e 383,1 (M+1). Análisis para C ₂₃ H ₂₂ ClF ₃ N ₂ O ₅ : Calculado: C, 55,37; H, 4,44; N, 5,62; encontrado: C, 55,71; H, 4,39; N, 5,66.
230	5-cloro	3-fluoropropilo	p.f. 167-170 °C, MS (APCI): m/e 361,1 (M+1). Análisis para C ₂₄ H ₂₆ ClFN ₂ O ₅ : Calculado: C, 60,44; H, 5,49; N, 5,87; encontrado: C, 60,30; H, 5,25; N, 5,78.
231	5-cloro	2,2,3,3,3-pentafluoropropilo	p.f. 170-173 °C, MS (APCI): m/e 433,1 (M+1). Análisis para C ₂₄ H ₂₂ ClF ₅ N ₂ O ₅ : Calculado: C, 52,52; H, 4,04; N, 5,10; encontrado: C, 52,49; H, 4,06; N, 5,16.
232	5-cloro	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	p.f. 163-167 °C, MS (APCI): m/e 415,1 (M+1). Análisis para C ₂₄ H ₂₃ ClF ₄ N ₂ O ₅ : Calculado: C, 54,30; H, 4,37; N, 5,28; encontrado: C, 54,47; H, 4,36; N, 5,33.
233	5-metoxi	2,2,2-trifluoroetilo	p.f. 179-182 °C, MS (APCI): m/e 379,1 (M+1). Análisis para C ₂₄ H ₂₅ F ₃ N ₂ O ₆ : Calculado: C, 58,30; H, 5,10; N, 5,67; encontrado: C, 58,26; H, 5,09; N, 5,69.
234	6-cloro	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	p.f. 156-160 °C, MS (APCI): m/e 415,1 (M+1). Análisis para C ₂₄ H ₂₃ ClF ₄ N ₂ O ₅ : Calculado: C, 54,30; H, 4,37; N, 5,28; encontrado: C, 54,31; H, 4,34; N, 5,31.
235	5-ciano	2,2,2-trifluoroetilo	p.f. 176-178 °C. MS (APCI): m/e 374,0 (M+1). Análisis para C ₂₀ H ₁₉ ClF ₃ N ₃ O: Calculado: C, 58,61; H, 4,67; N, 10,25; encontrado: C, 58,52; H, 4,61; N, 10,17. (aislado como clorhidrato)
236	5-metil sulfonilo	2,2,2-trifluoro etilo	p.f. 193-195 °C. MS (APCI): m/e 429,9 (M+1). Análisis para C ₂₄ H ₂₅ F ₃ N ₂ O ₇ S: Calculado: C, 53,13; H, 4,64; N, 5,16; encontrado: C, 53,12; H, 4,58; N, 5,20.
237	5-ciano	3,3,3-trifluoro propilo	p.f. 150-154 °C. MS (APCI): m/e 387,9 (M+1). Análisis para C ₂₅ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₅ : Calculado: C, 59,64; H, 4,80; N, 8,35; encontrado: C, 59,55; H, 4,77; N, 8,38.

ES 2 566 056 T3

N.º	Z'	R ₄	Datos
238	5-metil sulfonilo	3,3,3-trifluoro propilo	p.f. 178-181 °C. MS (APCI): m/e 440,9 (M+1). Análisis para C ₂₅ H ₂₇ F ₃ N ₂ O ₇ S: Calculado: C, 53,95; H, 4,89; N, 5,03; encontrado: C, 53,87; H, 4,86; N, 5,04.
239	4-fluoro	2,2,2-trifluoro etilo	p.f. 199-202 °C. MS (APCI): m/e 367,2 (M+1). Análisis para C ₁₉ H ₁₉ ClF ₄ N ₂ O: calculado: C, 56,65; H, 4,75; N, 6,95; encontrado: C, 56,82; H, 4,65; N, 6,84. (aislado como clorhidrato)
240	4-fluoro	2,2,3,3,3-pentafluoropropilo	p.f. 118-121 °C. MS (APCI): m/e 417,2 (M+1). Análisis para C ₂₄ H ₂₂ F ₆ N ₂ O ₅ : Calculado: C, 54,14; H, 4,16; N, 5,26; encontrado: C, 54,39; H, 4,25; N, 5,30.
241	4-fluoro	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	p.f. 188-191 °C. MS (APCI): m/e 399,0 (M+1). Análisis para C ₂₀ H ₂₀ ClF ₅ N ₂ O: Calculado: C, 55,24; H, 4,64; N, 6,44; encontrado: C, 55,03; H, 4,53; N, 6,34. (aislado como clorhidrato)
242	7-fluoro	2,2,2-trifluoro etilo	p.f. 157-160 °C. MS (APCI): m/e 367,2 (M+1). Análisis para C ₂₃ H ₂₂ F ₄ N ₂ O ₅ : Calculado: C, 57,26; H, 4,60; N, 5,81; encontrado: C, 57,34; H, 4,39; N, 6,11.
243	7-fluoro	2,2,3,3,3-pentafluoropropilo	p.f. 166-168 °C. MS (APCI): m/e 417,2 (M+1). Análisis para C ₂₄ H ₂₂ F ₆ N ₂ O ₅ : Calculado: C, 54,14; H, 4,16; N, 5,26; encontrado: C, 53,99; H, 3,98; N, 5,61.
244	7-fluoro	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	p.f. 170-173 °C. MS (APCI): m/e 399,2 (M+1). Análisis para C ₂₄ H ₂₄ F ₅ N ₂ O ₅ : Calculado: C, 56,03; H, 4,51; N, 5,45; encontrado: C, 55,73; H, 4,30; N, 5,66.
245	5-amido	3,3,3-trifluoro propilo	p.f. 143-147 °C. MS (APCI): m/e 406,1 (M+1). Análisis para C ₂₁ H ₂₂ F ₃ N ₃ O ₂ : Calculado: C, 62,22; H, 5,47; N, 10,36; encontrado: C, 61,96; H, 5,42; N, 10,13. (aislado como la base)
246	5-amido	2,2,2-trifluoro etilo	p.f. 125-130 °C. MS (APCI): m/e 392,1 (M+1). Análisis para C ₂₀ H ₂₁ ClF ₃ N ₃ O ₂ : Calculado: C, 56,15; H, 4,95; N, 9,82; encontrado: C, 55,80; H, 4,93; N, 9,71. (aislado como clorhidrato)
247	6-fenilo	2,2,2-trifluoro etilo	p.f. 117-120 °C. MS (APCI): m/e 425,1 (M+1). Análisis para C ₂₆ H ₂₃ F ₃ N ₂ O: Calculado: C, 70,74; H, 5,46; N, 6,60; encontrado: C, 70,75; H, 5,42; N, 6,66. (aislado como la base)
248	6-metilo	2,2,3,3,3-pentafluoropropilo	p.f. 168-170 °C. MS (APCI): m/e 413,2 (M+1). Análisis para C ₂₁ H ₂₂ F ₅ N ₂ O: Calculado: C, 56,82; H, 4,77; N, 5,30; encontrado: C, 57,21; H, 4,46; N, 5,33
249	6-fenilo	2,2,3,3,3-pentafluoropropilo	p.f. 110,5-113,5 °C. MS (APCI): m/e 475,1 (M+1). Análisis para C ₂₆ H ₂₃ F ₅ N ₂ O: Calculado: C, 65,82; H, 4,89; N, 5,90; encontrado: C, 65,70; H, 4,84; N, 5,93. (aislado como la base)
250	6-fenilo	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	p.f. 94-98 °C. MS (APCI): m/e 457,1 (M+1). Análisis para C ₂₆ H ₂₄ F ₄ N ₂ O: calculado: C, 68,41; H, 5,30; N, 6,14; encontrado: C, 68,18; H, 5,28; N, 6,06 (aislado como la base)
251	6-metilo	2,2,2-trifluoro etilo	p.f. 176-178 °C. MS (APCI): m/e 363,1 (M+1). Análisis para C ₂₀ H ₂₂ ClF ₃ N ₂ O: Calculado: C, 60,23; H, 5,56; N, 7,02; encontrado: C, 60,16; H, 5,43; N, 6,98. (aislado como clorhidrato)
252	6-metilo	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	p.f. 156-158 °C. MS (APCI): m/e 395,1 (M+1). Análisis para C ₂₁ H ₂₃ ClF ₄ N ₂ O: Calculado: C, 58,54; H, 5,38; N, 6,50; encontrado: C, 58,60; H, 5,32; N, 6,55. (aislado como clorhidrato)
253	6-etoxi carbonilo	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	p.f. 166-168 °C. MS (APCI): m/e 453,1 (M+1). Análisis para C ₂₃ H ₂₅ ClF ₄ N ₂ O ₃ : Calculado: C, 56,50; H, 5,15; N, 5,73; encontrado: C, 56,18; H, 5,00; N, 5,66. (aislado como clorhidrato)
254	6-etoxi carbonilo	2,2,2-trifluoro etilo	p.f. 169,5-171,5 °C. MS (APCI): m/e 421,2 (M+1). Análisis para C ₂₆ H ₂₇ F ₃ N ₂ O ₇ : Calculado: C, 58,21; H, 5,07; N, 5,22; encontrado: C, 58,43; H, 4,85; N, 5,27.
255	6-ciano	2,2,2-trifluoro etilo	p.f. 175-177 °C. MS (APCI): m/e 374,1 (M+1). Análisis para C ₂₄ H ₂₂ F ₃ N ₃ O ₅ : Calculado: C, 58,90; H, 4,53; N, 8,59; encontrado: C, 58,62; H, 4,48; N, 8,50.
256	6-ciano	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	p.f. 167-169 °C. MS (APCI): m/e 406,1 (M+1). Análisis para C ₂₅ H ₂₃ F ₄ N ₃ O ₅ : Calculado: C, 57,58; H, 4,45; N, 8,06; encontrado: C, 57,31; H, 4,35; N, 8,08.
257	6-amido	2,2,2-tetrafluoro etilo	p.f. 102 °C. MS (APCI): m/e 392,2 (M+1). Análisis para C ₂₀ H ₂₀ F ₃ N ₃ O ₂ : Calculado: C, 61,38; H, 5,15; N, 10,74; encontrado: C, 61,68; H, 5,11; N, 10,65. (aislado como la base)
258	6-amido	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	p.f. 120 °C. MS (APCI): m/e 424,3 (M+1). Análisis para C ₂₁ H ₂₁ F ₄ N ₃ O ₂ : Calculado: C, 59,57; H, 5,00; N, 9,92; encontrado: C, 59,33; H, 4,82; N, 9,79. (aislado como la base)
259	6-trifluoro metoxi	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	p.f. 132-134 °C. MS (APCI): m/e 465,1 (M+1). Análisis para C ₂₁ H ₂₀ ClF ₇ N ₂ O ₂ : Calculado: C, 50,36; H, 4,03; N, 5,59; encontrado: C, 50,25; H, 3,96; N, 5,58. (aislado como clorhidrato)
260	6-trifluoro metoxi	2,2,2-trifluoro etilo	p.f. 160-164 °C. MS (APCI): m/e 433,1 (M+1). Análisis para C ₂₀ H ₁₉ ClF ₆ N ₂ O ₂ : Calculado: C, 51,24; H, 4,08; N, 5,98; encontrado: C, 51,26; H, 3,99; N, 5,96. (aislado como clorhidrato)

N.º	Z'	R ₄	Datos
260 A	7-cloro	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	p.f. 153,6-154,4 °C. MS (APCI): m/e 415,1 (M+1). Análisis calculado para C ₂₀ H ₁₉ ClF ₄ N ₂ O•1,0HCl: C, 53,23; H, 4,47; N, 6,21. Encontrado: C, 52,89; H, 4,40; N, 6,18. (aislado como clorhidrato)
260 B	7-cloro	2,2,2-trifluoroetilo	p.f. 193,4-194,9 °C. Masa (EP+): m/z 383,17 (M+1). Análisis calculado para C ₁₉ H ₁₈ ClF ₃ N ₂ O•1,0HCl: C, 54,43; H, 4,57; N, 6,68. Encontrado: C, 54,66; H, 4,39; N, 6,66. (aislado como clorhidrato)

Ejemplo 261Clorhidrato de N-(2-(7-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina

5 Añadir cloruro de acetilo (2,4 ml, 33,8 mmol) gota a gota a etanol anhidro (50 ml) y agitar la solución durante 10 min a temperatura ambiente y añadir a una solución de N-(2-(7-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina (12,0 g, 30,1 mmol) en acetato de etilo. Concentrar la solución resultante a presión reducida para dar un sólido amarillo. Recristalizar el sólido amarillo en acetato de etilo/etanol/dietil éter para dar el compuesto del epígrafe: p.f. 142-143 °C. MS(m/e): 399 (M+1), 397 (M-1). Calculado para C₂₀H₁₉F₅N₂O•HCl: Calculado: C, 55,24; H, 4,64; N, 6,44. Encontrado: C, 55,44; H, 4,66; N, 6,46.

Ejemplo 262L(+)-tartrato del clorhidrato de N-(2-(7-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina

15 Añadir ácido L-(+)-tartárico (49 mg, 0,33 mmol) y metanol a una solución de N-(2-(7-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina (130 mg, 0,33 mmol) en acetato de etilo. Evaporar el disolvente para dar una goma. Cristalizar la goma en dietil éter/acetato de etilo para dar el compuesto del epígrafe: p.f. 192-194 °C.

Ejemplo 263Clorhidrato de N-(2-(7-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina

25 Añadir gota a gota cloruro de acetilo (2,3 ml, 32,4 mmol) a etanol anhidro (50 ml) y agitar la solución durante 10 min a temperatura ambiente y añadir a una solución de N-(2-(7-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina (10,7 g, 29,2 mmol) en dietil éter. Concentrar la solución resultante a presión reducida para dar un sólido amarillo. Recristalizar el sólido amarillo en acetato de etilo/metanol para dar el compuesto del epígrafe: p.f. 163-164 °C; Ms(m/e): 367 (M+1), 365 (M-1); Calculado para C₁₉H₁₈F₄N₂O HCl: Calculado: C, 56,65; H, 4,75; N, 6,95. Encontrado: C, 56,45; H, 4,54; N, 6,90.

Ejemplo 264L(+)-tartrato de N-(2-(7-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina

35 Añadir ácido L-(+)-tartárico (295 mg, 1,96 mmol) en metanol a una solución de N-(2-(7-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina (720 mg, 1,96 mmol) en acetato de etilo. Concentrar a presión reducida la solución resultante para dar un aceite incoloro transparente. Cristalizar el aceite en dietil éter para dar el compuesto del epígrafe: p.f. 118-119 °C. Ms(m/e): 367 (M+1), 365 (M-1). Calculado para C₁₉H₁₈F₄N₂O•C₄H₆O₆: Calculado: C, 53,49; H, 4,68; N, 5,42. Encontrado: C, 53,21; H, 4,55; N, 5,41.

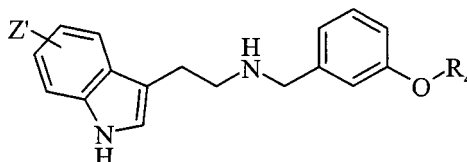
Ejemplo 270Clorhidrato de N-(2-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)etil)-3-propoxibencilamina

45

Combinar 3-propoxibenzaldehído (2,96 g, 18,0 mmol), clorhidrato de 5-fluorotriptamina (2,58 g, 12,0 mol), trietilamina (1,15 g); y tamices moleculares de 3Å (2,27 g) en etanol (200 ml). Agitar la mezcla de reacción a reflujo durante 4 horas. Filtrar para retirar los tamices moleculares y luego añadir lentamente borohidruro de sodio (1,36 g, 36,0 mmol) al filtrado y agitar a temperatura ambiente. Después de 15 horas, concentrar la mezcla de reacción hasta un residuo, disolver el residuo en NaOH 1 N, y extraer con diclorometano. Combinar los extractos orgánicos, lavar con salmuera,

secar sobre Na_2SO_4 y concentrar hasta un residuo. Someter a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo proporcionó 3,31 g de un aceite. La sal HCl se preparó en dietil éter: p.f. 197-199 °C; MS (APCI): m/e 327,2 (M+1); Análisis para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{ClFN}_2\text{O}$: Calculado: C, 66,20; H, 6,67; N, 7,72; encontrado: C, 66,06; H, 6,63; N, 7,76.

5 Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 270, aislados como el maleato salvo cuando se indica:



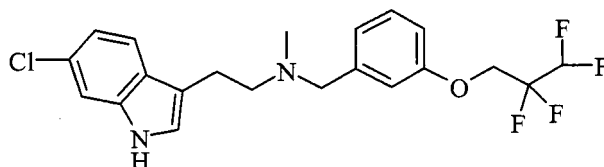
N.º	Z'	R ₄	Datos
271	5-fluoro	etilo	p.f. 196-198 °C, MS (APCI): m/e 313,1 (M+1). Análisis para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ClFN}_2\text{O}$: Calculado: C, 65,42; H, 6,36; N, 8,03; encontrado: C, 65,48; H, 6,30; N, 8,04. (aislado como clorhidrato)
272	5-trifluoro metilo	etilo	p.f. 156-160 °C, MS (APCI): m/e 363,1 (M+1). Análisis para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$: Calculado: C, 60,25; H, 5,27; N, 5,85; encontrado: C, 60,47; H, 5,26; N, 5,79.
273	5-trifluoro metilo	propilo	p.f. 169-172 °C, MS (APCI): m/e 377,1 (M+1). Análisis para $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5$: Calculado: C, 60,97; H, 5,53; N, 5,69; encontrado: C, 60,95; H, 5,54; N, 5,70
274	5-trifluoro metilo	2,2,2-trifluoro etilo	p.f. 180-184 °C. MS (APCI): m/e 417,1 (M+1). Análisis para $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_5$: Calculado: C, 54,14; H, 4,16; N, 5,26; encontrado: C, 53,99; H, 4,07; N, 5,61.
275	5-trifluoro metilo	3,3,3-trifluoro propilo	p.f. 158-161 °C, MS (APCI): m/e 431,1 (M+1). Análisis para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_5$: Calculado: C, 54,95; H, 4,43; N, 5,13; encontrado: C, 54,84; H, 4,46; N, 5,03.
276	4-metoxi	2,2,3,3-tetrafluoro propilo	p.f. 144-147 °C. MS (APCI): m/e 411,1 (M+1). Análisis para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_6$: Calculado: C, 57,03; H, 4,98; N, 5,32; encontrado: C, 56,84; H, 4,94; N, 5,34.
277	5-ciano	2,2,3,3-tetrafluoro propilo	p.f. 172-174 °C. MS (APCI): m/e 406,2 (M+1). Análisis para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_5$: Calculado: C, 57,58; H, 4,45; N, 8,06; encontrado: C, 57,91; H, 4,13; N, 8,34.
278	5-ciano	2,2,3,3,3-pentafluoro propoxi	p.f. 168-170 °C. MS (APCI): m/e 424,1 (M+1). Análisis para $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_5$: Calculado: C, 55,66; H, 4,11; N, 7,79; encontrado: C, 55,54; H, 4,16; N, 7,71.
279	5-(4-fluorofenilo)	2,2,3,3-tetrafluoro propilo	p 161-165 °C. MS (APCI): m/e 475,1 (M+1). Análisis para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{ClF}_5\text{N}_2\text{O}$: Calculado: C, 61,12; H, 4,73; N, 5,48; encontrado: C, 61,18; H, 4,64; N, 5,50. (aislado como clorhidrato)
280	5-(4-fluorofenilo)	2,2,3,3,3-pentafluoro propoxi	(aislado como clorhidrato) p.f. 168-171 °C. MS (APCI): m/e 493,1 (M+1). Análisis para $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClF}_6\text{N}_2\text{O}$: Calculado: C, 59,04; H, 4,38; N, 5,30; encontrado: C, 59,15; H, 4,28; N, 5,30. (aislado como clorhidrato)
281	5-fenilo	2,2,3,3-tetrafluoro propilo	p.f. 148-151 °C. MS (APCI): m/e 457,1 (M+1). Análisis para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}$: Calculado: C, 63,35; H, 5,11; N, 5,68; encontrado: C, 63,16; H, 4,99; N, 5,67. (aislado como clorhidrato)
282	5-fenilo	2,2,3,3,3-pentafluoro propilo	p.f. 65-70 °C, desc. MS (APCI): m/e 475,1 (M+1). Análisis para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{ClF}_5\text{N}_2\text{O}$: Calculado: C, 61,12; H, 4,73; N, 5,48; encontrado: C, 60,98; H, 4,66; N, 5,41. (aislado como clorhidrato)
283	5-(4-fluorofenilo)	2,2,2-trifluoro etilo	p.f. 214-216 °C. MS (APCI): m/e 443,1 (M+1). Análisis para $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}$: Calculado: C, 62,70; H, 4,84; N, 5,85; encontrado: C, 62,47; H, 4,71; N, 5,79. (aislado como clorhidrato)
284	5-fenilo	2,2,2-trifluoro etilo	p.f. 171-174 °C, desc. MS (APCI): m/e 425,1 (M+1). Análisis para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$: Calculado: C, 65,15; H, 5,25; N, 6,08; encontrado: C, 65,46; H, 5,17; N, 6,10. (aislado como clorhidrato)
285	4-fenilo	2,2,3,3,3-pentafluoro propilo	p.f. 55 °C, desc. MS (APCI): m/e 475,1 (M+1). Análisis para $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{ClF}_5\text{N}_2\text{O}$: Calculado: C, 61,12; H, 4,73; N, 5,48; encontrado: C, 61,11; H, 4,83; N, 5,40. (aislado como clorhidrato)
286	4-fenilo	2,2,2-trifluoro etilo	p.f. 60 °C, desc. MS (APCI): m/e 425,1 (M+1). Análisis para $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$: Calculado: C, 65,15; H, 5,25; N, 6,08; encontrado: C, 65,08; H, 5,42; N, 5,93. (aislado como clorhidrato)
287	4-fenilo	2,2,3,3-tetrafluoro propilo	p.f. 56 °C, desc. MS (APCI): m/e 457,1 (M+1). Análisis para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{ClF}_4\text{N}_2\text{O}$: Calculado: C, 63,35; H, 5,11; N, 5,68; encontrado: C, 63,60; H, 5,35; N, 5,48. (aislado como clorhidrato)
288	7-fluoro	pirid-4-ilo	p.f. 212-214 °C. MS (APCI): m/e 362,2 (M+1). (aislado como el oxalato)
289	7-fluoro	pirid-3-ilo	p.f. 167-169 °C. MS (APCI): m/e 362,3 (M+1). (aislado como el oxalato)

N.º	Z'	R ₄	Datos
299	7-fenilo	2,2,2-trifluoro etilo	p.f. 116-120 °C. MS (APCI): m/e 425,3 (M+1). Análisis para C ₂₉ H ₂₇ F ₃ N ₂ O ₅ : Calculado: C, 64,44; H, 5,03; N, 5,18; encontrado: C, 64,47; H, 4,96; N, 5,24.
300	7-fenilo	2,2,3,3-tetrafluoro propilo	p.f. 108-111 °C. MS (APCI): m/e 457,3 (M+1). Análisis para C ₃₀ H ₂₈ F ₄ N ₂ O ₅ : Calculado: C, 62,93; H, 4,93; N, 4,89; encontrado: C, 63,02; H, 4,91; N, 4,96.

Ejemplo 301

Maleato de N-(2-(6-cloro-1H-indol-3-il)etil)-N-metil-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina

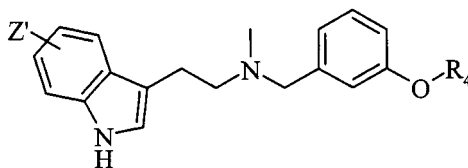
5



Añadir 3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)benzaldehído (232,6 mg, 0,98 mmol) a una solución de N-(2-(6-cloro-1H-indol-3-il)etil)-N-metilamina (205,6 mg, 0,98 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (305,3 mg, 1,37 mmol) en dicloroetano (50 ml). Agitar a temperatura ambiente. Después de 24 horas, evaporar hasta un residuo y disolver el residuo en NaOH 1N luego extraer con diclorometano. Combinar los extractos orgánicos, lavar con salmuera, secar (Na₂SO₄), filtrar y evaporar hasta un residuo. Someter a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto del epígrafe. La sal maleato se preparó en dietil éter: p.f. 125-128 °C. MS (APCI): m/e 429,3 (M+1). Análisis para C₂₅H₂₅ClF₄N₂O₅: Calculado: C, 55,10; H, 4,62; N, 5,14; encontrado: C, 55,13; H, 4,59; N, 5,09.

15

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 301:

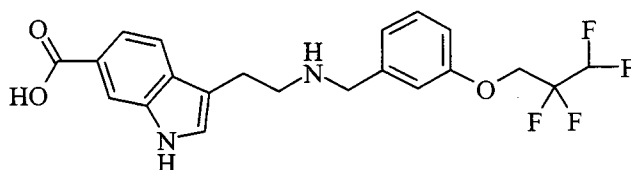


N.º	Z'	Z ₄	Datos
302	5-metoxi	2,2,2-trifluoro etilo	p.f. 144-147 °C. MS (APCI): m/e 393,1 (M+1). Análisis para C ₂₃ H ₂₅ F ₃ N ₂ O ₆ : Calculado: C, 57,26; H, 5,22; N, 5,81; encontrado: C, 56,89; H, 5,16; N, 5,82. (aislado como el oxalato)
303	4-metoxi	2,2,3,3-tetrafluoro propilo	p.f. 104-109 °C. MS (APCI): m/e 425,2 (M+1). Análisis para C ₂₄ H ₂₆ F ₄ N ₂ O ₆ : Calculado: C, 56,03; H, 5,09; N, 5,45; encontrado: C, 55,85; H, 5,05; N, 5,43. (aislado como el oxalato)
304	4-fluoro	2,2,2-trifluoro etilo	p.f. 199-202 °C. MS (APCI): m/e 367,2 (M+1). Análisis para C ₁₉ H ₁₉ ClF ₄ N ₂ O: Calculado: C, 56,65; H, 4,75; N, 6,95; encontrado: C, 56,82; H, 4,65; N, 6,84. (aislado como clorhidrato)
305	6-fenilo	2,2,3,3-tetrafluoro propilo	p.f. 94-98 °C. MS (APCI): m/e 457,1 (M+1). Análisis para C ₂₆ H ₂₄ F ₄ N ₂ O: Calculado: C, 68,41; H, 5,30; N, 6,14; encontrado: C, 68,18; H, 5,28; N, 6,06. (aislado como la base)

20

Ejemplo 306

N-(2-(6-Carboxi-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina



25

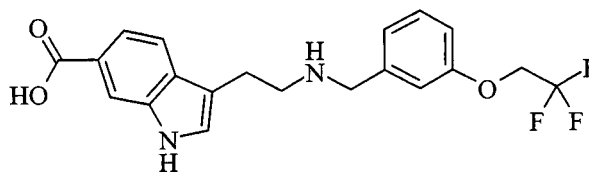
Combinar N-(2-(6-etoxicarbonil-1H-indol-3-il)etil)-N-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina (1,09 g, 2,4 mmol) y NaOH 2N (4,8 ml) en etanol (4,8 ml). Calentar hasta reflujo. Después de 2 horas, enfriar hasta temperatura ambiente, evaporar a vacío para eliminar el etanol, y luego neutralizar con HCl 5N (1,92 ml) para dar un sólido. Recoger el sólido por filtración y secar a vacío para dar el compuesto del epígrafe como un polvo blanco: p.f. 186 °C,

30

descomposición, MS (APCI): m/e 425,1 (M+1).

Ejemplo 307

5 N-(2-(6-Carboxi-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina



El procedimiento del Ejemplo 306 da el compuesto del epígrafe: p.f. 232-235 °C. MS (APCI): m/e 393,2 (M+1).

10

Ejemplo 310

5-Fenoxi-1H-indol

15 Combinar hidróxido de potasio (3 g, 0,054 mol) y fenol (15 g, 0,16 mol), y calentar hasta 110 °C hasta que el hidróxido de potasio se disuelve. Enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y añadir 5-fluoro-2-nitrotolueno (7,75 g, 0,05 mol) en una alícuota. Calentar la mezcla de reacción hasta 130 °C durante 30 min, enfriar hasta temperatura ambiente, y luego verter en NaOH al 10 % (200 ml). Extraer la solución acuosa con éter (2 X 100 ml), combinar las fases orgánicas y lavar con NaOH al 10 % (2 X 100 ml), agua (2 X 100 ml), secar sobre Na₂SO₄ y concentrar a vacío. Someter a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos / acetato de etilo para dar 2-nitro-5-fenoxitolueno como un sólido: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) 2,59 (s, 3H), 6,81- 6,85 (m, 2H), 7,06-7,09 (m, 2H), 7,22-7,26 (m, 1H), 7,40-7,45 (m, 2H), 8,03-8,06 (m, 1H).

20

25 Combinar 2-nitro-5-fenoxitolueno (1,15 g, 5,0 mmol) y tris(dimetilamino)metano (0,87 g, 6,0 mmol) en 10 ml tolueno seco y calentar hasta reflujo bajo nitrógeno. Después de 2 horas, enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y evaporar el tolueno a presión reducida para formar un residuo. Disolver el residuo en 15 ml de EtOAc, mezclar con Pd/C (10 %, 100 mg), agitar a temperatura ambiente bajo 1 atmósfera de hidrógeno durante 1,5 días. Separar el catalizador por filtración y concentrar el filtrado. Someter a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos / EtOAc para dar el compuesto del epígrafe como un sólido: RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃) 6,49-6,50 (m, 1H), 6,93-7,03 (m, 4H), 7,22-7,27 (m, 5H), 8,15 (ancho, 1H).

30

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 310:

35 a) 4-(p-Toliloxi)-2-metilonitrobenceno: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) 2,35 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 6,77-6,80 (m, 2H), 6,93-7,03 (m, 2H), 7,18-7,24 (m, 2H), 8,00-8,03 (m, 1H);

b) 5-p-Toliloxi-1H-indol: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) 2,31 (s, 3H), 6,48-6,49 (m, 1H), 6,87-6,96 (m, 3H), 7,07-7,10 (m, 2H), 7,20-7,35 (m, 3H), 8,15 (ancho, 1H);

40 c) 4-(o-Toliloxi)-2-metilonitrobenceno: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 2,16 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 6,50-6,78 (m, 2H), 6,93-7,03 (m, 3H), 7,18-7,35 (m, 1H), 8,00-8,03 (m, 1H);

45 d) 5-o-Toliloxi-1H-indol: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 2,31 (s, 3H), 6,45-6,46 (m, 1H), 6,78-6,80 (m, 1H), 6,90-6,00 (m, 2H), 7,01-7,10 (m, 2H), 7,13-7,24 (m, 2H), 7,32-7,34 (m, 1H), 8,11 (ancho, 1H);

e) 4-(m-Toliloxi)-2-metilonitrobenceno: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) 2,37 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 6,80-6,88 (m, 4H), 7,03-7,06 (m, 1H), 7,27-7,32 (m, 1H), 8,03-8,06 (m, 1H);

50 f) Se obtuvo 5-m-toliloxi-1H-indol: 6,0 g (54 %) (aceite rojo). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) 2,25 (s, 3H), 6,51-6,52 (m, 1H), 6,76-6,98 (m, 4H), 7,14-7,39 (m, 4H), 8,17(ancho,1H);

g) 4-(4-Fluorofenoxi)-2-metilonitrobenceno: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) 2,60 (s, 3H), 6,80-6,82 (m, 2H), 7,03-7,12 (m, 4H), 8,03-8,06 (m, 1H); y

55 h) Se obtuvo 5-(4-fluorofenoxi)-1H-indol: 2,68 g (26 %) (aceite rojo). RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) 6,50-6,52 (m, 1H), 6,91-7,01 (m, 5H), 7,24-7,38 (m, 3H), 8,18 (ancho, 1H). a) 5-p-toliloxi-1H-indol.

Ejemplo 311

60 Cloruro de 2-oxo-(5-fenoxi-1H-indol-3-il)acetilo

Combinar 5-fenoxi-indol (1,57 g, 7,5 mmol) y éter anhidro (35 ml) y añadir cloruro de oxalilo (1,07 g, 8,25 mmol) en 8 ml de éter. Se forma un precipitado. Agitar la reacción durante una noche. Recoger el precipitado, secar a vacío, para dar el compuesto del epígrafe: RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 6,99-7,15 (m, 4H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,60 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,75 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 8,47 (d, 1H, $J = 3,2$ Hz), 12,49, (ancho, 1H).

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 311:

a) cloruro de 2-Oxo-(5-*p*-toliloxi-1H-indol-3-il) acetilo;

b) cloruro de 2-Oxo-(5-*o*-toliloxi-1H-indol-3-il) acetilo: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) 2,83 (s, 3H), 6,86-6,89 (m, 1H), 7,03-7,16 (m, 5H), 7,26-7,27 (m, 1H), 7,40-7,44 (m, 1H), 7,87 (m, 1H), 8,20-8,32 (m, 2H), 8,90 (ancho, 1H);

c) cloruro de 2-Oxo-(5-*m*-toliloxi-1H-indol-3-il) acetilo; y

d) cloruro de 2-Oxo-((4-fluorofenoxi)-1H-indol-3-il) acetilo.

Ejemplo 312

2-Oxo-2-(5-fenoxi-1H-indol-3-il)acetamida

Combinar cloruro de 2-oxo-(5-fenoxi-1H-indol-3-il)acetilo (2,15 g, 7,18 mmol), e hidróxido de amonio (28-30 %, 32 ml, 680 mmol) y agitar durante 2 horas. Verter la mezcla de reacción en HCl al 10 % (ac.), extraer con diclorometano, combinar las fases orgánicas y secar sobre Na_2SO_4 , evaporar el disolvente a vacío para dar 1,94 g (96 %) de compuesto del epígrafe: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) 4,87 (s, 2H), 7,51-7,91 (m, 7H), 8,13-8,24 (m, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 312:

a) 2-Oxo-2-(5-*p*-toliloxi-1H-indol-3-il)acetamida;

b) 2-Oxo-2-(5-*o*-toliloxi-1H-indol-3-il)acetamida; y

c) 2-Oxo-2-(5-*m*-toliloxi-1H-indol-3-il)acetamida.

Ejemplo 314

Oxalato de 5-fenoxitriptamina

Añadir 2-oxo-2-(5-fenoxi-1H-indol-3-il)acetamida (1,9 g, 6,86 mmol) en THF (60 ml) gota a gota a una solución de LiAlH_4 -THF (1,0 M, 41 ml, 41,0 mmol) en THF a temperatura ambiente. Calentar la mezcla de reacción hasta reflujo durante 4 horas y enfriar hasta temperatura ambiente. Inactivar la mezcla de reacción con agua (6 ml), seguido de NaOH (2N, 3 ml). Recoger el precipitado por filtración, y lavar con éter (3 x 50 ml). Secar el filtrado sobre Na_2SO_4 , concentrar a vacío, purificar el residuo por cromatografía ultrarrápida (diclorometano/MeOH/ NH_4OH) para obtener 1,0 g (59 %) de amina libre del compuesto del epígrafe. La sal oxálica del compuesto del epígrafe da: p.f. 156-157 °C; RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 2,94 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 3,00 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 5,00 (ancho, 2H), 6,83-7,04 (m, 4H), 7,26-7,41 (m, 5H), 11,05 (ancho, 1H); MS (ELECTROPULVERIZACIÓN), m/e: 341,1 (M-1); Anal. Calculado $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 63,15; H, 5,30; N, 8,18. Encontrado: C, 62,97; H, 5,25; N, 8,20.

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 314 y se aislaron como el oxalato, a no ser que se indique de otro modo:

a) 5-*p*-Toliloxitriptamina: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) 2,31 (s, 3H), 2,83 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 2,98 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz), 6,86-6,96 (m, 3H), 7,07-7,10 (m, 3H), 7,24-7,33 (m, 2H), 8,02 (ancho, 1H) (aislado como la base);

b) 5-*o*-Toliloxitriptamina: p.f. 187-188 °C. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) 2,27 (s, 3H), 2,90-3,05 (m, 4H), 6,66-6,68 (m, 1H), 6,76-6,79 (m, 1H), 6,93-6,98 (m, 1H), 7,06-7,16 (m, 2H), 7,24-7,39 (m, 3H), 7,66 (ancho, 2H), 11,05 (ancho, 1H); MS (ELECTROPULVERIZACIÓN) m/e: 265,1 (M-1- $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$); Análisis calculado $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$: C, 64,04; H, 5,66; N, 7,86. Encontrado: C, 63,90; H, 5,72; N, 7,83; y

c) 5-*m*-Toliloxitriptamina: p.f. 164-165 °C; RMN de ^1H (250 MHz, DMSO- d_6) 2,26 (s, 3H), 2,89-3,07 (m, 4H), 4,52 (ancho, 2H), 6,68-6,72 (m, 2H), 6,82-6,86 (m, 2H), 7,17-7,42 (m, 4H), 11,06 (ancho, 1H); MS (ELECTROPULVERIZACIÓN) m/e: 265,1 (M-1- $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$).

Ejemplo 315

6-Cloro-7-fluoro-1H-indol

Combinar tricloruro de boro (36,0 ml, solución 1,0 M en heptano, 36 mmol) y 1,2-dicloroetano (40 ml) y enfriar hasta 5 °C. Añadir gota a gota una solución de 2-fluoro-3-cloroanilina (4,36 g, 30,0 mmol) en 20 ml de 1,2-dicloroetano. Calentar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y agitar durante 30 min. Añadir a la mezcla de reacción cloroacetónitrilo (2,71 g, 36,0 mmol), seguido de TiCl₄ (6,83 g, 3,84 ml, 36,0 mmol). Calentar la mezcla de reacción hasta reflujo durante una noche. Enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, añadir 55,0 ml de HCl 2,5N, calentar hasta 85 °C durante 30 min. Enfriar hasta temperatura ambiente, extraer con diclorometano (3 x 25 ml), combinar las fases orgánicas, lavar con salmuera, secar sobre Na₂SO₄, concentrar a vacío para dar 5,1 g de 1-(2-amino-2-fluoro-3-clorofenil)-2-cloroetanona: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) 4,63 (s, 2H), 6,49 (ancho, 2H), 6,62-6,69 (m, 1H), 7,36-7,39 (m, 1H).

Disolver 1-(2-amino-2-fluoro-3-clorofenil)-2-cloroetanona en 50 ml (agua al 10 % en 1,4-dioxano, v/v) y añadir NaBH₄ (0,86 g, 22,8 mmol) cuidadosamente a temperatura ambiente. Llevar a reflujo la mezcla de reacción durante aproximadamente 4 hora, enfriar hasta temperatura ambiente. Añadir 35 ml de HCl 1N y agitar a temperatura ambiente durante media hora, extraer con diclorometano (20 ml X 3), combinar las fases orgánicas y lavar con H₂O y salmuera, secar sobre Na₂SO₄ y concentrar a vacío. Someter a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc / hexanos para dar el compuesto del epígrafe 0,94 g (24 %): RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) 6,55-6,58(m, 1H), 7,04-7,10 (m, 1H), 7,22-7,33 (m, 2H), 8,38 (ancho, 1H).

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 315:

- a) 5,7-Difluoro-1H-indol: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) 6,55-6,56 (m, 1H), 6,71-6,78 (m, 1H), 7,01-7,11 (m, 1H), 7,26-7,28 (m, 1H), 8,34 (ancho, 1H);
- b) 6,7-Difluoro-1H-indol: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) 6,53-6,56 (m, 1H), 6,90-6,99 (m, 1H), 7,22-7,31 (m, 2H), 8,39 (ancho, 1H);
- c) 5,6,7-Trifluoro-1H-indol: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) 6,52-6,55 (m, 1H), 7,13-7,20 (m, 1H), 7,26-7,27 (m, 1H), 8,35 (ancho, 1H); y
- d) 4,5,7-Trifluoro-1H-indol: RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) 6,68-6,71 (m, 1H), 7,20-7,29 (m, 1H), 7,57-7,59 (m, 1H), 12,07 (ancho, 1H); MS (electropulverización) m/e: 170,0 (M-1).
- e) 4,7-Difluoro-1H-indol: RMN de ¹H (400 MHz, dmsd-*d*₆): 11,91 (s ancho, 1H), 7,44 (t, 1H, *J*=2,8 Hz), 6,84-6,90 (m, 1H), 6,69-6,74 (m, 1H), 6,54-6,56 (m, 1H); MS(EP-): m/e 152,0 (M-1).

Ejemplo 316

3-Formil-6-cloro-7-fluoro-1H-indol

Añadir oxiclورو de fósforo (0,94 g, 6,16 mmol) a DMF (12 ml, enfriado en un baño de hielo) con agitación vigorosa. Después de aproximadamente 10 minutos, añadir 6-cloro-7-fluoroindol (0,93 g, 5,6 mmol) en DMF anhidro (4 ml), agitar a 0 °C durante 1 hora, calentar hasta temperatura ambiente y agitar durante una noche a temperatura ambiente (~16 horas). Tratar con 14,0 ml de NaOH 2N (4 eq.) con agitación vigorosa. Calentar la reacción hasta 80 °C durante media hora y luego enfriar. Verter la reacción en agua fría con agitación vigorosa para dar un sólido. Recoger el sólido por filtración y secar durante una noche en un horno de vacío a temperatura ambiente, para dar el compuesto del epígrafe: RMN de ¹H (300 MHz, CD₃COCD₃/CDCl₃) 7,09 (t, 1H, *J* = 7,7 Hz), 7,83-7,86 (m, 2H), 9,89 (s, 1H).

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 316:

- a) 3-Formil-5,7-difluoro-1H-indol: RMN de ¹H (300 MHz, CD₃COCD₃) 6,98-7,06 (m, 1H), 7,71-7,75 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 10,04 (s, 1H);
- b) 3-Formil-6,7-difluoro-1H-indol: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) 7,10-7,19 (m, 1H), 7,86-7,88 (m, 1H), 7,98-8,03 (m, 1H), 8,95 (ancho, 1H), 10,06 (s, 1H);
- c) 3-Formil-5,6,7-trifluoro-1H-indol: RMN de ¹H (300 MHz, CD₃COCD₃) 7,87-7,93 (m, 1H), 8,42 (s, 1H), 10,07 (s, 1H); y
- d) 3-Formil-4,5,7-trifluoro-1H-indol: RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) 7,46-7,55 (m, 1H), 8,49 (s, 1H), 10,02 (d, 1H, *J* = 3,7 Hz), 13,19 (ancho, 1H).
- e) 3-Formil-4,7-difluoro-1H-indol: RMN de ¹H (400 MHz, dmsd-*d*₆): δ 13,03 (s ancho, 1H), 10,00 (d, 1H, *J*=3,2 Hz), 8,36 (s, 1H), 7,07-7,13 (m, 1H), 6,94-7,00 (m, 1H); MS (APCI): m/e 182,0 (M+1).

f) 3-Formil-4,5,6,7-tetrafluoro-1H-indol: RMN de ^1H (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$): δ 13,33 (s ancho, 1H), 9,94 (d, 1H, $J=4,4$ Hz), 8,49 (s, 1H); MS(EP-): m/e 216,0 (M-1).

Ejemplo 317

5

3-(2-Nitrovinil)-6-cloro-7-fluoro-1H-indol

Combinar 3-formil-6-cloro-7-fluoro-1H-indol (1,00 g, 5,06 mmol), acetato de amonio (292 mg, 3,8 mmol, 0,75 eq.) (secar tratando con tolueno y eliminar el tolueno a vacío), y nitrometano (6,17 g, 101,2 mmol, 20 eq.). Calentar hasta 65 °C. Cuando la reacción se completa (por TLC), añadir gel de sílice y eliminar el nitrometano a vacío. Cargar el gel de sílice en la parte superior de una columna corta de gel de sílice y eluir con 25 % acetona en hexanos para dar, después de evaporación, el compuesto del epígrafe.

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 317:

15

a) 3-(2-Nitrovinil)-5,7-difluoro-1H-indol: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) 6,68-6,81 (m, 1H), 7,16-7,21 (m, 1H), 7,60 (d, 1H, $J = 13,5$ Hz), 7,73 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 8,18 (d, 1H, $J = 13,5$ Hz), 10,95 (ancho, 1H);

b) 3-(2-Nitrovinil)-6,7-difluoro-1H-indol: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) 6,93-7,00 (m, 1H), 7,30-7,35 (m, 1H), 7,58 (d, 1H, $J = 13,5$ Hz), 7,69 (d, 1H, $J = 2,9$ Hz), 8,10 (d, 1H, $J = 13,5$ Hz), 11,18 (ancho, 1H); MS (electropulverización) m/e: 225 (M+1), 223 (M-1);

c) 3-(2-Nitrovinil)-5,6,7-trifluoro-1H-indol.

d) 3-(2-Nitrovinil)-4,5,7-trifluoro-1H-indol.

e) 3-(2-Nitrovinil)-4,7-difluoro-1H-indol: MS(EP-): m/e 223,0 (M-1).

f) 3-(2-Nitrovinil)-4,5,6,7-tetrafluoro-1H-indol: MS(EP-): m/e 259,0 (M-1).

30

Ejemplo 318

6-Cloro-7-fluorotriptamina

Añadir gota a gota 3-(2-nitrovinil)-6-cloro-7-fluoro-1H-indol (1,20 g, 5,06 mmol) en TNF anhidro a una solución de hidruro de litio y aluminio (30,0 ml, 30,0 mmol, solución 1,0 M en THF). Calentar hasta reflujo durante 2 hora y luego enfriar hasta temperatura ambiente. Inactivar añadiendo cuidadosamente NaOH 1N para dar una suspensión. Filtrar la suspensión a través de Celite y aclarar repetidamente con éter. Evaporar el filtrado a vacío para dar un residuo. Someter a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano, metanol, y hidróxido de amonio (10:1:01) para dar, después de evaporación, el compuesto del epígrafe: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) 2,87 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz), 3,02 (t, 2H, $J = 6,7$ Hz), 7,03-7,08 (m, 2H), 7,26-7,29 (m, 1H), 8,51 (ancho, 1H).

40

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 318:

a) 5,7-Difluorotriptamina: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) 2,46 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 3,01 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 6,69-6,77 (m, 1H), 7,03-7,11 (m, 2H), 8,29 (ancho, 1H);

b) 6,7-Difluorotriptamina: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) 2,87 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz), 3,02 (t, 2H, $J = 6,7$ Hz), 6,88-6,97 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,20-7,25 (m, 1H), 8,64 (ancho, 1H);

50

c) 5,6,7-Trifluorotriptamina: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) 2,83 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz), 3,00 (t, 2H, $J = 6,7$ Hz), 7,08-7,14 (m, 2H), 8,71 (ancho, 1H); MS (electropulverización), m/e: 215,0 (M+1); y

d) 4,5,7-Trifluorotriptamina: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) 2,93 (t, 2H, $J = 6,6$ Hz), 3,03 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 6,73-6,82 (m, 1H), 7,02 (s, 1H), 8,58 (ancho, 1H); MS (electropulverización), m/e: 215,0 (M+1), 213,0 (M-1).

55

f) 4,7-Difluorotriptamina: RMN de ^1H (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$): 11,57 (s ancho, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,80-6,85 (m, 1H), 6,61-6,67 (m, 1H), 2,79 (s, 4H). MS(EP+): m/e 197,0 (M+1) 180,0 (M-NH₂).

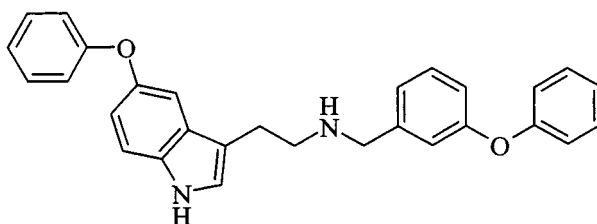
g) 4,5,6,7-Tetrafluorotriptamina: RMN de ^1H (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$): δ 7,31 (s, 1H), 2,78 (s, 4H); MS(EP+): m/e 233,0 (M+1) 216,0 (M-16).

60

Ejemplo 319

N-(2-(5-Fenoxi-1H-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina

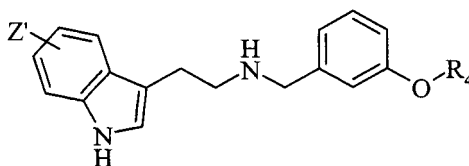
65



5 Combinar 5-fenoxitriptamina (0,400 g, 1,59 mmol), 3-fenoxibenzaldehído (0,377 g, 1,90 mmol) y tamices moleculares de 4Å (0,40 g) en metanol (15 ml) y agitar durante 4h. Filtrar y lavar los tamices moleculares varias veces con MeOH. Añadir NaBH₄ (61,5 mg, 1,59 mmol) en porciones al filtrado y agitar a temperatura ambiente durante 1h. Eliminar el MeOH a vacío para dar un residuo, diluir el residuo con diclorometano/agua, separar las fases, extraer la fase acuosa con diclorometano, combinar las fases orgánicas y secar sobre Na₂SO₄. Concentrar a vacío y someter a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano / MeOH el compuesto del epígrafe. Formar la sal oxalato del compuesto del epígrafe: p.f. 196-198 °C; RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 2,95-3,15 (m, 4H), 4,15 (s, 2H), 6,85-7,46 (m, 18H), 11,06 (ancho, 1H); MS (ELECTROPULVERIZACIÓN) m/e: 435,3 (M+1); HRMS (EP+) calculado para C₂₉H₂₇N₂O₂ (M+H) 435,2084 encontrado 435,2073.

10 Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 319, aislados como el oxalato, salvo cuando se indica:

15



N.º	Z'	R ₄	Datos
320	5- <i>p</i> -toliloxi	fenilo	p.f. 204-206 °C; RMN de ¹ H (250 MHz, DMSO-d ₆) 2,25 (s, 3H), 2,97-3,12 (m, 4H), 4,01 (ancho, 2H), 4,16 (s, 2H), 6,78-6,84 (m, 3H), 7,00-7,10 (m, 10H), 7,13-7,43 (m, 4H), 11,05 (ancho, 1H); MS (ELECTROPULVERIZACIÓN) m/e: 449,1 (M+1-C ₂ H ₂ O ₄); Análisis calculado: C ₃₂ H ₃₀ N ₂ O ₆ : C, 71,36; H, 5,61; N, 5,20. Encontrado: C, 71,22; H, 5,59; N, 5,28
321	5- <i>o</i> -toliloxi	fenilo	p.f. 191-192 °C; RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) 2,28 (s, 3H), 2,99-3,15 (m, 4H), 4,17 (s, 2H), 6,63-6,66 (m, 1H), 6,756,79 (m, 1H), 6,92-7,42 (m, 15H), 9,50 (ancho, 2H), 11,05 (ancho, 1H); MS(ELECTROPULVERIZACIÓN) m/e: 449,1 (M+1-C ₂ H ₂ O ₄); Análisis calculado C ₃₂ H ₃₀ N ₂ O ₆ : C, 71,36; H, 5,61; N, 5,20. Encontrado C, 71,11; H, 5,59; N, 5,18
322	5- <i>m</i> -toliloxi	fenilo	p.f. 174-175 °C. RMN de ¹ H (250 MHz, DMSO-d ₆) 2,51 (s, 3H), 3,00-3,13 (m, 4H), 4,15 (s, 2H), 6,81-7,03 (m, 7H), 7,11-7,42 (m, 11H), 11,05 (ancho, 1H): MS (ELECTROPULVERIZACIÓN) m/e: 449,1 (M+1-C ₂ H ₂ O ₄)
323	6-cloro-7-fluoro	2,2,2-trifluoroetil	p.f. 186-187 °C. RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) 3,13 (s, 4H), 4,15 s, 2H), 4,78 (q, 2H, J = 8,7 Hz), 7,07-7,12 (m, 2H), 7,21-7,24 (m, 1H), 7,37-7,45 (m, 4H), 9,44 (ancho, 1H), 11,72(ancho, 1H): MS (electropulverización) m/e: 401,2 (M+1-HCl), 399,2 (M-1-HCl); Análisis calculado C ₁₉ H ₁₇ ClF ₄ N ₂ O·HCl: C, 52,19; H, 4,15; N, 6,41. Encontrado: C, 52,15; H, 4,14; N, 6,38 (aislado como clorhidrato)
324	6-cloro-7-fluoro	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	p.f. 155-156 °C; RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) 3,13 (s, 4H), 4,16 (s, 2H), 4,61 (t, 2H, J = 13,5 Hz), 6,70 (tt, 1H, J = 51,9 Hz, J = 5,5 Hz), 7,08-7,10 (m, 2H), 7,11-7,12 (m, 1H), 7,21-7,45 (m, 4H), 9,41 (ancho, 1H), 11,72(ancho, 1H); MS (electropulverización) m/e: 433,2 (M+1-HCl), 431,2 (M-1-HCl); Análisis calculado C ₂₀ H ₁₈ ClF ₅ N ₂ O·HCl: C, 51,19; H, 4,08; N, 5,97. Encontrado: C, 51,27; H, 4,10; N, 6,07 (aislado como clorhidrato)
325	5,7-difluoro	2,2,2-trifluoroetil	p.f.: 179-180 °C; RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) 3,11 (s, 4H), 4,16 (s, 2H), 4,77 (q, 2H, J = 8,7 Hz), 6,93-6,97 (m, 1H), 7,00-7,14 (m, 1H), 7,21-7,43 (m, 5H), 9,41 (ancho, 1H), 11,61 (ancho, 1H); MS (electropulverización) m/e: 385,2 (M+1-HCl), 383,0 (M-1-HCl); Análisis calculado C ₁₉ H ₁₇ F ₅ N ₂ O·HCl·0,1H ₂ O: C, 54,00; H, 4,34; N, 6,63. Encontrado: C, 53,71; H, 4,24; N, 6,70 (aislado como clorhidrato)
326	5,7-difluoro	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	p.f. 109-110 °C; RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) 2,71-2,84 (m, 4H), 3,71 (s, 2H), 4,53 (t, 2H, J = 13,5 Hz), 6,67 (tt, 1H, J = 51,9 Hz, J = 5,5 Hz), 6,87-7,02 (m, 4H), 7,12-7,28 (m, 3H), 11,40 (ancho, 1H); MS (electropulverización) m/e: 417,0 (M+1) 415,0 (M-1); Análisis calculado C ₂₀ H ₁₈ F ₆ N ₂ O·0,1H ₂ O: C, 57,45; H, 4,39; N, 6,70. Encontrado: C, 57,24; H, 4,08; N, 6,68

N.º	Z'	R ₄	Datos
327	6,7-difluoro	2,2,2-trifluoro etilo	p.f.: 164-165 °C; RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 3,13 (s, 4H), 4,16 (s, 2H), 4,77 (q, 2H, <i>J</i> = 9,1 Hz), 7,00-7,13 (m, 2H), 7,20-7,23 (m, 1H), 7,33-7,43 (m, 4H), 9,36 (ancho, 1H), 11,57 (ancho, 1H); MS (electropulverización) m/e: 385,2 (M+1-HCl), 383,3 (M-1-HCl); Análisis calculado C ₁₉ H ₁₇ F ₅ N ₂ O·HCl: C, 54,23; H, 4,31; N, 6,66. Encontrado: C, 53,86; H, 4,28; N, 6,58 (aislado como clorhidrato)
328	6,7-difluoro	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	p.f.: 214-215 °C; RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 3,02-3,17 (m, 4H), 4,16 (s, 2H), 4,59 (t, 2H, <i>J</i> = 13,5 Hz), 6,68 (tt, 1H, <i>J</i> = 51,9 Hz, <i>J</i> = 5,5 Hz), 7,00-7,17 (m, 5H), 7,21-7,42 (m, 4H), 11,65(ancho, 1H); MS (electropulverización) m/e: 417,0 (M+1-C ₄ H ₄ O ₄), 415,0 (M-1-C ₄ H ₄ O ₄); Análisis calculado C ₂₀ H ₁₈ F ₆ N ₂ O·C ₄ H ₄ O ₄ ·0,9H ₂ O: C, 52,54; H, 4,37; N, 5,11. Encontrado: C, 52,14; H, 3,95; N, 5,49 (aislado como el maleato)
329	5,6,7-trifluoro	2,2,2-trifluoro etilo	p.f.: 111-112 °C; RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 2,72-2,81 (m, 4H), 3,71 (s, 2H), 4,68 (q, 2H, <i>J</i> = 8,8 Hz), 6,87-7,00 (m, 3H), 7,22-7,40 (m, 3H), 11,58 (ancho, 1H); MS (electropulverización) m/e: 403,1 (M+1), 401,2 (M-1). Análisis calculado C ₁₉ H ₁₆ F ₆ N ₂ O: C, 56,72; H, 4,01; N, 6,96. Encontrado: C, 56,61; H, 3,92; N, 6,96 (aislado como la base)
330	5,6,7-trifluoro	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	p.f.: 223-224 °C; RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 3,11 (s, 4H), 4,15 (s, 2H), 4,61 (t, 2H, <i>J</i> = 13,5 Hz), 6,70 (tt, 1H, <i>J</i> = 51,9 Hz, <i>J</i> = 5,5 Hz), 7,08-7,12 (m, 1H), 7,19-7,25 (m, 1H), 7,36-7,43 (m, 3H), 7,52-7,58 (m, 1H), 9,50 (ancho, 1H), 11,78 (ancho, 1H); MS (electropulverización) m/e: 435,1 (M+1-HCl), 433,1 (M-1-HCl); Análisis calculado C ₂₀ H ₁₈ F ₆ N ₂ O·HCl·0,1H ₂ O: C, 50,83; H, 3,88; N, 5,93. Encontrado: C, 50,60; H, 3,74; N, 6,07 (aislado como clorhidrato)
331	4,5,7-trifluoro	2,2,2-trifluoro etilo	p.f.: 243-244 °C; RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 3,16-3,21 (m, 4H), 4,18 (s, 2H), 4,75 (q, 2H, <i>J</i> = 8,8 Hz), 7,11-7,25 (m, 3H), 7,39-7,45 (m, 3H), 9,37 (ancho, 1H), 11,90 (ancho, 1H); MS (electropulverización) m/e: 403,1 (M+1-HCl), 401,0 (M-1-HCl); Análisis calculado C ₁₉ H ₁₆ -F ₆ N ₂ OHCl: C, 52,00; H, 3,91; N, 6,38. Encontrado: C, 51,83; H, 3,62; N, 6,55 (aislado como clorhidrato)
332	4,5,7-trifluoro	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	p.f.: 261-262 °C; RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 3,18 (s, 4H), 4,17 (s, 2H), 4,61 (t, 2H, <i>J</i> = 13,5 Hz), 6,69 (tt, 1H, <i>J</i> = 51,9 Hz, <i>J</i> = 5,5 Hz), 7,09-7,13 (m, 1H), 7,17-7,26 (m, 2H), 7,32-7,42 (m, 3H), 9,37 (ancho, 1H), 11,92 (ancho, 1H); MS (electropulverización) m/e: 435,1 (M+1-HCl), 433,1 (M-1-HCl); Análisis calculado C ₂₀ H ₁₇ F ₇ N ₂ O·HCl, C, 51,02; H, 3,85; N, 5,95. Encontrado: C, 50,62; H, 3,79; N, 6,00 (aislado como clorhidrato)
333	7-ciano	2,2,2-trifluoro etilo	p.f.: 241-242 °C ; RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 3,15 (s, 4H), 4,17 (s, 2H), 4,78 (q, 2H, <i>J</i> = 8,7 Hz), 7,10-7,22 (m, 3H), 7,33-7,43 (m, 3H), 7,60-7,62 (m,1H), 7,95-7,97 (m, 1H), 9,29 (ancho, 2H), 11,90 (ancho, 1H); MS (electropulverización) m/e: 374,2 (M+1-HCl), 372,0 (M-1-HCl); Análisis calculado C ₂₀ H ₁₈ F ₃ N ₃ OHCl·0,2 H ₂ O: C, 58,10; H, 4,73; N, 10,16. Encontrado: C, 57,91; H, 4,56; N, 10,08.
334	7-ciano	2,2,3,3-tetrafluoro etilo	p.f.: 212-213 °C; RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 3,16 (s, 4H), 4,16 (s, 2H), 4,61 (t, 2H, <i>J</i> = 13,6 Hz), 6,69 (tt, 1H, <i>J</i> = 51,9 Hz, <i>J</i> = 5,5 Hz), 7,09-7,22 (m, 3H), 7,33-7,43 (m, 3H), 7,60-7,63 (m, 1H), 7,96-7,98 (m, 1H), 9,34 (ancho, 2H), 11,92 (ancho, 1H); MS (electropulverización) m/e: 406,2 (M+1-HCl), 404,0 (M-1-HCl); Análisis calculado C ₂₁ H ₁₉ F ₄ N ₃ O HCl, C, 57,08; H, 4,56; N, 9,51. Encontrado: C, 57,12; H, 4,61; N, 9,53.

Ejemplo 335

2-Fluoro-3-fenoxibenzaldehído

- 5 Enfriar una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (5,1 ml, 30,0 mmol) en THF (40 ml) hasta -78 °C. Añadir gota a gota n-Butil litio (18,7 ml, 30,0 mmol, 1,6M en hexanos) y agitar durante 10 min a -78 °C. Añadir gota a gota 2-fluorofenilfenil éter (4,7 g, 25,0 mmol), agitar 2 h a -78 °C. Añadir *N,N*-dimetilformamida (2,3 ml, 30,0 mmol) gota a gota durante 15 min. Agitar la mezcla resultante durante 3 h a -78 °C y dejar calentar hasta temperatura ambiente
- 10 durante 16 h. Inactivar la mezcla de reacción con agua (50 ml), extraer con acetato de etilo, secar sobre Na₂SO₄, filtrar y concentrar a presión reducida para dar un aceite. Cristalizar el aceite con hexanos para dar un sólido, recoger y recristalizar en hexanos/acetato de etilo/cloruro de metileno para dar el compuesto del epígrafe: p.f. 75-77 °C; Ms(m/e): 216 (M⁺); Calculado para C₁₃H₉FO₂: Calculado: C, 72,22; H, 4,20. Encontrado: C, 72,41; H, 4,23. La purificación de las aguas madres por cromatografía sobre gel de sílice (2-3 % acetato de etilo/hexanos) da una
- 15 cantidad adicional del compuesto del epígrafe: Ms(m/e): 216 (M⁺).

El siguiente compuesto se preparó por el procedimiento del Ejemplo 335: a) 6-Fluoro-3-fenoxibenzaldehído: Ms(m/e): 216 (M⁺).

20 Ejemplo 336

3-Etoxibenzaldehído

Combinar 3-hidroxibenzaldehído (5,6 g, 46 mmol) y 1-yodoetano (10,7 g, 69 mmol) en DMSO (25 ml) y calentar hasta 80 °C. Tratar con de carbonato de cesio (22,4 g, 69 mmol) en porciones. Durante la adición la temperatura comienza a ascender por lo que se retira el baño. Agitar la reacción a 80 °C durante 1 hora, verter en 200 ml salmuera y extraer dos veces con 150 ml dietil éter. Lavar los extractos combinados dos veces con 200 ml salmuera, secar sobre MgSO₄ y concentrar a vacío para dar un aceite. La purificación por cromatografía (SiO₂; EtOAc al 2,5 % en hexanos) proporciona 5,73 g (38 mmol; 83 %) del compuesto del epígrafe como un aceite: RMN de ¹H (CDCl₃) 9,94 (s, 1H), 7,42-7,41 (m, 2H), 7,36-7,35 (m, 1H), 7,16-7,13 (m, 1H), 4,10-4,04 (q, 2H), 1,64-1,40 (t, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 336: a) 3-Propoxibenzaldehído: RMN de ¹H (CDCl₃) 9,95 (s, 1H), 7,43-7,41 (m, 2H), 7,37-7,36 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 9,98-3,95 (t, 2H), 1,84-1,79 (m, 2H), 1,05-1,02 (t, 3H).

Ejemplo 337

p-Tolueno-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)tosilato

Añadir piridina (1,9 l) (secada sobre tamices moleculares de 4 Å) a un matraz de fondo redondo (5 l), bajo atmósfera inerte y equipado con un agitador mecánico y añadir 2,2,3,3-tetrafluoro-1-propanol (604,5 g, 4,58 mol). Enfriar la mezcla hasta 0 °C con un baño de hielo. Añadir cloruro de p-toluenosulfonilo (960 g, 5,04 mol) durante 20 minutos en 4 porciones a la mezcla de reacción y agitar. Después de 20 min, enfriando en un baño de hielo, se forma un precipitado. Agitar la mezcla de reacción durante 1 h a 0 °C y 2 h a 20 °C. Verter la mezcla de reacción, con agitación, sobre una mezcla de hielo-agua (1,44 l) y dejar durante una noche (18 h) a 20 °C. El derivado de tosilato bruto se separa de la mezcla acuosa como un material aceitoso (1,34 kg) que contiene 14 % p/p de piridina que corresponde a 1,15 kg del tosilato (87,8 %). El material bruto se lleva a la siguiente etapa de reacción sin purificación posterior: la RMN de ¹H es consistente.

Ejemplo 338

3-(2,2,3,3,3-Pentafluoropropoxi)benzaldehído

Combinar 3-hidroxibenzaldehído (137,6 g, 1,127 mol), tosilato de p-tolueno-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi) (243 g, 0,799 mol), carbonato de potasio (220 g, 1,597 mol) y dimetilformamida (2451 ml) en un reactor de 4 l de doble pared equipado con un condensador de reflujo y un agitador mecánico, y calentar a 110 °C durante 46,5 h bajo atmósfera de argón. Enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y filtrar a través de un lecho de 400 g de gel de sílice. Eluir el lecho de gel de sílice con 2,451 ml de acetato de etilo. Verter las fases orgánicas combinadas sobre 7,3 l de hielo-agua. Añadir hidróxido de sodio 10 N (500 ml) a esta mezcla y agitar durante 1 h. Separar la fase acuosa y extraer con acetato de etilo (1000 ml). Agrupar la fase orgánica, lavar con agua (1000 ml) y salmuera (750 ml). La evaporación de los disolventes orgánicos a presión reducida proporciona 159,79 g de un material aceitoso marrón que contiene el compuesto del epígrafe bruto. La purificación por destilación fraccionada (dos ciclos sucesivos) a presión reducida (2 mm Hg) usando un aparato de destilación equipado con una columna adiabática de 30 cm de longitud da una fracción de 52,4 g del producto esperado (96,2 % de área por HPLC).

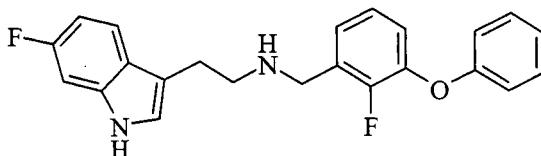
Ejemplo 339

3-(3,3,3-Trifluoropropoxi)benzaldehído

Combinar 3-hidroxibenzaldehído (130,2 g, 1,066 mol), tosilato de 3,3,3-trifluoropropoxi (143 g, 0,533 mol), carbonato de potasio (147,35 g, 1,066 mol) y etanol absoluto (1430 ml) en un matraz de fondo redondo de tres bocas equipado con un condensador de reflujo y un agitador magnético y reflujo durante 4 h bajo atmósfera de argón. Concentrar la mezcla de reacción bajo presión reducida. Verter la mezcla concentrada sobre hidróxido de sodio 1N (2145 ml), agitar durante 30 min y extraer con diclorometano (2145 ml). Decantar la fase orgánica y lavar con hidróxido de sodio 1N (2145 ml). Después de la separación, lavar la fase orgánica sucesivamente dos veces con 1 l agua (pH fase acuosa = 7), secar sobre 30 g sulfato de magnesio, evaporar la fase orgánica de diclorometano hasta sequedad a presión reducida para proporcionar 55,4 g del compuesto del epígrafe (0,254 mol, 47,6 % de rendimiento) como un material oleoso ligeramente amarillento.

Ejemplo 340

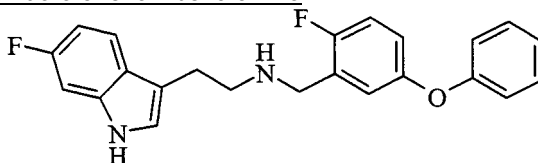
N-(2-(6-Fluoro-1H-indol-3-il)etil)-2-fluoro-3-fenoxi-bencilamina



Combinar 6-fluorotriptamina (419 mg, 2,35 mmol) y 2-fluoro-3-fenoxibenzaldehído (610 mg, 2,82 mmol) en etanol absoluto (6 ml). Calentar la mezcla hasta 65 °C para dar una solución homogénea. Añadir tamices moleculares de 3 Å (400 mg) a la mezcla y calentar hasta temperaturas de reflujo durante 5 h. Enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente y añadir borohidruro de sodio (267 mg, 7,1 mmol). Agitar la mezcla durante 18 h a temperatura ambiente. Enfriar la mezcla de reacción en un baño de agua, inactivar con acetona, diluir con etanol y acetona y filtrar los tamices moleculares. Concentrar el filtrado bajo presión reducida, diluir con NaOH 1N, extraer con acetato de etilo, lavar con salmuera, secar (Na₂SO₄), filtrar y concentrar a presión reducida para dar 1,0 g de un aceite. Someter a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 1 %, 4 % de amoníaco 2N en metanol/cloruro de metileno da un aceite incoloro transparente. La formación de la sal clorhidrato en acetato de etilo/metanol da el clorhidrato del compuesto del epígrafe: p.f. 173-174,5 °C; Ms(m/e): 379 (M+1), 377 (M-1); Calculado para C₂₃H₂₀F₂N₂O·HCl: Calculado: C, 66,59; H, 5,10; N, 6,75. Encontrado: C, 66,50; H, 5,09; N, 6,73.

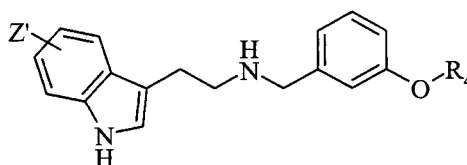
Ejemplo 341

15 N-(2-(6-Fluoro-1H-indol-3-il)etil)-6-fluoro-3-fenoxi-bencilamina



El procedimiento del Ejemplo 340 da el clorhidrato del compuesto del epígrafe: p.f. 183,5 - 185,5 °C; Ms(m/e): 379 (M+1), 377 (M-1); Calculado para C₂₃H₂₀F₂N₂O·HCl: Calculado: C, 66,59; H, 5,10; N, 6,75. Encontrado: C, 66,54; H, 5,11; N, 6,68.

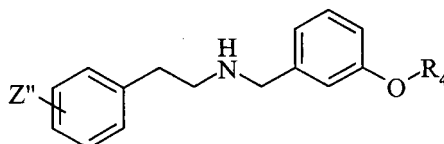
Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 340, aislado como clorhidrato salvo que se indique:



N.º	Z'	R ₄	Datos
342	5-metoxi	etilo	ISMS 325 (M+1); Análisis para C ₂₀ H ₂₅ ClN ₂ O ₂ ·0,2EtOH·0,1H ₂ O: calculado: C, 65,88; H, 7,16; N, 9,53; encontrado: C, 65,90; H, 6,97; N, 7,16; RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) 10,85 (s, 1H), 9,43 (s ancho, 2H), 7,42-7,22 (m, 4H), 7,18-7,10 (m, 2H), 7,05-7,0 (m, 1H), 6,32-6,15 (m, 1H), 4,3-4,15 (m, 2H), 4,15-4,05 (q, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,15 (s, 4H), 1,45-1,35 (t, 3H)
343	5-metoxi	propilo	ISMS 339 (M+1); Análisis para C ₂₁ H ₂₇ ClN ₂ O ₂ : calculado: C, 67,28; H, 7,23; N, 7,47; encontrado: C, 67,28; H, 7,30; N, 7,13; RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) 10,85 (s, 1H), 9,43 (s ancho, 2H), 7,35-7,15 (m, 4H), 7,1-7,05 (m, 2H), 7,0-6,92 (m, 1H), 6,7-6,6 (m, 1H), 4,3-4,16 (m, 1H), 4,15-4,05 (q, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,15 (s, 4H), 1,45-1,35 (t, 3H)
344	5-fluoro	2,2,2-trifluoro etilo	ISMS 367 (M+1); Análisis para C ₁₉ H ₁₉ ClF ₄ N ₂ O: calculado: C, 56,65; H, 4,75; N, 6,95; encontrado: C, 56,37; H, 4,83; N, 6,81 (base)
345	5-metoxi	2,2,2-trifluoro etilo	Análisis para C ₂₀ H ₂₂ ClF ₃ N ₂ O ₂ : calculado: C, 57,91; H, 5,34; N, 6,75; encontrado: C, 57,72; H, 5,17; N, 6,61; ISMS 379 (M+1)
346	5-fluoro	2,2,3,3,3-pentafluoropropilo	ISMS 417 (M+1); Análisis para C ₂₀ H ₁₈ F ₆ N ₂ O·C ₂ H ₂ O ₄ : calculado: C, 51,18; H, 3,98; N, 5,53; encontrado: C, 51,18; H, 3,91; N, 5,51 (aislado como el oxalato)
347	5-metoxi	2,2,3,3,3-pentafluoropropilo	ISMS 429 (M+1); Análisis para C ₂₁ H ₂₁ F ₅ N ₂ O ₂ ·1,2C ₂ H ₂ O ₄ ·0,8H ₂ O: calculado: C, 51,02; H, 4,57; N, 5,09; encontrado: C, 50,64; H, 4,23; N, 5,15 (aislado como el oxalato)
348	5-metoxi	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	ISMS 411 (M+1) Análisis para C ₂₁ H ₂₂ F ₄ N ₂ O ₂ ·C ₂ H ₂ O ₄ ·0,1H ₂ O: calculado: C, 55,0; H, 4,86; N, 5,58; encontrado: C, 54,74; H, 4,74; N, 5,58 (aislado como el oxalato)
349	5-metoxi	3,3,3-trifluoro propilo	Análisis para C ₂₁ H ₂₃ F ₃ N ₂ O ₂ ·HCl: calculado: C, 58,81; H, 5,64; N, 6,53; encontrado: C, 58,42; H, 5,44; N, 6,51; ISMS 393 (M+1)
350	5-fluoro	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	Análisis para C ₂₀ H ₂₀ F ₄ N ₂ O·HCl: calculado: C, 57,63; H, 5,08; N, 6,72; encontrado: C, 57,49; H, 5,04; N, 6,76; ISMS 381 (M+1)
351	4-cloro-5-metoxi	2,2,2-trifluoro etilo	Análisis para C ₂₀ H ₂₀ ClF ₃ N ₂ O ₂ ·HCl: calculado: C, 53,47; H, 4,71; N, 6,24; encontrado: C, 53,33; H, 4,65; N, 6,21; ISMS 413 (M+1)
352	4-cloro-5-	2,2,3,3-	Análisis para C ₂₁ H ₂₁ ClF ₄ N ₂ O ₂ ·HCl: calculado: C, 52,40; H, 4,61; N, 5,82;

N.º	Z'	R ₄	Datos
	metoxi	tetrafluoropropilo	encontrado: C, 52,25; H, 4,50; N, 5,80; ISMS 445 (M+1)
353	4-cloro-5-metoxi	3,3,3-trifluoro propilo	Análisis para C ₂₁ H ₂₂ ClF ₃ N ₂ O ₂ HCl: calculado: C, 54,4; H, 5,00; N, 6,05; encontrado: C, 54,18; H, 4,86; N, 6,06; ISMS 427 (M+1)

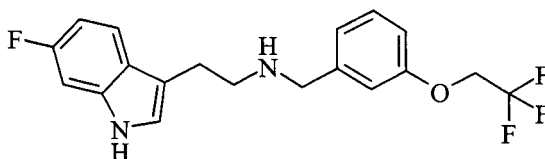
Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 340, aislado como clorhidrato salvo que se indique:



N.º	Z''	R ₄	Datos
360	3-cloro	2,2,2-trifluoro etilo	ISMS 344 (M+1); Análisis para C ₁₇ H ₁₈ ClF ₃ NO calculado: C, 53,70; H, 4,77; N, 3,68; encontrado: C, 53,61; H, 4,96; N, 3,66
361	3-trifluorometilo	2,2,2-trifluoro etilo	ISMS 378 (M+1); Análisis para C ₂₀ H ₁₉ F ₆ NO ₅ : calculado: C, 51,40; H, 4,10; N, 3,0; encontrado: C, 51,26; H, 4,06; N, 3,07 (aislado como el oxalato)
362	3-cloro	2,2,3,3,3-pentafluoropropilo	ISMS 394 (M+1); Análisis para C ₁₈ H ₁₈ C ₁₂ F ₅ NO: calculado: C, 50,25; H, 4,22; N, 3,26; encontrado: C, 50,38; H, 4,03; N, 3,45
363	3-trifluorometilo	2,2,3,3,3-pentafluoropropilo	ISMS 428 (M+1); Análisis para C ₁₉ H ₁₇ F ₈ NO C ₂ H ₂ O ₄ : calculado: C, 48,75; H, 3,70; N, 2,70; encontrado: C, 48,76; H, 3,67; N, 2,79 (aislado como el oxalato)
364	3-cloro	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	Análisis para C ₁₈ H ₁₈ ClF ₄ NO C ₂ H ₂ O ₄ : calculado: C, 51,57; H, 4,33; N, 3,01; encontrado: C, 51,92; H, 4,29; N, 3,08; ISMS 376 (M+1)
365	3-trifluorometilo	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	Análisis para C ₁₉ H ₁₈ F ₇ NO C ₂ H ₂ O ₄ : calculado: C, 50,51; H, 4,04; N, 2,81; encontrado: C, 50,48; H, 4,02; N, 2,85; ISMS 410 (M+1) (aislado como el oxalato)
366	3-trifluorometilo	3,3,3-trifluoro propilo	Análisis para C ₁₉ H ₁₉ F ₆ NO HCl: calculado: C, 53,34; H, 4,71; N, 3,27; encontrado: C, 53,23; H, 4,73; N, 3,28; ISMS 392 (M+1)
367	3-cloro	3,3,3-trifluoro propilo	Análisis para C ₁₈ H ₁₉ ClF ₃ NOHCl: calculado: C, 54,84; H, 5,11; N, 3,55; encontrado: C, 54,74; H, 5,02; N, 3,11; ISMS 358 (M+1)

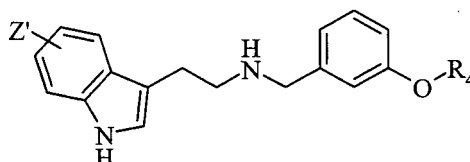
Ejemplo 370

N-(2-(6-Fluoro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)encilamina



Combinar oxalato de 6-fluorotriptamina (350 mg, 1,3 mmol), N,N-diisopropiletilamina (506 mg, 3,9 mmol), 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzaldehído (266 mg, 1,3 mmol), y tamices moleculares de 4Å (4 g) en EtOH (30 ml) y llevar a reflujo durante 7 horas. Decantar el líquido en un matraz separado y tratar con NaBH₄ (148 mg, 3,9 mmol). Agitar 1 hora, concentrar la mezcla a vacío para dar un residuo. Repartir el residuo entre 25 ml de NaOH 5 N y 25 ml de diclorometano. Extraer la fase acuosa con 25 ml diclorometano, combinar las fases orgánicas, secar sobre MgSO₄ y concentrar hasta aproximadamente un volumen de 20 ml. Someter a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 1 % en CHCl₃ mezclado con NH₄OH concentrado para dar el compuesto del epígrafe. Combinar una solución en EtOAc del compuesto del epígrafe con una solución en EtOAc de un equivalente de ácido oxálico para dar un sólido, filtrar y secar a vacío para dar la sal oxalato del compuesto del epígrafe: ISMS 367 (M+1); Análisis para C₁₉H₁₉ClF₃N₂O: calculado: C, 55,27; H, 4,42; N, 6,14; encontrado: C, 55,17; H, 4,38; N, 6,09.

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 370, aislado como clorhidrato salvo que se indique:



N.º	Z'	R ₄	Datos
372	5-fluoro	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	ISMS 399 (M+1); Análisis para C ₁₉ H ₁₇ F ₈ NO C ₂ H ₂ O ₄ H ₂ O: calculado: C, 53,51; H, 4,41; N, 5,67; encontrado: C, 53,12; H, 4,21; N, 5,63 (aislado como el oxalato)
373	6-fluoro	2,2,3,3,3-pentafluoropropilo	Análisis para C ₂₀ H ₁₈ F ₆ N ₂ O HCl: calculado: C, 53,05; H, 4,23; N, 6,19; encontrado: C, 52,88; H, 4,05; N, 6,12; ISMS 417 (M+1)
374	6-cloro-5-metoxi	2,2,2-trifluoro etilo	Análisis para C ₂₀ H ₂₀ ClF ₃ N ₂ O ₂ HCl: calculado: C, 53,47; H, 4,71; N, 6,24; encontrado: C, 53,65; H, 4,85; N, 6,45; ISMS 413 (M+1) (Forma la sal en 50 ml de THF/EtOH 50/50 usando clorhidrato de polivinil piridina)
375	6-cloro-5-metoxi	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	Análisis para C ₂₁ H ₂₁ ClF ₄ N ₂ O ₂ HCl: calculado: C, 52,40; H, 4,61; N, 5,82; encontrado: C, 52,15; H, 4,51; N, 5,69; ISMS 445 (M+1)
376	6-fluoro	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	Análisis para C ₂₀ H ₁₉ F ₅ N ₂ O HCl: calculado: C, 55,24; H, 4,64; N, 6,44; encontrado: C, 55,06; H, 4,63; N, 6,44; ISMS 399 (M+1)
377	6-fluoro	3,3,3-trifluoro propilo	Análisis para C ₂₀ H ₂₀ F ₄ N ₂ O HCl: calculado: C, 54,83; H, 5,11; N, 3,55; encontrado: C, 54,74; H, 5,02; N, 3,11; ISMS 381 (M+1)
378	5-trifluoro metoxi	2,2,3,3,3-pentafluoropropilo	Análisis para C ₂₁ H ₁₈ F ₈ N ₂ O ₂ HCl: calculado: C, 48,62; H, 3,69; N, 5,40; encontrado: C, 48,55; H, 3,48; N, 5,33; ISMS 483 (M+1)
379	5-trifluoro metoxi	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	Análisis para C ₂₁ H ₁₉ F ₇ N ₂ O ₂ HCl: calculado: C, 50,36; H, 4,02; N, 5,59; encontrado: C, 50,27; H, 3,92; N, 5,63; ISMS 465 (M+1)
380	5-trifluoro metoxi	2,2,2-trifluoro etilo	Análisis para C ₂₀ H ₁₈ F ₆ N ₂ O ₂ HCl: calculado: C, 51,24; H, 4,08; N, 5,98; encontrado: C, 51,33; H, 4,09; N, 6,26; ISMS 433 (M+1)

Ejemplo 381N-t-Butoxicarbonil-2-(5-m-toliloxi-H-indol-3-il)etilamina

5 El procedimiento del Ejemplo 20 da el compuesto del epígrafe: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) 1,41 (s, 9H), 2,30 (s, 3H), 2,89 (t, 2H, J = 6,7 Hz), 3,41(m, 2H), 6,74-6,85 (m, 3H), 6,93-6,99 (m, 1H), 7,07-7,35 (m, 4H), 8,05 (ancho, 1H).

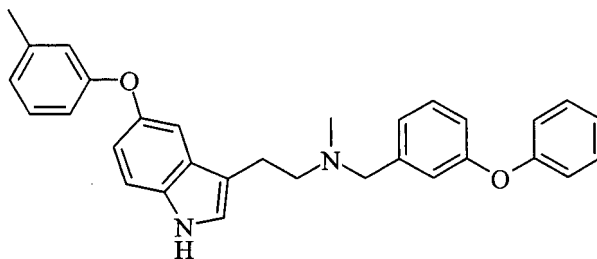
Ejemplo 382

10 N-Metil-2-(5-m-tolil)triptamina

15 El procedimiento del Ejemplo 21 da el compuesto del epígrafe y la formación de la sal oxalato dio: p.f. 182-183 °C; RMN de ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) 2,26 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,98-3,18 (m, 4H), 6,68-6,72 (m, 2H), 6,82-6,86 (m, 2H), 7,17-7,22 (m, 1H), 7,29-7,42 (m, 3H), 11,06 (ancho, 1H); MS (ELECTROPULVERIZACIÓN) m/e: 281,2 (M+1-C₂H₂O₄); Análisis calculado C₂₀H₂₂N₂O₅: C, 64,85; H, 5,99; N, 7,56. Encontrado: C, 65,01; H, 5,74; N, 7,71.

Ejemplo 383

20 N-Metil-N-(2-(5-m-toliloxi-1H-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina



25 El procedimiento del Ejemplo 301 da el compuesto del epígrafe y la formación de la sal oxalato dio: p.f. 142-144 °C; RMN de ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) 2,24 (s, 3H), 2,634 (s, 3H), 3,01-3,12 (m, 4H), 3,92 (ancho, 2H), 4,16 (s, 2H), 6,65-6,70 (m, 2H), 6,81-6,84 (m, 2H), 6,99-7,03 (m, 3H), 7,12-7,26 (m, 6H), 7,34-7,43 (m, 4H), 11,00 (ancho, 1H); MS (ELECTROPULVERIZACIÓN) m/e: 463,4 (M+1-C₂H₂O₄); Análisis calculado C₃₃H₃₂N₂O₆: C, 71,72; H, 5,84; N, 5,07. Encontrado: C, 71,44; H, 5,89; N, 4,99.

Ejemplo 3845-Nitrotriptamina

35 Calentar una mezcla de 5-nitroindol (10 g, 62 mmol) y 200 ml de ácido acético glacial a 70 °C y tratar con sal de Eschenmoser (12 g, 65 mmol). Concentrar después de 1 hora la reacción a vacío hasta sequedad. Mezclar el

residuo con 200 ml de tolueno, reconcentrar hasta sequedad y luego repartir entre 200 ml de hidróxido de amonio concentrado y 200 ml de EtOAc. Cuando se disuelvan todos los sólidos, separar las fases y extraer la fase acuosa con 200 ml de EtOAc. Secar la fase orgánica combinada sobre $MgSO_4$ y concentrar para dar N,N-dimetil-5-nitrotriptamina como un sólido.

5 Disolver la N,N-dimetil-5-nitrotriptamina obtenida antes en 200 ml de DMSO seco, tratar con yodometano (7,7 ml, 17,5 g, 124 mmol), y agitar durante 1 hora a temperatura ambiente. Añadir KCN (40 g, 621 mmol) y 18-corona-6 (0,5 g). Calentar la reacción hasta 110 °C durante 45 minutos, enfriar, verter sobre hielo y luego saturar con NaCl. Extraer la mezcla de reacción inactivada con EtOAc, combinar los extractos, y lavar 3 veces con salmuera. Secar sobre $MgSO_4$ y concentrar a vacío. Someter a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 1 % en $CHCl_3$ para dar (5-nitro-1H-indol-3-il)acetonitrilo como un sólido: FDMS 201 (M+); Análisis para $C_{10}H_7N_3O_2$: calculado: C, 59,70; H, 3,51; N, 20,89; encontrado: C, 59,32; H, 3,52; N, 20,56.

15 Disolver (5-nitro-1H-indol-3-il)-acetonitrilo (9 g, 44,7 mmol) en 250 ml de THF seco y tratar con 90 ml de BH_3 1 M en THF a temperatura ambiente. Agitar durante una noche e inactivar la reacción cuidadosamente mediante la adición gota a gota de 10 ml de agua. Concentrar hasta sequedad a vacío y repartir el residuo entre HCl 5 N y EtOAc. Extraer la fase acuosa con EtOAc y combinar con la fase original de EtOAc. Tratar la fase acuosa con NaOH 5 N y extraer 3 veces con MeOH al 10 % en EtOAc. Purificar haciendo pasar los extractos a través de una almohadilla de 100 g de resina de intercambio iónico SCX, aclarando con 2 litros de MeOH que se desechó, y luego eluyendo con NH_3 2 M en MeOH y concentrar para dar el compuesto del epígrafe como un sólido oscuro: ISMS 206 (M+1); Análisis para $C_{20}H_{18}F_6N_2O_2 \cdot 0,3H_2O \cdot 0,1C_7H_8$: calculado: C, 57,34; H, 5,74; N, 19,29; encontrado: C, 57,30; H, 5,38; N, 19,08; RMN de 1H (DMSO-d6) 11,9-11,2 (s ancho, 1H), 8,50-8,49 (d, 1H), 7,95-7,92 (m, 1H), 7,47-7,45 (m, 1H), 7,38 (s, 1H), 2,79 (s, 4H), 2,2-1,3 (s ancho, 2H).

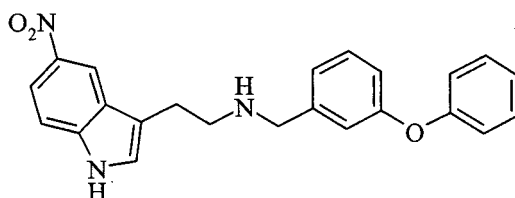
25 Ejemplo 385

6-Nitrotriptamina

30 El procedimiento del Ejemplo 384 da (6-nitro-1H-indol-3-il)-acetonitrilo: ISMS 200 (M-1); Análisis para $C_{10}H_7N_3O_2 \cdot 0,1H_2O$: calculado: C, 59,17; H, 3,58; N, 20,70; encontrado: C, 59,04; H, 3,28; N, 20,39 que da el compuesto del epígrafe: ISMS 206 (M+1); RMN de 1H (DMSO-d6) 11,5 (s ancho, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,84-7,81 (m, 1H), 7,68-7,66 (m, 1H), 7,57 (s, 1H), 2,80-74 (m, 4H) (indol N-H no observable).

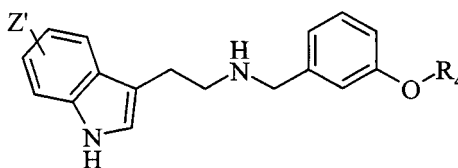
35 Ejemplo 390

N-(2-(5-Nitro-1H-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina



40 El procedimiento del Ejemplo 340 da el compuesto del epígrafe, formación de sal en 10 ml de EtOH con 0,25 ml de HCl 5 N y 40 ml de tolueno concentrando luego a un sólido da el clorhidrato del compuesto del epígrafe: Análisis para $C_{23}H_{21}N_3O_3 \cdot HCl \cdot 0,2 EtOH$: calculado: C, 64,62; H, 5,17; N, 9,75; encontrado: C, 64,89; H, 5,40; N, 9,75; ISMS 388 (M+1).

45 Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 390, aislado como clorhidrato salvo que se indique:

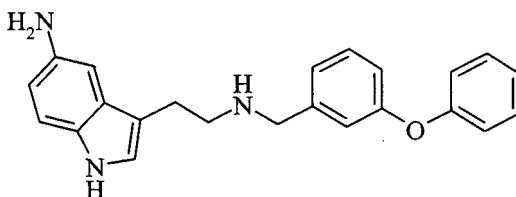


N.º	Z'	R ₄	Datos
391	5-nitro	2,2,2-trifluoro etilo	ISMS 444 (M+1); Análisis para $C_{20}H_{20}ClF_4N_3O_3 \cdot 0,1 H_2O$: calculado: C, 52,87; H, 4,48; N, 9,74; encontrado: C, 52,63; H, 4,34; N, 9,67
392	5-nitro	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	ISMS 444 (M+1); Análisis para $C_{20}H_{20}ClF_4N_3O_3$: calculado: C, 52,01; H, 4,36; N, 9,10; encontrado: C, 51,94; H, 4,19; N, 8,93

N.º	Z'	R ₄	Datos
393	6-nitro	2,2,2-trifluoro etilo	ISMS 394 (M+1); RMN de ¹ H (CDCl ₃ -base libre) 8,47 (s ancho, 1H), 8,31-8,30 (m, 1H), 8,01-7,98 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,32-7,31 (m, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 6,94-6,92 (m, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,80-6,77 (m, 1H), 4,33-4,26 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,00-2,93 (m, 4H), 1,54 (s, 1H)
394	6-nitro	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	ISMS 426 (M+1); Análisis para C ₂₀ H ₁₉ F ₄ N ₃ O ₃ : calculado: C, 52,01; H, 4,36; N, 9,10; encontrado: C, 51,96; H, 4,16; N, 8,76
395	6-nitro	2,2,3,3,3-pentafluoropropilo	ISMS 444 (M+1); Análisis para C ₂₀ H ₁₈ F ₅ N ₃ O ₃ : calculado: C, 50,06; H, 3,99; N, 8,76; encontrado: C, 49,76; H, 3,86; N, 8,67

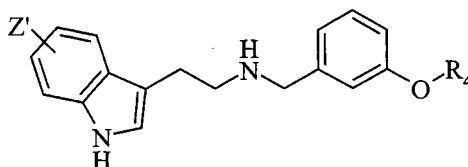
Ejemplo 396

5 N-(2-(5-Amino-1H-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina



10 Combinar clorhidrato de N-(2-(5-nitro-1H-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina (250 mg, 0,64 mmol) y NiCl₂·6H₂O (460 mg, 1,9 mmol) en 30 ml de MeOH y tratar con NaBH₄ (73 mg, 1,9 mmol). Después de 1 hora concentrar hasta sequedad, repartir entre EtOAc y NH₄OH concentrado. Extraer la fase acuosa con EtOAc, combinar la fase orgánica, secar sobre MgSO₄ y concentrar hasta sequedad. Someter a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de etapas de THF/hexanos/Et₃N 20/75/5 y luego THF/hexanos/Et₃N 40/55/5 da el compuesto del epígrafe como un aceite. Someter luego a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 1 % en CHCl₃ mezclado con NH₄OH concentrado da el compuesto del epígrafe como un aceite. El tratamiento con 10 ml de EtOH con 0,25 ml de HCl 5N y 40 ml de tolueno y luego concentrar da el compuesto del epígrafe como clorhidrato: Análisis para C₂₃H₂₃N₃O 2,6 HCl 0,6 EtOH: calculado: C, 59,66; H, 5,83; N, 9,07; encontrado: C, 59,30; H, 5,48; N, 8,82; ISMS 358 (M+1).

20 Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 396, aislado como clorhidrato salvo que se indique:



N.º	Z'	R ₄	Datos
397	5-amino	2,2,2-trifluoro etilo	Análisis para C ₁₉ H ₂₀ F ₃ N ₃ O 2HCl 0,2 CHCl ₃ 0,3 CH ₃ OH: calculado: C, 49,85; H, 5,02; N, 8,94; encontrado: C, 50,05; H, 4,99; N, 8,73; ISMS 364 (M+1)
398	5-amino	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	RMN de ¹ H (DMSO-d ₆) 11,3 (s ancho, 1H), 10,25 (s ancho, 3H), 9,6 (s ancho, 2H), 7,6 (s, 1H), 7,5-7,35 (m, 4H), 7,3-7,2 (m, 1H), 7,2-7,0 (m, 2H), 6,9-6,5 (d, 1H), 4,65-4,5 (t, 2H), 4,25 (s, 2H), 3,3 (s, 4H); Análisis para C ₂₀ H ₂₁ F ₄ N ₃ O 2HCl: calculado: C, 51,29; H, 4,95; N, 8,97; encontrado: C, 51,26; H, 4,98; N, 8,26
399	6-amino	2,2,2-trifluoro etilo	ISMS 363 (M+); C ₁₉ H ₂₂ Cl ₂ F ₃ N ₃ O·0,4 H ₂ O: calculado: C, 51,45; H, 5,18; N, 9,48; encontrado: C, 51,45; H, 5,10; N, 9,63
400	6-amino	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	ISMS 393 (M+); C ₂₀ H ₂₃ Cl ₂ F ₄ N ₃ O·0,2 H ₂ O: calculado: C, 50,90; H, 5,00; N, 8,90; encontrado: C, 50,73; H, 4,82; N, 8,65

25 Ejemplo 401

6-Fluorotriptamina

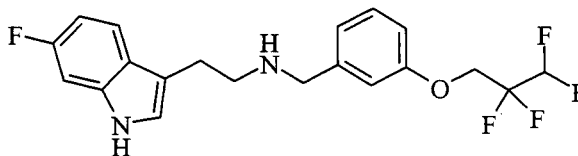
30 Combinar 6-fluoroindol (108 g, 0,8 mol) y diclorometano (324 ml). Enfriar en un baño de hielo. Añadir ácido trifluoroacético (308 ml) durante unos pocos minutos (exotérmica). Añadir una solución de Z-1-dimetilamino-2-nitroetileno (94,7 g, 0,816 mol) en diclorometano (600 ml) durante 40 minutos mientras se mantiene la temperatura a

aproximadamente 0-5 °C. Después de 45 minutos, calentar hasta aproximadamente 20 °C. Después de 2 horas, verter sobre 1,2 l de agua y agitar durante una noche con un iniciador para dar un sólido. Recoger el sólido por filtración, lavar primero con 100 ml de una mezcla diclorometano-ciclohexano 1/1, luego con 750 ml de agua y secar a 40 °C para dar 3-(2-nitrovinil)-6-fluoroindol.

Combinar LiAlH_4 (48,8 g, 1,286 moles, 5 equiv.) y THF (848 ml) y enfriar en un baño de hielo-agua hasta aproximadamente 6 °C mientras se mantiene la temperatura por debajo de 32 °C. Añadir una solución de 3-(2-nitrovinil)-6-fluoroindol (53 g, 0,257 mol, 1 equiv.) en THF (694 ml) mientras se mantiene la temperatura por debajo de aproximadamente 31 °C. Dejar agitar a temperatura ambiente. Después de 2,5 horas, inactivar con una mezcla de 49 ml de agua y 49 ml de THF, luego con 49 ml de NaOH 15 % y finalmente con 49 ml de agua. Mantener la temperatura por debajo de ~32 °C durante la inactivación. Agitar durante 1,5 horas, filtrar a través de una almohadilla de Celite y lavar con THF. Evaporar hasta un residuo, disolver en 750 ml de dietil éter y enfriar en un baño de hielo-agua. Añadir una solución de HCl/dietil éter para dar un sólido. Agitar durante 1 hora, recoger el sólido por filtración, lavar con dietil éter, y secar a presión reducida a 45 °C para dar el clorhidrato del compuesto del epígrafe.

Ejemplo 402

N-(2-(6-Fluoro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina



Combinar clorhidrato de 6-fluorotriptamina (90 g, 0,419 mol) y agua (900 ml). Añadir una solución acuosa de NaOH (2N, 230 ml) y diclorometano (900 ml). Después de 1 hora, separar la fase orgánica, extraer la fase acuosa con diclorometano, combinar las fases orgánicas, lavar con agua, secar sobre MgSO_4 , y evaporar hasta un residuo. Combinar el residuo y tolueno (200 ml) y evaporar para dar 78,45 g de un aceite marrón. Combinar los 78,45 g anteriores con otro lote de 41,4 g para proporcionar 6-fluorotriptamina. Combinar la 6-fluorotriptamina (119,85) y etanol (3,325 l), añadir 2,2,3,3-tetrafluoropropoxibenzaldehído (176 g, 0,745 moles, 1,2 equiv.) y 150 g de tamices moleculares de 3Å. Calentar hasta reflujo. Después de 2 horas, enfriar hasta temperatura ambiente y añadir NaBH_4 (35,2 g, 0,93 mol, 1,5 equiv.). Después de 1 hora, filtrar a través de Celite y lavar con 500 ml de etanol. Evaporar el filtrado a presión reducida para dar un residuo oleoso. Repartir el residuo entre agua y diclorometano. Separar las fases, extraer la fase acuosa con diclorometano, combinar las fases orgánicas, lavar con salmuera y secar sobre MgSO_4 . Filtrar y evaporar a presión reducida para dar el compuesto del epígrafe.

La sal HCl se forma como sigue: Combinar N-(2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropil)bencilamina (387 g, 0,97 moles) y dietil éter (3,95 l) de a temperatura ambiente. Añadir gota a gota una solución de HCl/ Et_2O (298 ml) durante 15 minutos hasta que el pH es aproximadamente 3 para dar un sólido. Agitar durante 1 hora y recoger el sólido, lavar con éter y secar a presión reducida a 40 °C para dar el compuesto del epígrafe como clorhidrato.

Ejemplo 410

(5-Bromo-1H-indol-3-il)acetonitrilo

El procedimiento del Ejemplo 384 usando 5-bromoindol da el compuesto del epígrafe: ISMS 234 (M-1); Análisis para $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{BrN}_2 \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$: calculado: C, 50,70; H, 3,06; N, 11,83; encontrado: C, 50,69; H, 2,90; N, 11,64; RMN de ^1H (CDCl_3) 8,22 (s, 1H), 7,70-7,69 (m, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,23-7,22 (m, 1H), 3,78-3,77 (m, 4H).

Ejemplo 411

5-Bromotriptamina

Disolver 5-bromo-1H-indol-3-carbonitrilo (9,5 g, 40,4 mmol) en 200 ml de THF seco y tratar con 80 ml de BH_3 1 M en THF a temperatura ambiente. Agitar durante una noche, la reacción e inactivar cuidadosamente mediante la adición gota a gota de 5 ml de agua. Concentrar hasta sequedad a vacío y el residuo. Repartir entre HCl 1 N y EtOAc. Extraer la fase orgánica con HCl 1 N que se combinó con la fase acuosa original. Tratar la fase acuosa con NaOH 5 N y extraer con EtOAc. Saturar con NaCl y extraer de nuevo con EtOAc. Combinar los extractos, secar sobre MgSO_4 y concentrar hasta sequedad para dar 4,72 g (19,7 mmol, 49 %) de un aceite que cristaliza. Convertir a la sal oxalato tratando una solución en EtOAc del compuesto con una solución de un equivalente de ácido oxálico. Filtrar el sólido resultante y secar a vacío: Análisis para $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{BrN}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$: calculado: C, 43,08; H, 4,10; N, 8,37; encontrado: C, 43,26; H, 3,91; N, 8,20; ISMS 240 (M+1).

Ejemplo 4135-Metoxicarbonil-1H-indol

5 Combinar 5-carboxiindol (7,2 g, 44,7 mmol) en 400 ml de diclorometano y 100 ml de MeOH y tratar gota a gota con 35 ml de TMS 2 M diazometano en hexanos. Agitar durante una noche a temperatura ambiente. Concentrar a vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido: Análisis para $C_{10}H_9NO_2 \cdot 0,1H_2O$: calculado: C, 67,86; H, 5,24; N, 7,91; encontrado: C, 68,03; H, 5,15; N, 7,98; RMN de 1H ($CDCl_3$) 8,44 (s ancho, 1H), 8,412-8,409 (m, 1H), 7,91-7,88 (m, 1H), 7,46-7,38 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 6,64-6,63 (m, 1H), 3,92 (s, 3H); ISMS 176 (M+1).

10

Ejemplo 4143-Formil-5-metoxicarbonil-1H-indol

15 Colocar DMF anhidro (25 ml) en un matraz bajo una atmósfera de nitrógeno, enfriar hasta 10 °C y tratar gota a gota con $POCl_3$ (8,22 g, 54 mmol) mientras se mantiene la temperatura por debajo de 15 °C. Añadir una solución de 5-metoxicarbonil-1H-indol en 30 ml DMF en varias porciones manteniendo la temperatura por debajo de 20 °C. Retirar el baño de enfriamiento y agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y luego verter sobre hielo. La adición de 50 ml NaOH 5 N precipitó un sólido que se filtra y aclara con agua y EtOAc para dar el compuesto del epígrafe: RMN de 1H (DMSO-d6) 9,95 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,4 (s, 1H), 7,9-7,8 (m, 1H), 7,5-7,7 (d, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,7 (s, 1H); ISMS 204 (M+1).

20

Ejemplo 4153-(2-Nitroetil)-5-metoxicarbonil-1H-indol

El procedimiento del Ejemplo 317 para dar el compuesto del epígrafe: RMN de 1H (DMSO-d6) 12,5 (s ancho, 1H), 8,38-8,37 (m, 1H), 8,37-8,34 (m, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,80-7,77 (m, 1H), 7,57-7,55 (d, 1H), 3,85 (s, 3H); ISMS 246 (M+1).

30

Ejemplo 4163-(2-Nitroetil)-5-metoxicarbonil-1H-indol

35 Tratar una solución de 3-(2-nitrovinil)-5-metoxicarbonil-1H-indol (57 mg, 0,23 mmol) en 9 ml de THF y 2 ml de MeOH con $NaBH_4$ (26 mg, 0,69 mmol). Agitar a temperatura ambiente durante una noche, concentrar hasta sequedad y repartir entre NH_4OH concentrado (10 ml) y diclorometano. Extraer la fase acuosa con diclorometano, acidificar con HCl concentrado y extraer dos veces con diclorometano. Combinar las fases orgánicas, concentrar y someter a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeO al 1 % en $CHCl_3$ para dar el compuesto del epígrafe como un sólido: RMN de 1H ($CDCl_3$) 8,35 (s ancho, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,92-7,90 (m, 1H), 7,38-7,36 (d, 1H), 7,12-7,11 (m, 1H), 4,69-4,65 (t, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,51-3,48 (t, 2H); ISMS 248 (M+).

40

Ejemplo 4175-Metoxicarbonilriptamina

Combinar 3-(2-nitroetil)-5-metoxicarbonil-1H-indol (280 mg, 1,1 mmol), PtO_2 (200 mg) y 15 ml de MeOH e hidrogenar a presión atmosférica durante una noche. Filtrar la mezcla de reacción a través de una almohadilla de Celite, concentrar el filtrado, y someter a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 5 % en $CHCl_3$ mezclado con NH_4OH concentrado para dar el compuesto del epígrafe como un aceite: ISMS 219 (M+1); RMN de 1H ($CDCl_3$) 9,01 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,32-7,24 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,05-3,01 (m, 2H), 2,93-2,89 (m, 2H), 1,22 (s ancho, 2H).

50

Ejemplo 4182-(2-(5-Benciloxi-1H-indol-3-il)etil)isoindol-1,3-diona

Combinar clorhidrato de 5-benciloxitriptamina (1 g, 3,3 mmol), anhídrido ftálico (0,56 g, 4,0 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,86 g, 6,6 mmol) en 25 ml de piridina anhidra y llevar a reflujo durante 1 hora, enfriar hasta temperatura ambiente y tratar con 4 g de tamices moleculares de 3Å. Continuar el reflujo durante 60 horas y luego se filtra la mezcla. Concentrar a vacío para dar un residuo que se mezcla con 25 ml de $CHCl_3$ y se filtra para dar un sólido. Purificar el filtrado por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 1 % en $CHCl_3$ para dar una cantidad adicional de compuesto del epígrafe: ISMS 397 (M+1); Análisis para $C_{25}H_{20}N_2O_3 \cdot 0,3H_2O$ C_7H_8 : calculado: C, 75,09; H, 5,25; N, 6,82; encontrado: C, 75,00; H, 5,22; N, 6,96.

60

65

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 418: a) 2-(2-(5-Hidroxil-1H-indol-3-

il)etil)isoindol-1,3-diona: (4,5 mmol, 95 %); RMN de ^1H (DMSO- d_6) 10,47 (s, 1H), 8,59 (s ancho, 1 H), 7,84-7,78 (m, 4H), 7,09-7,06 (d, 1H), 7,03-7,02 (d, 1H), 6,85-6,84 (d, 1H), 6,56-6,54 (m, 1H), 3,79-3,75 (t, 2H), 2,91-2,87 (m, 2H).

Ejemplo 419

2-(2-(5-Hidroxi-1-triisopropilsilanil-1H-indol-3-il)etil)isoindol-1,3-diona

Combinar una mezcla de una dispersión en aceite de KH (40 %, 1 g) en 30 ml de TNF anhidro y una suspensión de 2-(2-(5-benciloxi-1H-indol-3-il)etil)isoindol-1,3-diona (1,2 g, 3 mmol) en 30 ml de THF en varias porciones. Agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, enfriada hasta 0 °C, añadir triisopropilsililtrifluorometanosulfonato (1,85 g, 6 mmol) y agitar una hora más a temperatura ambiente. Verter la reacción en una solución agitada rápidamente de NaHCO_3 saturado y extraer con 2 x 50 ml de EtOAc. Combinar la fase orgánica, secar sobre MgSO_4 y concentrar hasta sequedad y someter a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 1 % en CHCl_3 para dar 2-(2-(5-benciloxi-1-triisopropilsilanil-1H-indol-3-il)etil)isoindol-1,3-diona como un aceite.

Combinar 2-(2-(5-benciloxi-1-triisopropilsilanil-1H-indol-3-il)etil)isoindol-1,3-diona y EtOAc (40 ml) e hidrogenar durante una noche con 1 g de Pd al 5 %/C a presión atmosférica. Filtrar a través de Celite, concentrar hasta sequedad, y someter a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo en varias etapas con un gradiente EtOAc al 10 % en hexanos hasta EtOAc al 30 % en hexanos para dar el compuesto del epígrafe como un sólido: FDMS 462 (M+1) Análisis para $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si}$ H_2O : calculado: C, 69,55; H, 7,44; N, 6,01; Encontrado: C, 69,44; H, 7,17; N, 6,00.

Ejemplo 420

2-(2-(5-Propoxi-1-triisopropilsilanil-1H-indol-3-il)etil)isoindol-1,3-diona

Combinar 2-(2-(5-hidroxi-1-triisopropilsilanil-1H-indol-3-il)etil)isoindol-1,3-diona (0,7g, 1,5 mmol), carbonato de cesio (1 g, 3 mmol) y 1-yodopropano (,4 g, 2,3 mmol) en DMF (25 ml) y agitar a temperatura ambiente durante una noche. Verter la mezcla de reacción en EtOAc al 50 % en hexanos y lavar tres veces con salmuera. Secar la fase orgánica sobre MgSO_4 y concentrar a vacío para dar un aceite. Someter a cromatografía el aceite sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 5 % en hexanos para dar el compuesto del epígrafe: ISMS 505 (M+1); RMN de ^1H (CDCl_3) 7,80-7,78 (m, 2H), 7,67-7,65 (m, 2H), 7,30-7,27 (d, 1H), 7,12-7,11 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,77-6,74 (m, 1H), 4,01-3,96 (m, 4H), 3,12-3,08 (m, 2H), 1,86-1,81 (m 2H), 1,64-1,57 (m, 3H), 1,08-1,04 (m, 21H).

Ejemplo 421

5-Propoxi-1-triisopropilsilanilriptamina

Combinar 2-(2-(5-propoxi-1-triisopropilsilanil-1H-indol-3-il)etil)isoindol-1,3-diona (416 mg, 0,8 mmol) en 20 ml de EtOH y 1 ml de hidrato de hidrazina. Llevar a reflujo durante 3 horas, filtrar a través de Celite y concentrar hasta un residuo. Disolver el residuo en 10 ml de MeOH y cargar sobre un cartucho de intercambio iónico SCX de 12 g y aclarar secuencialmente con MeOH, DMF, luego MeOH. Eluir el producto con NH_3 2 M en MeOH para dar el compuesto del epígrafe como un aceite: ISMS 375 (M+1); RMN de ^1H (CDCl_3) 7,34-7,32 (d, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,00-6,99 (d, 1H), 6,80-6,77 (m, 1H), 3,97-3,94 (m, 2H), 3,01-2,98 (m, 2H), 2,86-2,83 (m, 2H), 1,88-1,76 (m 2H), 1,70-1,58 (m, 3H), 1,3 (s ancho, 2H), 1,14-1,08 (m, 18H), 1,06-1,02 (t, 3H).

Ejemplo 422

6-Benciloxitriptamina

Añadir a una mezcla de LAH (6,2 g, 163,1 mmol) y 300 ml de THF seco una solución de 3-(2-nitrovinil)-6-benciloxi-1H-indol (9 g, 30,6 mmol) en 200 ml de THF. Llevar a reflujo la mezcla durante una noche y luego enfriar hasta 0 °C e inactivar secuencialmente con 6,2 ml de agua, 6,2 ml de NaOH acuoso al 15 % y 18,6 ml de agua. Después de agitar 2 horas, filtrar a través de Celite y concentrar para dar 7,9 g (96 %) del compuesto del epígrafe como un aceite: RMN de ^1H (CDCl_3) 8,06 (s ancho, 1H), 7,47-7,43 (m, 3H), 7,38-7,35 (m, 2H), 7,32-7,28 (m, 1H), 6,88-6,84 (m, 3H), 5,08 (s, 2H), 3,01-2,97 (m, 2H), 2,87-2,83 (m, 2H), 1,6 (s ancho, 2H).

Ejemplo 423

N-t-Butoxicarbonil-2-(6-benciloxi-1H-indol-3-il)etilamina

El procedimiento del Ejemplo 20 da el compuesto del epígrafe: RMN de ^1H (CDCl_3) 7,84 (s ancho, 1H), 9,36 (s, 2H), 8,91 (s, 1H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,20-7,18 (m, 1H), 7,09-7,07 (m, 1H), 6,94-6,93 (m, 1H), 6,68-6,67 (m, 1H), 6,50-6,47 (m, 1H), 4,79-4,72 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,05-3,02 (m, 4H).

Ejemplo 425

N-t-Butoxicarbonil-2-(6-hidroxi-1H-indol-3-il)etilamina

El procedimiento del Ejemplo 471 da el compuesto del epígrafe.

5 Ejemplo 4282-(2-(5-Etoxi-1H-indol-3-il)etil)isoindol-1,3-diona

10 Combinar 2-(2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)etil)isoindol-1,3-diona (900 mg, 2,9 mmol), carbonato de cesio (960 mg, 2,9 mmol) y 1-yodoetano (920 mg, 5,9 mmol) en N-metilpirrolidinona (5 ml) y agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, verter en salmuera y extraer dos veces con EtOAc. Lavar los extractos combinados tres veces con salmuera, secar sobre MgSO₄ y concentrar a vacío para dar un aceite. Someter a cromatografía el aceite sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20 % en hexanos para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blanco: ISMS 335 (M+1); Análisis para C₂₀H₁₈N₂O₃: calculado: C, 71,84; H, 5,43; N, 8,38; encontrado: C, 71,97; H, 5,47; N, 8,36.

15 Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 428:

20 a) 2-(2-(5-Isopropoxi-1H-indol-3-il)etil)isoindol-1,3-diona: ISMS 348 (M+)RMN de ¹H (CDCl₃) 7,94 (s ancho, 1H), 7,82-7,80 (m, 2 H), 7,70-7,67 (m, 2H), 7,21-7,19 (d, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,05-7,04 (d, 1H), 6,82-6,79 (m, 1H), 4,55-4,49 (m, 1H), 3,99-3,95 (m, 2H), 3,11-3,07 (m, 2H), 1,64-1,33 (d, 6H);

b) 2-(2-(5-(2,2,2-Trifluoroetoxi)-1H-indol-3-il)etil)isoindol-1,3-diona: ISMS 389 (M+1); Análisis para C₂₀H₁₅F₃N₂O₃: calculado: C, 61,86; H, 3,89; N, 7,21; encontrado: C, 61,77; H, 3,83; N, 7,20;

25 c) 2-(2-(5-Butoxi-1H-indol-3-il)etil)isoindol-1,3-diona: ISMS 363 (M+1); Análisis para C₂₂H₂₂N₂O₃: calculado: C, 72,91; H, 6,11; N, 7,73; encontrado: C, 72,76; H, 6,09; N, 7,42; RMN de ¹H (CDCl₃) 7,86-7,81 (m, 3H), 7,72-7,68 (m, 2 H), 7,23-7,20 (m, 1H), 7,16-7,15 (m, 1H), 7,08-7,07 (m, 1H), 6,85-6,84 (m, 1H), 6,4,02-3,98 (m, 4H), 3,13-3,09 (m, 2H), 1,83-1,76 (m, 2H), 1,56-1,48 (m, 2H), 1,01-0,98 (t, 3H);

30 d) 2-(2-(5-Nitro-1H-indol-3-il)etil)isoindol-1,3-diona: ISMS 334 (M-1); Análisis para C₁₈H₁₃N₃O₄ 0,1H₂O: calculado: C, 64,13; H, 3,95; N, 12,47; encontrado: C, 64,05; H, 3,82; N, 12,27.

por el procedimiento del Ejemplo 421 Los siguientes compuestos se prepararon:

35 a) 5-Etoxitriptamina: ISMS 205 (M+1); Análisis para C₁₂H₁₆N₂O H₂O: calculado: C, 69,33; H, 7,95; N, 13,48; encontrado: C, 69,62; H, 7,75; N, 13,30;

40 b) 5-Isopropoxitriptamina: ISMS 219 (M+1); RMN de ¹H (CDCl₃) 8,57 (s ancho, 1H), 7,20-7,18 (d, 1 H), 7,08-7,07 (d, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,84-6,82 (m, 1H), 4,54-4,48 (m, 1H), 3,01-2,98 (m, 2H), 2,86-2,83 (m, 2H), 1,38 (s ancho, 2H), 1,35-1,33 (d, 6H);

45 c) 5-(2,2,2-Trifluoroetoxi)triptamina: ISMS 258 (M+); RMN de ¹H (CDCl₃) 8,33 (s ancho, 1H), 7,26-7,24 (d, 1 H), 7,09-7,08 (d, 1H), 7,03-7,02 (m, 1H), 6,90-6,87 (m, 1H), 4,40-4,34 (m, 2H), 3,03-3,00 (m, 2H), 2,87-2,84 (m, 2H), 1,44 (s ancho, 2H);

d) 5-Butiloxitriptamina: RMN de ¹H (CDCl₃) 8,08 (s ancho, 1H), 7,23-7,21 (d, 1 H), 7,03-7,02 (d, 1H), 7,03-7,02 (m, 1H), 6,98-6,83 (m, 1H), 4,01-3,98 (m, 2H), 3,02-2,99 (m, 2H), 2,87-2,84 (m, 2H), 1,82-1,74 (m, 2H), 1,56-1,50 (m, 2H), 1,32 (s ancho, 2H), 1,00-0,96 (t, 3H);

50 Ejemplo 4295-Bencenosulfonil-1H-indol

55 Colocar una dispersión en aceite al 35 % de KH (6 g) en un matraz bajo nitrógeno, aclarar con 50 ml de hexanos y secar a vacío. Enfriar la suspensión de sólido en 100 ml de DMF anhidro hasta 0 °C. Añadir gota a gota durante 10 minutos una solución de 5-bromoindol (10,3 g, 52,5 mmol) en 25 ml de DMF. Agitar la mezcla 1 hora a 0 °C y luego tratar con sulfonato de triisopropilsililtrifluorometano (32,2 g, 105,1 mmol). Retirar el baño de enfriamiento y agitar la reacción 72 horas antes de verter en 500 ml de agua y extraer con EtOAc. Diluir los extractos combinados con hexanos, lavar con salmuera y luego secar sobre MgSO₄. Concentrar a vacío y someter a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 1 % EtOAc en hexanos para dar 5-bromo-1-triisopropilsilanil-1H-indol como un aceite incoloro: RMN de ¹H (CDCl₃) 7,73-7,72 (d, 1H), 7,36-7,34 (d, 1 H), 7,24-7,23 (d, 1H), 7,21-7,19 (m, 1H), 6,55-6,54 (m, 1H), 1,72-1,61 (m, 3H), 1,13-1,10 (m, 18H).

65 Enfriar una solución de 5-bromo-1-triisopropilsilanil-1H-indol (9 g, 25,5 mmol) en 550 ml TNF anhidro hasta -75 °C bajo argón y tratar con t-butil litio 1,7 M (33 ml, 56,2 mmol) mientras se mantiene la temperatura por debajo de -60 °C. Después de la adición, volver a enfriar la mezcla de reacción hasta aproximadamente -73 °C antes de añadir

una solución de fluoruro de fenilsulfonilo (4,6 g, 28,7 mmol) en 30 ml de THF. Agitar la reacción a -78°C durante 1 hora y luego inactivar con NaHCO_3 saturado seguido de salmuera. Separar las fases y extraer la fase acuosa con EtOAc. Tratar las fases orgánicas combinadas con fluoruro de tetrabutilamonio 1 M (35 ml) en THF durante 1 hora a temperatura ambiente, luego concentrar hasta sequedad. Combinar el residuo con EtOAc, lavar dos veces con HCl 1N, secar sobre MgSO_4 y concentrar hasta un aceite. Someter a cromatografía el aceite sobre gel de sílice eluyendo en varias etapas con CHCl_3 al 50 % en hexanos seguido de CHCl_3 al 50 % en MeOH da un sólido aceitoso. Triturar el sólido aceitoso con CHCl_3 para dar el compuesto del epígrafe como un sólido: Análisis para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{SH}_2$: calculado: C, 64,89; H, 4,36; N, 5,41; encontrado: C, 64,76; H, 4,45; N, 5,33; ISMS 257 (M+).

10 Ejemplo 430

2-(2-(5-Amino-1H-indol-3-il)etil)isoindol-1,3-diona

15 Combinar una mezcla de 2-(2-(5-nitro-1H-indol-3-il)etil)isoindol-1,3-diona (1,8 g, 5,4 mmol), PtO_2 (500 mg), 100 ml de MeOH y 100 ml de THF e hidrogenar a presión atmosférica durante una noche. Filtrar la reacción a través de una almohadilla de Celite y concentrar hasta sequedad. Volver a disolver el residuo en cloroformo/diclorometano 50/50 y volver a filtrar a través de una almohadilla de Celite. La concentración a vacío da el compuesto del epígrafe como un sólido oscuro: ISMS 306 (M+1); Análisis para $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$ 0,1 C_7H_8 0,2 diclorometano: calculado: C, 68,70; H, 4,89; N, 12,58; encontrado: C, 69,08; H, 4,75; N, 12,69; RMN de ^1H (CDCl_3) 7,9-7,8 (m, 3H), 7,75-7,65 (m, 2 H), 7,2-7,1 (m, 1H), 7,05-7,0 (m, 2H), 6,7-6,6 (m, 1H), 4,0-3,9 (m, 2H), 3,4 (s ancho, 2H), 3,1-3,0 (m, 2H).

20 Ejemplo 431

2-(2-(5-Benzoilamino-1H-indol-3-il)etil)isoindol-1,3-diona

25 Combinar 2-(2-(5-amino-1H-indol-3-il)etil)isoindol-1,3-diona (0,5 g, 1,64 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (0,3 g, 2,5 mmol) y disolver en 30 ml de diclorometano y enfriar hasta 0°C . Tratar la mezcla de reacción con cloruro de benzoilo (276 mg, 1,96 mmol) y agitar durante una noche durante la cual la temperatura se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Concentrar hasta un residuo y someter a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 0,5 % en CHCl_3 para dar el compuesto del epígrafe como un sólido: ISMS 410 (M+1); RMN de ^1H (CDCl_3) 7,86-7,85 (m, 2H), 7,79 (s, 1 H), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,60-7,57 (m, 2H), 7,46-7,42 (m, 1H), 7,4-7,36 (m, 3H), 7,1 3-7,11 (d, 1H), 6,89-6,88 (m, 1H), 3,88-3,84 (t, 2H), 3,00-2,97 (t, 2H).

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 431:

35 a) 2-(2-(5-Metanosulfonilamino-1H-indol-3-il)etil)isoindol-1,3-diona: ISMS 384 (M+1); RMN de ^1H (CDCl_3) 10,84 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 7,83-7,76 (m, 4H), 7,39-7,38 (m, 1 H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,17-7,16 (m, 1H), 6,96-6,93 (m, 1H), 3,83-3,80 (m, 2H), 2,98-2,94 (m, 2H), 2,79 (s, 3H), 3,88-3,84 (t, 2H), 3,00-2,97 (t, 2H).

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 421:

40 a) 5-Benzoilaminotriptamina: RMN de ^1H (CD_3OD) 7,94-7,92 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,54-7,47 (m, 3H), 7,34-7,29 (m, 2 H), 7,08 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,95-2,86 (m, 4H); y

45 b) 5-Metanosulfonilaminotriptamina: ISMS 253 (M+); RMN de ^1H (CD_3OD) 7,46-7,45 (d, 1H), 7,31-7,28 (d, 1H), 7,08 (s, 1 H), 7,04-7,01 (m, 1H), 4,86 (s, 4H), 2,89-2,83 (m, 7H).

Ejemplo 432

50 5-Etoxicarbonil-1H-indol

Combinar 5-carboxiindol (4,8 g, 29,8 mmol) en 150 ml de THF y carbonildiimidazol (9,7 g, 59,6 mmol) y agitar durante una noche a temperatura ambiente. Tratar la mezcla de reacción con 25 ml de EtOH y 1,2 g (29,8 mmol) de una dispersión al 60 % en aceite de NaH y agitar durante 2 horas. La concentración a vacío da un residuo. Repartir el residuo entre 150 ml EtOAc y 100 ml salmuera. Separar las fases, secar la fase orgánica sobre MgSO_4 , filtrar y concentrar hasta un aceite. Someter a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 1 % en CHCl_3 para dar 7,2 g de un aceite. Cristalizar el aceite en tolueno da el compuesto del epígrafe: Análisis para $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_2$: calculado: C, 69,83; H, 5,86; N, 7,40; encontrado: C, 69,82; H, 5,90; N, 7,38; ISMS 190 (M+1).

60 Ejemplo 433

5-(N-Butilamido)-1H-indol

65 Disolver una mezcla de 5-carboxiindol (5 g, 31 mmol) en 150 ml de THF y tratar con carbonildiimidazol (5 g, 31 mmol) y agitar durante una noche a temperatura ambiente. Tratar la mezcla de reacción con n-butilamina 4,5 g (62 mmol) y llevar a reflujo durante 1 hora. La concentración a vacío da un residuo que se disuelve en EtOAc. Lavar

secuencialmente con HCl 5N, NaOH 5 N, y luego salmuera. Secar la fase orgánica sobre MgSO₄ y concentrar para dar el compuesto del epígrafe como un aceite: RMN de ¹H (CDCl₃) 8,54 (s ancho, 1H), 8,07-8,06 (m, 1H), 7,63-7,61 (m, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 6,60-6,59 (m, 1H), 6,14 (s ancho, 1H), 3,5-3,45 (m, 2H), 1,64-1,57 (m, 2H), 1,47-1,37 (m, 2H), ,97-0,93 (m, 3H); EIMS 217 (M+1).

5

Ejemplo 4345-(N-Propilamido)-H-indol

10 El procedimiento del Ejemplo 433 da el compuesto del epígrafe: RMN de ¹H (CDCl₃) 8,07 (s ancho, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,63-7,60 (m, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,25-7,24 (m, 1H), 6,59-6,58 (m, 1H), 6,21 (s ancho, 1H), 3,46-3,41 (m, 2H), 1,69-1,60 (m, 2H), 1,00-0,96 (m, 3H); EIMS 203 (M+1).

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 414:

15

a) 3-Formil-5-bencenosulfonil-1H-indol: ISMS 286 (M+1); RMN de ¹H (DMSO-d₆) 9,83 (s, 1H), 8,55 (s, 1 H), 7,89-7,86 (m, 2H), 7,61 (s, 2H), 7,59-7,52 (m, 3H), 1,70 (s, 3H).

20

b) 3-Formil-5-etoxicarbonil-1H-indol: Análisis para C₁₂H₁₁NO₃: calculado: C, 66,35; H, 5,10; N, 6,45; encontrado: C, 65,97; H, 5,17; N, 6,46; ISMS 218 (M+1);

c) 3-Formil-N-butilamido-1H-indol: Análisis para C₁₄H₁₆N₂O₂ 0,1H₂O: calculado: C, 68,33; H, 6,64; N, 11,38; encontrado: C, 68,35; H, 6,24; N, 11,30; ISMS 245 (M+1);

25

d) 3-Formil-5-(N-propilamido)-1H-indol: Análisis para C₁₃H₁₄N₂O₂: calculado: C, 67,81; H, 6,13; N, 12,16; encontrado: C, 67,42; H, 6,04; N, 12,10; RMN de ¹H (DMSO-d₆) 9,95 (s, 1H), 8,6 (s, 1H), 8,48-8,45 (t, 1H), 8,36-8,35 (m, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,52-7,50 (d, 1H), 3,32 (s ancho, 1H), 3,24-3,19 (m, 2H), 1,58-1,48 (m, 2H), 0,90-0,86 (m, 3H); EIMS 230 (M+);

30

e) 3-Formil-6-benciloxi-1H-indol: RMN de ¹H (DMSO-d₆) 11,93 (s, 1H), 9,83 (s, 1H), 8,12-8,11 (m, 1H), 7,92-7,90 (m, 1H), 7,45-7,27 (m, 5H), 7,04-7,03 (m, 1H), 6,92-6,89 (m, 1H), 5,11 (s, 2H).

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 415:

35

a) 5-Bencenosulfonil-3-(2-nitrovinil)-1H-indol: Análisis para C₁₆H₁₂N₂O₄S 0,1H₂O: calculado: C, 58,42; H, 3,83; N, 8,31; encontrado: C, 58,63; H, 3,52; N, 8,02; ISMS 229 (M+1);

b) 3-(2-Nitrovinil)-5-etoxicarbonil-1H-indol: Análisis para C₁₆H₁₂N₂O₄S 0,1H₂O: calculado: C, 58,42; H, 3,83; N, 8,31; encontrado: C, 58,63; H, 3,52; N, 8,02; ISMS 229 (M+1);

40

c) 3-(2-Nitro-vinil)-N-butilamido-1H-indol: Análisis para C₁₅H₁₇N₃O₃: calculado: C, 62,71; H, 5,96; N, 14,62; encontrado: C, 62,46; H, 5,81; N, 14,38; ISMS 288 (M+1);

45

d) 3-(2-Nitro-vinil)-N-propilamido 1H-indol: ISMS 273 (M+1); RMN de ¹H (DMSO-d₆) 12,38 (s, 1H), 8,62-8,59 (t, 1H), 8,43-8,39 (d, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,31-8,30 (d, 1H), 8,18-8,15 (d, 1H), 7,84-7,82 (m, 1H), 7,55-7,53 (d, 1H), 3,31-3,24 (m, 2H), 1,61-1,52 (m, 2H), 0,92-0,89 (t, 3H); Análisis para C₁₄H₁₅N₃O₃ 0,1H₂O: calculado: C, 61,12; H, 5,57; N, 15,28; encontrado: C, 61,06; H, 5,38; N, 15,05;

50

e) 3-(2-Nitro-vinil)-6-benciloxi-1H-indol: RMN de ¹H (DMSO-d₆) 11,85 (s ancho, 1H), 8,32-8,29 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,94-7,91 (m, 1H), 7,83-7,81 (m, 1H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,38-7,31 (m, 2H), 7,29-7,27 (m, 1H), 7,05-7,04 (m, 1H), 6,92-6,89 (m, 1H), 5,13 (s, 2H).

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 416:

55

a) 5-Bencenosulfonil-3-(2-nitroetil)-1H-indol: Análisis para C₁₆H₁₄N₂O₄S 0,1H₂O: calculado: C, 57,85; H, 4,31; N, 8,43; encontrado: C, 57,72; H, 4,22; N, 8,25; ISMS 329 (M-1);

b) 3-(2-Nitroetil)-5-etoxicarbonil-1H-indol: Análisis para C₁₃H₁₄N₂O₄: calculado: C, 59,54; H, 5,38; N, 10,68; encontrado: C, 59,23; H, 5,25; N, 10,53; ISMS 263 (M+1);

60

c) 3-(2-Nitroetil)-N-butilamido-1H-indol: Análisis para C₁₅H₁₉N₃O₃: calculado: C, 62,27; H, 6,62; N, 14,52; encontrado: C, 61,98; H, 6,39; N, 14,42; ISMS 290 (M+1); y

65

d) 3-(2-Nitroetil)-N-propilamido-1H-indol: RMN de ¹H (CDCl₃) 8,52 (s ancho, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,58-7,55 (m, 1H), 7,35-7,33 (m, 1H), 7,10-7,09 (m, 1H), 6,23 (s ancho, 1H), 4,65-4,61 (t, 2H), 3,48-3,43 (m, 4H), 1,71-1,62 (m, 2H), 1,01-0,98 (t, 3H); Análisis para C₁₄H₁₇N₃O₃ 0,1H₂O: calculado: C, 60,68; H, 6,26; N, 15,16; encontrado: C, 60,88; H,

6,05; N, 15,07.

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 421:

5 a) 5-Bencenosulfoniltriptamina: ISMS 301 (M+1); RMN de ^1H (HCl-DMSO-d6) (s, 1H), 8,3 (s, 1 H), 8,2 (s ancho, 2H), 8,0-8,9 (m, 2H), 7,4-7,2 (m, 5H), 7,1-7,0 (m, 1H), 3,2-3,0 (s, 4H);

10 b) 5-Etoxicarboniltriptamina (aislado como la sal oxalato): Análisis para $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$: calculado: C, 55,90; H, 5,63; N, 8,69; encontrado: C, 56,07; H, 5,54; N, 8,29; ISMS 233 (M+1); y

c) 5-N-Butilamidotriptamina: Análisis para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O} \cdot 0,3 \text{H}_2\text{O}$: calculado: C, 68,05; H, 8,22; N, 15,87; encontrado: C, 68,36; H, 8,11; N, 15,49; ISMS 260 (M+1); y

15 d) 5-N-Propilamidotriptamina:(aislado como la sal oxalato): Análisis para $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 0,1\text{EtOAc}$: calculado: C, 57,23; H, 6,38; N, 12,21; encontrado: C, 57,48; H, 6,53; N, 12,12; RMN de ^1H (DMSO-d6) 11,2 (s, 1H), 8,4 (t, 1H), 8,2 (s, 1H), 7,75-7,65 (m, 1H), 7,6 (s ancho, 4H), 7,4-7,35 (m, 1H), 7,3-7,25 (d, 1H), 3,3-3,2 (m, 2H), 3,15-3,0 (m, 4H), 1,6-1,45 (m, 2H), 0,9-0,8 (t, 3H); ISMS 246 (M+1).

20 Ejemplo 435

N-t-Butoxicarbonil-2-(6-butoxi-1H-indol-3-il)etilamina

25 Combinar N-t-butoxicarbonil-2-(6-hidroxi-1H-indol-3-il)etilamina (250 mg, 0,9 mmol), carbonato de cesio (295 mg, 0,9 mmol) y 1-yodobutano (200 mg, 1,1 mmol) y N-metilpirrolidinona (10 ml) y agitar a temperatura ambiente durante 2 horas y verter en 75 ml de salmuera. Extraer la mezcla dos veces con 25 ml EtOAc. Lavar los extractos combinados con salmuera 2X50 ml, secar sobre MgSO_4 y concentrar a vacío para dar un aceite. Someter a cromatografía el aceite sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 30 % en hexanos para dar el compuesto del epígrafe como un sólido: ISMS 333 (M+1); Análisis para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$: calculado: C, 68,65; H, 8,49; N, 8,43; encontrado: C, 68,83; H, 8,18; N, 8,33.

30 Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 435: a) N-t-Butoxicarbonil-2-(6-etoxi-1H-indol-3-il)etilamina: ISMS 305 (M+1); Análisis para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$: calculado: C, 67,08; H, 7,95; N, 9,20; encontrado: C, 66,85; H, 7,79; N, 9,14.

35 Ejemplo 436

6-Butoxitriptamina

40 Combinar N-t-butoxicarbonil-2-(6-butoxi-1H-indol-3-il)etilamina (430 mg, 1,3 mmol), 1 ml de anisol y 5 ml de ácido trifluoroacético y agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. Concentrar la reacción hasta sequedad a vacío, mezclar con 10 ml NH_4OH concentrado y extraer con 20 ml diclorometano. Secar el extracto sobre MgSO_4 y concentrar hasta 300 mg de aceite (1,3 mmol, 100 %).

45 Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 436: a) 6-Etoxitriptamina: ISMS 305 (M+1); Análisis para $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$: calculado: C, 67,08; H, 7,95; N, 9,20; encontrado: C, 66,85; H, 7,79; N, 9,14

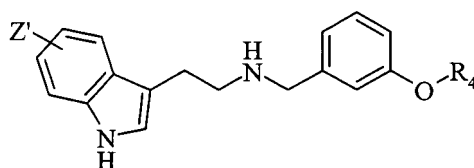
Ejemplo 437

N-t-Butoxicarbonil-2-(6-fenilsulfonato-1H-indol-3-il)etilamina

50 Combinar N-t-butoxicarbonil-2-(6-hidroxi-1H-indol-3-il)etilamina (750 mg, 2,7 mmol) y piridina (430 mg, 5,4 mmol) en diclorometano (30 ml) y enfriar hasta 0°C y tratar con benceno cloruro de sulfonilo (480 mg, 2,7 mmol). Dejar calentar hasta temperatura ambiente y agitar durante una noche. Concentrar hasta sequedad la mezcla a vacío, mezclar con diclorometano y someter a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 30 % en hexanos para dar N-t-butoxicarbonil-2-(6-fenilsulfonato-1H-indol-3-il)etilamina como un aceite: ISMS 415 (M-1); RMN de ^1H (CDCl_3) 8,14 (s ancho, 1H), 7,66-7,62 (m, 2H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,40-7,38 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 7,04-7,03 (m, 2H), 6,59-6,57 (m, 1H), 4,57 (s ancho, 1H), 3,40-3,80 (m, 2H), 2,89-2,86 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).

60 Colocar N-t-butoxicarbonil-2-(6-fenilsulfonato-1H-indol-3-il)etilamina (0,5 g, 1,2 mmol) en un matraz con una corriente de N_2 que pasa a su través y calentar hasta 200°C durante una noche y enfriar hasta temperatura ambiente. Disolver el residuo en diclorometano y someter a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 2 % en $\text{CHCl}_3\text{-NH}_4\text{OH}$ para dar el compuesto del epígrafe como un aceite.

65 Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 425 y se aislaron como clorhidrato salvo que se indique:

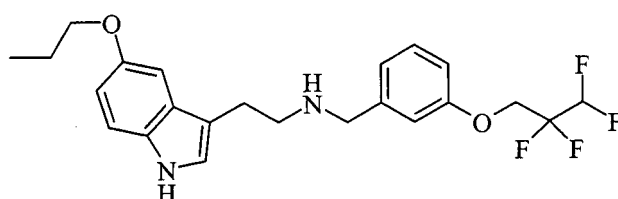


N.º	Z'	R ₄	Datos
438	5-propoxi	fenilo	ISMS 401 (M+1); Análisis para C ₂₀ H ₁₈ N ₂ O ₃ ·0,1H ₂ O: calculado: C, 71,17; H, 6,71; N, 6,38; encontrado: C, 71,02; H, 6,54; N, 6,33; RMN de ¹ H (Base libre-CDCl ₃) 7,93 (s ancho, 1H), 7,34-7,30 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,12-7,07 (m, 1H), 7,06-6,96 (m, 6H), 6,89-6,84 (m, 2H), 3,97-3,94 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,97-2,94 (m, 4H), 1,89-1,7 (m, 2H), 1,51 (s ancho, 1H), 1,07-1,04 (t, 3H)

Ejemplo 440

N-(2-(5-Propoxi-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina

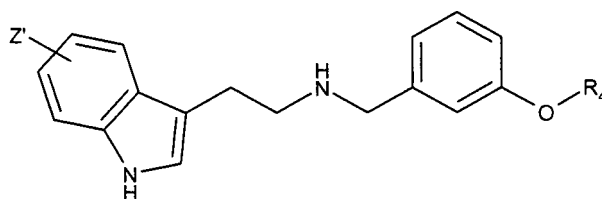
5



Combinar 2-(5-propoxi-1-triisopropilsilanil)riptamina (138 mg, 0,37 mmol), 3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)benzaldehído (87 mg, 1,8 mmol) y 1 g tamices moleculares de 3Å en 25 ml de EtOH y llevar a reflujo durante una noche. Decantar el líquido en un matraz separado, enfriar hasta 0 °C y tratar con 42 mg (1,1 mmol) NaBH₄. Agitar la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora, tratar con 0,74 mmol de fluoruro de tetrabutilamonio y agitar durante una hora más. Concentrar a vacío para dar un residuo. Someter a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 10 % en CHCl₃ para dar el compuesto del epígrafe. Tratar el compuesto del epígrafe con 10 ml de EtOH con 0,25 ml de HCl 5N y 40 ml tolueno y luego concentrar da el clorhidrato del compuesto del epígrafe: ISMS 439 (M+1); RMN de ¹H (Base libre-CDCl₃) 7,89 (s ancho, 1H), 7,23-7,21 (m, 1H), 7,03-7,02 (d, 1H), 6,99-6,98 (d, 1H), 6,94-6,92 (m, 1H), 6,89-6,83 (m, 2H), 6,78-6,75 (m, 1H), 6,18-5,90 (m, 1H), 4,29-4,23 (m, 2H), 3,95-3,91 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,95 (s, 4H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,51 (bs; 1H), 1,06-1,03 (t, 3H).

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 440 y se aislaron como clorhidrato salvo que se indique:

20

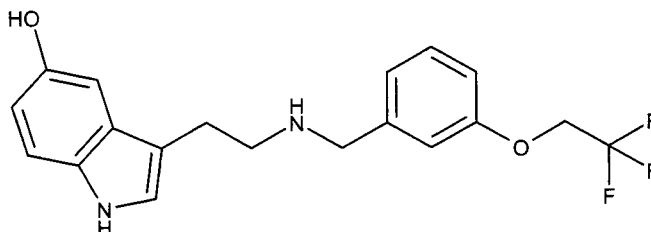


N.º	Z'	R ₄	Datos
441	5-n-propil amido	2,2,2-trifluoroetilo	ISMS 434 (M+1); C ₂₃ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₂ ·HCl·0,8H ₂ O·0,1C ₇ H ₈ : calculado: C, 57,67; H, 6,00; N, 8,51; encontrado: C, 57,55; H, 5,77; N, 8,43
442	5-etoxi carbonilo	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	ISMS 453 (M+1); C ₂₃ H ₂₇ ClF ₃ N ₃ O ₂ : calculado: C, 56,50; H, 5,15; N, 5,73; encontrado: C, 56,26; H, 5,04; N, 5,76
443	5-etoxi carbonilo	fenilo	ISMS 415 (M+1); C ₂₆ H ₂₇ ClN ₂ O ₃ ·0,1H ₂ O: calculado: C, 68,97; H, 6,06; N, 6,19; encontrado: C, 68,78; H, 5,87; N, 6,19
445	5-fenoxi	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	ISMS 473 (M+1); C ₂₆ H ₂₅ ClF ₄ N ₂ O ₂ ·0,5H ₂ O: calculado: C, 60,29; H, 5,06; N, 5,41; encontrado: C, 60,27; H, 4,81; N, 5,33 (aislado como la base)
456	H	2,2,2-trifluoro etilo	ISMS 349 (M+1); C ₁₉ H ₂₀ ClF ₃ N ₂ O·0,2H ₂ O: calculado: C, 58,75; H, 5,29; N, 7,21; encontrado: C, 58,62; H, 5,04; N, 7,08
457	H	2,2,3,3,3-pentafluoropropilo	ISMS 385 (M+1); C ₁₉ H ₁₈ ClF ₅ N ₂ O·0,2H ₂ O: calculado: C, 53,77; H, 4,37; N, 6,60; encontrado: C, 53,81; H, 4,19; N, 6,59
458	5-fenilo	fenilo	Análisis para C ₂₉ H ₂₆ N ₂ O·HCl·0,2H ₂ O: calculado: C, 75,95; H, 6,02; N, 6,11; encontrado: C, 76,01; H, 5,92; N, 5,97 ISMS 419 (M+1)
459	5-(4-fluorofenilo)	fenilo	Análisis para C ₂₉ H ₂₅ FN ₂ O·HCl·0,2H ₂ O: calculado: C, 73,08; H, 5,58; N, 5,88; encontrado: C, 72,99; H, 5,38; N, 5,83 ISMS 437 (M+1)
460	5-(N-	2,2,2-trifluoro etilo	Análisis para C ₂₄ H ₂₈ F ₃ N ₃ O ₂ ·HCl·0,7H ₂ O: calculado: C, 58,05; H, 6,17; N, 8,46;

N.º	Z'	R ₄	Datos
	butilamido)		encontrado: C, 57,86; H, 5,98; N, 8,39 ISMS 448 (M+1)
461	5-hidroxi	2,2,2-trifluoro etilo	ISMS 365 (M+1) RMN de ¹ H (DMSO-d6) 10,6 (s ancho, 1H), 9,4 (s ancho, 2H), 8,75 (s, 1H), 7,45-6,6 (m,7H), 4,9-4,7 (m, 2H), 4,2 (s ancho, 2H), 3,2-2,9 (m, 4H);
462	5-benciloxi	2,2,3,3,3-pentafluoropropilo	Análisis para C ₂₇ H ₂₅ F ₅ N ₂ O ₂ ·HCl: calculado: C, 58,87; H, 4,95; N, 5,09; encontrado: C, 59,02; H, 4,76; N, 5,1 ISMS 505 (M+1)4
463	6-benciloxi	2,2,2-trifluoro etilo	ISMS 455 (M+1) RMN de ¹ H (CDCl ₃ -base libre) 7,88 (s ancho, 1H), 7,48-7,45 (m, 3H), 7,41-7,34 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,25-7,23 (m,1H), 6,95-6,93 (m, 1H), 6,91-6,90 (m, 2H), 6,88-6,86 (m, 2H), 6,81-6,79 (m, 1H), 5,10 (s, 2H), 4,31-4,25 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,96 (s, 4H), 1,65 (s ancho, 1H)
464	6-benciloxi	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	ISMS 487 (M+1) Análisis para C ₂₇ H ₂₇ F ₄ N ₂ O ₂ ·HCl: calculado: C, 62,01; H, 5,20; N, 5,36; encontrado: C, 61,69; H, 5,07; N, 5,33
465	6-butiloxi	2,2,2-trifluoro etilo	RMN de ¹ H (CDCl ₃ -base libre) 7,86 (s ancho, 1H), 7,45-7,43 (m, 1H), 7,23-7,19 (m, 1H), 6,94-6,92 (m, 1H), 6,89-6,88 (m, 1H), 6,84-6,75 (m, 4H), 4,29-4,23 (m, 2H), 3,99-3,96 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,94 (s, 4H), 1,81-1,74 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 3H), 0,99-0,95 (m, 3H); Análisis para C ₂₃ H ₂₇ F ₃ N ₂ O ₂ HCl: calculado: C, 60,46; H, 6,18; N, 6,13; encontrado: C, 60,23; H, 5,99; N, 6,01
466	5-butiloxi	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	Análisis para C ₂₄ H ₂₈ F ₄ N ₂ O ₂ ·HCl: calculado: C, 58,96; H, 5,98; N, 5,73; encontrado: C, 58,62; H, 5,96; N, 5,77 ISMS 453 (M+1)
467	6-etoxi	2,2,2-trifluoro etilo	ISMS 393 (M+1); Análisis para C ₂₁ H ₂₃ F ₃ N ₂ O ₂ HCl: calculado: C, 58,81; H, 5,64; N, 6,53; encontrado: C, 58,94; H, 5,58; N, 6,55
468	6-fenil sulfonato	2,2,2-trifluoro etilo	ISMS 505 (M+1); Análisis para C ₂₅ H ₂₃ F ₃ N ₂ O ₄ S HCl: calculado: C, 55,51; H, 4,47; N, 5,18; encontrado: C, 55,27; H, 4,41; N, 5,15
469	6-fenil sulfonato	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	ISMS 536 (M+1); Análisis para C ₂₆ H ₂₄ F ₄ N ₂ O ₄ S HCl: calculado: C, 54,50; H, 4,40; N, 4,89; encontrado: C, 54,63; H, 4,41; N, 4,86
470	6-fenilo	fenilo	ISMS 419 (M+1); Análisis para C ₂₆ H ₂₄ F ₄ N ₂ O ₄ S HCl 0,3H ₂ O: calculado: C, 75,65; H, 6,04; N, 6,08; encontrado: C, 75,63; H, 5,89; N, 6,07
470 A	6-butiloxi	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	Análisis para C ₂₃ H ₂₇ F ₃ N ₂ O ₂ ·HCl·HCl: Cald: C, 58,52; H,6,02; N,5,69; encontrado: C, 58,15; H, 5,64; N, 5,58.

Ejemplo 471

N-(2-(5-Hidroxi-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina

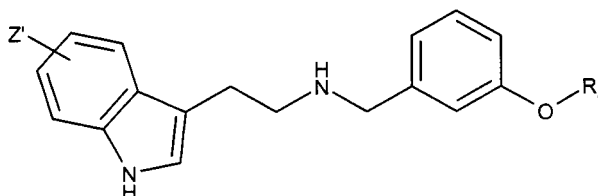


5

Combinar clorhidrato de N-(2-(5-benciloxi-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina (295 mg, 0,6 mmol) y 25 ml de EtOH y tratar con 0,3 ml de HCl 5N y 300 mg de Pd al 5 % /C e hidrogenar a presión atmosférica durante una noche. Filtrar la reacción a través de una almohadilla de Celite y concentrar hasta sequedad y luego someter a cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto del epígrafe: ISMS 365 (M+1); RMN de ¹H (DMSO-d6) 10,6 (s ancho, 1H), 9,4 (s ancho, 2H), 8,75 (s, 1H), 7,45-6,6 (m,7H), 4,9-4,7 (m, 2H), 4,2 (s ancho, 2H), 3,2-2,9 (m, 4H).

10

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 471 y se aislaron como clorhidrato salvo que se indique:



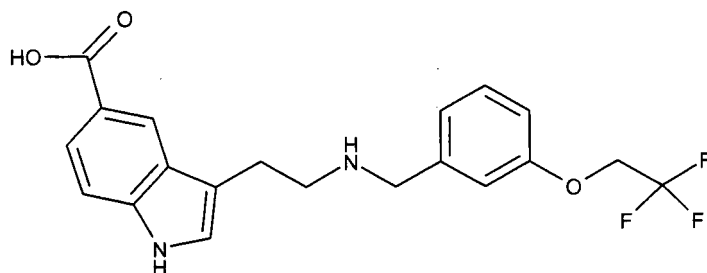
15

N.º	Z'	R ₄	Datos
472	5-hidroxi	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	ISMS 397 (M+1); Análisis para C ₂₀ H ₂ OF ₄ N ₂ O ₂ HCl H ₂ O: calculado: C, 53,28; H, 5,14; N, 6,21; encontrado: C, 53,31; H, 4,91; N, 6,33
473	6-hidroxi	2,2,2-trifluoro etilo	ISMS 487 (M+1); RMN de ¹ H (DMSO-d6) δ10,52 (s ancho, 1H), 9,36 (s, 2H), 8,91 (s, 1H), 7,38-7,33 (m, 2H), 7,28-7,26 (m, 1 H), 7,20-7,18 (m,1H), 7,09-7,07 (m, 1H),

N.º	Z'	R ₄	Datos
			6,94-6,93 (m, 1H), 6,68-6,67 (m, 1H), 6,50-6,47 (m, 1H), 4,79-4,72 (m, 2H), 4,13 (s, 2H), 3,05-3,02 (m, 4H)
474	6-hidroxi	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	ISMS 397 (M+1); Análisis para C ₂₀ H ₂₀ F ₄ N ₂ O ₂ HCl H ₂ O: calculado: C, 53,28; H, 5,14; N, 6,21; encontrado: C, 53,33; H, 4,76; N, 6,12

Ejemplo 475N-(2-(5-Carboxi-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina

5



Combinar N-(2-(5-metoxicarbonil-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina (200 mg, 0,5 mmol) en 50 ml de THF y 1 ml de NaOH 3 N. Llevar a reflujo la mezcla durante una noche, tratar con 0,7 ml de HCl 5N y concentrar hasta sequedad. Someter a cromatografía para dar el compuesto del epígrafe: ISMS 393 (M+1); Análisis para C₂₀H₁₉F₃N₂O₃ CF₃COOH 1,2C₇H₈ 2,1H₂O: calculado: C, 55,76; H, 5,20; N, 4,28; encontrado: C, 55,51; H, 5,47; N, 4,50.

10

Ejemplo 480 3-(3-Fluoropropoxi)benzaldehído

15

Combinar 1-bromo-3-fluoropropano (10,0 g, 77,1 mmol) y 3-hidroxibenzaldehído (10,4 g, 92,5 mmol) en dimetilformamida (220 ml) y agitar a temperatura ambiente. Tratar con carbonato de potasio en porciones (21,3 g, 144,2 mmol). Calentar la mezcla de reacción a 100 °C durante 36 horas, luego verter en una mezcla 1:1 de hielo-agua y diclorometano. Separar las fases y extraer la fase acuosa con más diclorometano. Lavar los extractos orgánicos combinados secuencialmente con hidróxido de sodio 1,0 N, bicarbonato de sodio saturado, salmuera y luego secar sobre sulfato de sodio. La filtración y eliminación del disolvente a vacío proporciona un residuo. Someter a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 40 % en hexanos para dar el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo: RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) 9,98 (s, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,22-7,16 (m, 1H), 4,66 (dt, 2H, J = 46,8, 5,8 Hz), 4,17 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,19 (d quintupletes, 2H, J = 26,0, 6,0 Hz); MS (APCI): m/e 183,1 (M+1).

20

25

Ejemplo 4812,2-Difluoroetilosilato

30

Combinar cloruro de *p*-toluenosulfonilo (12,9 g, 67,4 mmol) en piridina (15 ml) a temperatura ambiente y tratar gota a gota con 2,2-difluoroetanol (5,0 g, 60,9 mmol) mediante una jeringa. Agitar la mezcla de reacción bajo nitrógeno durante 72 horas, repartir entre agua (20 ml) y diclorometano (20 ml). Separar la fase acuosa y extraer con más diclorometano (2x 40 ml). Combinar los extractos orgánicos y lavar secuencialmente con ácido clorhídrico 1 N (2x 50 ml), bicarbonato de sodio (2x 50 ml) y salmuera (2x 50 ml). Secar la fase orgánica sobre sulfato de sodio y concentrar a vacío para dar el compuesto del epígrafe como un aceite amarillento: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 7,82 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 7,40 (d, 2H, J = 9,0 Hz), 5,92 (tt, 1H, J = 55,0, 0,4 Hz), 4,19 (td, 2H, J = 12,6, 4,0 Hz), 2,48 (s, 3H).

35

40

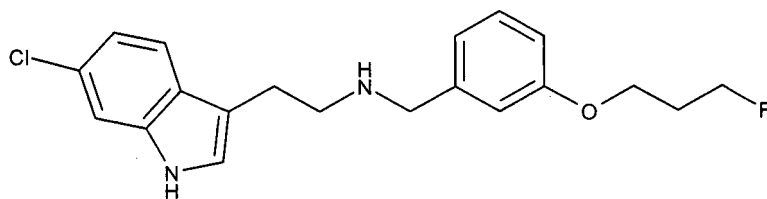
Ejemplo 4823-(2,2-Difluoroetoxi)benzaldehído

El procedimiento del Ejemplo 480 da el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo. RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃): 9,97 (s, 1H), 7,56-7,44 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 1H), 7,21 (ddd, 1H, J = 8,0, 2,8, 1,2 Hz), 6,11 (tt, 1H, J = 55,0, 4,0 Hz), 4,24 (td, 2H, J = 12,6, 4,0 Hz).

45

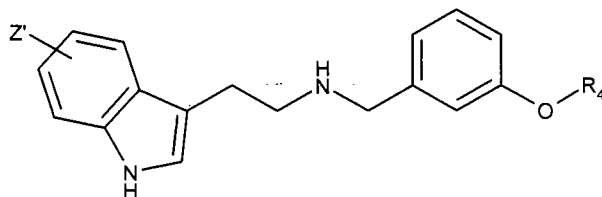
Ejemplo 483N-(2-(6-Cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(3-fluoropropoxi)bencilamina

50



5 Combinar 6-clorotriptamina (1,4 g, 7,2 mmol), 3-(3-fluoropropoxi)benzaldehído (1,3 g, 7,2 mmol), y tamices moleculares en etanol (150 ml) y calentar a 78 °C durante una noche. Filtrar la mezcla de reacción a través de un tapón de Celite, y tratar el filtrado resultante con borohidruro de sodio (817 mg, 21,6 mmol) y agitar durante una noche a temperatura ambiente. Evaporar el disolvente a vacío para dar un residuo. Someter a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con mezcla 9:1 de diclorometano y amoníaco 1N en metanol para dar un residuo. Someter a cromatografía dicho residuo sobre una columna SCX de 10 g (lavar la columna con metanol y luego eluir con amoníaco 1 N en metanol) y concentrar a vacío para dar un aceite amarillo claro. Disolver el aceite en metanol y tratar con una solución metanólica de cloruro de amonio (112 mg, 2,1 mmol). Sonicar la mezcla resultante durante 10 minutos, eliminar el disolvente a vacío, y triturar el residuo resultante con éter que contiene unas gotas de acetonitrilo para dar un sólido. Recoger el sólido por filtración para dar el compuesto del epígrafe como clorhidrato: p.f. 177,8-178,9 °C; RMN de ¹H (400 MHz, dmsó-d₆): 11,15 (s ancho, 1H), 9,41 (s ancho, 2H), 7,57 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,32 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,26 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,25-7,21 (m, 1H), 7,11 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,01 (dd, 1H, J = 8,8, 2,0 Hz), 6,97 (dd, 1H, J = 8,0, 2,0 Hz), 4,60 (dt, 2H, J = 47,6, 6,0 Hz), 4,13 (s ancho, 2H), 4,08 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 3,10 (s ancho, 4H), 2,11 (d quintupletes, 2H, J = 26,0, 6,0 Hz); MS(EP+): m/e 361,3 (M+1); CHN (para C₂₀H₂₂ClFN₂O•HCl) calculado: C 60,46, H 5,83, N 7,05; encontrado: C 60,48, H 5,86, N 7,16.

20 Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 483 y se aislaron como clorhidrato salvo que se indique:



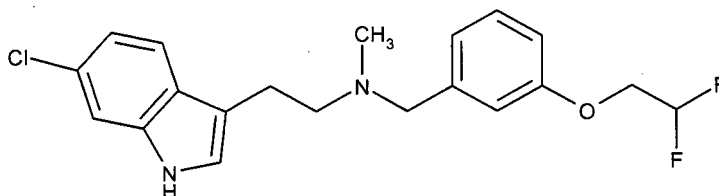
N.º	Z'	R ₄	Datos
484	6-fluoro	3-fluoro propilo	p.f.: 174,8-176,0 °C; RMN de ¹ H (400 MHz, dmsó-d ₆): 11,03 (s ancho, 1H), 9,35 (s ancho, 2H), 7,52 (dd, 1H, J = 8,8, 5,2 Hz), 7,30 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,22-7,17 (m, 2H), 7,13-7,06 (m, 2H), 6,95 (dd, 1H, J = 7,8, 2,2 Hz), 6,83 (ddd, 1H, J = 9,6, 8,8, 2,4 Hz), 4,58 (dt, 2H, J = 47,2, 5,8 Hz), 4,11 (s, 2H), 4,06 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 3,08 (s ancho, 4H), 2,08 (d quintupletes, 2H, J = 26,0, 6,0 Hz); MS(EP+): m/e 345,3 (M+1); CHN (para C ₂₀ H ₂₂ F ₂ N ₂ O HCl) calculado: C 63,07, H 6,09, N 7,36; encontrado: C 62,82, H 6,13, N 7,57
485	6-fluoro	2,2-difluoro etilo	p.f. 165,0-166,5 °C. RMN de ¹ H (400 MHz, dmsó-d ₆): 11,08 (s ancho, 1H), 7,56 (dd, 1H, J = 8,7, 5,2 Hz), 7,39-7,31 (m, 2H), 7,21 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,18 (d, 1H, J = 6,9 Hz), 7,12 (dd, 1H, J = 10,4, 1,7 Hz), 7,04 (dd, 1H, J = 8,7, 1,7 Hz), 6,89-6,81 (m, 1H), 6,42 (tt, 1H, J = 53,9, 3,5 Hz), 4,32 (td, 2H, J = 11,3, 3,2 Hz), 4,14 (s, 2H), 3,20-3,00 (m, 4H); MS: (EP+): m/e 349,0 (M+1)
486	6-cloro	2,2-difluoro etilo	p.f. 131,6-133 °C: RMN de ¹ H (400 MHz, dmsó-d ₆): 11,15 (s ancho, 1H), 9,50 (s ancho, 2H), 7,57 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,39 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,36 (t, 1H, J = 8,2 Hz), 7,32 (s ancho, 1H), 7,26 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,17 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,04 (dd, 1H, J = 7,8, 2,2 Hz), 7,01 (dd, 1H, J = 8,4, 2,0 Hz), 6,41 (tt, 1H, J = 54,4, 3,4 Hz), 4,32 (td, 2H, J = 14,8, 3,6 Hz), 4,14 (s ancho, 2H), 3,11 (s ancho, 4H); MS(EP+): m/e 365,3 (M+1); CHN (para C ₁₉ H ₁₉ F ₂ ClN ₂ O•HCl•0,3 H ₂ O) calculado: C 56,11; H 5,11; N 6,89; encontrado: C 56,03; H 4,95; N 7,18
487	6-cloro	2,2,3,3,3-pentafluoropropilo	p.f. 199,8-201,1 °C; RMN de ¹ H (400 MHz, dmsó-d ₆): 11,15 (s ancho, 1H), 9,35 (s ancho, 2H), 7,57 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,44-7,32 (m, 3H), 7,26 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,22 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,10 (dd, 1H, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,00 (dd, 1H, J = 8,6, 1,8 Hz), 4,85 (t, 2H, J = 13,2 Hz), 4,13 (s, 2H), 3,10 (s ancho, 4H); MS(EP+): m/e 433,0 (M+1); CHN (para C ₂₀ H ₁₈ ClF ₅ N ₂ O•0,97HCl) calculado: C 51,31, H 4,08, N 5,98; encontrado: C 51,61, H 4,07, N 6,00
488	5-isopropilo	2,2,3,3,3-pentafluoropropilo	p.f. 168,5-171,0 °C; MS(EP+): m/e 441,1 (M+1); CHN (para C ₂₃ H ₂₅ F ₅ N ₂ O•HCl•0,3H ₂ O) calculado: C 57,28, H 5,56, N 5,81; encontrado: C 57,10, H 5,21, N 6,03
489	5-	2,2,3,3-	p.f. 167,0-168,2 °C; RMN de ¹ H (400 MHz, dmsó-d ₆): 10,72 (s ancho, 1H), 7,44 (t,

N.º	Z'	R ₄	Datos
	isopropilo	tetrafluoropropilo	1H, <i>J</i> = 7,8 Hz), 7,34 (s ancho, 1H), 7,22-7,15 (m, 2H), 7,14 (s ancho, 1H Hz), 7,06 (d, 1H, <i>J</i> = 7,6 Hz), 7,01 (dd, 1H, <i>J</i> = 8,4, 1,6 Hz), 6,69 (tt, 1H, <i>J</i> = 51,6, 5,6 Hz), 5,86 (s, 1H), 4,70-4,50 (m, 2H), 3,50-3,25 (m, 4H, solapado con H ₂ O), 3,17-3,05 (m, 1H), 3,05-2,91 (m, 2H), 1,24 (d, 6H, <i>J</i> = 6,8 Hz); MS(EP+): m/e 422,1 (M+1)

Ejemplo 490

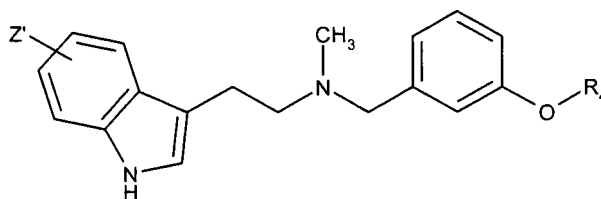
N-(2-(6-Cloro-1H-indol-3-il)etil)-N-metil-3-(2,2-difluoroetoxi)bencilamina

5



Combinar N-(2-(6-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2-difluoroetoxi)bencilamina (276 mg, 0,76 mmol) y formaldehído (55,5 μL de una solución acuosa al 38 %, 0,76 mmol) en dicloroetano (15 ml) y agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos; luego añadir en dos porciones durante 10 minutos triacetoxiborohidruro de sodio (321 mg, 1,51 mmol). Agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante una noche y diluir con metanol (10 ml) e inactivar con una gota de ácido acético glacial. Eliminar el disolvente a vacío, para dar un residuo, redisolver el residuo bruto en metanol y cargar directamente sobre una columna SCS de 10 g. Después de lavar la columna cuidadosamente con metanol, eluir con amoníaco 2 N en metanol. Concentrar a vacío para dar el compuesto del epígrafe como un aceite. Disolver el aceite (239 mg, 0,64 mmol) en metanol (20 ml) y tratar con una solución de cloruro de amonio (36 mg, 0,67 mmol) en metanol (5 ml). Sonicar la mezcla durante 10 minutos antes de eliminar el disolvente a vacío para dar el compuesto del epígrafe como sal clorhidrato. Disolver la sal en 10 ml de acetonitrilo-agua 1:1 y liofilizar durante una noche, proporcionando un sólido blanco apelmusado. Triturar el sólido con dietil éter (10 ml) y acetonitrilo (2 gotas), filtrar y secar para dar el compuesto del epígrafe como sal clorhidrato: p.f.: 63,8-65,8 °C; RMN de ¹H (400 MHz, dms_o-d₆): 11,10 (s ancho, 1H), 7,52 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz) 7,36 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz), 7,40-7,26 (m, 2H), 7,22 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz), 7,20-7,11 (m, 1H), 7,04 (d ancho, 1H, *J* = 7,6 Hz), 6,96 (dd, 1H, *J* = 8,6, 1,4 Hz), 6,38 (tt, 1H, *J* = 54,4, 3,6, Hz), 4,50-4,02 (m ancho, 2H), 4,30 (td, 2H, *J* = 14,4, 3,2 Hz), 3,15 (s ancho, 4H), 2,68 (s ancho, 3H); MS(EP+): m/e 378,9 (M+1).

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 490 y se aislaron como clorhidrato salvo que se indique:



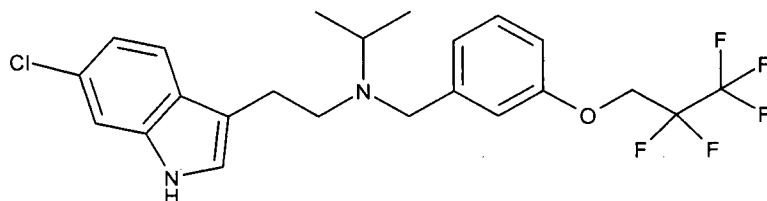
N.º	Z'	R ₄	Datos
491	6-fluoro	2,2-difluoro etilo	p.f.: 70,8-73,0 °C; RMN de ¹ H (400 MHz, CDCl ₃): 9,01 (s ancho, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,35 (dd, 1H, <i>J</i> = 8,8, 5,6 Hz), 7,31-7,25 (m, 1H), 7,10-7,02 (m, 2H), 6,97-6,91 (m, 2H), 6,77 (td, 1H, <i>J</i> = 9,2, 2,0 Hz), 6,05 (tt, 1H, <i>J</i> = 54,8, 4,0 Hz), 4,21 (td, 2H, <i>J</i> = 13,0, 4,0 Hz), 4,08 (s ancho, 2H), 3,30-3,18 (m, 2H), 3,18-3,05 (m, 2H), 2,66 (s, 3H); MS (APCI): m/e 363,1 (M+1)
492	6-fluoro	3-fluoro propilo	p.f.: 66,4-69,3 °C; RMN de ¹ H (300 MHz, dms _o -d ₆): 11,04 (s, 1H), 11,20-10,70 (s ancho, 1H), 7,52 (dd, 1H, <i>J</i> = 8,8, 5,5 Hz), 7,34 (t, 1H, <i>J</i> = 7,9 Hz), 7,30-7,20 (m, 1H), 7,20 (d, 1H, <i>J</i> = 2,2 Hz), 7,12 (AB _q , 2H, <i>J</i> _{AB} = 2,4 Hz, Δ <i>J</i> _{AB} = 9,8 Hz), 7,00 (d ancho, 1H, <i>J</i> = 8,4 Hz), 6,84 (ddd, 1H, <i>J</i> = 9,9, 8,8, 2,2 Hz), 4,61 (dt, 2H, <i>J</i> = 47,2, 5,9 Hz), 4,44-4,03 (m ancho, 2H), 4,08 (t, 2H, <i>J</i> = 6,4 Hz), 3,17 (s ancho, 4H), 2,68 (s ancho, 3H), 2,11 (dqintupletes, 2H, <i>J</i> = 25,6, 6,1 Hz); MS(EP+): m/e 358,9 (M+1)
493	6-cloro	3-fluoro propilo	p.f.: 61,4-63,4 °C; RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆): 11,14 (s, 1H), 7,54 (d, 1H, <i>J</i> = 8,4 Hz), 7,40 (d, 1H, <i>J</i> = 2,4 Hz), 7,35 (t, 1H, <i>J</i> = 8,0 Hz), 7,32-7,23 (m, 2H), 7,13 (d ancho, 1H, <i>J</i> = 7,2 Hz), 7,07-7,00 (m, 1H), 6,99 (dd, 1H, <i>J</i> = 8,6, 1,8 Hz), 4,60 (dt, 2H, <i>J</i> = 46,8, 5,8 Hz), 4,50-4,15 (m ancho, 2H), 4,08 (t, 2H, <i>J</i> = 6,4 Hz), 3,18 (s ancho, 4H), 2,72 (s ancho, 3H), 2,11 (dqintupletes, 2H, <i>J</i> = 26,0, 6,4 Hz); MS (APCI): m/e 375,1 (M+1)
494	6-cloro	2,2,3,3,3-	p.f. 206,6-207,5 °C; RMN de ¹ H (400 MHz, metanol-d ₄): 7,97 (d, 1H, <i>J</i> = 8,0 Hz) 7,93-

N.º	Z'	R ₄	Datos
		pentafluoro propilo	7,85 (m, 2H), 7,75-7,68 (m, 2H), 7,65 (d ancho, 1H, J = 7,2 Hz), 7,58 (d ancho, 1H, J = 8,0 Hz), 7,47 (d ancho, 1H, J = 9,2 Hz), 5,21 (t, 2H, J = 13,0 Hz), 4,60 (s ancho, 2H), 3,61 (s ancho, 4H), 3,14 (s ancho, 3H); MS(EP+): m/e 447,1 (M+1); CHN (para C ₂₁ H ₂₀ ClF ₂ NO•HCl) calculado: C 52,19; H 4,38; N 5,80; encontrado: C 52,16; H 4,29; N 5,82

Ejemplo 495

N-(2-(6-Cloro-1H-indol-3-il)etil)-N-isopropil-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)bencilamina

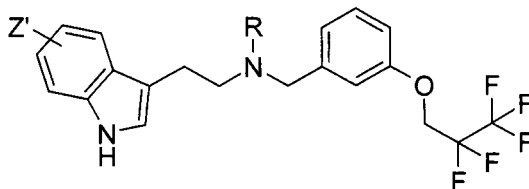
5



10 Combinar N-(2-(6-Cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)bencilamina (254 mg, 0,59 mmol) en 20 ml de 95:5 metanol-ácido acético, tratar con acetona (441 µL, 5,9 mmol) seguido de cianoborohidruro de sodio en porciones (148 mg, 2,3 mmol). Agitar la mezcla de reacción a 50 °C durante una noche; luego a temperatura ambiente durante otros 2 días más. Eliminar el disolvente a vacío para dar un residuo. Someter a cromatografía el residuo sobre gel de sílice eluyendo con 4 % de metanol en diclorometano para dar el compuesto del epígrafe como un aceite incoloro. Disolver el aceite (237 mg, 0,49 mmol) en metanol (15 ml) y tratar con una solución de cloruro de amonio (27 mg, 0,49 mmol) en metanol (5 ml). Sonicar la mezcla durante 10 minutos antes de concentrarla hasta un sólido pegajoso. Disolver el sólido pegajoso en 10 ml de acetonitrilo-agua 1:1 y liofilizar para dar 241 mg (96 %) del compuesto del epígrafe como clorhidrato: p.f.: 77,0-80,2 °C; RMN de ¹H (400 MHz, metanol-d₄): 7,31 (t ancho, 1H, J = 7,8 Hz), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,16 (d ancho, 1H, J = 8,4 Hz), 7,15-7,07 (m, 2H), 7,05-6,95 (m, 2H), 6,83 (dd, 1H, J = 8,0, 2,0 Hz), 4,52 (t, 2H, J = 12,8 Hz), 4,12 (s ancho, 2H), 3,53 (s ancho, 1H), 3,11 (s ancho, 2H), 2,89 (s ancho, 2H), 1,27 (s ancho, 6H); MS (APCI): m/e 475,1 (M+1).

20

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 495 y se aislaron como maleato:



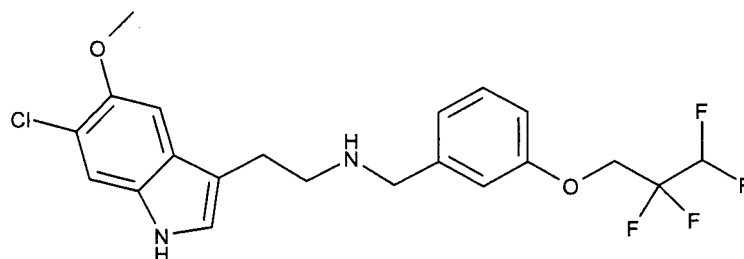
N.º	Z'	R	Datos
496	6-cloro	propilo	p.f. 92,4-94,6 °C. Masa (EP+): m/z 475,0 (M+1). Análisis elemental Calculado para C ₂₃ H ₂₄ ClF ₅ N ₂ O•1,0C ₄ H ₄ O ₄ •0,5H ₂ O: C, 53,30; H, 4,93; N, 4,57. Encontrado: C, 53,00; H, 4,55; N, 4,86.
497	6-cloro	etilo	p.f. 101,0-1-104,0 °C. Masa (EP+): m/z 461,0 (M+1).

25

Ejemplo 500

N-(2-(6-Cloro-5-metoxi-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina

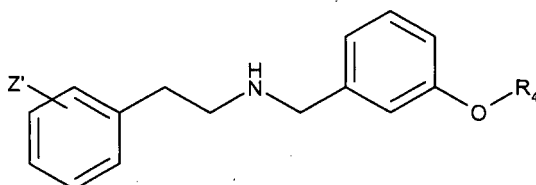
30



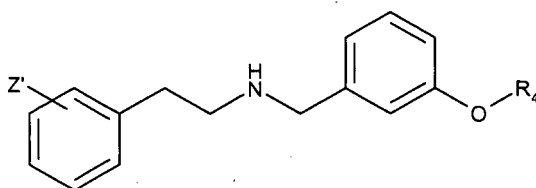
Combinar 5-metoxi-6-clorotriptamina (0,2 mmol) en diclorometano (1 ml) y 3-(2,2,3,3-

- 5 tetrapropilfluoropropoxi)benzaldehído (0,32 mmol) en diclorometano (1 ml) y rotar. Después de 2h, añadir borohidruro de sodio (37,83 mg, 1,0 mmol) como una solución madre en diclorometano (1 ml). Después de rotación durante una noche, diluir la mezcla de reacción con 1 ml de metanol, y aplicar la solución resultante directamente a una columna SCX de 2 g. Lavar concienzudamente la columna con metanol, eluir con amoníaco 2 M-metanol y concentrar hasta un residuo. Si una TLC del eluyente indica que la reacción no se ha completado. Diluir el residuo con diclorometano (1 ml) y añadir una segunda solución madre de borohidruro de sodio (37,83 mg, 1,0 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (1 ml). Después de rotación durante 2 h, diluir la mezcla de reacción con 1 ml de metanol, y aplicar directamente la solución resultante a una columna SCX de 2 g. Lavar concienzudamente la columna con metanol, eluir con amoníaco 2M-metanol y concentrar hasta un residuo. Purificar adicionalmente sobre una columna SI. Eluir con acetato de etilo directamente. El compuesto se caracterizó usando el procedimiento de CL 1 o 2. LCMS R_f 2,749 min a 254 nm, 2,800 min a 220 nm; m/e 445 (M+1). Procedimientos generales de CL:
- 10 Procedimiento 1: (Shimadzu QP8000) 10 - 90 en 4,5 min. Disolvente A: agua ácido trifluoroacético al 0,1 %, Disolvente B: acetonitrilo ácido trifluoroacético al 0,1 %. Columna: C18 Metachem, monocromo 3 micrómetros, 2,5x25.
- 15 Procedimiento 2: (Shimadzu) 10 - 80 en 9 min. Disolvente A: agua ácido trifluoroacético al 0,1 %, Disolvente B: acetonitrilo ácido trifluoroacético al 0,08 %. Columna: C18 Metachem, monocromo 5 micrómetros, 4,6x50.

20 Los siguientes compuestos se prepararon de una forma similar al Ejemplo 500 y se aislaron como la base a no ser que se indique otra cosa:

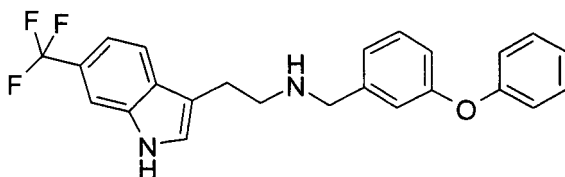


N.º	Z'	R ₄	Datos
501	3-CF ₃	2,2,2-trifluoroetilo	Procedimiento 2: CL R _f 3,90 min a 220nm, 3,908 min a 264 nm.
502	3,5-dimetoxi	2,2,2-trifluoroetilo	Procedimiento 2: CL R _f 3,620 min a 254 nm, 3,62 min a 220 nm, m/e 367 (M+1).
503	3-cloro	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	Procedimiento 1: LCMS R _f 2,800 min a 220 nm, m/e 376 (M+1).
504	3-CF ₃	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	Procedimiento 1: LCMS R _f 2,885 min a 254 nm, m/e 410 (M+1).
506	3-cloro	2-fluoroetilo	Procedimiento 2: CL R _f 3,420 min a 254 nm, 3,42 min a 220 nm.
507	3-trifluorometilo	2-fluoroetilo	Procedimiento 2: CL R _f 3,580 min a 254 nm, 3,58 min a 220 nm.
508	3,5-dimetoxi	2-fluoroetilo	Procedimiento 2: CL R _f 3,212 min a 254 nm, 3,22 min a 220 nm.
509	3-trifluorometilo	propilo	Procedimiento 2: CL R _f 3,892 min a 254 nm, 3,89 min a 220 nm.
510	2-cloro	fenilo	Procedimiento 1: LCMS R _f 2,479 min a 2854 nm, m/e 338 (M+1).
511	3-trifluorometilo	fenilo	Procedimiento 1: LCMS R _f 2,969 min a 254 nm, m/e 372 (M+1).



512	5-metoxi 6-cloro	2,2,2-trifluoroetilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 2,651 min a 220 nm, m/e 413 (M+1).
513	6-fluoro	2,2,2-trifluoroetilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 2,618 min a 254 nm, 2,700 min a 220 nm, m/e 367 (M+1).
514	4- cloro 5-metoxi	2,2,2-trifluoroetilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 2,683 min a 254 nm, 2,661 min a 220 nm, m/e 399 (M+1).
515	5-metoxi 6-cloro	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	Procedimiento 1: LCMS Rt 2,749 min a 254 nm, 2,800 min a 220 nm, m/e 445 (M+1).
516	6-fluoro	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 2,683 min a 254 nm, 2,661 min a 220 nm, m/e 399 (M+1).
517	4-cloro 5-metoxi	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 2,682 min a 254 nm, 2,663 min a 220 nm, m/e 445 (M+1).
522	5-metoxi	2-fluoroetilo	Procedimiento 2: CL Rf 3,19 min a 220 nm.

Ejemplo 523

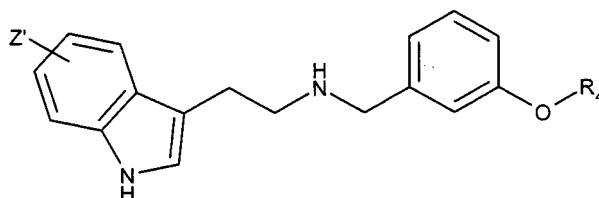
5 N-(2-(6-Trifluorometil-1H-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina

Combinar 5-trifluorometiltriptamina (0,1 mmol) en metanol (1 ml) y 3-fenoxibenzaldehído (0,2 mmol) en metanol (1 ml) y rotar. Después de 3 h, añadir borohidruro de sodio (18 mg, 0,5 mmol) como una solución madre en 1-metil-2-pirrolidinona (0,5 ml). Después de rotación durante una noche, diluir la mezcla de reacción con 1 ml de metanol, aplicar directamente la solución resultante a una columna SCX de 2 g. Lavar concienzudamente la columna con metanol, y eluir con amoníaco 2M-metanol y concentrar el eluyente. La purificación posterior sobre columna de SI eluyendo con acetato de etilo proporciona el compuesto deseado. La caracterización del compuesto se consigue usando el procedimiento 1. LCMS Rf 2,954 min a 254 nm, 2,954 min a 220 nm, m/e 411 (M+1).

Procedimiento de CL:

Procedimiento 1: (Shimadzu QP8000) 10 - 90 en 4,5 min. Disolvente A: agua ácido trifluoroacético al 0,1 %, Disolvente B: acetonitrilo ácido trifluoroacético al 0,1 %. Columna: C18 Metachem, monocromo 3 micrómetros, 2,5x25.

Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo un procedimiento similar al del Ejemplo 523 y se aislaron como la base a no ser que se indique otra cosa:



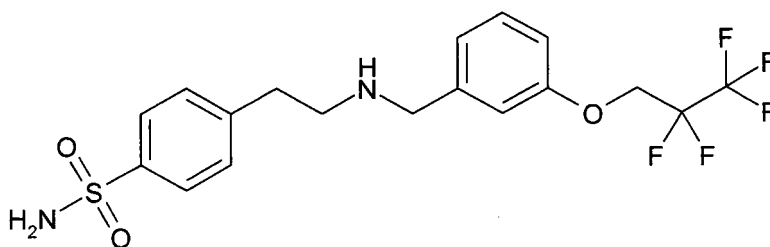
N.º	Z'	R ₄	Datos
524	6-trifluorometilo	fenilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 2,954 min a 254 nm, 2,954 min a 220 nm, m/e 411 (M+1).
525	6-fluoro	fenilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 2,712 min a 254 nm, 2,712 min a 220 nm, m/e 361 (M+1).
526	5-metoxi 6-cloro	fenilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 2,757 min a 254 nm, 2,757min a 220 nm, m/e 407 (M+1).

N.º	Z'	R ₄	Datos
527	4-cloro 5-metoxi	propilo	Procedimiento 1: LCMS R _f 2,578 min a 254 nm, 2,577 min a 220 nm, m/e 373 (M+1).
528	6-trifluorometilo	propilo	Procedimiento 1: LCMS R _f 2,850 min a 254 nm, 2,849 min a 220 nm, m/e 377 (M+1).
529	6-fluoro	propilo	Procedimiento 1: LCMS R _f 2,576 min a 254 nm, 2,576 min a 220 nm, m/e 327 (M+1).
530	5-metoxi 6-cloro	propilo	Procedimiento 1: LCMS R _f 2,637 min a 220 nm, m/e 373 (M+1).

Ejemplo 531

N-(2-(4-Sulfonamidofenil)etil)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxibencilamina

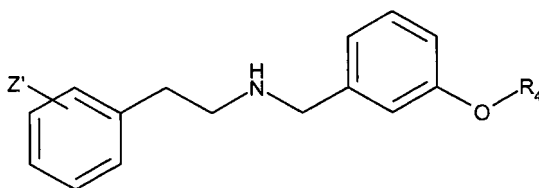
5



Combinar 4-sulfonamidofeniletilamina (0,2 mmol) en metanol (1 ml) y 3-(2,2,3,3,3-pentapropilfluoropropoxi)benzaldehído (0,32 mmol) en metanol (1 ml) y rotar. Después de 1 hora añadir borohidruro de sodio (18 mg, 1,0 mmol) como una solución madre en 1-metil-2-pirrolidinona (1 ml). Después de rotación durante una noche, diluir la mezcla de reacción con 1 ml de metanol, y aplicar directamente la solución resultante a una columna SCX de 2 g. Después de lavar concienzudamente con metanol, eluir la columna con amoníaco 2M-metanol y concentrar el eluyente hasta un residuo. La purificación posterior por el sistema Gilson UV prep proporcionó el compuesto deseado y el compuesto se caracterizó usando el procedimiento 1. LCMS R_f 2,345 min a 254 nm, 2,347 min a 220 nm, m/e 439 (M+1) 461 (M+22).
Procedimiento de CL:

Procedimiento 1: (Shimadzu QP8000) 10 - 90 en 4,5 min. Disolvente A: agua ácido trifluoroacético al 0,1 %, Disolvente B: acetonitrilo ácido trifluoroacético al 0,1 %. Columna: C18 Metachem, monocromo 3 micrómetros, 2,5x25.

Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento similar al del Ejemplo 531 y se aislaron como la base a no ser que se indique otra cosa:



25

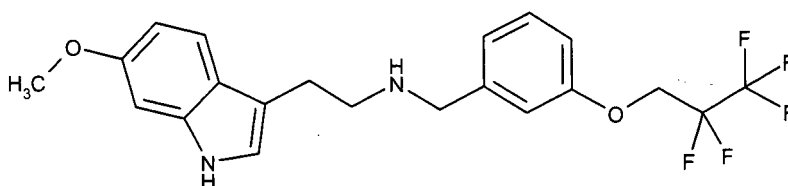
N.º	Z'	R ₄	Datos
532	2,5-dimetoxi	2,2,3,3,3-pentafluoropropilo	Procedimiento 1: LCMS R _f 2,816 min a 254 nm, 2,815 min a 220 nm, m/e 420 (M+1).
533	3,4-dimetoxi	2,2,3,3,3-pentafluoropropilo	Procedimiento 1: LCMS R _f 2,634 min a 254 nm, 2,637 min a 220 nm, m/e 420 (M+1).
534	4-sulfonamida	2,2,3,3,3-tetrafluoropropilo	Procedimiento 1: LCMS R _f 2,155 min a 254 nm, 2,156 min a 220 nm, m/e 421 (M+1).
535	4-sulfonamida	3-fluoropropilo	Procedimiento 1: LCMS R _f 1,816 min a 254 nm, 1,818 min a 220 nm, m/e 367 (M+1), 389 (M+22).
537	4-sulfonamida	2-fluoroetilo	Procedimiento 1: LCMS R _f 1,606 min a 254 nm, 1,606 min a 220 nm, m/e 375 (M+22).
538	3,4-dimetoxi	fenilo	Procedimiento 1: LCMS R _f 2,511 min a 254 nm, 2,511 min a 220 nm, m/e 364 (M+1).
539	4-sulfonamida	2,2-difluoroetilo	Procedimiento 1: LCMS R _f 1,782 min a 254 nm, 1,782 min a 220 nm, m/e 371 (M+1), 393 (M+22).
540	2,5-dimetoxi	2,2-difluoroetilo	Procedimiento 1: LCMS R _f 2,359 min a 254 nm, m/e 352 (M+1).

N.º	Z'	R ₄	Datos
541	3,4-dimetoxi	2,2-difluoroetilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 2,085 min a 254 nm, 2,070 min a 220 nm, m/e 335 (M+1), 352 (M+2).
542	4-sulfonamida	2,2-difluoroetilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 1,816 min a 254 nm, 1,818 min a 220 nm, m/e 367 (M+1), 389 (M+2).
543	2,5-dimetoxi	3-fluoropropilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 2,387 min a 254 nm, 2,381 min a 220 nm, m/e 348 (M+1).

Ejemplo 545

N-(2-(6-Metoxi-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)bencilamina

5



10

Combinar amina (0,2 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (1 ml) y aldehído (0,32 mmol) en diclorometano (1 ml) y rotar. Después de 1 h, añadir borohidruro de sodio (18 mg, 1,0 mmol) como una solución madre en 1-metil-2-pirrolidinona (1 ml). Después de rotación durante una noche, diluir la mezcla de reacción con 1 ml de ácido acético al 10 % /metanol, y aplicar directamente la solución resultante a una columna SCX de 2 g. Lavar concienzudamente con metanol, eluir la columna con amoníaco 2M-metanol y concentrar el eluyente hasta un residuo, que se purificó adicionalmente mediante el sistema Gilson UV prep. Caracterizar el compuesto usando el procedimiento 1. LCMS Rf 3,752 min a 254 nm, 3,753 min a 220 nm, m/e 429 (M+1).

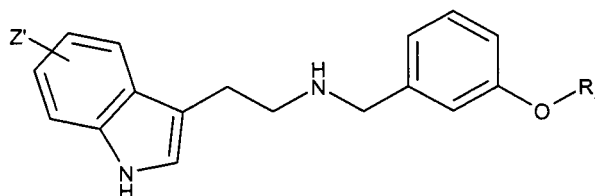
15

Procedimiento de CL:

20

Procedimiento 1: (Shimadzu QP8000) 10 - 90 en 4,5 min. Disolvente A: agua ácido trifluoroacético al 0,1 %, Disolvente B: acetonitrilo ácido trifluoroacético al 0,1 %. Columna: C18 Metachem, monocromo 3 micrómetros, 2,5x25.

Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo un procedimiento similar al Ejemplo 545:



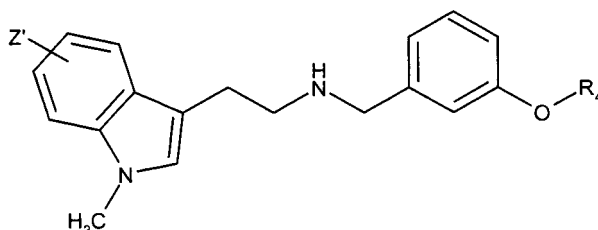
N.º	Z'	R ₄	Datos
546	4-cloro	2,2,3,3,3-pentafluoropropilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,873 min a 254 nm, 3,877 min a 220 nm, m/e 433 (M+1).
547	4-metoxi	2,2,3,3,3-pentafluoropropilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,828 min a 254 nm, 3,833 min a 220 nm, m/e 429 (M+1).
548	5-metoxi-2-metilo	2,2,3,3,3-pentafluoropropilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,802 min a 254 nm, 3,805 min a 220 nm, m/e 433 (M+1).
549	7-metoxi	2,2,3,3,3-pentafluoropropilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,800 min a 254 nm, 3,806 min a 220 nm, m/e 429 (M+1).
550	6-cloro	2,2,3,3,3-pentafluoropropilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,947 min a 254 nm, 3,952 min a 220 nm, m/e 433 (M+1).
551	4-metoxi	2,2,3,3,3-tetrafluoropropilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,695 min a 254 nm, 3,695 min a 220 nm, m/e 411 (M+1).
552	5-metoxi-2-metilo	2,2,3,3,3-tetrafluoropropilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,654 min a 254 nm, 3,654 min a 220 nm, m/e 425 (M+1).
553	7-metoxi	2,2,3,3,3-tetrafluoropropilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,659 min a 254 nm, 3,661 min a 220 nm, m/e 411 (M+1).
554	6-cloro	2,2,3,3,3-tetrafluoropropilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,821 min a 254 nm, 3,821 min a 220 nm, m/e 415 (M+1).
555	6-metoxi	2-fluoroetilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,169 min a 254 nm, 3,169 min a 220 nm, m/e 345 (M+1).

ES 2 566 056 T3

N.º	Z'	R ₄	Datos
556	4-cloro	2-fluoroetilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,411 min a 254 nm, 3,412 min a 220 nm, m/e 347 (M+1).
557	4-metoxi	2-fluoroetilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,303 min a 254 nm, 3,304 min a 220 nm, m/e 343 (M+1).
558	5-metoxi-2-metilo	2-fluoroetilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,236 min a 254 nm, 3,236 min a 220 nm, m/e 357 (M+1).
559	7-metoxi	2-fluoroetilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,263 min a 254 nm, 3,264 min a 220 nm, m/e 343 (M+1).
560	6-cloro	2-fluoroetilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,465 min a 254 nm, 3,466 min a 220 nm, m/e 347 (M+1).
561	6-metoxi	2,2-difluoretilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,190 min a 254 nm, 3,190 min a 220 nm.
562	6-cloro	fenilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,795 min a 254 nm, 3,795 min a 220 nm, m/e 377 (M+1).
563	6-fluoro	2-fluoroetilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,305 min a 254 nm, 3,306 min a 220 nm, m/e 331 (M+1).
571	4-cloro	propilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,668 min a 254 nm, 3,668 min a 220 nm, m/e 343 (M+1).
572	4-metoxi	propilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,581 min a 254 nm, 3,582 min a 220 nm, m/e 339 (M+1).
573	5-metoxi-2-metilo	propilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,524 min a 254 nm, 3,524 min a 220 nm, m/e 353 (M+1).
574	7-metoxi	propilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,553 min a 254 nm, 3,554 min a 220 nm, m/e 339 (M+1).
575	6-cloro	propilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,736 min a 254 nm, 3,736 min a 220 nm, m/e 343 (M+1).
576	4,6-difluoro-5-metoxi	fenilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,830 min a 254 nm, 3,832 min a 220 nm, m/e 423 (M+1).
577	6-metoxi	fenilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,527 min a 254 nm, 3,531 min a 220 nm, m/e 373 (M+1).
578	4-cloro	fenilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,749 min a 254 nm, 3,749 min a 220 nm, m/e 377 (M+1).
579	4-metoxi	fenilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,657 min a 254 nm, 3,658 min a 220 nm, m/e 373 (M+1).
580	5-metoxi-2-metilo	fenilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,609 min a 254 nm, 3,609 min a 220 nm, m/e 3387 (M+1).
581	7-metoxi	fenilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,622 min a 254 nm, 3,622 min a 220 nm, m/e 373 (M+1).
582	6-cloro	fenilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,795 min a 254 nm, 3,795 min a 220 nm, m/e 377 (M+1).
583	4,6-difluoro-5-metoxi	2,2-difluoro etilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,514 min a 254 nm, 3,519 min a 220 nm, m/e 411 (M+1).
585	4-cloro	2,2-difluoro etilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,418 min a 254 nm, 3,419 min a 220 nm, m/e 365 (M+1).
586	4-metoxi	2,2-difluoro etilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,301 min a 254 nm, 3,305 min a 220 nm, m/e 361 (M+1).
587	5-metoxi-2-metilo	2,2-difluoro etilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,269 min a 254 nm, 3,269 min a 220 nm, m/e 375 (M+1).
588	7-metoxi	2,2-difluoro etilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,265 min a 254 nm, 3,271 min a 220 nm, m/e 361 (M+1).
589	6-cloro	2,2-difluoro etilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,476 min a 254 nm, 3,476 min a 220 nm, m/e 365 (M+1).
590	6-fluoro	2,2-difluoro etilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,326 min a 254 nm, 3,326 min a 220 nm, m/e 349 (M+1).
592	6-metoxi	3-fluoropropilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,170 min a 254 nm, 3,176 min a 220 nm, m/e 357 (M+1).
593	4-cloro	3-fluoropropilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,400 min a 254 nm, 3,407 min a 220 nm, m/e 361 (M+1).
594	4-metoxi	3-fluoropropilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,326 min a 254 nm, 3,327 min a 220

N.º	Z'	R ₄	Datos
			nm, m/e 357 (M+1).
595	5-metoxi-2-metilo	3-fluoropropilo	Procedimiento 1: LCMS R _f 3,277 min a 254 nm, 3,277 min a 220 nm, m/e 371 (M+1).
596	7-metoxi	3-fluoropropilo	Procedimiento 1: LCMS R _f 3,290 min a 254 nm, 3,291 min a 220 nm, m/e 357 (M+1).
597	6-cloro	3-fluoropropilo	Procedimiento 1: LCMS R _f 3,498 min a 254 nm, 3,499 min a 220 nm, m/e 361 (M+1).
598	6-fluoro	3-fluoropropilo	Procedimiento 1: LCMS R _f 3,329 min a 254 nm, 3,330 min a 220 nm, m/e 345 (M+1).
600	6-metoxi	2,2,2-trifluoroetilo	Procedimiento 1: LCMS R _f 3,288 min a 254 nm, 3,228 min a 220 nm, m/e 379 (M+1).
601	4-cloro	2,2,2-trifluoroetilo	Procedimiento 1: LCMS R _f 3,518 min a 254 nm, 3,518 min a 220 nm, m/e 383 (M+1).
602	4-metoxi	2,2,2-trifluoroetilo	Procedimiento 1: LCMS R _f 3,427 min a 254 nm, 3,428 min a 220 nm, m/e 379 (M+1).
603	5-metoxi-2-metilo	2,2,2-trifluoroetilo	Procedimiento 1: LCMS R _f 3,378 min a 254 nm, 3,378 min a 220 nm, m/e 393 (M+1).
604	7-metoxi	2,2,2-trifluoroetilo	Procedimiento 1: LCMS R _f 3,234 min a 254 nm, 3,255 min a 220 nm, m/e 379 (M+1).
605	6-cloro	2,2,2-trifluoroetilo	Procedimiento 1: LCMS R _f 3,587 min a 254 nm, 3,587 min a 220 nm, m/e 383 (M+1).

Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo un procedimiento similar al Ejemplo 545:

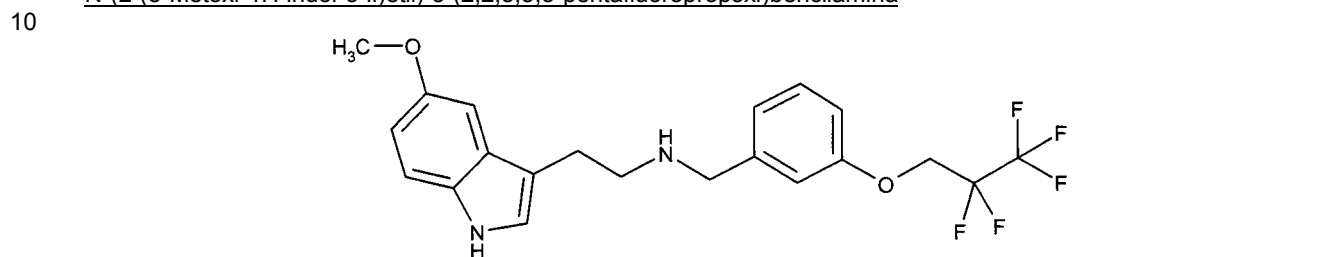


5

N.º	Z'	R ₄	Datos
606	6-metoxi	2,2-difluoro-etilo	Procedimiento 1: LCMS R _f 3,190 min a 254 nm, 3,190 min a 220 nm.
607	4-fluoro-5-metoxi-6-fluoro	3-fluoropropilo	Procedimiento 1: LCMS R _f 3,390 min a 254 nm, 3,395 min a 220 nm, m/e 401 (M+1).
608	4-fluoro-6-fluoro-5-metoxi	2,2,2-trifluoroetilo	Procedimiento 1: LCMS R _f 3,442 min a 254 nm, 3,453 min a 220 nm, m/e 429 (M+1).

Ejemplo 620

N-(2-(5-Metoxi-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)encilamina



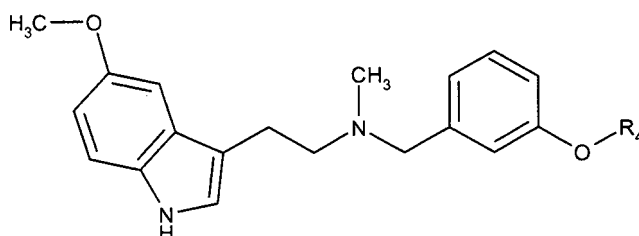
15 Combinar amina (0,2 mmol) en diclorometano (0,5 ml) y aldehído (0,4 mmol) en diclorometano (1 ml) y rotar. Después de 1h, añadir triacetoxiborohidruro de sodio (82 mg, 0,8 mmol) como una solución madre en 1-metil-2-pirrolidiona (1 ml) y rotar. Después de rotación durante una noche, diluir la mezcla de reacción con 1 ml de metanol y aplicar directamente a una columna SCX de 2 g. Después de lavar concienzudamente con metanol, eluir la columna con amoníaco 2M-metanol y concentrar el eluyente hasta un residuo, que se purificó seguidamente por el sistema Gilson UV prep. El compuesto se caracterizó usando el procedimiento 3. LCMS R_f 4,823 min a 254 nm,

4,823 min a 220 nm, m/e 443 (M+1).

Procedimiento de CL:

5 Procedimiento 3: (Shimadzu QP8000) 5 - 90 en 4,5 min. Disolvente A: agua ácido trifluoroacético al 0,1 %, Disolvente B: acetonitrilo ácido trifluoroacético al 0,1 %. Columna: C18 Metachem, monocromo 3 micrómetros, 2,5x25.

Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento similar al del Ejemplo 620:



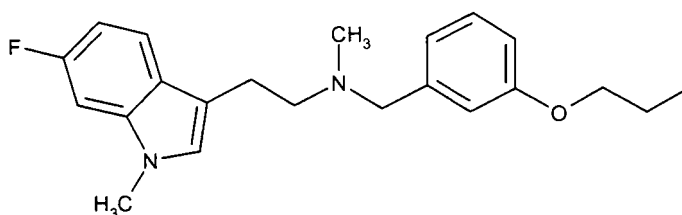
10

N.º	R ⁴	Datos
622	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	Procedimiento 3: LCMS Rf 4,681 min a 254 nm, 4,692 min a 220 nm, m/e 425 (M+1).
623	2,2,2-trifluoroetilo	Procedimiento 3: LCMS Rf 4,639 min a 254 nm, 4,643 min a 220 nm, m/e 393 (M+1).

Ejemplo 624

N-(2-(6-Fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)etil)-N-metil-3-propoxibencilamina

15



20

Combinar N-metil-N-(2-(6-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)etil)amina (0,2 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (0,5 ml) y 3-propiloxibenzaldehído (0,32 mmol) en diclorometano (1 ml) y rotar. Después de rotación durante una noche, añadir borohidruro de sodio (1,0 mmol) como una solución madre en 1-metil-2-pirrolidinona (0,5 ml) y rotar. Después de rotación durante 3 h, diluir la mezcla de reacción con 1 ml de ácido acético al 10 % /metanol, y aplicar directamente la solución resultante a una columna SCX de 2 g. Después de lavar concienzudamente con metanol, eluir la columna con amoníaco 2M-metanol y concentrar el eluyente hasta un residuo, que se purificó seguidamente por el sistema Gilson UV prep.

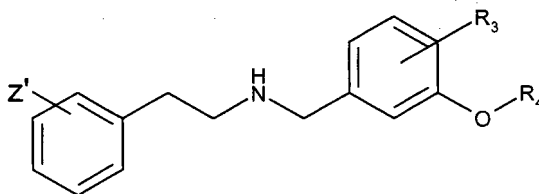
25

Procedimiento de CL:

Procedimiento 1: (Shimadzu QP8000) 10 - 90 en 4,5 min. Disolvente A: agua ácido trifluoroacético al 0,1 %, Disolvente B: acetonitrilo ácido trifluoroacético al 0,1 %. Columna: C18 Metachem, monocromo 3 micrómetros, 2,5x25.

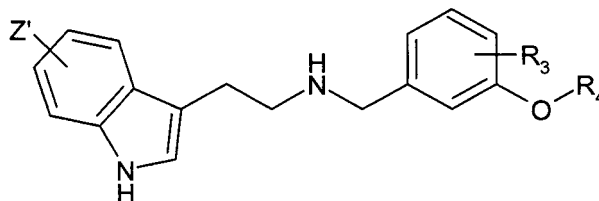
30

Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo un procedimiento similar al encontrado en el Ejemplo 624:

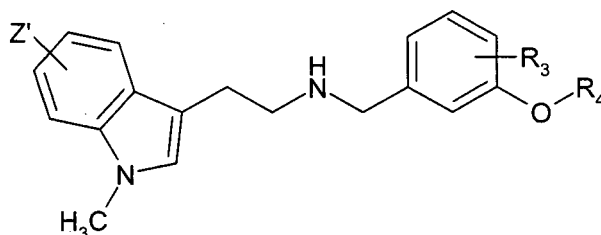


	Z'	R ₃	R ₄	Datos
625	3-trifluorometil-4-fluoro	4-CH ₃	propilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,214 min a 254 nm, 3,213 min a 220 nm, m/e 371 (M+1).
626	3-trifluorometil-4-fluoro	H	3,3,3-trifluoropropilo	Procedimiento 1: LCMS Ref 3,042 min a 254 nm, 3,042 min a 220 nm, m/e 410 (M+1).
627	3-trifluorometil-4-	H	2,2-difluoro etilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 2,828 min a 254 nm, 2,828

	Z'	R ₃	R ₄	Datos
	fluoro			min a 220 nm, m/e 378 (M+1).
628	3-trifluorometil-4-fluoro	H	2,2,3,3,3-pentafluoro propilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,196 min a 254 nm, 3,196 min a 220 nm, m/e 446 (M+1).
629	3-trifluorometil-4-fluoro	H	2,2,2-trifluoroetilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 2,984 min a 254 nm, 2,984 min a 220 nm, m/e 396 (M+1).
630	3-trifluorometil-4-fluoro	H	3-fluoro propilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 2,855 min a 254 nm, 2,855 min a 220 nm, m/e 374 (M+1).



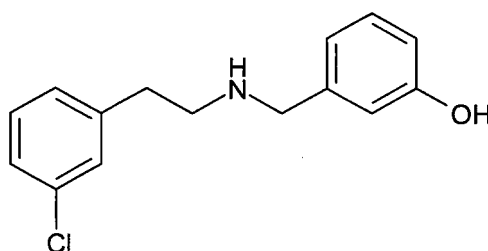
N.º	Z'	R ₃	R ₄	Datos
632	5-fluoro 6-cloro	4-metilo	propilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,141 min a 254 nm, 3,140 min a 220 nm, m/e 375 (M+1).
633	6-trifluorometilo	H	3,3,3-trifluoro propilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,065 min a 254 nm, 3,066 min a 220 nm, m/e 431 (M+1).
634	5-fluoro-6-cloro	H	3,3,3-trifluoro propilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 2,977 min a 254 nm, 2,977 min a 220 nm, m/e 415 (M+1).
635	5,6-difluoro	H	3,3,3-trifluoro propilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 2,871 min a 254 nm, 2,872 min a 220 nm, m/e 399 (M+1).
636	6-trifluorometilo	H	3,3,3-trifluoro propilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,065 min a 254 nm, 3,066 min a 220 nm, m/e 431 (M+1).
637	5-fluoro-6-cloro	H	2,2-difluoro etilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 2,782 min a 254 nm, 2,782 min a 220 nm, m/e 383 (M+1).
638	5,6-difluoro	H	2,2-difluoro etilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 2,655 min a 254 nm, 2,655 min a 220 nm, m/e 367 (M+1).
639	6-trifluorometilo	H	2,2-difluoro etilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 2,876 min a 254 nm, 2,875 min a 220 nm, m/e 399 (M+1).
640	6-trifluorometilo	H	2,2,2-trifluoroetilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,009 min a 254 nm, 3,009 min a 220 nm, m/e 417 (M+1).
641	5-fluoro 6-cloro	H	2,2,3,3,3-pentafluoropropilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,135 min a 254 nm, 3,135 min a 220 nm, m/e 451 (M+1).
642	5,6-difluoro	H	2,2,3,3,3-pentafluoropropilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,027 min a 254 nm, 3,027 min a 220 nm, m/e 435 (M+1).
643	6-trifluorometilo	H	2,2,3,3,3-pentafluoropropilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,202 min a 254 nm, 3,202 min a 220 nm, m/e 467 (M+1).
645	5,6-difluoro	H	2,2,2-trifluoro etilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 2,982 min a 254 nm, 2,982 min a 220 nm, m/e 396 (M+1).
646	6-trifluorometilo	H	2,2,2-trifluoroetilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,009 min a 254 nm, 3,009 min a 220 nm, m/e 417 (M+1).
647	5-fluoro-6-cloro	H	3-fluoro propilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 2,796 min a 254 nm, 2,796 min a 220 nm, m/e 379 (M+1).
648	5,6-difluoro	H	3-fluoro propilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 2,644 min a 254 nm, 2,646 min a 220 nm, m/e 363 (M+1).
649 A	6-trifluorometilo	H	3-fluoro propilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 2,900 min a 254 nm, 2,900 min a 220 nm, m/e 395 (M+1).



N.º	Z'	R ₃	R ₄	Datos
631	6-fluoro	4-metilo	propilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,152 min a 220 nm, m/e 355 (M+1).
633 A	6-fluoro	H	3,3,3-trifluoro propilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 2,949 min a 254 nm, 2,953 min a 220 nm, m/e 395 (M+1).
640 A	6-fluoro	H	2,2,3,3,3-pentafluoropropilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,112 min a 254 nm, 3,117 min a 220 nm, m/e 431 (M+1).
649	6-fluoro	H	2,2,2-trifluoro etilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 2,895 min a 254 nm, 2,898 min a 220 nm, m/e 381 (M+1).

Ejemplo 650

5 N-2-(3-clorofenil)etil-3-hidroxi-bencilamina



10 Combinar 2-(3-clorofenil)etilamina (1,866 g; 15,28 mmol) y 3-hidroxi-benzaldehído (1,567 g; 10,07 mmol) en 40 ml de metanol y agitar a temperatura ambiente durante 20 min y tratar con borohidruro de sodio (0,950 g; 25,1 mmol) en una porción. Agitar la mezcla a temperatura ambiente. Después de 15 h, añadir agua (10 ml), y eliminar el metanol por evaporación rotatoria. Añadir a esta suspensión agua (25 ml) y diclorometano (50 ml), separar las fases y extraer la fase acuosa con diclorometano (50 ml). Lavar las fases orgánicas combinadas con salmuera saturada (3x), secar sobre MgSO₄ y concentrar para dar el compuesto del epígrafe.

15

Ejemplo 650A

N-t-Butoxicarbonil-N-2-(3-clorofenil)etil-3-hidroxi-bencilamina

20 Combinar N-2-(3-clorofenil)etil-3-hidroxi-bencilamina, diclorometano (40 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,556 g; 7,131 mmol) y trietilamina (1,0 ml; 7,2 mmol). Después de 18 horas, verter en agua (50 ml), separar las fases y extraer la fase acuosa con diclorometano. Lavar las fases orgánicas combinadas con agua, secar sobre MgSO₄ y concentrar. Someter a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 5 % en hexanos para dar el compuesto del epígrafe.

25

Ejemplo 651

N-t-Butoxicarbonil-N-2-(3-clorofenil)etil-3-propoxi-bencilamina

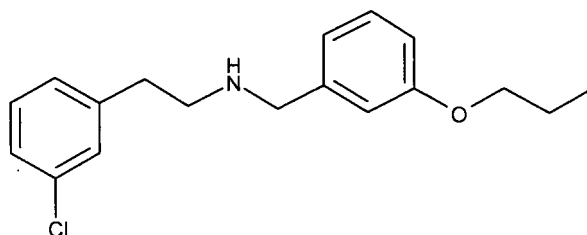
30 Añadir una solución de hidróxido de sodio al 50 % en agua (0,8 ml) a una solución de N-t-butoxicarbonil-N-2-(3-clorofenil)etil-3-hidroxi-bencilamina (46,7 mg, 0,129 mmol), yoduro de n-propilo (0,17 g, 1,00 mmol), y bromuro de tetrabutilamonio (18 mg, 0,057 mmol) en tolueno (1 ml). Agitar la mezcla a 1200 rpm y calentar a 50-54 °C. Después de 64,5 horas verter la mezcla en 5 ml de agua, separar las fases y extraer la fase acuosa dos veces con diclorometano. Combinar las fases orgánicas y lavar con solución saturada de bicarbonato de sodio, y luego salmuera saturada, secar (MgSO₄) y concentrar para dar un residuo. Someter a cromatografía el residuo sobre gel de sílice para dar el compuesto del epígrafe: MS(EP+): m/e (M+1) 404. TLC (EtOAc al 20 % EtOAc en hexanos, R_f 0,54).

35

Ejemplo 652

40

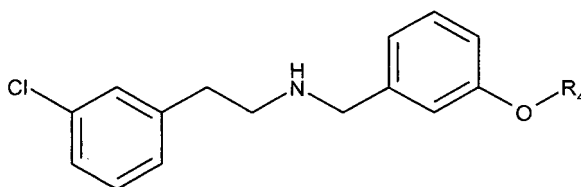
N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-propoxi-bencilamina



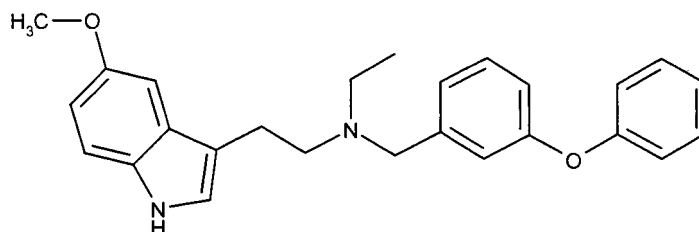
5 Añadir ácido metanosulfónico (70 μ l) a una solución de N-t-butoxicarbonil-N-2-(3-clorofenil)etil-3-propoxibencilamina en diclorometano (4 ml) y agitar la mezcla durante 3 horas a temperatura ambiente. Añadir Na_2CO_3 acuoso al 10 % (2 ml), separar las fases y concentrar la fase orgánica en una corriente de nitrógeno para dar un residuo. Disolver el residuo en 4 ml de ácido acético al 5 % en metanol y hacer pasar a través de una columna SCX de 1 g, eluyendo con amoníaco 1M en metanol para dar el compuesto del epígrafe: MS(EP+): m/e (M+1). HPLC (10-90 % agua/acetonitrilo durante 7,5 min, Tr = 4,490 min).

10

Los siguientes compuestos se prepararon por un procedimiento similar al de los Ejemplos 651 y 652:



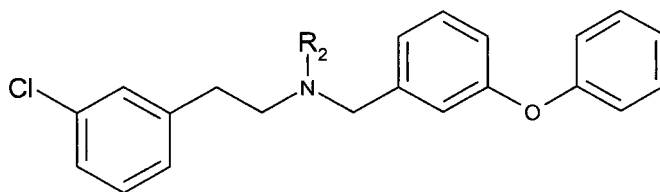
N.º	R ₄	Datos
654	etilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 4,223 min a 254/220 nm; m/e 298,9 (M+1)
655	butilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 4,715 min a 254/220 nm; m/e 317,9 (M+1)
656	hexilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 5,137 min a 254/220 nm; m/e 345,9 (M+1)
658	alilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 4,373 min a 254/220 nm; m/e 301,9(M+1)
660	piridin-2-ilmetilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,547 min a 254/220 nm; m/e 352,9 (M+1)
661	piridin-3-ilmetilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,487 min a 254/220 nm; m/e 352,9 (M+1)
662	piridin-4-ilmetilo	Procedimiento 1: LCMS Rf 3,455 min a 254/220 nm; m/e 352,9 (M+1)

15 Ejemplo 665N-(2-(5-Metoxi-1-etil-1H-indol-3-il)etil)-N-etil-3-fenoxibencilamina

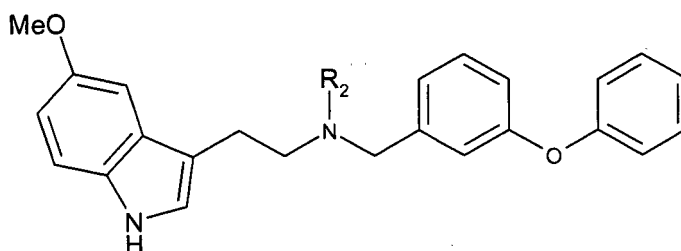
20

25 Añadir acetaldehído (0,080 ml; 0,77 mmol) a una solución de N-(2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina (base libre, 55,5 mg, 0,149 mmol) en diclorometano (1 ml) seguido de una suspensión de triacetoxiborohidruro de sodio (64 mg; 0,30 mmol) en diclorometano (1 ml). Después de 44 horas, inactivar mediante la adición de metanol (0,5 ml) y concentrar en una corriente de nitrógeno para dar un residuo. Disolver el residuo en 4 ml de ácido acético al 5 % en metanol y purificar parcialmente haciendo pasar a través de una columna SCX de 1 g, eluyendo con amoníaco 1M en metanol para dar un residuo. Someter a cromatografía el residuo por HPLC preparativa (columna C-18, caudal de 20 ml/min, agua 5-90 % /acetonitrilo durante 12 min) para dar el compuesto del epígrafe: MS(EP+): m/e (M+1); HPLC: (10-90 % agua/acetonitrilo durante 10 min, Tr = 5,25 min).

30 Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo un procedimiento similar al Ejemplo 665:



N.º	R ₂	Datos
666	metilo	CL Procedimiento 2: Rf 5,12 min a 254/220 nm; m/e 351,9 (M+1)
667	etilo	CL Procedimiento 2: Rf 5,25 min a 254/220 nm; m/e 365,9 (M+1)



N.º	R ₂	Datos
668	etilo	CL Procedimiento 2: Rf 4,98 min a 254/220 nm; m/e 401,09 (M+1)

5

Ejemplo 6703-Propoxibenzaldehído

10 Combinar 3-hidroxibenzaldehído (7,50 g; 61,4 mmol), yoduro de n-propilo (17,3 g; 102 mmol), y carbonato de potasio (16,90 g; 122 mmol) en 2-butanona (100 ml) y reflujo. Después de 17 h, dejar enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, decantar la solución y concentrar por evaporación rotatoria. Repartir el residuo entre dietil éter (150 ml) y agua (150 ml), separar las fases y extraer la fase acuosa con dietil éter (2 x 100 ml). Combinar las fases orgánicas y lavar con agua, NaOH 1 N, y luego agua, secar sobre MgSO₄ y concentrar para dar un residuo. Destilar el residuo para dar el compuesto del epígrafe: p.e.: 122-125 °C (15 mm); TLC (10 % Et₂O/hexanos; R_f 0,35).

15

Ejemplo 6713-(3,3,3-Trifluoropropoxi)benzaldehído

20

Enfriar una mezcla de cloruro de toluenosulfonilo (7,43 g; 39,0 mmol) y piridina (50 ml) hasta 0 °C, añadir 3,3,3-3,3,3-trifluoropropanol (2,23 g; 19,5 mmol) y almacenar la mezcla a 3 °C. Después de 48 hora verter la mezcla de reacción en 350 ml de hielo-agua y extraer con dietil éter (3 x 125 ml). Combinar las fases orgánicas y lavar con HCl 5N, agua, solución saturada de bicarbonato de sodio, y salmuera, secar sobre MgSO₄ y concentrar para dar tosilato de 3,3,3-trifluoropropilo. El material se llevó a la etapa siguiente sin purificación.

25

Combinar tosilato de 3,3,3-trifluoropropilo (4,057 g; 15,12 mmol), 3-hidroxibenzaldehído (1,85 g; 15,12 mmol), y K₂CO₃ (4,15 g; 30,0 mmol) en DMF (80 ml) y calentar a 100 °C. Después de 18 horas, enfriar hasta temperatura ambiente, diluir con agua (200 ml) y extraer con diclorometano (2 x 200 ml). Combinar los extractos orgánicos y lavar secuencialmente con agua (100 ml), NaOH 0,1 M (2 x 100 ml), bicarbonato de sodio saturado (100 ml) y salmuera saturada (100 ml), secar (MgSO₄), y concentrar. Someter a cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 0-20 % en hexano) para dar el producto del epígrafe.

30

Ejemplo 672

35

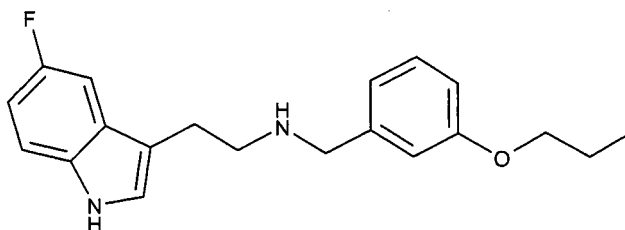
3-(2-Fluoroetoxi)benzaldehído

Combinar 1-bromo-2-fluoroetano (4,575 g; 36,0 mmol), 3-hidroxibenzaldehído (4,103 g; 33,60 mmol), y K₂CO₃ (7,05 g; 51,0 mmol) en 2-butanona (100 ml) y reflujo. Después de 18 hora enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, concentrar, y repartir entre 100 ml de agua y 100 ml de diclorometano. Separar las fases y extraer la fase acuosa con diclorometano (2 x 75 ml). Combinar las fases orgánicas y lavar secuencialmente con salmuera (2 x 150 ml), 1 M NaOH (2 x 100 ml), NaHCO₃ (saturado, 100 ml) y salmuera (150 ml), secar (MgSO₄), concentrar y someter a cromatografía sobre gel de sílice (dietil éter al 0-25 % en hexanos) para dar el compuesto del epígrafe.

40

Ejemplo 673

N-(2-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)etil)-3-propoxibencilamina



5

Combinar 3-propoxibenzaldehído (29,6 mg; 0,18 mmol) y 5-fluorotriptamina (14,2 mg; 0,080 mmol) en metanol (2 ml). Añadir una solución de borohidruro de sodio en diglyme (1 ml de una solución 0,5 M; 0,50 mmol) y agitar. Después de 63 h a temperatura ambiente concentrar en una corriente de nitrógeno. Disolver el residuo en metanol y añadir a una columna SCX de 1 g lavada previamente con ácido acético al 5 % en metanol. Eluir el producto de la columna SCX con amoníaco 1M en metanol para dar el compuesto del epígrafe: MS(EP+): m/e (M+1); HPLC (10-90 % agua/acetonitrilo durante 10 min, Tr = 4,08 min. Procedimientos generales de CL:

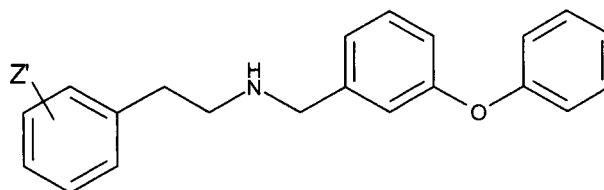
Procedimiento 1: (HPLC Shimadzu Class VP y Micromass Platform CL con sistema HP1100 CL) 10 - 90 en 7,5 min. Disolvente A: agua ácido trifluoroacético al 0,1 %, Disolvente B: acetonitrilo ácido trifluoroacético al 0,1 %. Columna: C18 Metachem, monocromo 3 micrómetros, 2,5x25.

Procedimiento 2: (HPLC Shimadzu Class VP y Micromass Platform CL con sistema HP1100 CL) 10 - 90 en 10 min. Disolvente A: agua ácido trifluoroacético al 0,1 %, Disolvente B: acetonitrilo ácido trifluoroacético al 0,1 %. Columna: C18 Metachem, monocromo 3 micrómetros, 2,5x25.

Procedimiento 3: (HPLC Waters Millennium y Micromass Platform CL con sistema HP1100 CL) 10-100 en 10 min. Disolvente A: ácido trifluoroacético al 0,1 %, Disolvente B: acetonitrilo ácido trifluoroacético al 0,08 %. Columna: YMC, 5 micrómetros, 2,5x25.

Procedimiento 4: (Shimadzu QP8000) 10 - 90 en 4,5 min. Disolvente A: agua ácido trifluoroacético al 0,1 %, Disolvente B: acetonitrilo ácido trifluoroacético al 0,1 %. Columna: C18 Metachem, monocromo 3 micrómetros, 2,5x25.

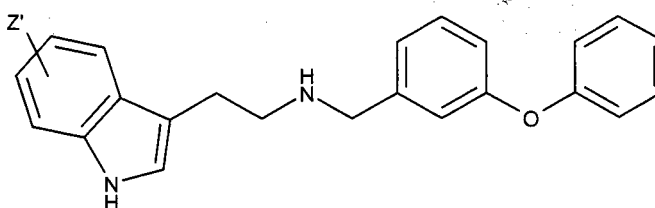
Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo un procedimiento de acuerdo con el Ejemplo 673:



N.º	Z'	Datos
675	2-fluoro	CL Procedimiento 3: Rf 4,18 min a 254/220 nm; m/e 322,0 (M+1)
676	3-fluoro	CL Procedimiento 3: Rf 4,23 min a 254/220 nm; m/e 322,0 (M+1)
677	4-cloro	CL Procedimiento 3: Rf 4,48 min a 254/220 nm; m/e 337,9 (M+1)
678	4-hidroxi	CL Procedimiento 3: Rf 3,62 min a 254/220 nm; m/e 320,0 (M+1)
679	2-metoxi	CL Procedimiento 3: Rf 4,30 min a 254/220 nm; m/e 334,0 (M+1)
680	4-bromo-3-metoxi	CL Procedimiento 3: Rf 4,50 min a 254/220 nm; m/e 411,9 (M+1)
681	4-fluoro	CL Procedimiento 3: Rf 4,22 min a 254/220 nm; m/e 322,0 (M+1)
682	2-cloro	CL Procedimiento 3: Rf 4,36 min a 254/220 nm; m/e 338,0 (M+1)
683	4-bromo	CL Procedimiento 3: Rf 4,55 min a 254/220 nm; m/e 383,91 (M+1)
684	4-metilo	CL Procedimiento 3: Rf 4,42 min a 254/220 nm; m/e 318,0 (M+1)
685	3-metoxi	CL Procedimiento 3: Rf 4,19 min a 254/220 nm; m/e 334,0 (M+1)
686	4-metoxi	CL Procedimiento 3: Rf 4,15 min a 254/220 nm; m/e 334,0 (M+1)
687	2-etoxi	CL Procedimiento 3: Rf 4,55 min a 254/220 nm; m/e 348,0 (M+1)
688	4-etoxi	CL Procedimiento 3: Rf 4,43 min a 254/220 nm; m/e 348,0 (M+1)
689	4-fenoxi	CL Procedimiento 3: Rf 5,00 min a 254/220 nm; m/e 396,0 (M+1)
690	4-sulfonamida	CL Procedimiento 3: Rf 3,46 min a 254/220 nm; m/e 383,0 (M+1)

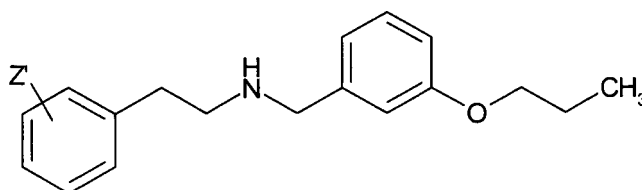
N.º	Z'	Datos
691	3,4-dicloro	CL Procedimiento 3: Rf 4,74 min a 254/220 nm; m/e 372,0 (M+1)
692	2,5-dicloro	CL Procedimiento 3: Rf 4,74 min a 254/220 nm; m/e 372,0 (M+1)
693	2,6-dicloro	CL Procedimiento 3: Rf 4,51 min a 254/220 nm; m/e 372,0 (M+1)
694	2,5-dimetoxi	CL Procedimiento 3: Rf 4,31 min a 254/220 nm; m/e 364,0 (M+1)
695	2,3-dimetoxi	CL Procedimiento 3: Rf 4,24 min a 254/220 nm; m/e 364,0 (M+1)
696	3,5-dimetoxi	CL Procedimiento 3: Rf 4,26 min a 254/220 nm; m/e 364,0 (M+1)
697	3-etoxi-4-metoxi	CL Procedimiento 3: Rf 4,14 min a 254/220 nm; m/e 378,0 (M+1)

Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo un procedimiento de acuerdo con el Ejemplo 673:



5

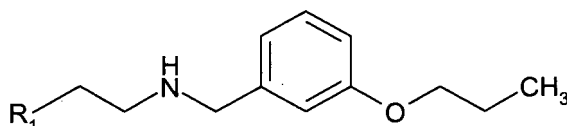
N.º	Z'	Datos
698	5-metilo	CL Procedimiento 4: Rf 2,852 min a 254/220 nm; m/e 357 (M+1)
699	5-cloro	CL Procedimiento 4: Rf 2,893 min a 254/220 nm; m/e 377 (M+1)



N.º	Z'	Datos
700	2-fluoro	CL Procedimiento 3: Rf 3,90 min a 254/220 nm; m/e 288,0 (M+1)
701	3-fluoro	CL Procedimiento 3: Rf 3,95 min a 254/220 nm; m/e 288,0 (M+1)
702	4-fluoro	CL Procedimiento 3: Rf 3,96 min a 254/220 nm; m/e 288,0 (M+1)
703	2-cloro	CL Procedimiento 3: Rf 4,23 min a 254/220 nm; m/e 303,9 (M+1)
704	4-cloro	CL Procedimiento 3: Rf 4,12 min a 254/220 nm; m/e 303,9 (M+1)
705	4-bromo	CL Procedimiento 3: Rf 4,33 min a 254/220 nm; m/e 347,9 (M+1)
706	4-metilo	CL Procedimiento 3: Rf 4,17 min a 254/220 nm; m/e 284,0 (M+1)
707	4-hidroxi	CL Procedimiento 3: Rf 3,26 min a 254/220 nm; m/e 286,0 (M+1)
708	2-metoxi	CL Procedimiento 3: Rf 4,03 min a 254/220 nm; m/e 300,0 (M+1)
709	3-metoxi	CL Procedimiento 3: Rf 3,91 min a 254/220 nm; m/e 300,0 (M+1)
710	4-metoxi	CL Procedimiento 3: Rf 3,91 min a 254/220 nm; m/e 300,0 (M+1)
711	3-etoxi	CL Procedimiento 3: Rf 4,31 min a 254/220 nm; m/e 314,0 (M+1)
712	4-etoxi	CL Procedimiento 3: Rf 4,14 min a 254/220 nm; m/e 314,0 (M+1)
713	4-fenoxi	CL Procedimiento 3: Rf 4,77 min a 254/220 nm; m/e 362,0 (M+1)
714	4-sulfonamida	CL Procedimiento 3: Rf 3,06 min a 254/220 nm; m/e 349,0 (M+1)
715	3,4-dicloro	CL Procedimiento 3: Rf 4,52 min a 254/220 nm; m/e 337,9 (M+1)
716	2,5-dicloro	CL Procedimiento 3: Rf 4,51 min a 254/220 nm; m/e 337,9 (M+1)
717	2,6-dicloro	CL Procedimiento 3: Rf 4,28 min a 254/220 nm; m/e 337,9 (M+1)
718	3,4-dimetoxi	CL Procedimiento 3: Rf 3,59 min a 254/220 nm; m/e 330,0 (M+1)
719	2,5-dimetoxi	CL Procedimiento 3: Rf 4,04 min a 254/220 nm; m/e 330,0 (M+1)
720	2,3-dimetoxi	CL Procedimiento 3: Rf 3,96 min a 254/220 nm; m/e 330,0 (M+1)
721	3,5-dimetoxi	CL Procedimiento 3: Rf 3,99 min a 254/220 nm; m/e 330,0 (M+1)
722	3-bromo-4-metoxi	CL Procedimiento 3: Rf 4,22 min a 254/220 nm; m/e 379,9 (M+1)

N.º	Z'	Datos
723	4-etoxi-3-metoxi	CL Procedimiento 3: Rf 3,88 min a 254/220 nm; m/e 344,0 (M+1)
724	3-etoxi-4-metoxi	CL Procedimiento 3: Rf 3,84 min a 254/220 nm; m/e 344,0 (M+1)

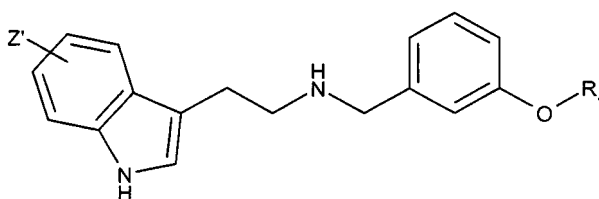
Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo un procedimiento de acuerdo con el Ejemplo 673:



5

N.º	R ₁	Datos
725	piridina-2-ilo	CL Procedimiento 3: Rf 2,38 min a 254/220 nm; m/e 271,0 (M+1)
726	piridin-3-ilo	CL Procedimiento 3: Rf 2,25 min a 254/220 nm; m/e 271,0 (M+1)
727	piridin-4-ilo	CL Procedimiento 3: Rf 2,21 min a 254/220 nm; m/e 271,0 (M+1)
729	7-metil-1H-indol-3-ilo	CL Procedimiento 3: Rf 4,19 min a 254/220 nm; m/e 323,0 (M+1)
730	6-metoxi-1H-indol-3-ilo	CL Procedimiento 3: Rf 3,90 min a 254/220 nm; m/e 339,0 (M+1)
731	tiofen-3-ilo	CL Procedimiento 3: Rf 3,70 min a 254/220 nm; m/e 275,9 (M+1)
732	5-metil-1H-indol-3-ilo	CL Procedimiento 4: Rf 2,680 min a 254/220 nm; m/e 323 (M+1)
733	5-cloro-1H-indol-3-ilo	CL Procedimiento 4: Rf 4,019 min a 254/220 nm; m/e 344 (M+1)

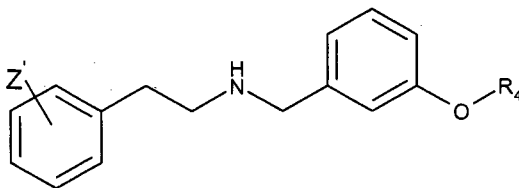
Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo un procedimiento de acuerdo con el Ejemplo 673:



10

N.º	Z'	R ₄	Datos
734	5-metilo	2-fluoroetilo	CL Procedimiento 4: Rf 2,381 min a 254/220 nm; m/e 327 (M+1)
735	5-fluoro	2-fluoroetilo	CL Procedimiento 4: Rf 2,300 min a 254/220 nm; m/e 331 (M+1)
736	5-metilo	2,2-difluoroetilo	CL Procedimiento 4: Rf 2,520 min a 254/220 nm; m/e 345 (M+1)
737	5-fluoro	2,2-difluoroetilo	CL Procedimiento 4: Rf 2,445 min a 254/220 nm; m/e 349 (M+1)
738	5-cloro	2,2-difluoroetilo	CL Procedimiento 4: Rf 2,598 min a 254/220 nm; m/e 365 (M+1)
739	5-fluoro	4,4,4-trifluorobutilo	CL Procedimiento 4: Rf 3,017 min a 254/220 nm; m/e 395 (M+1)
740	5-fluoro	2,2,2-trifluoroetilo	CL Procedimiento 4: Rf 2,787 min a 254/220 nm; m/e 367 (M+1)
741	5-metoxi	2,2,2-trifluoroetilo	CL Procedimiento 4: Rf 2,681 min a 254/220 nm; m/e 379 (M+1)
742	5-cloro	4,4,4-trifluorobutilo	CL Procedimiento 4: Rf 3,151 min a 254/220 nm; m/e 411 (M+1)
743	5-fluoro	3-fluoropropilo	CL Procedimiento 4: Rf 2,475 min a 254/220 nm; m/e 345 (M+1)
744	5-metoxi	3,3,3-trifluoropropilo	CL Procedimiento 4: Rf 2,889 min a 254/220 nm; m/e 393 (M+1)
745	5-cloro	3-fluoropropilo	CL Procedimiento 4: Rf 2,628 min a 254/220 nm; m/e 361 (M+1)
746	5-fluoro	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	CL Procedimiento 4: Rf 2,680 min a 254/220 nm; m/e 399 (M+1)
747	5-metilo	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	CL Procedimiento 4: Rf 2,756 min a 254/220 nm; m/e 397 (M+1)
748	5-cloro	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	CL Procedimiento 4: Rf 2,820 min a 254/220 nm; m/e 417 (M+1)
750	5-fluoro	2,2,3,3,3-pentafluoropropilo	CL Procedimiento 4: Rf 2,833 min a 254/220 nm; m/e 417 (M+1)
751	5-metilo	2,2,3,3,3-pentafluoropropilo	CL Procedimiento 4: Rf 2,908 min a 254/220 nm; m/e 415 (M+1)
752	5-cloro	2,2,3,3,3-pentafluoropropilo	CL Procedimiento 4: Rf 2,784 min a 254/220 nm; m/e 433 (M+1)
754	5-metilo	3-fluoropropilo	CL Procedimiento 4: Rf 2,457 min a 254/220 nm; m/e 341 (M+1)
755	5-metoxi	4,4,4-trifluorobutilo	CL Procedimiento 4: Rf 2,931 min a 254/220 nm; m/e 406 (M+1)
756	5-metoxi	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	CL Procedimiento 4: Rf 2,795 min a 254/220 nm; m/e 411 (M+1)
757	5-cloro	2-fluoroetilo	CL Procedimiento 4: Rf 2,477 min a 254/220 nm; m/e 347 (M+1)

Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo un procedimiento de acuerdo con el Ejemplo 673:



N.º	Z'	R ₄	Datos
758	3-trifluorometilo	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	CL Procedimiento 4: Rf 2,650 min a 254/220 nm; m/e 410 (M+1)
759	3-trifluorometilo	4,4,4-trifluorobutilo	CL Procedimiento 4: Rf 2,761 min a 254/220 nm; m/e 406 (M+1)

5 Ejemplo 760

3-Trifluorometoxifenetilamina

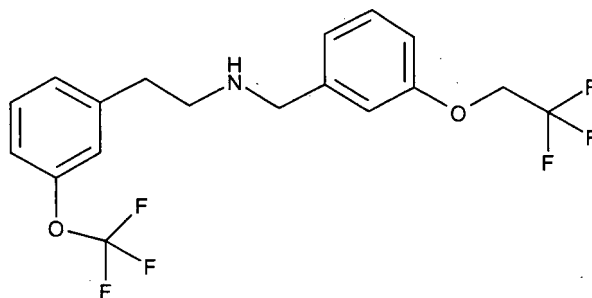
10 Combinar nitrometano (1,8 g, 30 mmol), etanol (4 ml) y NaOH 10 N (0,1 ml). Añadir 3-trifluorometoxibenzaldehído (5,0 g, 28,6 mmol) y agitar. Después de 20 horas, verter en acetato de etilo, lavar con agua, secar sobre Na₂SO₄, filtrar y concentrar para dar un residuo. Someter a cromatografía el residuo sobre gel de sílice para dar 2-nitro-1-(3-trifluoroetoxifenil)etanol: MS (M-1) 250; RMN de ¹H (CDCl₃) 7,45 (1 H, t, J = 8,4 Hz), 7,36-7,30 (2 h, m), 7,24-7,20 (1 h, m), 5,51 (1 h, dt, J = 8,8 y 4,0 Hz), 4,62-4,51 (2 H, m).

15 Combinar 2-nitro-1-(3-trifluoroetoxifenil)etanol (6,1 g, 24,2 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (2,02 ml) en diclorometano (50 ml) y enfriar en un baño de hielo. Añadir gota a gota, trietilamina (7,28 ml) mientras se mantiene la temperatura cerca de 0 °C. Después de 2 horas, verter en acetato de etilo, lavar con agua, secar con Na₂SO₄, filtrar y luego concentrar hasta un residuo. Someter a cromatografía el residuo sobre gel de sílice para dar 3-(2-nitrovinil)-1-trifluoroetoxibenceno: MS (MH⁺) 234; RMN de ¹H (CDCl₃) 7,97 (1 H, d, J = 13,6 Hz), 7,57 (1 H, d, J = 13,6 Hz), 7,53-7,48 (2 H, m), 7,40-7,35 (2 H, m).

25 Combinar 3-(2-nitrovinil)-1-trifluoroetoxibenceno (3,0 g, 12,88 mmol) y metanol (50 ml) y HCl concentrado (5 ml) e hidrogenar a temperatura ambiente y 50 psi (340 kPa) en presencia de PtO₂ (0,6 g). Después de 5 horas, filtrar el catalizador, diluir el filtrado con HCl 1N (50 ml) y lavar con acetato de etilo. Separar la fase acuosa, neutralizar con NaOH 2N (100 ml), extraer con éter, secar con Na₂SO₄, filtrar y luego concentrar para dar el compuesto del epígrafe que puede usarse sin purificación posterior. MS (MH⁺) 206; RMN de ¹H (CDCl₃) 7,32 (1 H, t, J = 7,6 Hz), 7,18-7,06 (3 H, m), 2,98 (2 H, t, J = 7,2 Hz), 2,77 (2 H, t, J = 7,2 Hz).

30 Ejemplo 761

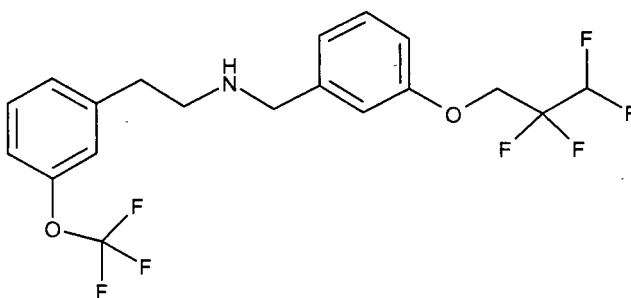
N-(2-(3-Trifluorometoxifenil)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)encilamina



35 Combinar trifluorometoxifenetilamina (400 mg, 1,95 mmol), y 3-(2-trifluoroetoxi)benzaldehído (596 mg, 2,92 mmol), y tamicés moleculares de 4Å (4,0 g) en etanol (30 ml) y llevar a reflujo. Después de 4,5 horas, decantar y tratar con NaBH₄ (221 mg, 5,85 mmol). Después de 1 hora, evaporar y repartir entre NaOH 5N y diclorometano. Separar la fase orgánica, secar sobre Na₂SO₄, filtrar y concentrar para dar un residuo. Someter a cromatografía el residuo por HPLC para dar el compuesto del epígrafe. La sal HCl del compuesto del epígrafe da un sólido blanco: MS (MH⁺) 394; ¹H (DMSO-d₆) 9,48 (2 H, s ancho), 7,48 (1 H, t, J = 7,6 Hz), 7,40 (1 H, t, J = 8,0 Hz), 7,34 (1 H, s), 7,32-7,21 (4 H, m), 7,11 (1 H, dd, J = 8,4 y 2,8 Hz), 4,79 (2 H, q, J = 8,8 Hz), 4,15 (2 H, s), 3,22-3,12 (2 H, m), 3,11-3,04 (2 H, m).

45 Ejemplo 762

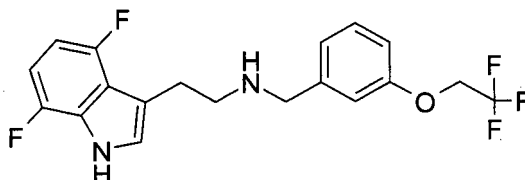
N-(2-(3-Trifluorometoxifenil)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropil)encilamina



El procedimiento del Ejemplo 761 da el compuesto del epígrafe. La sal HCl del compuesto del epígrafe da un sólido blanco: MS (MH⁺) 426; ¹H (DMSO-d₆) 9,42 (2 H, s ancho), 7,48 (1 H, t, J = 7,6 Hz), 7,40 (1 H, t, J = 7,6 Hz), 7,32-7,26 (3 H, m), 7,20 (1 H, d, J = 7,2 Hz), 7,11 (1 H, dd, J = 8,4 y 2,8 Hz), 6,70 (1 H, tt, J = 5,2 y 5,2 Hz), 4,62 (2 H, t, J = 13,6 Hz), 4,15 (2 H, s), 3,22-3,12 (2 H, m), 3,10-3,02 (2 H, M).

Ejemplo 763

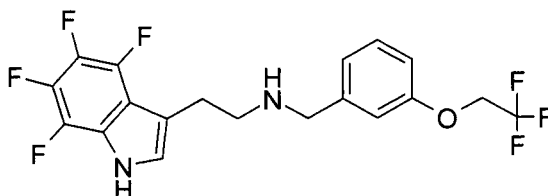
10 N-(2-(4,7-Difluoro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina



Combinar 2-(4,7-difluoro-1H-indol-3-il)etilamina (483 mg, 2,46 mmol) y etanol (45 ml) y agitar. Después de 10 minutos tratar con 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzaldehído (502 mg, 2,46 mmol) y sulfato de sodio anhidro (3,5 g) y agitar bajo nitrógeno y calentar a 70° C. Después de 2h., enfriar la reacción, filtrar a vacío para eliminar el sulfato de sodio y tratar con borohidruro de sodio (279 mg, 7,38 mmol) en un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con agitación magnética. Dejar agitar la solución durante 2 horas a temperatura ambiente y luego tratar cuidadosamente con tres gotas de ácido acético glacial para inactivar el exceso de hidruro. Eliminar el disolvente a vacío y volver a disolver el material bruto en metanol. Purificar mediante una columna SCX de 10 g lavando concienzudamente con metanol, eluyendo con amoníaco 2N en metanol, y concentrando a vacío para dar el compuesto del epígrafe como un aceite color paja. Preparar la sal clorhidrato disolviendo la base libre (800 mg, 2,08 mmol) en metanol (15 ml) y tratar con una solución de cloruro de amonio (111 mg, 2,08 mmol) en metanol (5 ml). Sonicar la mezcla durante 10 minutos antes de concentrar a vacío para dar un sólido blanco. Recristalizar en acetato de etilo para obtener el sal clorhidrato del compuesto del epígrafe: p.f. 208,5-210,0 °C; RMN de ¹H (400 MHz, dmsO-d₆): 11,79 (s ancho, 1H), 9,21 (s ancho, 2H), 7,39 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 2,0 Hz) 7,30 (s, 1H), 7,18 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,11 (dd, 1H, J = 2,6, 8,2 Hz), 6,85-6,91 (m, 1H), 6,67-6,73 (m, 1H), 4,77 (q, 2H, J = 8,8 Hz), 4,16 (s, 4H), 3,12-3,16 (m, 4H); MS (APCI): m/e 385,1 (M+1); CHN (para C₁₉H₁₇F₅N₂O•HCl) calculado: C 54,23, H 4,31, N 6,66; encontrado: C 54,20, H 4,30, N 6,66.

Ejemplo 764

35 N-(2-(4,5,6,7-Tetrafluoro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina



Por un procedimiento similar al Ejemplo 763, usar 2-(4,5,6,7-tetrafluoro-1H-indol-3-il)etilamina (484 mg, 2,08 mmol), etanol (45 ml), 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzaldehído (425 mg, 2,08 mmol), sulfato de sodio anhidro (3,5 g) borohidruro de sodio (236 mg, 6,24 mmol) para dar la base libre del compuesto del epígrafe como un sólido color paja. Recristalizar en cloruro de metileno para obtener el compuesto del epígrafe: p.f. 107,2-108,2 °C. RMN de ¹H (400 MHz, dmsO-d₆): 11,92 (s ancho, 1H), 7,32 (s, 2H), 6,95-6,99 (m, 2H), 6,87 (dd, 1H, J = 2,4, 8,0 Hz) 4,68 (q, 2H, J = 8,8 Hz), 3,70 (s, 2H), 2,88 (t, 2H, J=7,2 Hz) 2,75 (t, 2H, J=7,2 Hz). MS(EP+): m/e 421,1 (M+1). CHN (para C₁₉H₁₅F₇N₂O•1HCl•0,20 H₂O) calculado: C 53,83, H 3,66, N 6,61; encontrado: C 53,75, H 3,33, N 6.

Ejemplo 7655-Trifluorometilriptamina

5 Combinar 4-trifluorometilaniolina (32,2 g, 199,8 mmol) y diclorometano (600 ml) en un matraz de fondo redondo de 2 l bajo nitrógeno y enfriar hasta -70 °C. Añadir terc-butilhipoclorito (protegido de la luz) (22,8 g, 210 mmol) en diclorometano (150 ml), agitar durante a total de 45 min a aproximadamente -65 a -70 °C. A los 35 min, añadir una solución de metiltioacetaldehído dimetilacetal (30 g, 220,2 mmol) en diclorometano (150 ml). A los 45 min a -70 °C, añadir una solución de trietilamina (31,2 ml, 22,78 g, 225,1 mmol) en diclorometano (80 ml). Llevar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente. Lavar con agua y evaporar hasta sequedad para dar 72 g de un aceite.

10 Disolver el aceite en tolueno (600 ml) y añadir trietilamina (60 ml). Calentar hasta reflujo. Después de 24 horas, evaporar el disolvente y secar el residuo a vacío para proporcionar 7a residuo. Combinar el residuo, dietil éter (600 ml) y HCl 2N (500 ml) y agitar 24 horas a temperatura ambiente. Separar la fase acuosa y lavar la fase orgánica sucesivamente con agua y NaHCO₃ saturado, secar sobre MgSO₄, filtrar y evaporar para dar un residuo. Someter a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con ciclohexano-acetato de etilo (8/2, v/v), y agrupar las fracciones que contienen lo esperado y evaporar para dar 33,8 g de 2-metiltio-5-trifluorometil-1H-indol.

15 Combinar níquel Raney húmedo (330 g), 2-metiltio-5-trifluorometil-1H-indol (33,8 g, 146,2 mmol) y etanol absoluto (850 ml) y agitar. Después de 1,5 horas, filtrar la mezcla a través de Celite y lavar el Celite con etanol (500 ml). Evaporar el filtrado hasta sequedad, añadir tolueno (20 ml) y evaporar y secar para dar 5-trifluorometilindol: p.f.=55-60 °C

20 Disolver 5-trifluorometilindol (24 g, 130 mmol) en anhido dietil éter (288 ml) y enfriar hasta 10 °C y añadir gota a gota cloruro de oxalilo (12 ml) durante 10 min. (reacción exotérmica) y agitar a temperatura ambiente durante 4 h. Añadir una cantidad adicional de cloruro de oxalilo (3 ml) y agitar durante una noche a temperatura ambiente para dar un sólido. Recoger el sólido, lavar con anhido dietil éter (20 ml) y secar para dar 2-(5-(trifluorometil-1H-indol-3-il)-2-oxo-cloruro de acetilo.

25 Combinar 2-(5-(trifluorometil-1H-indol-3-il)-2-oxo-cloruro de acetilo y NH₄OH 1N (700 ml) y agitar la suspensión intensamente. Después de 3 horas, recoger la 2-(5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)-2-oxo-acetamida.

30 Añadir LiAlH₄ (37,95 g, 1,00 mol) a THF (650 ml) bajo enfriamiento con baño de hielo. Preparar una solución de AlCl₃ (50 g, 375 mmol) en THF (600 ml) y añadir gota a gota a la solución de LiAlH₄ durante 45 min a 5-10 °C. Mientras se mantiene la temperatura a aproximadamente 5 °C, añadir una solución de 2-(5-(trifluorometil)-1H-indol-3-il)-2-oxo-acetamida (21,4 g, 83,5 mmol) en THF (600 ml) y agitar durante una noche con calentamiento hasta temperatura ambiente. Enfriar la mezcla con hielo - agua y tratar con NaOH al 30 % (100 ml) mientras se mantiene la temperatura a menos de aproximadamente 30 °C. Después de agitar durante aproximadamente 30 minutos, filtrar, lavar con THF (2 l), y evaporar el filtrado para dar el compuesto del epígrafe. Formar la sal HCl disolviendo el compuesto del epígrafe en dietil éter y añadiendo una solución de HCl en dietil éter (hasta acidez). Recoger el sólido por filtración, lavar con dietil éter, y secar a presión reducida para dar la sal clorhidrato del compuesto del epígrafe.

35 El compuesto del epígrafe puede purificarse adicionalmente por extracción básica de la sal clorhidrato en acetato de etilo, secando sobre MgSO₄, filtrar y evaporar hasta sequedad seguido de la formación de la sal clorhidrato en dietil éter.

Ejemplo 7663-Propoxibenzaldehído

50 Combinar 3-hidroxibenzaldehído (790 g), K₂CO₃, (1627 g) y DMF (8 l). Añadir 1-yodopropano (1000 g) y calentar hasta 105 °C y agitar durante 4h. Enfriar hasta aproximadamente 50 °C y añadir agua (15 l), continuar enfriando hasta aproximadamente temperatura ambiente y añadir tolueno (10 l). Separar la fase orgánica y extraer la fase acuosa con tolueno (2 x 10 l), combinar las fases orgánicas y lavar con NaOH 1N (2 x 5,8 l), concentrar las fases orgánicas combinadas a vacío para proporcionar el compuesto del epígrafe.

Ejemplo 777N-(2-(5-Metoxi-1H-indol-3-il)etil)-3-propoxibencilamina

60 Combinar 3-propoxibenzaldehído (14,05 g, 0,0856 mol) y 5-metoxitriptamina (13,64 g, 0,0717 mol) en 390 ml de EtOH absoluto. Añadir tamices moleculares (19,2 g) y calentar la suspensión hasta reflujo. Después de 4 horas, enfriar hasta temperatura ambiente y añadir NaBH₄ (37,32 g, 0,2146 mol) en 3 porciones. Agitar la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente, filtrar, evaporar el filtrado hasta una masa de aproximadamente 100 g, añadir agua y diclorometano. Después de separación, lavar la fase acuosa con diclorometano, combinar las fases orgánicas, secar sobre MgSO₄, filtrar, evaporar el disolvente a vacío para proporcionar el compuesto del epígrafe.

Combinar el compuesto del epígrafe e isopropanol (250 ml) y añadir lentamente una solución de HCl en EtOH (33 ml, 2,5N). Calentar hasta reflujo y agitar durante 30 min. Enfriar hasta temperatura ambiente y agitar durante 2h para dar un sólido, recoger el sólido por filtración, lavar con isopropanol y secar para dar el sal clorhidrato del compuesto del epígrafe.

Ejemplo 778

Tosilato de 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo

Combinar 2,2,3,3,3-pentafluoropropan-1-ol (9,7 ml) y piridina. Enfriar hasta entre 0 °C y 10 °C y añadir en varias porciones el cloruro de p-toluenosulfonilo (6,2g) y agitar con calentamiento hasta temperatura ambiente. Después de 3 horas a temperatura ambiente, verter la mezcla de reacción en hielo agua y agitar durante 30 min para dar un sólido. Filtrar el sólido, lavar con agua, y secar para dar del compuesto del epígrafe.

Ejemplo 779

Tosilato de 3,3,3-trifluoro-propilo

Añadir 3,3,3-trifluoropropan-1-ol (61,8 ml) y piridina (224 ml). Enfriar hasta entre 0 °C y 10 °C y añadir en varias porciones cloruro de p-toluenosulfonilo (147 g). Dejar calentar hasta temperatura ambiente y agitar durante una noche. Añadir HCl 0,5N (1,6 l), extraer con acetato de etilo, combinar las fases orgánicas, secar sobre MgSO₄, filtrar y evaporar para dar el compuesto del epígrafe.

Ejemplo 780

6-Fluorotriptamina

Añadir gota a gota 422 ml de ácido acético glacial a dimetilamina acuosa al 40 % (408 ml) durante 40 minutos mientras se mantiene la temperatura por debajo de aproximadamente 15 °C. Enfriar hasta 0 °C. Después de agitar durante 20 minutos a 0 °C, añadir lentamente formaldehído acuoso al 37 % (289 ml, 1,3 eq.) durante aproximadamente 15 minutos. Añadir 6-fluoroindol (400 g, 2,96 mol, 1eq.) en cuatro porciones durante aproximadamente 15 minutos. Después de 30 minutos, dividir la mezcla de reacción en dos porciones. A una porción, lentamente 1149 g (75 % de masa total) durante 30 minutos a 3 l de NaOH al 10 % y agitar a temperatura ambiente. Después de 18 horas, recoger el sólido que se forma, lavar tres veces con 200 ml de agua, secar por succión para dar 3-(N,N-dimetilaminometil)-6-fluoroindol húmedo.

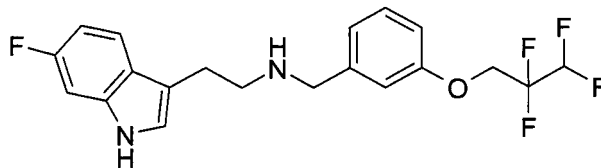
Diluir otra porción de la mezcla de reacción (383 g, 25 % de masa total) con NaOH acuoso hasta pH 12-13 para dar un sólido. Después de 30 minutos, recoger el sólido por filtración, lavar con agua, secar a 50 °C durante una noche para dar 3-(N,N-dimetilaminometil)-6-fluoroindol.

Combinar KCN (50,8 g, 0,78 mol), 3-(N,N-dimetilaminometil)-6-fluoroindol (100 g, 0,52 mol), DMF (400 ml) y agua (200 ml). Calentar hasta reflujo. La generación de gas comienza a aproximadamente 70 °C. Mantener el reflujo durante 4 horas. Enfriar la mezcla de reacción hasta temperatura ambiente, diluir con agua y tolueno y agitar durante 10 minutos. Decantar la fase orgánica y lavar sucesivamente con bicarbonato de sodio acuoso saturado y ácido clorhídrico acuoso 2M. Concentrar hasta sequedad la fase orgánica para dar 2-(6-fluoro-1 H-indol-3-il)acetonitrilo.

Combinar 2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)acetonitrilo (165 g, 0,925 mol) y THF (1,32 l). Añadir lentamente solución 1M de BH₃ (2,042 l, 1,832 Kg, 0,131 mol) en THF durante aproximadamente 40 minutos. Cuando se completa la adición, calentar hasta reflujo en 1 hora. Después de 1 hora a reflujo, enfriar hasta temperatura ambiente y añadir la mezcla de reacción, durante aproximadamente 25 minutos, a una solución acuosa bien agitada al 15 % de NaOH (1,9 l, 9,5 mol). Después de la adición, calentar lenta y gradualmente hasta 50 °C. Después de 1 hora, calentar a 60 °C. Después de 30 minutos, calentar hasta reflujo durante 1 hora. Enfriar hasta temperatura ambiente y agitar durante una noche, decantar la fase acuosa alcalina y reemplazar por agua. Calentar hasta 30 °C bajo una presión de 200 mbars con el fin de destilar el THF hasta que se eliminan aproximadamente 2,5 kg de destilado. Extraer la mezcla con diclorometano. Añadir lentamente a las fases orgánicas combinadas durante 25 minutos una mezcla de HCl acuoso al 37 % (143 g) y agua (220g) y agitar para dar un sólido. Después de 1 hora, recoger el sólido por filtración, lavar con diclorometano, y secar durante una noche para proporcionar la sal clorhidrato del compuesto del epígrafe.

Combinar clorhidrato de 6-fluorotriptamina (100 g, 0,437 mol), 2 % p/p de NaOH (2,5 kg), y diclorometano (1,5 l) y agitar. Después de 15 minutos, decantar la fase orgánica, extraer la fase acuosa con diclorometano, combinar las fases orgánicas y concentrar para dar un residuo. Combinar el residuo e isopropanol y evaporar a vacío para dar el compuesto del epígrafe.

Ejemplo 782

N-(2-(6-Fluoro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropil)encilamina

- 5 Combinar isopropanol (500 g), 2,2,3,3-tetrafluoropropilbenzaldehído (116,8 g), y 6-fluorotriptamina (1,15 equiv.). Calentar hasta reflujo durante aproximadamente 1,5 hora. Después de 30 minutos a reflujo, destilar y, durante 30 minutos recoger aproximadamente 380 g de destilado. Enfriar la mezcla de reacción hasta 50 °C y añadir NaBH₄ (19,71 g) en una porción. Después de 1 hora a 50 °C, añadir lentamente agua durante 15 minutos y dejar la solución resultante enfriar hasta temperatura ambiente durante una noche. Destilar el isopropanol a presión reducida para dar un residuo y extraer con diclorometano, combinar las fases orgánicas, y tratar con HCl 1N acuoso (650 ml) para dar un sólido. Agitar la suspensión pesada durante 2 horas a 20-25 °C. Recoger el sólido por filtración, lavar con diclorometano y secar a 50 °C a vacío durante una noche para proporcionar el compuesto del epígrafe.

Ejemplo 783A

- 15 3-(2,2,2-Trifluoroetoxi)benzaldehído
- 20 Combinar 3-hidroxibenzaldehído (134,3 g), carbonato de potasio (304,0 g), *p*-toluenosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (293,6 g) y dimetilformamida (2 l). Calentar la mezcla a 90 °C. Después de 15 horas, enfriar hasta temperatura ambiente, verter sobre hielo-agua, y extraer con diclorometano. Combinar las fases orgánicas, lavar con hidróxido de sodio 1N, y luego con agua. Secar la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, filtrar y concentrar hasta un residuo. Disolver el residuo en tolueno (200 ml), someter a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo secuencialmente con tolueno y luego acetato de etilo para dar un residuo. Destilar el residuo a presión reducida usando un matraz Claisen equipado con una columna Vigreux da el compuesto del epígrafe: p.e. 0,8 mm Hg, 84-85 °C. Volver a destilar algunas fracciones usando un matraz Claisen equipado con una columna Vigreux y seguidamente una columna adiabática rellena con anillos Rasching da el compuesto del epígrafe: p.e. 0,9-1,0 mm Hg, 74-76 °C.

Ejemplo 783B

- 30 3-(2,2,3,3-Tetrafluoropropoxi)benzaldehído
- 35 Combinar 3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)tosilato (200 g, 0,664 mol), 3-hidroxibenzaldehído (101,7 g, 0,833 mol), dimetilformamida (1,5 l) y carbonato de potasio en polvo (192 g). Calentar bajo agitación a 92 °C durante aproximadamente 22 h. Enfriar la mezcla de reacción hasta 40 °C, verter sobre hielo-agua y extraer con acetato de etilo. Combinar las fases orgánicas, lavar con hidróxido de sodio 1N (1 l y 0,5 l) y luego una solución de hidrógeno carbonato de sodio saturada, secar sobre sulfato de magnesio, filtrar, evaporar hasta sequedad para proporcionar un residuo oleoso. Destilar el residuo oleoso a presión reducida en un matraz Claisen para dar una primera fracción del compuesto del epígrafe: p.e. 108-110 °C bajo 0,4-0,5 mmHg y una segunda fracción a 110-111 °C bajo 0,4-0,5 mmHg.

Ejemplo 784

- 40 3-(2,2,3,3-Tetrafluoropropoxi)benzaldehído
- 45 Combinar 3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)tosilato (5,72 g, 17,2 mmol), 3-hidroxibenzaldehído (2,44 g, 20,0 mmol), dimetilformamida (36 ml) y carbonato de potasio en polvo (3,03 g) y calentar a 110 °C durante 10 h. Enfriar hasta 20 °C. Hacer pasar a través de lecho de óxido de aluminio-90 (57,2 g, 70-230 malla, calidad II-III, Brockmann: Merck n° 1.01097) y eluir con tolueno (120 ml). Lavar la fase orgánica eluida con HCl 1N (36 ml) y luego agua. Evaporar la fase orgánica a presión reducida para dar el compuesto del epígrafe.

Ejemplo 785

- 55 2-(5-Cloro-1H-Indol-3-il)-2-oxo-cloruro de acetilo
- Combinar 5-cloroindol (20 g, 0,13 mol) y dibutil éter (230 ml) y enfriar hasta 5 °C y añadir lentamente el cloruro de oxalilo (20,08 g, 0,16 mol) durante 15 min mientras se mantiene la temperatura entre 5 °C y 10 °C. Calentar hasta temperatura ambiente y agitar durante 1 hora para dar un sólido. Enfriar hasta 5 °C y agitar durante 15 minutos, recoger el sólido por filtración, lavar con dibutil éter, y secar a vacío para dar el compuesto del epígrafe.

Ejemplo 786

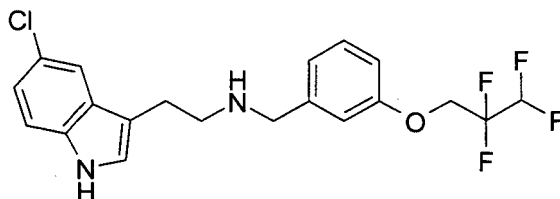
(2-(5-Cloro-1H-Indol-3-il)-2-oxoacetamida

5 Combinar 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-oxo-cloruro de acetilo (28,9 g, 0,12 mol) y solución 1N de NH₄OH (720 ml) para dar una suspensión. Después de 18 horas, filtrar, lavar con agua, y secar a vacío para dar el compuesto del epígrafe.

Ejemplo 78710 5-Clorotriptamina

15 Enfriar hasta 5 °C, una suspensión de LiAlH₄ (40,97 g) en THF (700 ml). Añadir una solución de AlCl₃ (53,9 g, 0,40 mol) a THF (645 ml) durante aproximadamente 30 minutos mientras se mantiene la temperatura a aproximadamente 5 °C y 10 °C. Añadir (2-(5-cloro-1H-Indol-3-il)-2-oxo-acetamida (20 g, 0,09 mol) en THF (900 ml) mientras se mantiene la temperatura a entre 5 °C y 7,5 °C. Cuando se completa la adición calentar hasta temperatura ambiente. Agitar durante una noche y luego enfriar hasta 7 °C y añadir lentamente una solución de NaOH al 50 % (342 g, 4,28 mol). Después de agitar durante aproximadamente 1 hora, añadir anhídrido Na₂SO₄ (30 g) y filtrar la suspensión en un lecho de Celite. Evaporar el filtrado hasta sequedad para dar un aceite. Combinar con Et₂O (500 ml) y añadir una solución de Et₂O/HCl 4,5N (15 ml) a temperatura ambiente para dar un sólido. Agitar la suspensión a temperatura ambiente durante 1 hora, filtrar y lavar con 50 ml de Et₂O, secar a vacío a 50 °C para dar el clorhidrato del compuesto del epígrafe.

25 Añadir clorhidrato de 5-clorotriptamina (15 g, 0,06 mol) agua (150 ml), NaOH 1N (75 ml), y diclorometano (350 ml). Agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, y separar las fases. Lavar la fase acuosa con diclorometano, combinar las fases orgánicas, secar sobre MgSO₄, filtrar y evaporar hasta sequedad a vacío para dar el compuesto del epígrafe.

Ejemplo 78930 N-(5-Cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)bencilamina

35 Combinar 5-clorotriptamina (12,1 g, 0,0621 mol) y 3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxibenzaldehído (17,6 g, 0,0621 mol) en EtOH (340 ml). Añadir tamices moleculares y calentar hasta reflujo y agitar durante 4h. Enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente y añadir NaBH₄ (7g, 0,1876 mol) en 3 porciones. Agitar durante 1h a temperatura ambiente. Filtrar el sólido y evaporar el filtrado hasta un peso de aproximadamente 90 g, añadir agua, y extraer con diclorometano. Secar las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄, filtrar y eliminar el disolvente a presión reducida para proporcionar el compuesto del epígrafe.

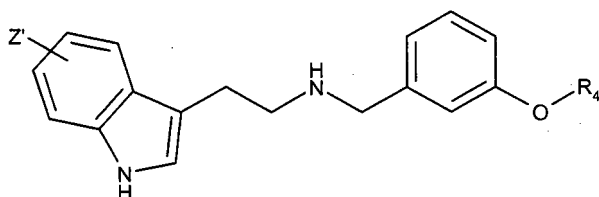
40 Combinar el compuesto del epígrafe (27,6 g) e isopropanol (300 ml). Añadir una solución de ácido oxálico (6 g) en isopropanol (60 ml) para dar una suspensión. Calentar la suspensión hasta reflujo y agitar durante 30 min y luego enfriar hasta temperatura ambiente. Agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, recoger el sólido por filtración, lavar con isopropanol, y secar a vacío para proporcionar el oxalato del compuesto del epígrafe.

45 Ejemplo 790N-2-(5-Cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxi)bencilamina, sal de ácido L-tartárico

50 Combinar N-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, sal de ácido oxálico y diclorometano (700 ml) y añadir NaOH 1N(150 ml), agua (450 ml) y MeOH (190 ml). Agitar la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. Separar las fases. Añadir agua (200 ml) a la fase acuosa y extraer con diclorometano, combinar las fases orgánicas, secar sobre MgSO₄, filtrar y evaporar a vacío para proporcionar 19,4 g de N-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina.

55 Combinar N-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina (19,4g) en isopropanol (125 ml) y calentar hasta disolver. Añadir una solución de ácido L-tartárico (7,02 g) en isopropanol (70 ml). Añadir cristales iniciadores y agitar para dar un sólido. Después de 2,5 horas, recoger el sólido por filtración, lavar con isopropanol, y secar a vacío a 45 °C para proporcionar el compuesto del epígrafe.

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 221, aislados como el maleato salvo cuando se indica:



N.º	Z'	R ₄	Datos
791	6-bromo	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	p.f. 162-164 °C. Análisis para C ₂₄ H ₂₃ BrF ₄ N ₂ O ₅ : Calculado: C, 50,10; H, 4,03; N, 4,87; encontrado: C, 50,24; H, 4,02; N, 4,87.
792	6-bromo	2,2,2-trifluoro etilo	p.f. 168-171 °C. Análisis para C ₂₃ H ₂₂ BrF ₃ N ₂ O ₅ : Calculado: C, 50,84; H, 4,08; N, 5,16; encontrado: C, 51,02; H, 4,13; N, 5,21.
793	6-metano sulfonilo	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	p.f. 233-235 °C. MS (APCI): m/e 459,1 (M+1). Análisis para C ₂₁ H ₂₃ ClF ₄ N ₂ O ₃ S: Calculado: C, 50,96; H, 4,68; N, 5,66; encontrado: C, 50,87; H, 4,65; N, 5,64. (aislado como clorhidrato)
794	6-metano sulfonilo	2,2,2-trifluoro etilo	p.f. 234-236 °C. MS (APCI): m/e 427,0 (M+1). Análisis para C ₂₀ H ₂₂ ClF ₃ N ₂ O ₃ S: Calculado: C, 51,89; H, 4,79; N, 6,05; encontrado: C, 51,84; H, 4,79; N, 6,10. (aislado como clorhidrato)
795	6-benceno sulfonilo	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	p.f. 213-215 °C. MS (APCI): m/e 521,0 (M+1). Análisis para C ₂₆ H ₂₅ ClF ₄ N ₂ O ₃ S: Calculado: C, 56,07; H, 4,52; N, 5,03; encontrado: C, 55,81; H, 4,66; N, 4,96. (aislado como clorhidrato)
796	6-benceno sulfonilo	2,2,2-trifluoro etilo	p.f. 231-233,5 °C. MS (APCI): m/e 489,0 (M+1). Análisis para C ₂₅ H ₂₄ ClF ₃ N ₂ O ₃ S: Calculado: C, 57,20; H, 4,61; N, 5,34; encontrado: C, 56,98; H, 4,63; N, 5,21. (aislado como clorhidrato)

Ejemplo 799

6-Metanosulfonil-1H-indol

Disolver 6-metanosulfonil-indol-1-ol (5,0 g, 23,7 mmol) en fosfito de trietilo (35 ml) y calentar a 160 °C durante 5 horas. Enfriar la solución hasta temperatura ambiente y diluir con dietil éter. Lavar la solución de éter con salmuera y agua seguido de secado (sulfato de sodio) y reducir hasta un residuo. Cristalizar el residuo en acetato de etilo caliente para dar el compuesto del epígrafe como cubos incoloros: p.f. 149-152 °C. MS (APCI): m/e 196,0 (M+1). Análisis para C₉H₉NO₂S: Calculado: C, 55,37; H, 4,65; N, 7,17; encontrado: C, 55,14; H, 4,71; N, 7,20.

Ejemplo 800

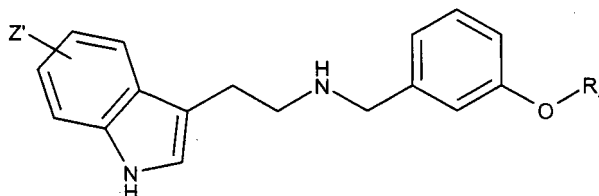
6-Bencenosulfonil-1H-indol

Disolver 6-bromoindol (6,0 g, 30,6 mmol) en THF (100 ml) y enfriar la mezcla hasta -10°. Añadir lentamente NaH al 60 % en aceite mineral (3,67 g). Después de 1 hora, añadir sulfonato de triisopropilsilil trifluorometano (9,9 ml, 36,7 mmol) lentamente, retirar el baño de enfriamiento, y agitar durante 24 horas. Inactivar el exceso de NaH con hielo y eliminar el THF a vacío. Diluir el residuo que queda con agua y extraer con diclorometano. Combinar, lavar (salmuera), secar (sulfato de sodio) y reducir los extractos hasta un residuo. Purificar el residuo sobre gel de sílice usando 60 % de hexanos/diclorometano para dar un aceite amarillo.

Enfriar una solución de 6-bromo-1-triisopropilsilanil-1H-indol (5,5 g, 15,7 mmol) en 100 ml TNF anhidro hasta -78 °C bajo nitrógeno y tratar con t-butil litio 1,7 M (20,5 ml, 34,5 mmol) mientras se mantiene la temperatura a -78 °C. Después de la adición, añadir lentamente fluoruro de fenilsulfonilo (2,1 ml, 17,3 mmol) y agitar durante 30 minutos a -78 °C. Calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y agitar durante 1 hora. Inactivar el exceso de t-butil litio con hielo y diluir la mezcla con agua seguido de extracción con acetato de etilo. Combinar, lavar (salmuera), secar (sulfato de sodio), y reducir los extractos hasta un residuo. Purificar el residuo sobre gel de sílice usando 50 % de hexanos/diclorometano para dar el producto como un sólido blanco.

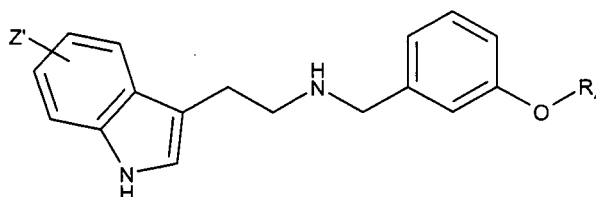
Disolver el sólido blanco resultante en THF (50 ml) y tratar la solución con fluoruro de tetrabutilamonio 1 M (18,1 ml) y ácido bórico 1 M (18,1 ml). Después de agitar durante 1,5 horas a temperatura ambiente, diluir la mezcla con agua y extraer con acetato de etilo. Combinar, lavar (salmuera), secar (sulfato de sodio) y reducir los extractos hasta un residuo. Purificar el residuo sobre gel de sílice usando metanol al 1 %/diclorometano para dar el compuesto del epígrafe como un sólido blanco: p.f. 141-144 °C. MS (APCI): m/e 258,0 (M+1). Análisis para C₁₄H₁₁NO₂S: Calculado: C, 65,35; H, 4,31; N, 5,44; encontrado: C, 64,99; H, 4,31; N, 5,39.

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 440 y se aislaron como clorhidrato salvo que se indique:



N.º	Z'	R ₄	Datos
802	7-Cloro	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	ISMS 415 (M+1); RMN de ¹ H (sal DMSO-d ₆ -HCl) 11,3 (s ancho, 1H), 9,4 (s ancho, 2H), 7,6-7,5 (m, 1H), 7,45-7,3 (m, 3H), 7,25-6,95 (m, 4H), 6,9-6,5 (m, 1H), 4,7-4,5 (m, 2H), 4,2 (s ancho, 2H), 3,25 (s ancho, 4H)
803	6-Metoxi	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	RMN de ¹ H (CDCl ₃ -base libre) 7,99 (s ancho, 1H), 7,47-7,44 (d, 1H), 7,23-7,19 (m, 1H), 6,94-6,92 (d, 1H), 6,89-6,88 (m, 1H), 6,83-6,82 (m, 2H), 6,79-6,75 (m, 2H), 6,19-5,90 (m, 1H), 4,29-4,22 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,78 (m, 2H), 2,95 (s, 4H), no se observa N-H

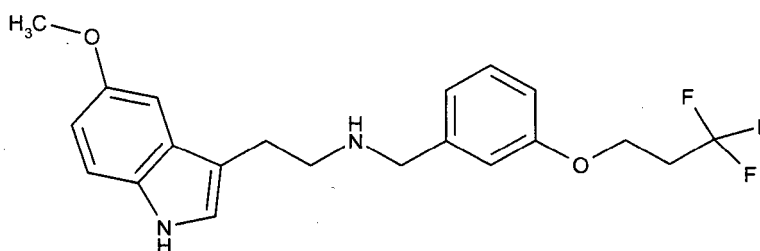
Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 270, aislados como el maleato salvo cuando se indica:



809	5-(4-fluorofenilo)	fenilo	ISMS 437 (M+1); C ₂₉ H ₂₆ FCIN ₂ O·0,2 H ₂ O: calculado: C, 73,08; H, 5,58; N, 5,88; encontrado: C, 72,99; H, 5,38; N, 5,83
-----	--------------------	--------	---

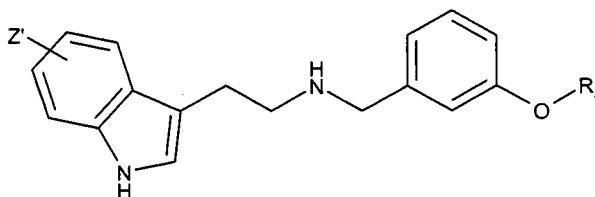
Ejemplo 811

15 N-(2-(5-Metoxi-1H-indol-3-il)-etil)-(3-(3,3,3-trifluoropropoxi)bencil)amina



Combinar 350 mg (1,8 mmol) 5-metoxitriptamina, 401 mg de 3-trifluoropropoxibenzaldehído (1,8 mmol) y 4g de tamices moleculares 4Å en 35 ml de EtOH y reflujo durante una noche. Decantar el líquido en un matraz separado y tratar con 209 mg (5,5 mmol) de NaBH₄. Agitar la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Concentrar a vacío, y repartir entre 50 ml de NaOH 1 N y 25 ml de diclorometano. Extraer la fase acuosa con 25 ml de diclorometano y combinar las fases orgánicas y concentrar hasta sequedad. Purificar el aceite resultante por cromatografía radial (SiO₂; MeOH al 1 % en CHCl₃ mezclado con NH₄OH concentrado) para proporcionar 705 mg (1,8 mmol; 100 %) del compuesto deseado como un aceite. Convertir a su sal HCl agitando una solución del compuesto en 50 ml de THF/EtOH 50/50 con 1 g de clorhidrato de polivinil piridina durante una noche, filtrar y concentrar hasta un sólido. Recristalizar el producto en EtOAc: Análisis para C₂₁H₂₃F₃N₂O₂HCl: calculado: C, 58,81; H, 5,64; N, 6,53; encontrado: C, 58,42; H, 5,44; N, 6,51; ISMS 393 (M+1).

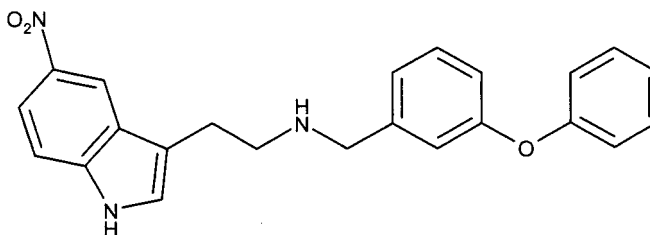
30 Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 811, aislado como clorhidrato salvo que se indique:



N.º	Z'	R ₄	Datos
812	5-fluoro	3,3,3-trifluoro propilo	Análisis para C ₂₀ H ₂₀ F ₄ N ₂ O•HCl: calculado: C, 57,63; H, 5,08; N, 6,72; encontrado: C, 57,49; H, 5,04; N, 6,76; ISMS 381 (M+1)
814	5-bromo	fenilo	Análisis para C ₂₃ H ₂₁ BrN ₂ O•HCl•0,5H ₂ O: calculado: C, 59,18; H, 4,97; N, 6,00; encontrado: C, 59,18; H, 4,80; N, 5,92 ISMS 422 (M+1)
815	5-bromo	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	Análisis para C ₂₀ H ₁₉ BrF ₄ N ₂ O•HCl: calculado: C, 48,46; H, 4,07; N, 5,65; encontrado: C, 48,39; H, 3,95; N, 5,55; ISMS 459 (M+)
816	5-bromo	2,2,3,3,3-pentafluoropropilo	Análisis para C ₂₀ H ₁₈ BrF ₅ N ₂ O•HCl: calculado: C, 46,76; H, 3,73; N, 5,45; encontrado: C, 46,47; H, 3,67; N, 5,46; ISMS 478 (M+1)
817	5-SO ₂ CH ₃	fenilo	Análisis para C ₂₀ H ₁₈ BrF ₅ N ₂ O•HCl•0,5H ₂ O•0,4C ₇ H ₈ : calculado: C, 64,01; H, 5,85; N, 5,57; encontrado: C, 64,09; H, 5,64; N, 5,48 ISMS 421 (M+1)
818	5-ciano	fenilo	Análisis para C ₂₄ H ₂₁ N ₃ O•HCl•0,3H ₂ O: calculado: C, 70,42; H, 5,57; N, 10,27; encontrado: C, 70,55; H, 5,41; N, 10,25 ISMS 368 (M+1)
819	éster metílico del ácido carboxílico	5-fenilo	Análisis para C ₂₅ H ₂₄ N ₂ O ₃ •HCl•0,3H ₂ O: calculado: C, 68,04; H, 5,62; N, 6,35; encontrado: C, 68,06; H, 5,64; N, 6,43 ISMS 401 (M+1)
820	éster metílico del ácido carboxílico	5-2,2,2-trifluoroetilo	Análisis para C ₂₁ H ₂₁ F ₃ N ₂ O ₃ •HCl•0,1H ₂ O: calculado: C, 56,72; H, 5,03; N, 6,30; encontrado: C, 56,46; H, 4,77; N, 6,04 ISMS 407 (M+1)
821	amida del ácido carboxílico	5-fenilo	ISMS 385 (M+); Análisis para C ₂₄ H ₂₃ N ₃ O ₂ •HCl•0,9H ₂ O•0,1C ₇ H ₈ : calculado: C, 66,32; H, 5,99; N, 9,39; encontrado: C, 66,07; H, 5,68; N, 9,01; RMN de ¹ H (Base libre CDCl ₃) δ 8,56 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,64-7,62 (m, 1H), 7,33-7,22 (m, 4H), 7,10-6,94 (m, 6H), 6,87-6,84 (m, 1H), 6,2 (s ancho, 1H), 5,8 (s ancho, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,99-2,94 (m, 4H), 1,7 (s ancho, 1H)

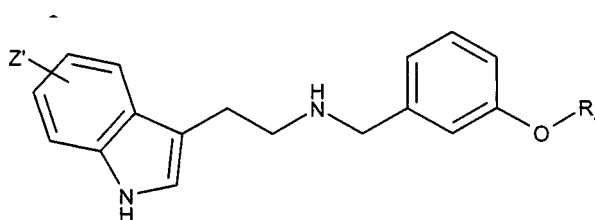
Ejemplo 825

5 N-2-(5-Nitro-1H-indol-3-il)-etil)-3-fenoxibencilamina



- 10 Combinar 5-nitrotriptamina (500 mg, 2,4 mmol), 3-fenoxibenzaldehído (480 mg, 2,4 mmol) y 4g tamices moleculares de Å en 30 ml de EtOH y reflujo durante una noche. Decantar el líquido en un matraz separado y tratar con NaBH₄ (280 mg, 7,2 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1 hora concentrar a vacío y repartir el residuo entre 25 ml de NaOH 1 N y 25 ml de diclorometano. Extraer la fase acuosa con 25 ml de diclorometano y secar las fases orgánicas combinadas sobre MgSO₄ y concentrar hasta sequedad. Purificar el aceite resultante por cromatografía radial (SiO₂; 2 % MeOH en CHCl₃) para proporcionar el compuesto deseado como un aceite. Convertir a la sal HCl
- 15 tratando una solución del compuesto en 10 ml de EtOH con 0,25 ml de HCl 5N y 40 ml de tolueno y concentrando luego hasta un sólido. Análisis para C₂₃H₂₁N₃O₃•HCl•0,2 EtOH: calculado: C, 64,62; H, 5,17; N, 9,75; encontrado: C, 64,89; H, 5,40; N, 9,75; ISMS 388 (M+1).

- 20 Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 825, aislado como clorhidrato salvo que se indique:



N.º	Z'	R ₄	Datos
826	5-butoxi	fenilo	Análisis para C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O ₂ •HCl• 0,4H ₂ O: calculado: C, 70,77; H, 7,00; N, 6,11; encontrado: C, 70,87; H, 6,84; N, 6,14; ISMS 415 (M+1)
827	5-benzamida	fenilo	Análisis para C ₃₀ H ₂₇ N ₃ O ₂ •HCl• 0,2H ₂ O: calculado: C, 71,83; H, 5,71; N, 8,38; encontrado: C, 71,63; H, 5,35; N, 8,09; ISMS 462 (M+1)
828	5-benzamida	2,2,2-trifluoro etilo	Análisis para C ₂₆ H ₂₄ F ₃ N ₃ O ₂ •HCl: calculado: C, 61,97; H, 5,00; N, 8,33; encontrado: C, 61,78; H, 5,16; N, 7,97; ISMS 468 (M+1)
829	5-benzamida	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	Análisis para C ₂₇ H ₂₅ F ₄ N ₃ O ₂ •HCl: calculado: C, 60,51; H, 4,89; N, 7,84; encontrado: C, 60,47; H, 4,95; N, 7,49; ISMS 500 (M+1)
830	5-metano sulfonamida	fenilo	Análisis para C ₂₄ H ₂₅ N ₃ O ₃ S • HCl• 0,5H ₂ O• 0,5 C ₇ H ₈ : calculado: C, 63,53; H, 5,86; N, 8,08; encontrado: C, 63,57; H, 5,77; N, 7,81; ISMS 436 (M+1)
831	5-metano sulfonamida	2,2,2-trifluoro etilo	Análisis para C ₂₀ H ₂₂ F ₃ N ₃ O ₃ S • HCl• 0,1H ₂ O• 0,5 C ₇ H ₈ : calculado: C, 53,68; H, 5,21; N, 7,99; encontrado: C, 53,48; H, 5,19; N, 7,72; ISMS 442 (M+1)
832	5-metano sulfonamida	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	Análisis para C ₂₁ H ₂₃ F ₄ N ₃ O ₃ S • HCl•0,1EtOH• 0,8C ₇ H ₈ : calculado: C, 54,72; H, 5,31; N, 7,14; encontrado: C, 54,63; H, 5,25; N, 6,99; ISMS 474 (M+1)
833	5-isopropoxi	fenilo	Análisis para C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O ₂ •1,1HCl • 0,1H ₂ O: calculado: C, 70,58; H, 6,68; N, 6,33; encontrado: C, 70,37; H, 6,31; N, 6,35; ISMS 401 (M+1)
834	5-isopropoxi	2,2,2-trifluoro etilo	Análisis para C ₂₂ H ₂₅ F ₃ N ₂ O ₂ •HCl• 0,3H ₂ O: calculado: C, 58,94; H, 5,98; N, 6,25; encontrado: C, 59,08; H, 5,78; N, 6,25; ISMS 407 (M+1)
835	5-isopropoxi	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	Análisis para C ₂₃ H ₂₆ F ₄ N ₂ O ₂ •HCl• 0,3H ₂ O: calculado: C, 57,51; H, 5,79; N, 5,83; encontrado: C, 57,66; H, 5,55; N, 5,80; ISMS 439 (M+1)
836	5-etoxi	fenilo	Análisis para C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O ₂ •HCl• 0,2H ₂ O: calculado: C, 70,39; H, 6,47; N, 6,57; encontrado: C, 70,40; H, 6,32; N, 6,68; ISMS 387 (M+1)
837	5-etoxi	2,2,2-tri fluoroetilo	Análisis para C ₂₁ H ₂₃ F ₃ N ₂ O ₂ •HCl: calculado: C, 58,81; H, 5,64; N, 6,53; encontrado: C, 58,61; H, 5,61; N, 6,52; ISMS 393 (M+1)
838	5-etoxi	2,2,3,3-tetra fluoropropilo	Análisis para C ₂₂ H ₂₄ F ₄ N ₂ O ₂ • HCl: calculado: C, 57,33; H, 5,47; N, 6,08; encontrado: C, 57,01; H, 5,35; N, 6,03; ISMS 425 (M+1)
839	2,2,2-trifluoro-etoxi	fenilo	Análisis para C ₂₅ H ₂₃ F ₃ N ₂ O ₂ •HCl: calculado: C, 62,96; H, 5,07; N, 5,87; encontrado: C, 62,76; H, 4,93; N, 5,88; ISMS 441 (M+1)
840	2,2,2-trifluoro-etoxi	2,2,2-trifluoro etilo	Análisis para C ₂₁ H ₂₀ F ₆ N ₂ O ₂ •HCl: calculado: C, 52,24; H, 4,38; N, 5,80; encontrado: C, 52,21; H, 4,28; N, 6,18; ISMS 447 (M+1)
841	2,2,2-trifluoro-etoxi	2,2,3,3-tetra fluoropropilo	Análisis para C ₂₂ H ₂₁ F ₇ N ₂ O ₂ • HCl• 0,2H ₂ O•0,2C ₇ H ₈ : calculado: C, 52,35; H, 4,51; N, 5,22; encontrado: C, 52,15; H, 4,30; N, 5,58; ISMS 479 (M+1)
842	5-butiloxi	piridin-2-ilo	Análisis para C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₂ • 2HCl •0,5EtOH •0,3C ₇ H ₈ : calculado: C, 64,83; H, 6,81; N, 7,79; encontrado: C, 64,99; H, 6,48; N, 7,47; ISMS 416 (M+1)
843	5-isopropilo	2,2,2-tri fluoroetilo	Análisis para C ₂₂ H ₂₅ F ₃ N ₂ O•HCl: calculado: C, 61,90; H, 6,14; N, 6,56; encontrado: C, 61,72; H, 6,14; N, 6,42; ISMS 391 (M+1)
844	5-isopropilo	fenilo	Análisis para C ₂₆ H ₂₈ N ₂ O• HCl: calculado: C, 74,18; H, 6,94; N, 6,65; encontrado: C, 73,82; H, 6,79; N, 6,65; ISMS 385 (M+1)
845	5-benceno sulfonilo	fenilo	Análisis para C ₂₉ H ₂₆ N ₂ O ₃ S• 2HCl: calculado: C, 67,11; H, 5,24; N, 5,40; encontrado: C, 67,46; H, 5,37; N, 5,09; ISMS 483 (M+1)
846	5-benceno sulfonilo	2,2,3,3-tetra fluoropropilo	Análisis para C ₂₆ H ₂₄ F ₄ N ₂ O ₃ S•HCl •0,3EtOH•0,2C ₇ H ₈ : calculado: C, 57,07; H, 4,86; N, 4,75; encontrado: C, 56,95; H, 4,68; N, 4,77; ISMS 521 (M+1)
847	5-benceno sulfonilo	2,2,2-trifluoroetilo	Análisis para C ₂₆ H ₂₉ N ₃ O ₂ •HCl•0,6H ₂ O: calculado: C, 56,04; H, 4,74; N, 5,23; encontrado: C, 56,05; H, 4,71; N, 5,12; ISMS 489 (M+1)
848	éster etílico del ácido carboxílico	2,2,2-trifluoroetilo	Análisis para C ₂₂ H ₂₃ F ₃ N ₂ O ₃ •HCl: calculado: C, 57,84; H, 5,30; N, 6,13; encontrado: C, 57,85; H, 5,17; N, 6,09; ISMS 421 (M+1)
849	propilamida del ácido carboxílico	2,2,3,3-tetra fluoropropilo	Análisis para C ₂₃ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₂ •HCl •0,6H ₂ O•0,1C ₇ H ₈ : calculado: C, 56,84; H, 5,79; N, 8,05; encontrado: C, 56,65; H, 5,63; N, 7,71; ISMS 466 (M+1)
850	propilamida del ácido	fenilo	Análisis para C ₂₇ H ₂₉ N ₃ O ₂ •HCl• 0,4H ₂ O•0,2C ₇ H ₈ : calculado: C, 69,66; H, 6,67; N, 8,58; encontrado: C, 69,75; H, 6,57; N, 8,38; ISMS 428 (M+1)

ES 2 566 056 T3

N.º	Z'	R ₄	Datos
	carboxílico		
851	propilamida del ácido carboxílico 5-	2,2,2-trifluoroetilo	Análisis para C ₂₃ H ₂₆ F ₃ N ₃ O ₂ •HCl •0,8H ₂ O•0,1C ₇ H ₈ : calculado: C, 57,67; H, 6,00; N, 8,51; encontrado: C, 57,55; H, 5,77; N, 8,43; ISMS 434 (M+1)
852	butilamida del ácido carboxílico 5-	fenilo	Análisis para C ₂₈ H ₃₁ N ₃ O ₂ HCl •0,7H ₂ O: calculado: C, 68,54; H, 6,86; N, 8,56; encontrado: C, 68,41; H, 6,60; N, 8,37; ISMS 442 (M+1)
853	butilamida del ácido carboxílico 5-	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	Análisis para C ₂₅ H ₂₉ F ₄ N ₃ O ₂ •HCl•H ₂ O: calculado: C, 56,23; H, 6,04; N, 7,87; encontrado: C, 56,23; H, 5,79; N, 7,84; ISMS 480 (M+1)
854	H	2,2,3,3-tetrafluoro propilo	Análisis para C ₂₀ H ₂₀ F ₄ N ₂ O•HCl•0,5H ₂ O: calculado: C, 56,41; H, 5,21; N, 6,58; encontrado: C, 56,98; H, 4,93; N, 6,53; ISMS 381 (M+1)
855	5-benciloxi	2,2,2-trifluoroetilo	Análisis para C ₂₆ H ₂₅ F ₃ N ₂ O ₂ •HCl: calculado: C, 63,61; H, 5,34; N, 5,71; encontrado: C, 63,46; H, 5,53; N, 5,72; ISMS 455 (M+1)
856	5-benciloxi	2,2,3,3 tetrafluoropropilo	Análisis para C ₂₇ H ₂₆ F ₄ N ₂ O ₂ •HCl: calculado: C, 62,01; H, 5,20; N, 5,36; encontrado: C, 62,04; H, 5,16; N, 5,36; ISMS 487 (M+1)
857	6-fenoxi	fenoxi	ISMS 435 (M+1); C ₂₉ H ₂₇ ClN ₂ O ₂ •0,1 H ₂ O: calculado: C, 73,67; H, 5,80; N, 5,93; encontrado: C, 73,49; H, 5,49; N, 5,82
858	6-Fenoxi	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	ISMS 473 (M+1); C ₂₆ H ₂₅ F ₄ ClN ₂ O ₂ : calculado: C, 61,36; H, 4,95; N, 5,50; encontrado: C, 61,02; H, 4,67; N, 5,42
859	6-Fenoxi	2,2,2-trifluoroetilo	ISMS 441 (M+1); C ₂₆ H ₂₅ F ₄ ClN ₂ O ₂ •0,2 H ₂ O: calculado: C, 62,49; H, 5,12; N, 5,83; encontrado: C, 62,27; H, 4,78; N, 5,74
860	5(3-piridiloxi)	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	ISMS 474 (M+1); C ₂₅ H ₂₅ F ₄ Cl ₂ N ₃ O ₂ •0,5 H ₂ O: calculado: C, 54,06; H, 4,72; N, 7,57; encontrado: C, 53,97; H, 4,76; N, 7,29
861	5-(Piridinil-3-oxi)	2,2,2-trifluoroetilo	ISMS 442 (M+1); RMN de ¹ H (CDCl ₃) 8,37-8,36 (m, 1H), 8,27-8,26 (m, 1H), 8,01 (s ancho, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,26-7,24 (m, 3H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,08-7,07 (m, 1H), 6,93-6,91 (m, 2H), 6,9-6,86 (m, 1H), 6,79-6,76 (m, 1H), 4,31-4,25 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,77 (s, 4H). Aislado como sal diclorhidrato

Ejemplo 863

6-Fenoxitriptamina

- 5 El compuesto del epígrafe se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 422: ISMS 253 (M+1); RMN de ¹H (CDCl₃) 8,1 (s ancho, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 3H), 7,07-6,98 (m, 4H), 6,89-6,86 (m, 1H), 3,06-3,02 (m, 2H), 2,92-2,88 (m, 2H), 1,68 (s ancho, 2H).

10 Ejemplo 864

2-(5-(Piridin-3-iloxi)-1H-indol-3-il)-etilamina

- 15 El compuesto del epígrafe se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 422: ISMS 254 (M+1); C₁₅H₁₅N₃O•1,1 C₂H₂O₄•0,2 H₂O: calculado: C, 58,04; H, 4,98; N, 11,81; encontrado: C, 58,17; H, 4,62; N, 11,45.

Ejemplo 865

6-Fenoxi-1H-indol-3-carbaldehído

- 20 El compuesto del epígrafe se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 414: ISMS 238 (M+1); RMN de ¹H (CDCl₃) 10,78 (s ancho, 1H), 9,95 (s, 1H), 8,20-8,18 (m, 1H), 7,76-7,75 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,06-7,02 (m, 2H), 7,00-6,95 (m, 3H).

25 Ejemplo 866

5-(Piridin-3-iloxi)-1H-indol-3-carbaldehído

- 30 El compuesto del epígrafe se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 414: ISMS 239 (M+1); C₁₄H₁₀N₂O₂•0,3 H₂O: calculado: C, 69,01; H, 4,39; N, 11,50; encontrado: C, 68,91; H, 4,16; N, 11,39.

Ejemplo 867

3-(3-Metil-4-nitrofenoxi)piridina

Aclarar una dispersión en aceite al 35 % de KH (12g, 11 mmol) con 100 ml de hexanos dos veces y secar a vacío antes de enfriar en un baño de hielo. Añadir 100 ml de DMF seco entonces a una solución de 3-hidroxipiridina (10 g, 105 mmol) en 100 ml de DMF gota a gota. Tratar con una solución de 5-fluoro-2-nitrotolueno (16,3 g, 105 mmol) en 50 ml DMF para obtener una solución oscura. Agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, verter la mezcla en 1 litro de salmuera y extraer dos veces con 200 ml de EtOAc. Combinar los extractos y lavar dos veces con 500 ml de salmuera, secar sobre MgSO₄ y concentrar hasta 24 g de un aceite oscuro. La purificación por cromatografía EtOAc al 20 % en hexanos da el compuesto del epígrafe como un aceite: ISMS 231 (M+1); C₁₂H₁₀N₂O₃: calculado: C, 62,61; H, 4,38; N, 12,17; encontrado: C, 62,63; H, 4,58; N, 12,06.

Ejemplo 869

3-Etoxibenzaldehído

Combinar 5,6 g de 3-hidroxibenzaldehído (46 mmol) y 10,7 g de 1-yodoetano (69 mmol) en DMSO (25 ml) y calentar hasta 80 °C y tratar con 22,4 g de carbonato de cesio (69 mmol) en varias porciones y agitar. Después de 1 hora, verter en 200 ml salmuera y extraer dos veces con 150 ml dietil éter. Combinar los extractos y lavar dos veces con 200 ml salmuera, secar sobre MgSO₄ y concentrar a vacío para dar un aceite. La purificación por cromatografía (SiO₂ EtOAc al 2,5 % en hexanos) proporciona 5,73 g (38 mmol; 83 %) del compuesto deseado como un aceite: RMN de ¹H (CDCl₃) 9,94 (s, 1H), 7,42-7,41 (m, 2H), 7,36-7,35 (m, 1H), 7,16-7,13 (m, 1H), 4,10-4,04 (q, 2H), 1,64-1,40 (t, 3H).

Ejemplo 870

3-Propoxibenzaldehído

El compuesto del epígrafe se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 869: RMN de ¹H (CDCl₃) 9,95 (s, 1H), 7,43-7,41 (m, 2H), 7,37-7,36 (m, 1H), 7,17-7,14 (m, 1H), 9,98-3,95 (t, 2H), 1,84-1,79 (m, 2H), 1,05-1,02 (t, 3H).

Ejemplo 872

4-Fenoxi-1-metil-2-nitrobenzoceno

Combinar ácido fenilborónico (7,32 g, 60 mmol), 4-metil-3-nitrofenol (4,5 g, 30 mmol), y Cu(oAc)₂-H₂O (6 g, 30 mmol) en 30 ml CH₂Cl₂ y tratar con 6 g de tamices moleculares de 4Å en polvo. Añadir Et₃N (15,18 g, 150 mmol) gota a gota, y agitar la reacción a temperatura ambiente durante 8 días. Diluir con 100 ml de CH₂Cl₂ y filtrar a través de Celite y concentrar hasta sequedad. La purificación por cromatografía usando EtOAc al 2 % en hexanos dio el producto deseado como un aceite amarillo.

Ejemplo 873

6-Fenoxi-1H-indol

Combinar 4-fenoxi-1-metil-2-nitro-benzoceno (6 g, 26,2 mmol) y DMF dimetilacetal (15,6 g, 131 mmol) en 60 ml de DMF seco y calentar a 170 °C durante 16 horas. Enfriar hasta temperatura ambiente y concentrar hasta sequedad. Disolver el residuo en 50 ml de EtOAc e hidrogenar con 2 g Pd al 5 %/C y hidrógeno durante 3 horas a presión atmosférica. Filtrar a través de Celite y concentrar hasta un aceite. Purificar por cromatografía usando Hex/EtOAc para obtener un sólido color castaño: ISMS 210 (M+1) RMN de ¹H (CDCl₃) 8,08 (s ancho, 1H), 7,61-7,59 (m, 1H), 7,34-7,29 (m, 2H), 7,18-7,17 (m, 1H), 7,18-7,0 (m, 4H), 6,92-6,89 (m, 1H), 6,56-6,54 (m, 1H).

Ejemplo 874

5-Piridin-3-il-1-metil-2-nitro-benzoceno

El compuesto del epígrafe se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 872.

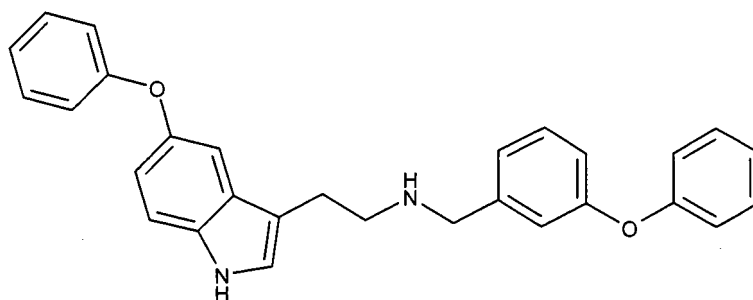
Ejemplo 875

5-(Piridin-3-iloxi)-1H-indol

El compuesto del epígrafe se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 873: ISMS 211 (M+1); C₁₃H₁₀N₂O_{0,1} H₂O: calculado: C, 73,64; H, 4,85; N, 13,21; encontrado: C, 73,76; H, 4,80; N, 13,09.

Ejemplo 877

N-2-(5-Fenoxi-1H-indol-3-il)-etil)-3-fenoxibencilamina



5 Combinar 2-(5-fenoxi-1H-indol-3-il)etilamina (0,400 g, 1,59 mmol), 3-fenoxibenzaldehído (0,377 g, 1,90 mmol) y tamices moleculares de 4Å (0,40 g) y agitar en metanol (15 ml) Después de 4h, filtrar los tamices moleculares y lavar varias veces con MeOH. A esta solución de MeOH, añadir en varias porciones NaBH₄ (61,5 mg, 1,59 mmol), agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1h. Eliminar el MeOH a vacío, diluir el residuo con CH₂Cl₂ / agua, extraer con CH₂Cl₂, combinar las fases orgánicas y secar sobre Na₂SO₄. Concentrar a vacío el disolvente, purificando sobre gel de sílice (CH₂Cl₂ / MeOH) para dar la base libre del compuesto del epígrafe. Hacer reaccionar la base libre con ácido oxálico para formar la sal: p.f. 196-198 °C; RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) 2,95-3,15 (m, 4H), 4,15 (s, 2H), 6,85-7,46 (m, 18H), 11,06 (ancho, 1H); MS (ELECTROPULVERIZACIÓN) m/e: 435,3 (M+1); HRMS (EP+) calculado para C₂₉H₂₇N₂O₂ (M+H) 435,2084 encontrado 435,2073.

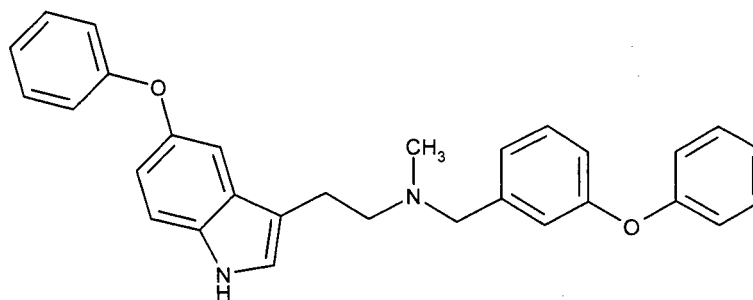
15 Ejemplo 878

Éster terc-butílico del ácido (3-fenoxibencil)-(2-(5-fenoxi-1H-indol-3-il)-etil)-carbámico

20 Combinar (3-fenoxi-bencil)-(2-(5-fenoxi-1H-indol-3-il)-etil)-amina (0,96 g, 2,2 mmol) y NaOH (87,7 mg, 2,2 mmol) y disolver en THF (10 ml), agitar a temperatura ambiente durante 15 min. Añadir dibicarbonato de di-terc-butilo (0,58 g, 2,64 mmol) en THF (10 ml) y agitar. Después de 2h, diluir la reacción con agua, extraer con EtOAc (3 x 15 ml), secar sobre Na₂SO₄. Concentrar el disolvente orgánico a vacío para dar el compuesto del epígrafe como un aceite: RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) 1,36 (s, 9H), 2,85-2,91 (m, 2H), 3,89-3,65 (m, 2H), 4,26 (s, 1H), 4,39 (s, 1H) 6,83-7,13 (m, 10H), 7,21-7,33 (m, 7H), 8,00 (s, 1H); MS (ELECTROPULVERIZACIÓN) m/e 534,9 (M+1).

25 Ejemplo 879

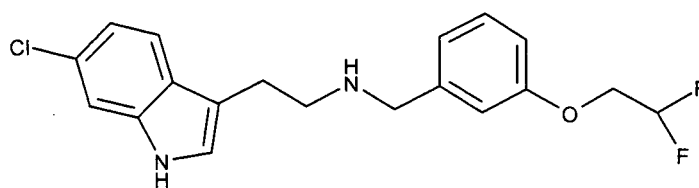
N-Metil-N-2-(5-Fenoxi-1H-indol-3-il)-etil)-3-fenoxibencilamina



30 Añadir lentamente solución 1,0 M de LiAlH₄-THF (5,5 ml, 5,5 mmol) a una solución de éster terc-butílico del ácido (3-fenoxi-bencil)-(2-(5-fenoxi-1H-indol-3-il)-etil)-carbámico (0,60g, 1,12 mmol) en 10 ml de THF seco. Después de la adición, calentar hasta reflujo la mezcla de reacción. Después de 2h, enfriar hasta temperatura ambiente, inactivar la reacción añadiendo agua 1,5 ml cuidadosamente, seguido de NaOH 2N (1,0 ml). Filtrar la suspensión y lavar repetidamente con éter, secar la solución orgánica sobre Na₂SO₄ y concentrar a vacío. La purificación sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂ / MeOH como eluyente da la base libre del compuesto del epígrafe y posterior reacción con ácido oxálico para formar la sal: p.f. 174-175 °C; RMN de ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) 2,51(s, 3H), 3,00-3,13 (m, 4H), 4,15 (s, 2H), 6,81-7,03 (m, 7H), 7,11-7,42 (m, 11H), 11,05 (ancho, 1H); MS (ELECTROPULVERIZACIÓN) m/e: 449,1 (M+1-C₂H₂O₄).

40 Ejemplo 880

N-(2-(6-Cloro-1H-indol-3-il)etil)-(3-(2,2-difluoroetoxi)bencil)amina

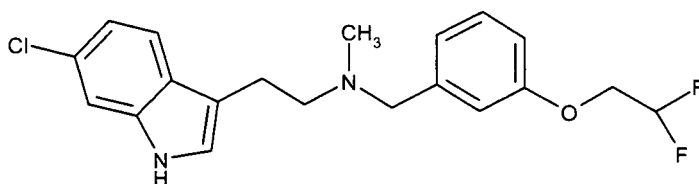


5 Combinar clorhidrato de 2-(6-cloro-1H-indol-3-il)etilamina (1,0 g, 4,3 mmol) y etildiisopropilamina (900 μ l, 5,2 mmol) en etanol (150 ml) y agitar a temperatura ambiente y tratar con 3-(2,2-difluoroetoxi)benzaldehído (856 mg, 4,6 mmol) y sulfato de sodio anhidro (12 g) y calentar a 78 °C durante una noche. Enfriar hasta temperatura ambiente y filtrar. Tratar el filtrado resultante con borohidruro de sodio (488 mg, 12,9 mmol) y agitar la mezcla blanco-lechosa a temperatura ambiente durante una noche. Eliminar el disolvente a vacío y purificar el bruto sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 10 % en diclorometano da la base libre del compuesto del epígrafe como un aceite amarillo claro. Disolver una porción del aceite (mg, 1,78 mmol) en metanol (15 ml) y tratar con una solución homogénea de cloruro de amonio (95 mg, 1,78 mmol) en metanol (3 ml). Sonicar la solución resultante durante 10 minutos antes de eliminar el disolvente a vacío para proporcionar un sólido blanquecino. Triturar con dietil éter que contiene unas pocas gotas de acetonitrilo. La filtración y secado del precipitado proporcionó el clorhidrato del epígrafe como un sólido blanco: p.f. 131,6-133 °C; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$): 11,15 (s ancho, 1H), 9,50 (s ancho, 2H), 7,57 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,39 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,36 (t, 1H, $J = 8,2$ Hz), 7,32 (s ancho, 1H), 7,26 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,17 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,04 (dd, 1H, $J = 7,8, 2,2$ Hz), 7,01 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,0$ Hz), 6,41 (tt, 1H, $J = 54,4, 3,4$ Hz), 4,32 (td, 2H, $J = 14,8, 3,6$ Hz), 4,14 (s ancho, 2H), 3,11 (s ancho, 4H); MS(EP+): m/e 365,3 (M+1); CHN (para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{ClN}_2\text{O}\cdot\text{HCl}\cdot 0,3 \text{H}_2\text{O}$) calculado: C 56,11; H 5,11; N 6,89; encontrado: C 56,03; H 4,95; N 7,18.

Ejemplo 881

20

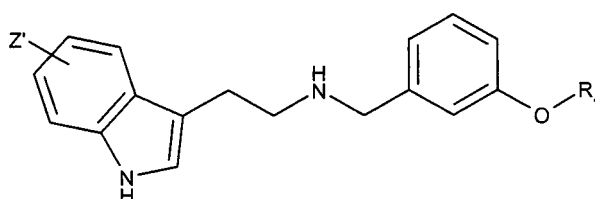
N-Metil-N-(2-(6-Cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2-difluoroetoxi)benzilamina



25 Combinar (2-(6-cloro-1H-indol-3-il)etil)-(3-(2,2-difluoroetoxi)benzil)amina (276 mg, 0,76 mmol) y formaldehído (55,5 μ l de una solución acuosa al 38 %, 0,76 mmol) en dicloroetano (15 ml) y agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos; añadir en dos porciones triacetoxiborohidruro de sodio (321 mg, 1,51 mmol) durante 10 minutos y agitar a temperatura ambiente durante una noche antes de diluir con metanol (10 ml) e inactivar con una gota de ácido acético glacial. Eliminar el disolvente a vacío, y redisolver el residuo bruto en metanol y cargar directamente sobre una columna SCX de 10 g. Después de lavar concienzudamente con metanol, eluir la columna con amoníaco 2 N en metanol. Concentrar a vacío el eluyente para dar la base libre del compuesto del epígrafe como un aceite color paja. Disolver la base libre (239 mg, 0,64 mmol) en metanol (20 ml) y tratar con una solución de cloruro de amonio (36 mg, 0,67 mmol) en metanol (5 ml). Sonicar la mezcla durante 10 minutos antes de eliminar el disolvente a vacío para dar la sal clorhidrato como un aceite amarillo pegajoso. Disolver el aceite en 10 ml de acetonitrilo-agua 1:1 y liofilizar durante una noche, proporcionando un sólido blanco apelmusado y triturar con dietil éter (10 ml) y acetonitrilo (2 gotas). La filtración y secado del precipitado resultante proporcionó el clorhidrato deseado como un sólido amorfo blanco: p.f.: 63,8-65,8 °C; RMN de ^1H (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$): 11,10 (s ancho, 1H), 7,52 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz) 7,36 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz), 7,40-7,26 (m, 2H), 7,22 (d, 1H, $J = 2,4$ Hz), 7,20-7,11 (m, 1H), 7,04 (d ancho, 1H, $J = 7,6$ Hz), 6,96 (dd, 1H, $J = 8,6, 1,4$ Hz), 6,38 (tt, 1H, $J = 54,4, 3,6$ Hz), 4,50-4,02 (m ancho, 2H), 4,30 (td, 2H, $J = 14,4, 3,2$ Hz), 3,15 (s ancho, 4H), 2,68 (s ancho, 3H); MS(EP+): m/e 378,9 (M+1); CHN (para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClF}_2\text{N}_2\text{O}\cdot\text{HCl}\cdot 0,7\text{H}_2\text{O}$) calculado: C 56,14, H 5,51, N 6,55; encontrado: C 55,72, H 5,32, N 7,07.

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 319, aislados como el oxalato, salvo cuando se indica:

45



N.º	Z'	R ₄	Datos
-----	----	----------------	-------

N.º	Z'	R ₄	Datos
883	4,7-difluoro	2,2,2-trifluoro etilo	p.f. 208,5-210,0 °C; RMN de ¹ H (400 MHz, dmsO-d ₆): 11,79 (s ancho, 1H), 9,21 (s ancho, 2H), 7,39 (t, 1H, J = 7,8 Hz), 7,32 (d, 1H, J = 2,0 Hz) 7,30 (s, 1H), 7,18 (d, 1H, J=8,0 Hz), 7,11 (dd, 1H, J = 2,6, 8,2 Hz), 6,85-6,91 (m, 1H), 6,67-6,73 (m, 1H), 4,77 (q, 2H, J = 8,8 Hz), 4,16 (s, 4H), 3,12-3,16 (m, 4H). MS (APCI): m/e 385,1 (M+1). CHN (para C ₁₉ H ₁₇ F ₅ N ₂ O•1HCl) calculado: C 54,23, H 4,31, N 6,66; encontrado: C 54,20, H 4,30, N 6,66.
884	4,5,6,7-tetrafluoro	2,2,2-trifluoro etilo	p.f. 107,2-108,2 °C; RMN de ¹ H (400 MHz, dmsO-d ₆): 11,92 (s ancho, 1H), 7,32 (s, 2H), 6,95-6,99 (m, 2H), 6,87 (dd, 1H, J = 2,4, 8,0 Hz) 4,68 (q, 2H, J = 8,8 Hz), 3,70 (s, 2H), 2,88 (t, 2H, J=7,2 Hz) 2,75 (t, 2H, J=7,2 Hz). MS(EP+): m/e 421,1 (M+1). CHN (para C ₁₉ H ₁₅ F ₇ N ₂ O•1HCl•0,20 H ₂ O) calculado: C 53,83, H 3,66, N 6,61; encontrado: C 53,75, H 3,33, N 6,54.
885	4,7-difluoro	2,2,3,3-tetrafluoropropilo	p.f. 171,8-173,0 °C; RMN de ¹ H (400 MHz, dmsO-d ₆): 11,80 (s ancho, 1H), 9,21 (s, 2H), 7,39 (t, 1H, J = 8,0 Hz), 7,30-7,33 (m, 2H), 7,18 (d, 1H, J=7,6 Hz), 7,10 (dd, 1H, J = 2,4, 8,0 Hz), 6,85-6,91 (m, 1H), 6,54-6,83 (m, 2H), 4,60 (t, 2H, J = 13,6 Hz), 4,16 (s, 2H), 3,16 (s, 4H). MS (APCI): m/e 417,1 (M+1). CHN (para C ₂₀ H ₁₈ F ₆ N ₂ O•1HCl•0,25 H ₂ O) calculado: C 52,53, H 4,30, N 6,13; encontrado: C 52,75, H 4,24, N 5,76.
886	4,5,6,7-tetrafluoro	2,2,3,3-tetra fluoropropilo	p.f. 262,5-263,8 °C; RMN de ¹ H (400 MHz, dmsO-d ₆): 12,16 (s ancho, 1H), 9,43 (s, 2H), 7,44 (d, 1H, J = 2,0 Hz), 7,34-7,40 (m, 2H) 7,19-7,21 (d, 1H, J = 3,6 Hz), 7,08-7,10 (dd, 1H, J = 2,0, 8,0 Hz), 6,69 (tt, 1H, J = 5,2, 52,0 Hz) 4,59 (t, 2H, J = 13,4 Hz), 4,15 (s, 2H), 3,16 (s, 4H). MS (APCI): m/e 453,1 (M+1). CHN (para C ₂₀ H ₁₆ F ₈ N ₂ O•1HCl•0,10 H ₂ O) calculado: C 48,96, H 3,53, N 5,71; encontrado: C 48,74, H 3,33, N 5,61.
887	7-trifluorometilo	2,2,2-trifluoroetilo	p.f. 173,8-175,6 °C. RMN de ¹ H (400 MHz, dmsO-d ₆): 11,36 (s ancho, 1H), 9,07 (s ancho, 1H), 7,87 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,45 (d, 1H, J = 7,6 Hz) 7,38-7,42 (m, 1H), 7,36 (d, 1H, J=2,4 Hz), 7,28-7,29 (m, 2H), 7,16-7,29 (m, 2H) 7,11 (dd, 1H, J = 2,0, 8,0 Hz), 4,77 (q, 2H, J = 8,8 Hz), 4,15 (s, 2H), 3,12-3,16 (m, 4H). MS (APCI): m/e 417,1 (M+1). CHN (para C ₂₀ H ₁₈ F ₆ N ₂ O•1HCl•0,20 H ₂ O) calculado: C 52,63, H 4,28, N 6,14; encontrado: C 52,56, H 4,05, N 5,79.
888	7-trifluorometilo	2,2,3,3-tetra fluoropropilo	p.f. 154,0-155,8 °C; RMN de ¹ H (400 MHz, dmsO-d ₆): 11,35 (s ancho, 1H), 9,51 (s ancho, 2H), 7,91 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 7,36-7,45 (m, 4H) 7,22 (d, 1H, J = 8,0 Hz) 7,17 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,09 (dd, 1H, J = 2,2, 8,0 Hz), 6,69 (tt, 1H, J = 5,2, 52,0 Hz), 4,60 (t, 2H, J = 13,6 Hz), 4,15 (s, 2H), 3,13-3,20 (m, 4H). MS(EP+): m/e 449,0 (M+1). CHN (para C ₂₁ H ₁₉ F ₇ N ₂ O • 1HCl • 0,10 H ₂ O) calculado: C 51,83, H 4,18, N 5,76; encontrado: C 51,54, H 3,97, N 5,68.
889	7-nitro	2,2,2-trifluoroetilo	p.f. 133,0-134,8 °C; RMN de ¹ H (400 MHz, dmsO-d ₆): 11,81 (s, 1H), 9,46 (s ancho, 2H) 8,14 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,11 (d, 1H, J = 8,0 Hz) 7,45 (d, 1H, J=2,0 Hz) 7,39 (t, 1H, J=8,0 Hz), 7,36-7,37 (m, 1H), 7,25 (t, 1H, J=8,0 Hz), 7,21 (d, 1H, J=8,0 Hz),) 7,10 (dd, 1H, J = 2,0, 8,0 Hz), 4,78 (q, 2H, J = 8,8 Hz), 4,15 (s, 2H), 3,12-3,24 (m, 4H). MS (APCI): m/e 394,1 (M+1). CHN (para C ₁₉ H ₁₈ F ₃ N ₃ O ₃ •1HCl•0,80 H ₂ O) calculado: C 51,37, H 4,67, N 9,46; encontrado: C 51,02, H 4,43, N 10,19.
890	7-nitro	2,2,3,3-tetra fluoropropilo	p.f. 175,0-176,8 °C; RMN de ¹ H (400 MHz, dmsO-d ₆): 11,81 (s ancho, 1H), 9,32 (s ancho, 2H), 8,13 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 8,11 (d, 1H, J = 8,0 Hz) 7,45 (d, 1H, J=2,0 Hz) 7,39 (t, 1H, J=8,0 Hz), 7,31-7,32 (m, 1H), 7,25 (t, 1H, J=8,0 Hz), 7,20 (d, 1H, J=7,6 Hz),) 7,10 (dd, 1H, J = 2,4, 8,4 Hz), 6,69 (tt, 1H, J = 5,2, 52,0 Hz), 4,60 (t, 2H, J=13,2 Hz), 4,16 (s, 2H), 3,18 (s, 4H). MS (APCI): m/e 426,1 (M+1). CHN (para C ₂₀ H ₁₉ F ₄ N ₃ O ₃ •1HCl • 0,90 H ₂ O) calculado: C 50,25, H 4,60, N 8,79; encontrado: C 49,98, H 4,38, N 9,47.

Ejemplo 8922-(7-Trifluorometil-1H-indol-3-il)-etilamina

5

10

Combinar en un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con agitación magnética, (2-trifluorometil-fenil)-hidrazina (5,0 g, 28,4 mmol) y 4-aminobutiraldehído dimetil acetal (4,54 g, 34,1 mmol) y agitar. Después de 5 minutos, añadir lentamente HCl 1N (200 ml) y calentar la reacción hasta 85 °C durante 2 horas formando una solución color naranja-rojo. Aumentar la temperatura hasta 100° C durante 10 minutos y enfriar hasta temperatura ambiente. Verter la mezcla de reacción sobre hielo y agitar durante 10 minutos seguido de ajuste hasta pH ~10 con hidróxido de amonio. Extraer la mezcla con cloruro de metileno, agrupar las fases orgánicas, secar sobre sulfato de sodio y concentrar a vacío para dar un aceite naranja oscuro-marrón. La purificación en una columna previamente rellena tratada con HMDS de sílice usando un gradiente de etapas de 9 % a 17 % de metanol en cloruro de metileno da el compuesto del epígrafe puro como un aceite naranja: RMN de ¹H (400 MHz, dmsO-d₆): 11,18 (s ancho, 1H),

7,82 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz), 7,40 (d, 1H, $J=7,2$ Hz), 7,24 (d, 1H, $J=2,0$ Hz), 7,13 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz) 2,76-2,83 (m, 4H). MS (APCI): m/e 229,0 (M+1), 212,0 (M-NH₂).

Ejemplo 893

5

(7-Nitro-1H-indol-3-il)-acetonitrilo

Disolver en un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con agitación magnética, 7-nitro indol (4,55 g, 28,1 mmol) en 130 ml de ácido acético glacial y calentar hasta 70 ° C. Añadir yoduro de dimetil-metilen amonio (sal de Eschenmoser) y agitar la mezcla a 70 °C. Después de 45 minutos, enfriar la mezcla de reacción y eliminar el disolvente a vacío para dar un sólido amarillo bruto. Tratar el material bruto con 200 ml de hidróxido de amonio y extraer con acetato de etilo. Agrupar las fases orgánicas y secar sobre sulfato de magnesio y concentrar a vacío para dar la amina intermedia como un sólido cristalino amarillo. Inmediatamente disolver el intermedio en 200 ml de dimetil sulfóxido, tratar con yoduro de metilo (4,55 ml, 56,2 mmol), y agitar durante una noche a temperatura ambiente. Añadir cianuro de potasio (18,30 g, 281 mmol), y 18-corona-6 (226 mg) y agitar la mezcla a 50 °C durante 25 minutos. Verter la suspensión marrón-amarillo resultante sobre hielo, agitar durante 10 minutos, saturar con cloruro de sodio, y extraer con acetato de etilo. Lavar los extractos agrupados una vez con agua, dos veces con salmuera, secar sobre sulfato de sodio y concentrar a vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo-marrón. No fue necesaria purificación posterior. RMN de ¹H (400 MHz, dms_o-d₆): 11,92 (s ancho, 1H) 8,14 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz), 8,12 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz) 7,53 (d, 1H, $J=2,0$ Hz) 7,31 (t, 1H, $J=8,0$ Hz), 4,16 (s, 2H), MS(EP-):m/e 200,0 (M-1).

Ejemplo 894

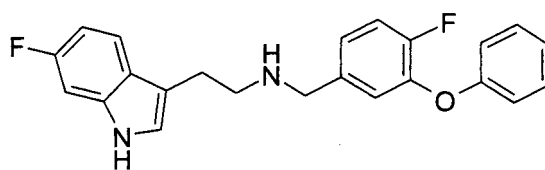
2-(7-Nitro-1H-indol-3-il)etilamina

Disolver en un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con agitación magnética, y una entrada de nitrógeno, (7-nitro-1H-indol-3-il)-acetonitrilo (5,27 g, 26 mmol) en tetrahidrofurano seco (150 ml). Tratar la solución con BH₃ 1M:THF (55 ml, 55 mmol) y agitar a temperatura ambiente. Después de 20 horas, inactivar la reacción mediante la adición gota a gota cuidadosa de agua (9 ml) y agitar hasta que la espumación y generación de gas haya cesado. Concentrar la mezcla hasta sequedad a vacío, redissolver en HCl 1 N (300 ml) y extraer con acetato de etilo. Basificar la fase acuosa con NaOH 5 N y extraer con acetato de etilo. Agrupar los extractos de acetato de etilo y secar sobre sulfato de sodio y concentrar a vacío para dar el compuesto del epígrafe como un sólido naranja-marrón: RMN de ¹H (400 MHz, dms_o-d₆): 11,66 (s ancho, 1H) 8,07 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 7,32 (s, 1H), 7,20 (t, 1H, $J=8,0$ Hz) 2,79-2,83 (m, 4H), MS (APCI):m/e 189,0 (M-NH₂).

Ejemplo 895

N-(2-(6-Fluoro-1H-indol-3-il)etil)-4-fluoro-3-fenoxi-bencilamina

40



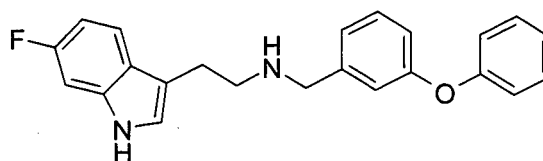
El procedimiento del Ejemplo 340 da el clorhidrato del compuesto del epígrafe: p.f. 173 - 175 °C; Ms(m/e): 379 (M+1), 377 (M-1); Calculado para C₂₃H₂₀F₂N₂O·HCl: Calculado: C, 66,59; H, 5,10; N, 6,75. Encontrado: C, 66,39; H, 5,05; N, 6,57.

45

Ejemplo 896

N-(2-(6-Fluoro-1H-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina

50



El procedimiento del Ejemplo 340 da el clorhidrato del compuesto del epígrafe: p.f. 196 - 199 °C; Ms(m/e): 361 (M+1), 359 (M-1); Calculado para C₂₃H₂₁FN₂O·HCl: Calculado: C, 69,60; H, 5,59; N, 7,06. Encontrado: C, 69,23; H, 5,58; N, 7,00.

55

Ejemplo 8974-Fluoro-1-metil-3-fenoxibenceno

5 Añadir trietilamina (28,6 ml, 205 mmol) gota a gota a una mezcla de 2-fluoro-5-metilfenol (5,18 g, 41,1 mmol), acetato de cobre(II) (7,46 g, 41,1 mmol), ácido fenilborónico (10,0 g, 82,1 mmol), tamices de 4Å en polvo (7 g), y cloruro de metileno (400 ml). Agitar a temperatura ambiente. Después de 22 h, filtrar y concentrar el filtrado. Purificar el residuo por cromatografía sobre gel de sílice (cloruro de metileno al 50 % /hexanos), concentrar y purificar de nuevo por cromatografía sobre gel de sílice (100 % de hexanos) para dar 2,4 g (29 %) del compuesto del epígrafe: Ms(m/e): 202 (M⁺).

Ejemplo 8984-Fluoro-3-fenoxibenzaldehído

15 Combinar 4-fluoro-1-metil-3-fenoxibenceno (2,43 g, 12,0 mmol), *N*-bromosuccinimida (4,92 g, 27,6 mmol), peróxido de benzoilo (408 mg, 1,68 mmol) y tetracloruro de carbono (55 ml). Calentar la mezcla a temperatura de reflujo durante 6,5 h y enfriar hasta 0 °C durante 64 h. Filtrar los sólidos y concentrar el filtrado. Disolver el residuo en cloroformo y lavar con solución de carbonato de sodio enfriada en hielo. Secar la solución de cloroformo sobre sulfato de sodio, filtrar y concentrar bajo presión reducida. Disolver el residuo en acetonitrilo (50 ml) y añadir 4-metilmorfolina-4-óxido (4,6 g, 39,1 mmol) y tamices de 4Å en polvo (200 mg). Agitar a temperatura ambiente durante 20 h, filtrar y concentrar. Purificar por cromatografía sobre gel de sílice (5 %, 30 % de acetato de etilo/hexanos) para dar 220 mg (8 %) del compuesto del epígrafe: Ms(m/e): 216 (M⁺).

Ejemplo 8997-Fluorotriptamina

30 Combinar hidruro de litio y aluminio (12,8 g; 336,1 mmol) y 0 °C anhidro tetrahidrofurano (160 ml). Enfriar da lugar a exotermia hasta 0 °C. Añadir 7-fluoro-3-(2-nitrovinil)-1H-indol (11,55 g, 56,0 mmol) en TNF anhidro (200 ml) gota a gota. Después de 30 min, calentar hasta temperatura ambiente. Después de 4 horas, enfriar hasta 0 °C y añadir solución saturada de sulfato de sodio (35 ml) gota a gota. Filtrar los sólidos y lavar con THF y acetato de etilo. Concentrar el filtrado y disolver el residuo en cloruro de metileno. Filtrar el precipitado para dar 1,26 g de producto como cristales marrones. Concentrar el filtrado y someter a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con 5 %, 7 %, 10 % de amoniaco 2N en metanol/cloruro de metileno para dar producto: Ms(m/e): 179 (M+1), 177 (M-1); Calculado para C₁₀H₁₁FN₂: Calculado: C, 67,40; H, 6,22; N, 15,72. Encontrado: C, 67,06; H, 6,11; N, 15,48.

Ejemplo 9003-(2-Nitrovinil)-6-metanosulfonil-1H-indol

40 Combinar 1-dimetilamino-2-nitroetileno (892,1 mg, 7,68 mmol) y TFA (9,0 ml) y agitar hasta disolución. Añadir 6-metanosulfonil-1H-indol (1,5 g, 7,68 mmol) y agitar a temperatura ambiente. Después de 24 horas, verter la mezcla de reacción en hielo/agua, extraer con acetato de etilo, luego lavar acetato de etilo con salmuera y bicarbonato de sodio saturado. Filtrar, lavar y secar el precipitado para dar el compuesto del epígrafe como un polvo amarillo: p.f. >250 °C. MS (APCI): m/e 267,0 (M+1). Análisis para C₁₁H₁₀N₂O₄S: Calculado: C, 49,62; H, 3,79; N, 10,52; encontrado: C, 49,86; H, 3,97; N, 10,25.

Ejemplo 9013-(2-Nitrovinil)-6-bencenosulfonil-H-indol

50 Combinar 1-dimetilamino-2-nitroetileno (676,9 mg, 5,83 mmol) y TFA (9,0 ml) y agitar hasta disolución. Añadir 6-bencenosulfonil-1H-indol (1,5 g, 5,83 mmol) y agitar a temperatura ambiente. Después de 24 horas, verter la mezcla de reacción en hielo/agua y ajustar hasta pH 8. Después de agitar, filtrar el precipitado, lavar con agua, y secar para dar el compuesto del epígrafe como un polvo amarillo: p.f. 110 °C, desc. MS (APCI): m/e 329,0 (M+1). Análisis para C₁₆H₁₂N₂O₄S: Calculado: C, 58,53; H, 3,68; N, 8,53; encontrado: C, 58,54; H, 3,83; N, 7,85.

Ejemplo 902Sal de ácido oxálico de (3-fenoxibencil)-(2-piridin-2-il-etilo)amina

65 Combinar 2-piridin-2-il-etilamina (Aldrich, 0,36 ml, 3,0 mmol), 3-fenoxibenzaldehído (Aldrich, 0,58 ml, 3,66 mmol), tamices moleculares de 3Å (0,5 g) y metanol (30 ml) y calentar hasta reflujo durante 4 horas. Retirar los tamices moleculares por filtración. Añadir borohidruro de sodio (0,35 g, 9,0 mmol) lentamente y agitar la reacción a

temperatura ambiente. Después de 1 hora, concentrar la reacción y disolver el residuo en una mezcla de solución de NaOH 1N y cloruro de metileno y extraer la mezcla con cloruro de metileno. Lavar la fase orgánica, extraer con agua, secar (Na₂SO₄) y concentrar para dar un aceite amarillo pálido. Formar la sal con ácido oxálico y cristalizar en acetato de etilo para dar un sólido blanco: p.f. = 183 - 185 °C; em: ion a 305,2.

5

Ejemplo 903(3-[1,3]Dioxolan-2-il-fenilo)piridin-2-ilamina

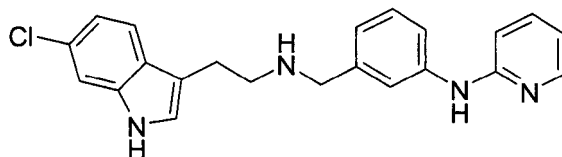
10 Combinar 2-aminopiridina (8,25 g, 95 mmol), 2-(3-bromo-fenil)-[1,3]dioxolano (13,8 ml, 90 mmol), t-butoxido de sodio (12,2 g, 126 mmol), BINAP (210 mg, 0,62 mmol), Pd₂(dbu)₃ (630 mg, 0,21 mmol) y tolueno (100 ml) y calentar hasta reflujo durante 48 horas. Enfriar la reacción hasta temperatura ambiente, disolver en éter y filtrar y concentrar la solución resultante. La purificación por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc (8,5:1,5) y luego hexanos/EtOAc (7:3)) proporciona el compuesto del epígrafe como un aceite amarillo.

15

Ejemplo 9043-(Piridin-2-ilamino)-benzaldehído

20 Disolver (3-[1,3]dioxolan-2-il-fenil)-piridin-2-il-amina (10,32 g, 42,6 mmol) en THF (150 ml). Añadir solución de HCl concentrado (37,5 ml) y agitar la solución a temperatura ambiente durante una noche. Concentrar la reacción, tratar con agua, y extraer con CH₂Cl₂. Lavar el extracto orgánico con agua, secar (Na₂SO₄) y concentrar para dar el producto bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc (7:3)) proporciona el compuesto del epígrafe como un sólido amarillo.

25

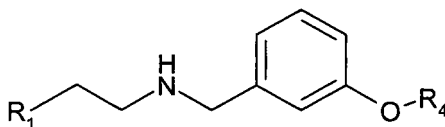
Ejemplo 905N-(3-(2-(6-Cloro-1H-indol-3-il)etil)-3-(pirid-2-ilamino)encilamina

30

35 Combinar 6-clorotriptamina (0,22 g, 1,1 mmol), 3-(piridin-2-ilamino)benzaldehído (0,22 g, 1,1 mmol), tamices moleculares de 3Å (0,5 g) y metanol (25 ml) y calentar hasta reflujo durante 4 horas. Retirar los tamices moleculares por filtración. Añadir borohidruro de sodio (0,16 g, 3,3 mmol) lentamente y agitar la reacción a temperatura ambiente. Después de 1 hora, concentrar la reacción y disolver el residuo en una mezcla de solución de NaOH 1N y cloruro de metileno y extraer la mezcla con cloruro de metileno. Lavar el extracto orgánico con agua, secar (Na₂SO₄) y concentrar para dar el producto bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/MeOH (9:1) con solución concentrada al 2 % de NH₄OH) proporciona el producto deseado como un aceite incoloro. Formar la sal diclorhidrato y cristalizar en EtOAc para dar el producto deseado: p.f. = 164 - 166 °C; em: ion a 377,1.

40

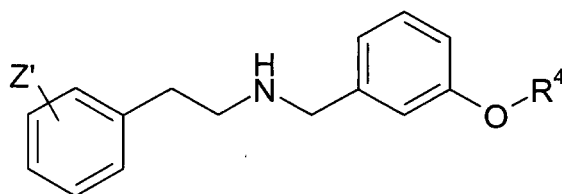
Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo un procedimiento de acuerdo con el Ejemplo 673:



No:	R ₁	R ₄	Datos
906	pirid-2-ilo	fenilo	CL Procedimiento 3: Rf 2,83 min a 54/220nm; m/e 305,0 (M+1)
907	tien-2-ilo	fenilo	CL Procedimiento 3: Rf 4,00 min a 254/220 nm; m/e 3309,9 (M+1)

45

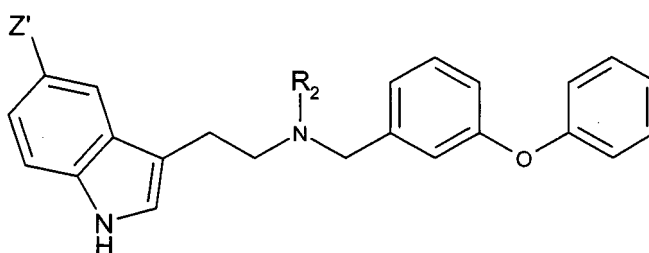
Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo un procedimiento de acuerdo con el Ejemplo 673:



N.º:	Z	R ₄	Datos
908	3-Br	propilo	CL Procedimiento 3: Rf 4,48 min a 254/220 nm; m/e 349,9 (M+1)
908a	3-COOCH ₃	fenilo	MS=362 (m+1), IR; 1718,51, 1584,26, 1489,84, 1445,78, 1285,67, 1253,07, 1199,51 cm ⁻¹

Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo un procedimiento similar al Ejemplo 665:

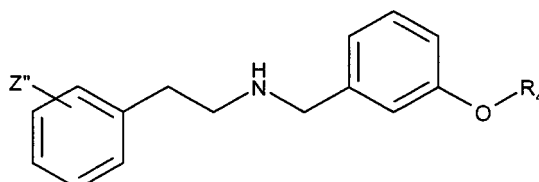
5



N.º:	Z'	R ₂	Datos
909	H	isopropilo	CL Procedimiento 3: Rf 5,43 min a 254/220 nm; m/e 385,0(M+1)
910	metoxi	metilo	CL Procedimiento 2: Rf 4,86 min a 254/220 nm; m/e 385,0(M+1)

Los siguientes compuestos se prepararon por el procedimiento del Ejemplo 221, aislados como el maleato salvo cuando se indica:

10



N.º	Z''	R ₄	Datos
911	3-cloro	2-fluoro-bencilo	CL Procedimiento 3: Rf 4,61 min a 254/220 nm; m/e 369,9(M+1)
912	3-cloro	4-fluoro-bencilo	CL Procedimiento 3: Rf 4,62 min a 254/220 nm; m/e 369,9(M+1)
913	3-cloro	2,3-difluoro-bencilo	CL Procedimiento 3: Rf 4,76 min a 254/220 nm; m/e 387,9(M+1)

Ejemplo 914

15 3-Propoxibenzonitrilo

Combinar 3-hidroxibenzonitrilo (11,052 g; 92,8 mmol), bromuro de n-propilo (24,4 g; 198 mmol), y carbonato de potasio (38,65 g; 280 mmol) en 2-butanona (175 ml) y calentar y llevar a reflujo. Después de 17 h., enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, y decantar la solución y concentrar por evaporación rotatoria. Repartir el residuo entre dietil éter (150 ml) y agua (150 ml), separar las fases y extraer la fase acuosa con dietil éter (2 x 100 ml). Combinar las fases orgánicas y lavar con agua, NaOH 1 N, y agua, secar sobre MgSO₄, y concentrar. Destilar el residuo para dar el compuesto del epígrafe.

Ejemplo 915

25

Clorhidrato de 3-propoxibencilamina

Combinar 100 ml de hidruro de litio y aluminio (1 M en THF) y 50 ml de THF y añadir ácido sulfúrico (100 %) gota a gota a 10 °C. Dejar calentar la mezcla hasta temperatura ambiente y agitar. Después de un período de 1 hora, separar los sólidos por filtración a través de tierra de diatomeas usando presión de nitrógeno, y añadir a la solución transparente gota a gota una solución de nitrilo en 50 ml de THF a 0 °C. Dejar agitar la reacción. Después de 1 h a 0 °C, dejar calentar hasta temperatura ambiente y agitar durante un período de 2,5 h. Enfriar la reacción hasta 0 °C y

30

añadir gota a gota 16 ml de una solución 1:1 de agua/THF, y añadir gota a gota NaOH 2 M (60 ml). Filtrar la mezcla resultante, lavar el sólidos con THF (2 X 100 ml), combinar las fases orgánicas, secar sobre sulfato de sodio y concentrar. Disolver el residuo en éter seco (250 ml) y acidificar con solución de HCl/dioxano (20 ml de solución 4 M). Lavar el sólido resultante con éter para proporcionar el compuesto del epígrafe como un sólido blanco.

5

Ejemplo 9162-(3-Bromofenil)-N-(3-propoxibencil)acetamida

Combinar 3-propoxi-bencilamina en 50 ml de diclorometano y añadir gota a gota a una mezcla de cloruro de 3-bromofenilacetilo (4,90 g; 21,0 mmol) y trietilamina (3,60 g; 35,9 mmol) en 250 ml de diclorometano a 0 °C. Dejar calentar la reacción hasta temperatura ambiente y agitar durante 18 h. Verter la reacción en 100 ml de salmuera saturada, separar las fases y extraer la fase acuosa con 100 ml de diclorometano. Combinar las fases orgánicas, lavar con salmuera, secar (MgSO₄) y concentrar. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc al 40 % en hexanos da el compuesto del epígrafe.

15

Ejemplo 9172-(4'-Fluorobifenil-3-il)-N-(3-propoxibencil)acetamida

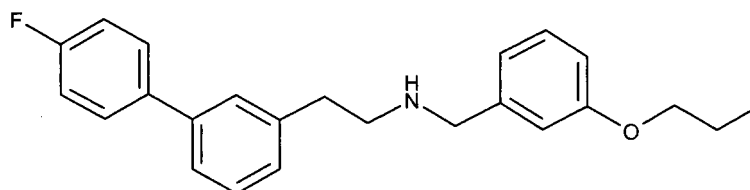
20

Combinar bromoamida (0,365 g; 1,008 mmol), ácido 4-fluorofenilborónico (0,175 g; 1,25 mmol), fluoruro de cesio (0,360 g; 2,37 mmol) y dicloro(bistrifenilfosfina)paladio(II) (0,062 g; 0,088 mmol) en NMP (3 ml) y calentar a 104 °C. Después de 13,3 h. enfriar hasta temperatura ambiente y diluir con 40 ml de cada uno de diclorometano y agua. Separar las fases y extraer la fase acuosa con diclorometano (2 x 20 ml). Combinar las fases orgánicas, lavar cuatro veces con 10 ml porciones de salmuera saturada, secar (MgSO₄) y concentrar. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc al 40 % en hexanos da el compuesto del epígrafe.

25

Ejemplo 918N-(2-(3-(4-Fluorofenil)fenil)etil)-3-propoxibencilamina

30



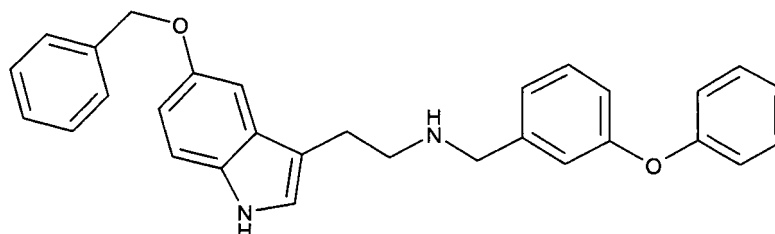
Combinar 2-(4'-fluorobifenil-3-il)-N-(3-propoxibencilacetamida) en 15 ml de THF y añadir una solución de BH₃-SMe₂ (2 M en THF) gota a gota a 0 °C. Dejar calentar la reacción hasta temperatura ambiente y agitar. Después de 5 h. Cuidadosamente añadir etanol (1 ml) y concentrar la mezcla. Disolver el residuo en etanol (2 ml), calentar hasta reflujo durante 2 h, y concentrar. La purificación usando da el compuesto del epígrafe como un sólido color castaño. Disolver la amina en 10 ml de diclorometano/metanol 1:1 y añadir 600 mg de clorhidrato de polivinilpiridina. Agitar la mezcla durante 4 h, separar el polímero por filtración y concentrar el residuo y lavar con éter para dar el compuesto del epígrafe como clorhidrato: MS(EP+): m/e 364 (M+1).

35

40

Ejemplo 919N-(2-(5-Benciloxi-1H-indol-3-il)-etil)-3-fenoxibencilamina

45

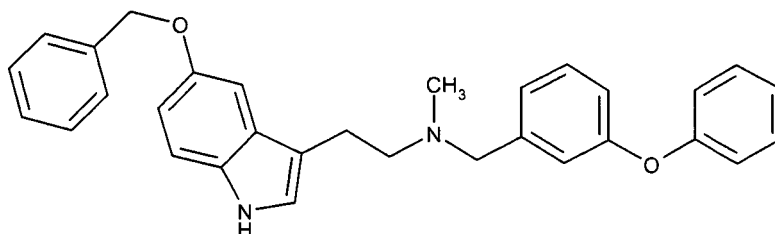


Combinar 5-benciloxitriptamina (1,23 g, 4,6 mmol), 3-fenoxibenzaldehído (97 %, 1,09 g, 5,53 mmol) y tamices moleculares 4Å (1,0 g) y agitar en metanol (15 ml) durante 4h. Filtrar los tamices moleculares y lavar varias veces con MeOH. A esta solución de MeOH, añadir en varias porciones NaBH₄ (174 mg, 4,60 mmol), agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1h. Eliminar el MeOH a vacío, diluir el residuo con CH₂CL₂ / agua, extraer

50

con CH_2Cl_2 , combinar las fases orgánicas, secar sobre Na_2SO_4 y concentrar el disolvente a vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice (CH_2Cl_2 / MeOH) para dar la base libre. Combinar la base libre con ácido oxálico para formar la sal: (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 2,95-3,15 (m, 4H), 3,93 (s, 2H), 4,10 (ancho, 1H), 5,05 (s, 2H), 6,85-7,46 (m, 18H), 10,67 (ancho, 1H); ms (ELECTROPULVERIZACIÓN) m/e: 449,2 (M+1).

5

Ejemplo 921N-(2-(5-Benciloxi-1H-indol-3-il)etil)-N-metil-3-fenoxi-bencilamina

10

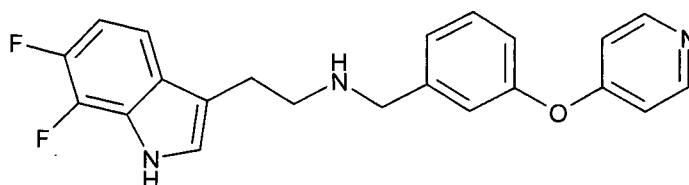
Combinar N-(2-(5-benciloxi-1H-indol-3-il)etil)-3-fenoxi-bencilamina (1,61 g, 3,59 mmol) y NaOH (143,6 mg, 3,591,75 mmol) y disolver en THF (25 ml) y agitar a temperatura ambiente. Después de 15 min., añadir dibicarbonato de di-terc-butilo (1,57 g, 7,18 mmol) en THF (20 ml) y calentar hasta reflujo durante 4 h. Eliminar el disolvente, diluir con agua, extraer con CH_2Cl_2 , (3 x 15 ml), secar sobre Na_2SO_4 y concentrar a vacío para dar un aceite marrón. El producto bruto se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación.

15

Combinar solución 1,0 M de LiAlH_4 -THF (13,4 ml, 13,4 mmol) y éster terc-butílico del ácido (3-fenoxibencil)-(2-(5-benciloxi-1H-indol-3-il)-etil)-carbámico (1,83 g, 3,34 mmol) y añadir lentamente 15 ml de THF seco. Después de la adición, calentar la mezcla de reacción hasta reflujo. Después de 4,5h, enfriar hasta temperatura ambiente. Inactivar la reacción añadiendo agua (1,5 ml) cuidadosamente, seguido de NaOH al 10 %. Separar por filtración la suspensión y lavar repetidamente con éter. Secar la solución orgánica sobre Na_2SO_4 y concentrar el disolvente a vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice usando CH_2Cl_2 / MeOH como eluyente para dar la base libre: RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) 2,35 (s, 3H), 2,69-2,74 (m, 2H), 2,91-2,96 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 5,07 (s, 2H), 6,90-7,53 (m, 18H), 7,80 (s, 1H). Este compuesto reaccionó luego con ácido oxálico para formar la sal.

20

25

Ejemplo 922N-(2-(6,7-Difluoro-1H-indol-3-il)-etil)-3-(piridin-4-iloxi)bencilamina

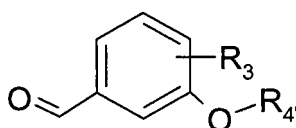
30

Combinar 6,7-difluoro triptamina (0,285 g, 1,450mmol), 3-piridin-4-iloxibenzaldehído (0,303 g, 1,52 mmol, 1,05 eq.) y tamices moleculares de 4Å (0,30 g) y agitar en metanol (12 ml). Después de 4h. Filtrar los tamices moleculares y lavar varias veces con MeOH. A esta solución de MeOH, añadir en varias porciones NaBH_4 (55,0 mg, 1,45 mmol), y agitar a temperatura ambiente durante 1h. Eliminar el MeOH a vacío, diluir el residuo con CH_2Cl_2 / agua, extraer con CH_2Cl_2 , combinar las fases orgánicas, secar sobre Na_2SO_4 y concentrar a vacío. La purificación por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (CH_2Cl_2 / MeOH) para dar la base libre que se convierte en la sal clorhidrato: RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 3,13 (s, 4H), 4,20 (s, 2H), 6,85-7,55 (m, 10H), 8,47-8,50 (m, 1 H), 9,58 (ancho, 1H), 11,57 (ancho, 1H); MS (electropulverización) m/e: 380,2 (M+1-HCl), 378,3 (M-1-HCl).

35

40

La presente divulgación proporciona también intermedios de los compuestos de fórmula I. la presente divulgación proporciona intermedios de fórmula III:



45 en la que

R_3 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, flúor y metilo;

R₄ es alquilo C₂-C₄ fluorado.

La presente divulgación proporciona también nuevas formas cristalinas de los compuestos de fórmula I. Así, por ejemplo, puede prepararse clorhidrato de N-(2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina mediante cristalización bajo condiciones controladas para proporcionar nuevas formas cristalinas. Se contempla que la cristalización a partir de una solución y técnicas de suspensión estén dentro del alcance del presente procedimiento. En la práctica, una serie de factores puede influir sobre la forma del clorhidrato de N-(2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina obtenido, incluyendo temperatura y composición del disolvente. Aunque las condiciones precisas bajo las cuales se forma el clorhidrato de N-(2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina cristalino pueden determinarse empíricamente, solo es posible proporcionar una serie de procedimientos que se ha encontrado que son adecuados en la práctica. Una forma polimórfica preferida de clorhidrato de N-(2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina puede ser preparada mediante cristalización o suspensión en dietil éter. Otra forma preferida de clorhidrato de N-(2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)-bencilamina puede prepararse mediante cristalización en diclorometano acuoso, acetona acuosa, acetato de etilo, acetato de etilo/ciclohexano, acetato de etilo/hexano, acetato de etilo/heptano, acetona/ciclohexano, isopropanol/hexano, acetonitrilo, acetonitrilo/tolueno, n-propanol/acetato de isoamilo/hexano, acetato de isopropilo/dietil éter, metil-t-butil-éter/acetona, agua, agua/acetona o agua/dietil éter.

Puede prepararse N-(2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina cristalina mediante cristalización directa bajo condiciones controladas. Las nuevas formas cristalinas de la presente invención pueden prepararse también disolviendo N-(2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)-bencilamina en un disolvente y formando seguidamente la sal clorhidrato mediante la adición de una solución que contiene ácido clorhídrico y permitiendo seguidamente la cristalización mientras se controla la temperatura.

Está disponible un cierto número de procedimientos para caracterizar formas cristalinas de compuestos orgánicos. Por ejemplo, los procedimientos incluyen calorimetría de barrido diferencial, espectrometría de RMN en estado sólido, espectroscopia de infrarrojos y difracción de rayos X de muestras de polvo. Entre estas, la difracción de rayos X de muestras de polvo y la espectroscopia de RMN en estado sólido son muy útiles para identificar y distinguir entre formas cristalinas.

El análisis de difracción de rayos X de muestras de polvo se realiza mediante una diversidad de procedimientos conocidos por los expertos en la técnica. Estos procedimientos pueden modificarse para aumentar la sensibilidad mediante técnicas de preparación de muestras y usando una radiación más intensa, unas etapas de barrido más pequeñas y velocidades más bajas de barrido. Un procedimiento es como sigue. Con o sin una trituración ligera de la muestra con un mortero de ágata y una mano de mortero, se carga la muestra en un soporte para muestras para la medición de la difracción de rayos X de muestras de polvo. Los modelos de difracción de rayos X de muestras de polvo se miden usando un difractómetro de rayos X de muestras de polvo Siemens D5000 equipado con una fuente de CuK_α ($\lambda = 1,54056\text{\AA}$) que opera a 50 kV y 40 mA usando un tamaño de ranura de divergencia de 1 mm, una ranura receptora de 1 mm y una ranura detectora de 0,1 mm. Las muestras pueden explorarse entre 4° y 35° (2 θ) con un tamaño de las etapas de 0,002° y una velocidad máxima de exploración de 3 s/etapa. Los datos se recogen usando un detector de silicio-litio en estado sólido Kevex. De forma óptima, se hace funcionar rutinariamente un patrón de silicio para verificar la alineación de los instrumentos.

Es bien conocido en la técnica de la cristalografía que, para cualquier forma dada de un cristal, las intensidades relativas y las anchuras de pico en los picos de difracción pueden variar debido a una serie de factores, que incluyen los efectos de la orientación preferida y/o el tamaño de partículas. Cuando los efectos de la orientación preferida y/o el tamaño de partículas están presentes, pueden alterarse las intensidades de los picos, pero las posiciones características de los picos del polimorfo seguirán inalteradas. Véase, por ejemplo, la Farmacopea de los Estados Unidos n° 24, Formulario Nacional n° 19, páginas 1843-1844, 2000.

Puede usarse trituración para minimizar la intensidad de los picos. Sin embargo, si la trituración altera significativamente el difractograma o altera el estado cristalino de la muestra, entonces debe usarse el difractograma de la muestra sin triturar. La trituración se hace en pequeño mortero y mano de mortero de ágata. El mortero se sujeta durante la trituración y se aplica una ligera presión a la mano de mortero.

Así, un compuesto cristalino de muestra apropiadamente preparado de fórmula I puede caracterizarse por uno o más valores de 2 θ en un modelo de difracción de rayos X obtenido como se describió anteriormente.

Los compuestos cristalinos de fórmula I pueden caracterizarse también mediante espectroscopia RMN en estado sólido. Los desplazamientos químicos ¹³C en estado sólido reflejan no solamente la estructura molecular sino también el entorno electrónico de la molécula en el cristal.

El análisis por RMN (¹³C) en estado sólido puede llevarse a cabo usando una polarización cruzada de ¹³C/giro al ángulo mágico (CP/MAS). Los espectros de RMN (RMN en estado sólido o SSRMN) se obtienen usando un

espectrómetro a 400 MHz Varian Unity que funciona a una frecuencia de carbono de 100.580 MHz, equipado con un accesorio completo de sólidos y una sonda de CP/MAS de 7 mm Varian. Los parámetros de adquisición se determinan fácilmente y normalmente son de una anchura de impulsos r.f. protónicos a 90° de 4,0 µs, tiempo de contacto de 1,0 ms, tiempo de repetición de impulsos de 5 s, frecuencia MAS de 7,0 kHz, anchura espectral de 50 kHz y tiempo de adquisición de 50 ms. Los desplazamientos químicos se expresan generalmente en referencia al grupo metilo del hexametilbenceno externo, es decir, mediante sustitución de la muestra con hexametilbenceno.

Así, los compuestos cristalinos de fórmula I pueden caracterizarse por una o más resonancias en los espectros de resonancia magnética nuclear ¹³C en estado sólido obtenidos como se describió anteriormente.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en la forma de una composición farmacéutica, es decir, combinados con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos para su uso en la presente invención, aunque son eficaces por sí mismos, pueden formularse y administrarse en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables con fines de estabilidad, conveniencia, solubilidad y similares. En la práctica, los compuestos de fórmula I y II se administran habitualmente en la forma de composiciones farmacéuticas, es decir, mezclados con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Así, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I o II y un diluyente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula I y II pueden administrarse mediante una diversidad de días. Al efectuar un tratamiento a un paciente aceptado por los trastornos descritos en la presente memoria, un compuesto de fórmula I y II puede administrarse en cualquier forma o modo que haga que el compuesto este biodisponible en una cantidad eficaz, incluidas las vías oral y parenteral. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I y II pueden administrarse por vía oral, por inhalación por vía subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, intranasal, rectal, ocular, tópica, sublingual, bucal o similar. Por lo general, se prefiere la administración oral el tratamiento de los trastornos descritos en la presente memoria.

Un experto en la técnica de la preparación de formulaciones puede seleccionar fácilmente la forma y modo apropiados de administración, dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado, el trastorno o el estado que va a ser tratado, el estadio del trastorno o estado, la solubilidad y propiedades químicas del compuesto seleccionado, la vía de administración elegida y otras circunstancias relevantes consideradas en la práctica farmacéutica habitual (*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª Edición, Mack Publishing Co. (1990)).

Las composiciones farmacéuticas se preparan de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica. El vehículo o excipiente puede ser un material sólido, semisólido o líquido que puede servir como vehículo o medio para el ingrediente activo. Vehículos o excipientes adecuados son bien conocidos en la técnica. La composición farmacéutica puede estar adaptada para un uso oral, por inhalación, parenteral o tópico y puede administrarse al paciente en la forma de comprimidos, cápsulas, aerosoles, inhaladores, supositorios, soluciones, suspensiones o similares.

Los compuestos para su uso en la presente invención pueden administrarse por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o en forma de cápsulas o comprimidos. Para los fines de una administración terapéutica oral, los compuestos pueden incorporarse con excipientes y usarse en forma de comprimidos, pastillas, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, gomas de mascar y similares. Estas preparaciones deben contener al menos 4 % del compuesto de la presente invención, el ingrediente activo, pero pueden variar dependiendo de la forma particular y pueden ser convenientemente entre 4 % y aproximadamente 70 % del peso de la unidad. La cantidad de compuesto presente en las composiciones es tal que se obtiene una dosificación adecuada. Las composiciones y preparaciones preferidas según la presente invención pueden determinarse por un experto en la técnica.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas, pastillas y similares puede contener también uno o más de los siguientes adyuvantes: aglutinantes como celulosa microcristalina, goma de tragacanto o gelatina; excipientes como almidón o lactosa, agentes disgregantes como ácido algínico, Primogel, almidón de maíz y similares; lubricantes como estearato de magnesio o Sterotex; deslizantes como dióxido de silicio coloidal; y pueden añadirse edulcorantes como sacarosa o sacarina o un agente para dar sabor como menta, salicilato de metilo o sabor a naranja. Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido como polietilenglicol o un ácido graso. Otras formas unitarias de dosificación pueden contener otros diversos materiales que modifiquen la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, en forma de revestimientos. Así, los comprimidos o píldoras pueden estar revestidos con azúcar, goma laca u otros agentes de revestimiento. Un jarabe puede contener además de los presentes compuestos, sacarosa como agente edulcorante y ciertos conservantes, colorantes y materias coloreadas y saborizantes. Los materiales usados para preparar estas diversas composiciones deben ser farmacéuticamente puros y no tóxicos en las cantidades usadas.

Para los fines de una administración terapéutica parenteral, los compuestos la presente invención pueden incorporarse en una solución o suspensión. Estas preparaciones contienen normalmente al menos 0,1 % de un compuesto de la invención, pero se puede variar para que esté entre 0,1 y aproximadamente 90 % de su peso. La

cantidad de compuesto de fórmula I o II presente en estas composiciones es tal que se obtendrá una dosificación adecuada. Las soluciones o suspensiones pueden incluir también uno o más de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos como alcohol bencílico o metil-parabeno; antioxidantes como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes como ácido etilendiaminotetraacético; tampones como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para ajustar la tonicidad como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación farmacéutica puede estar incluida en ampollas, jeringuillas desechables o viales de dosis múltiples realizados de vidrio o plástico. Las composiciones y preparaciones preferidas pueden determinarse por un experto en la técnica.

Los compuestos para su uso en el procedimiento de tratamiento como se define en la presente invención pueden administrarse también por vía tópica y cuando se hace esto el vehículo puede comprender adecuadamente una base de solución, ungüento o gel. La base puede comprender, por ejemplo, uno o más de los siguientes: vaselina, lanolina, polietilenglicoles, cera de abejas, aceite mineral, diluyentes como agua y alcohol y emulsionantes y estabilizantes. Las formulaciones tópicas pueden contener una concentración de la fórmula I y II o su sal farmacéutica de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 % p/v (peso por volumen unitario).

Los compuestos de fórmula I y II son antagonistas de receptores 5-HT₆. Este antagonismo puede identificarse por los siguientes procedimientos.

20 Ejemplo A

Ensayo para la unión de 5HT₆

El tampón del ensayo usado es Tris-HCl 50 mM, pH 7,4, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, MgCl₂ 5 mM y EDTA 1 mM. El radioligando usando es ³H-LSD de New England Nuclear Cat. n° NET 638-75, 9 Ci/mmol. Las membranas usadas son de Receptor Biology, Cat. n° RB-HS6. Estas son membranas de células HEK-293 que expresan el receptor 5HT₆ humano.

Los compuestos del ensayo se obtienen en forma de soluciones madre 10 mM en DMSO al 100 %. Se diluyen hasta 1 mM en DMSO al 100 % añadiendo 180 µl de DMSO a 20 µl de solución madre en placas de 96 pocillos usando un dispositivo de multigoteo. Las soluciones madre 1 mM se diluyen seguidamente para constituir un intervalo de concentraciones de 11 puntos desde 125 µM hasta 1,25 µM en aumentos semilogarítmicos usando DMSO al 10 % como diluyente. Esto se hace usando un robot TECAN. El DMSO final en esta fase es de 21,25 %.

El radioligando se diluye en tampón del ensayo para constituir una solución 125 nM y cada vial de las membranas se diluye hasta 92 µl en tampón del ensayo. El volumen final del ensayo es de 250 µl que consiste en 210 µl de membranas diluidas, 20 µl de compuesto o DMSO 21,25 % para una unión total y 20 µl de radioligando diluido. Los compuestos se transfieren desde las placas de dilución de fármacos a placas de ensayo de 96 pocillos Corning usando un pipeteador Multimek de 96 pocillos. El radioligando y las membranas se añaden a las placas de ensayo usando pipeteadores de multigoteo. La unión no específica no determinada en pocillos que contienen una concentración final de serotonina de 10 µM. En el volumen final del ensayo el radioligando es 10 nM y la proteína de membranas es aproximadamente 25 µg/pocillo. El intervalo de concentraciones finales de fármaco en valores semilogarítmicos es de 10 µM a 0,1 nM. El DMSO final en el ensayo es 1,7 %.

Después de la adición de fármaco, membrana y ligando, las placas se incuban durante 1 hora a temperatura ambiente. Durante este tiempo se empapan placas de filtros Millipore de 96 pocillos (MAFBN0B50) durante al menos 30 minutos con 200 µl por pocillo de polietilenimina al 0,5 %.

La PEI al 0,5 % se separa de los pocillos de la placa de filtración usando un aspirador TiterTeK MAP y se transfieren 200 µl de la mezcla de incubación desde la placa de incubación hasta la placa de filtración después de mezclar. Esta transferencia se hace usando la pipeteadora Multimek de 96 puntas. Después de transferir a la placa de filtración, las placas de filtración se extraen y lavan dos veces con 220 µl por pocillo de tampón frío en el aspirador MAP. Las partes inferiores desprendidas se separan de las placas de filtración y se añaden 100 µl por pocillo de fluido de centelleo de 20 microcentelleos por pocillo, usando un dispositivo de multigoteo. Las placas se colocan en alojamientos adecuados y se dejan a temperatura ambiente durante tres horas y se cuentan en cuanto a ³H en un contador Wallac Microbeta o en un dispositivo Packard Topcount.

La presente invención proporciona compuestos para su uso en procedimientos de tratamiento de trastornos según se define en la reivindicación 1, que comprende: administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I. Así, la presente invención contempla los diversos trastornos descritos en la reivindicación 1.

Debido a su capacidad para antagonizar el receptor 5-HT₆, se reconoce que los compuestos para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 son útiles para tratar trastornos cognitivos, es decir, trastornos que incluyen insuficiencias cognitivas. Una serie de trastornos que pueden tratarse mediante antagonistas 5-HT₆ se conocen según clasificaciones establecidas y aceptadas, mientras que otros no lo son.

Algunos de los trastornos que van a ser tratados según la presente divulgación no están bien establecidos en categorías ni clasificados debido a que la cognición es un fenómeno complicado y a veces escasamente definido. Sin embargo, está ampliamente recocado que la cognición incluye diversos “dominios”. Estos dominios incluyen la memoria a corto plazo, memoria a largo plazo, memoria de trabajo, función ejecutiva y atención.

Aunque muchos de los trastornos que pueden tratarse según la presente divulgación no se describen uniformemente ni clasifican en la técnica, debe entenderse que los compuestos de la presente invención son útiles para el tratamiento de trastornos caracterizados por una insuficiencia en cualquiera de los dominios cognitivos anteriormente citados o en otros aspectos de la cognición, por tanto, la expresión “trastornos cognitivos” está previsto que abarque cualquier trastorno caracterizado por una insuficiencia de uno o más dominios cognitivos que incluyen, pero sin limitación, memoria a corto plazo, memoria a largo plazo, memoria de trabajo, función ejecutiva y atención.

Un trastorno cognitivo que va a ser tratado mediante la presente invención es el deterioro cognitivo relacionado con la edad. Este trastorno no está bien definido, pero incluye un deterioro en los dominios cognitivos, particularmente los dominios de la memoria y la atención, que acompañan al envejecimiento. Otro es la dificultad cognitiva leve. Nuevamente, este trastorno no está bien definido en la técnica, pero incluye un deterioro en los dominios cognitivos y se cree que representa un grupo de pacientes de los que la mayoría tienen una enfermedad de Alzheimer incipiente. También, una diversidad de ataques que incluyen apoplejía, isquemia, hipoxia, inflamación y procesos infecciosos pueden dar lugar a insuficiencias cognitivas como una secuela que puede tratarse según la presente divulgación.

Cuando los trastornos que pueden tratarse mediante antagonistas 5-HT₆ son conocidos en la actualidad según las clasificaciones establecidas y aceptadas, estas clasificaciones pueden ser encontradas en diversas fuentes. Por ejemplo en la actualidad, la cuarta edición de la publicación “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders” (DSM-IV®) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), proporciona una herramienta de diagnóstico para identificar muchos de los trastornos descritos en la presente memoria. También la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima revisión (ICD-10) proporciona clasificaciones para muchos de los trastornos descritos en la presente memoria. El experto en la técnica reconocerá que hay sistemas alternativos de nomenclaturas, nosologías y clasificaciones para los trastornos descritos en la presente memoria, incluidos los que no están bien caracterizados en la técnica y los descritos en DMS-IV y en ICD-10, y que los sistemas de terminologías y clasificaciones evolucionan con el progreso científico médico.

La presente invención proporciona compuestos según la reivindicación 1 para su uso en procedimientos de tratamiento de trastornos seleccionados del grupo que consiste en: trastornos cognitivo relacionado con la edad, dificultad cognitiva leve, demencia (incluida enfermedad de Alzheimer y demencia inducida por el SIDA), que comprende: administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto según se define en la reivindicación 1. Es decir, la presente invención proporciona el uso de un compuesto según se define en la reivindicación 1, o una composición farmacéutica del mismo para el tratamiento de trastornos asociados con el receptor 5-HT₆ según se define en la reivindicación 1.

Se reconoce que los términos “tratamientos” y “tratar” está previsto que incluyan una mejora de la insuficiencia cognitiva asociada con cada uno de los trastornos asociados con el receptor 5-HT₆ descrito en la presente memoria. También se reconoce que un experto en la técnica puede afectar los trastornos tratando un paciente actualmente afectado con los trastornos o tratar profilácticamente un paciente que se cree que es susceptible de padecer estos trastornos, con una cantidad eficaz del compuesto de fórmula I. Por tanto, los términos “tratamientos” y “tratar” está previsto que se refieran a todos los procesos en los que puede haber una ralentización, interrupción, detención, control o parada del progreso de los trastornos descritos en la presente memoria, pero no indican necesariamente una eliminación total de todos los síntomas, y está previsto que incluyan un tratamiento profiláctico de estos trastornos. Por ejemplo, la presente divulgación abarca específicamente el tratamiento de las insuficiencias cognitivas asociadas con la esquizofrenia, apoplejía, enfermedad de Alzheimer y los demás trastornos descritos en la presente memoria. Por tanto, debe entenderse que la presente invención incluye el tratamiento coadyuvante de los trastornos descritos en la presente memoria. Más específicamente los compuestos de fórmula I y II son útiles para tratar trastornos de la cognición en combinación con una amplia diversidad de agentes terapéuticos, en particular una combinación con potenciadores AMPA; con antipsicóticos típicos y atípicos que incluyen olanzapina; con una diversidad de agentes como agonistas mGluR, con antagonistas de NMDA, con inhibidores de IL 1-6 y similares; con colinérgicos que incluyen inhibidores de colinesterasa como tacrina y donepezilo y compuestos que inhiben el tratamiento de proteínas amiloides que incluyen el tratamiento de proteínas amiloides y anticuerpos dirigidos contra proteínas amiloides; con antidepresivos, incluidos SSRIs; y con agentes ansiolíticos; etc. Se cree que las combinaciones anteriores son sinérgicamente ventajosas, proporcionando una eficacia en dosis que son una pequeña fracción de las requeridas para producir el mismo efecto con los componentes individuales.

Tal como se usa en la presente memoria, el término “paciente” se refiere a un animal de sangre caliente como un mamífero que está afectado por uno o más trastornos asociados con el receptor 5-HT₆. Debe entenderse que cobayos, perros, gatos, ratas, ratones, caballos, ganado, ovejas, cerdos y seres humanos son ejemplo de animales dentro del alcance del significado para el término.

Tal como se usa en la presente memoria, la expresión “cantidad eficaz” de un compuesto de fórmula I o II se refiere a una cantidad, es decir, la dosificación que es eficaz para tratar los trastornos descritos en la presente memoria.

5 Una cantidad eficaz puede determinarse fácilmente por el facultativo encargado, como un experto en la técnica, mediante el uso de técnicas convencionales y observando los resultados obtenidos bajo circunstancias análogas. En la determinación de una cantidad eficaz, la dosis de un compuesto de fórmula I, se consideran un cierto número de factores por el facultativo encargado que incluyen, pero sin limitación: el compuesto de fórmula I o II que va a ser administrado; la administración conjunta de otras terapias, si se usan; la especie de mamífero; su talla, edad y estado general de salud; el trastorno específico involucrado; el grado de afectación o la gravedad del trastorno; la respuesta del paciente individual; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosificación seleccionado; el uso de otra medicación concomitante y otras circunstancias relevantes.

10
15 Una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I y II se espera que varíe desde aproximadamente 0,1 miligramo por kilogramo de peso corporal por día (mg/kg/día) a aproximadamente 100 mg/kg/día. Las cantidades preferidas pueden determinarse por un experto en la técnica.

20 De los trastornos que van a tratarse según la presente invención, son particularmente preferidos un cierto número.

En una realización preferida, la presente invención proporciona el uso de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I para la fabricación de un medicamento para tratar trastornos cognitivos, que comprenden: administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

25 En otra realización preferida, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende: administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

30 En una realización preferida, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar esquizofrenia, que comprende: administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de la reivindicación 1.

35 La cuarta edición de la publicación “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders” (DSM-IV®) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D. C.), proporciona una herramienta de diagnóstico que incluye la esquizofrenia y trastornos relacionados, todos los cuales se entiende que están específicamente incluidos en el alcance de esta invención.

40 En una realización preferida, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar migraña, que comprende: administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula I o II, o una composición farmacéutica del mismo.

45 En una de las fuentes disponibles de herramientas de diagnóstico Dorland’s Medical Dictionary (23^a Ed., 1982, W. B. Saunders Company, Filadelfia, PA), la migraña es definida como un complejo de síntomas de dolores de cabeza periódicos, habitualmente temporales y unilaterales, a menudo con irritabilidad, náuseas, vómitos, indigestión o diarrea y fotofobia. Tal como se usa en la presente memoria, el término “migraña” incluye estos dolores de cabeza periódicos, tanto temporales como unilaterales, la irritabilidad, náuseas, vómitos, indigestión o diarrea, fotofobia y otros síntomas asociados. El experto en la técnica reconocerá que hay nomenclaturas, nosologías y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos neurológicos y psiquiátricos, incluida la migraña y que estos sistemas evolucionan con el progreso científico médico.

50 En una realización preferida, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar trastornos de ansiedad, trastornos de pánico y trastorno obsesivo-compulsivo, que comprende: administrar a un paciente que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I.

55 En la actualidad, la cuarta edición de la publicación “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders” (DSM-IV®) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D. C.) proporciona una herramienta de diagnóstico que incluye ansiedad y trastornos relacionados. Estos incluyen: trastorno de pánico con o sin agorafobia, agorafobia sin historia de trastorno de pánico, fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés posttraumático, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizado, trastorno de ansiedad debido a un estado médico general, trastorno de ansiedad inducido por sustancias y trastorno de ansiedad no especificado de otro modo. Tal como se usa en la presente memoria, el término “ansiedad” incluye el tratamiento de esos trastornos de ansiedad y trastornos relacionados como se describen específicamente en DSM-IV y el término “ansiedad” está previsto que incluya trastornos similares que están descritos en otras fuentes de diagnóstico.

60
65 Se ha descrito una serie de modelos en animales de laboratorio preclínicos para los trastornos descritos en la presente memoria.

Ejemplo BParadigma de aturdimiento potenciado por el miedo

5 Se adquirieron ratas machos Sprague-Dawley que pesaban 325-400 g de los laboratorios Harlan Sprague-Dawley, Inc. (Cumberland, IN) y se les proporcionó un período de aclimatación de una semana antes de los ensayos. Las ratas se alojaron individualmente con alimento y agua *ad libitum* en un recinto para animales en un ciclo de 12 horas de luz/oscuridad con luces entre las 6:00 A.M. y 6:00 P.M. El compuesto del ejemplo 16 se preparó en una suspensión de 5 % de etanol, 0,5 % de CMC, 0,5 % de Tween 80 y 99 % de agua. Se preparó ácido 2S-2-amino-2-
10 (1S,2S-2-carboxiciclopropan-1-il)-3-(xant-9-il)propiónico en agua esterilizada. A las ratas testigo se les proporcionó el respectivo vehículo.

El paradigma de aturdimiento potenciado por miedo se realiza durante tres días consecutivos. La totalidad de los tres días comienza con un período de adaptación de 5 minutos antes del comienzo de los pruebas. En el día 1 (aturdimiento de línea de base) después del período de adaptación, el animal recibe 30 pruebas de ruido de auditorio de 120 dB. La amplitud media de aturdimiento (V_{max}) se usa para asignar los animales a grupos con medias similares antes de que comience el acondicionamiento. El día dos consiste en el acondicionamiento de los animales. Cada animal recibe un choque de 0,5 mA durante 500 milisegundos precedido de una presentación de 5 segundos de luz, que permanece durante el período del choque. Se administran diez presentaciones de la luz y el choque. El día tres es la prueba de ensayo en la que se produce la administración de fármaco antes del ensayo. Veinticuatro horas después del acondicionamiento, se realizan las sesiones de ensayos de aturdimiento. Se presentan diez pruebas de aturdimiento acústico (120 dB), sin emparejamiento de luces, al comienzo de la sesión. Esto está seguido de 20 pruebas al azar de ruido solo y 20 pruebas al azar de ruido precedido por luz. Excluidas las 10 primeras pruebas, se promedian las amplitudes de respuesta de aturdimiento para cada tipo de prueba para cada animal. Los datos se presentan como la diferencia entre luz + ruido y ruido solo. Las diferencias en las amplitudes de la respuesta de aturdimiento se analizaron mediante un software estadístico Jmp usando un ensayo Anova de dirección única (análisis de la varianza, ensayo t). Las diferencias entre grupos se consideró que eran significativas para valores de $p < 0,05$.

30 El modelo de laberinto de brazos radiales puede usarse como un modelo de cognición y puede usarse para evaluar los presentes compuestos.

Ejemplo CLaberinto de brazos radiales

La ausencia de coincidencia retrasada para la tarea de las muestras se ha usado para estudiar el efecto de fármacos sobre la retención de memoria (Pussinen, R. y Sirvio, *J.J of Psychopharm* 13: 171-179 (1999); Staubli, U., *et al. Proc Natl Acad Sci* 91: 777-781 (1994)) en el laberinto de ocho brazos radiales.

40 A ratas bien adiestradas se les permitió obtener gratificaciones de alimentos a partir de cuatro brazos seleccionados al azar del laberinto (fase de toma de muestras). Algún tiempo posterior, las ratas se expusieron a ocho brazos abiertos y se ensayaron en cuanto a su capacidad para recordar y evitar los brazos en los que habían entrado previamente para obtener alimentos. La nueva entrada en un brazo que era inaccesible durante la sesión de toma de muestras se contabilizó como un error de referencias, mientras que la entrada en el mismo brazo más de una vez durante la sesión de retención se contabilizó como un error de trabajo. El número total de errores (referencia + trabajo) producidos durante el ensayo de retención aumenta con los períodos crecientes de demora. Por ejemplo, las ratas machos jóvenes produjeron 0,66 (+ 0,4) errores en una demora de 1 minuto, 2 (+ 0,5) errores en una demora de una hora y 3,95 (+ 0,2) errores en una demora de siete horas (observaciones de este laboratorio).

50 Se alojaron ratas macho Sprague-Dawley individualmente y se mantuvieron en un ciclo de 12 horas de luz-oscuridad (luces a las 6 am). A las ratas se les proporcionó acceso libre a agua y se mantuvieron en un 85 % de su peso excepto de alimentación por medio de alimentos complementarios del laboratorio purina Lab Chow.

55 Las ratas fueron inicialmente adiestradas para buscar alimentos al final de cada uno de los ocho brazos. Una vez que las ratas habían alcanzado los criterios de no más de dos errores (es decir, que entraban en el mismo brazo más de una vez durante una sesión) en tres días consecutivos, se impuso una demora de más de un minuto entre las elecciones del cuarto y quinto brazo. Este adiestramiento aseguró que las ratas estaban familiarizadas a fondo con los aspectos procedimentales de la tarea antes de que se administraran los fármacos. Una vez que se había obtenido un rendimiento estable sobre la tarea de demora (es decir, no se produjo más de un error en tres días consecutivos), comenzaron los ensayos con fármacos y vehículo usando un período de demora de siete horas. Se hizo accesible un nuevo conjunto de brazos cada día para cada rata y se limpió a fondo el laberinto durante el período de demora.

65 Durante la sesión de toma de muestras, cada rata se colocó en la plataforma central con acceso a la totalidad de los ocho brazos del laberinto bloqueado. Cuatro de los ocho brazos se seleccionaron al azar y se cebaron con

alimentos. Las portezuelas de los brazos cebados se elevaron y se permitió que la rata obtuviera durante cinco minutos los alimentos al final de cada uno de los cuatro brazos. Tan pronto como la rata hubo obtenido los alimentos, se retiró y se le administro vehículo a diversas dosis de compuestos, y se volvió a colocar en su jaula de alojamiento. Siete horas después (sesión de retención), la rata se colocó nuevamente en la plataforma central con acceso a la totalidad de los ocho brazos bloqueados. Los cuatro brazos que habían sido previamente cebados durante la sesión de toma de muestras, se cebaron y se elevaron las portezuelas de la totalidad de los ocho brazos. Se permitió que las ratas obtuvieran cinco minutos los cuatro trozos restantes de alimentos. Una entrada en un brazo no cebado o una nueva entra en un brazo previamente visitado se contabilizó como un error. El carácter significativo ($p < 0,05$) se determinó usando una medición ANOVA repetida seguida de un ensayo de Dunett para una comparación con el testigo.

Con el fin de comparar los compuestos del ensayo con patrones, se administraron escopolamina y tacrina por vía subcutánea inmediatamente después de la fase de toma de muestras. Los efectos de la escopolamina, un amnésico conocido, se ensayaron después de una demora con tres horas mientras que el efecto de la tacrina, un inhibidor de colinesterasa usado en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, se ensayó después de una demora de seis horas. La escopolamina interrumpió la retención después de una demora de tres horas en una forma relacionada con la dosis. La tacrina mejoró significativamente la retención después de una demora de seis horas a 10 pero no a 3 mg/kg.

Ejemplo D

Adquisición en el laberinto radial de 8 brazos

Una característica temprana de la sintomatología de la enfermedad de Alzheimer (AD) es una insuficiencia pronunciada de la memoria declarativa (R.W. Parks, R.F. Zec & R.S. Wilson (Eds.), *Neuropsychology of Alzheimer's disease and other dementias*. NY: Oxford University Press pág. 3-80 (1993)).

A medida que progresa la enfermedad, otros dominios de la cognición también resultan gravemente afectados. Entre las regiones cerebrales tempranamente afectadas en el proceso de la AD esta el hipocampo que es un sustrato neuronal crítico para la memoria declarativa (West M.J., Coleman P.D., Flood D.G. & Troncoso J.C.. "Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal aging and Alzheimer's disease". *Lancet*, 344: 769-772 (1994). Un ensayo de comportamiento que se usa a menudo para valorar la función del hipocampo en modelos de animales es el laberinto radial de ocho brazos (Olton D.S. "The radial arm maze as a tool in behavioral pharmacology. *Physiology & Behavior*", 40: 793-797 (1986)).

Las lesiones de bloqueo farmacológico del hipocampo interrumpen el rendimiento de esta tarea. Además de ello, los animales envejecidos muestran generalmente insuficiencias en esta tarea (Porsolt R. D., Roux S. & Wettstein J. G. "Animal models of dementia. *Drug Development Research*", 35: 214-229 (1995)).

En este ensayo de aprendizaje espacial y memoria, se coloca una rata hambrienta en el centro del laberinto y se le permite atravesar el laberinto para buscar los alimentos colocados al final de cada brazo de recorrido. En esta versión del laberinto, la rata aprende una estrategia de desplazamiento con ganancia en la que un brazo visitado no es repuesto. Por lo tanto, la estrategia más eficaz en el tiempo es visitar cada brazo una vez. La versión del laberinto aborta también procedimientos generales de aprendizaje, ya que la rata es desconocedora del laberinto en el día uno del experimento de cuatro días.

Tras la llegada, se alojan individualmente ratas macho Sprague Dawley® en un espacio regular de colonias con ciclos de luz y se les permite que se aclimaten durante al menos 4 días antes del ensayo. Cada rata fue reducida y mantenida a un 85 % de su peso corporal objetivo durante todo el experimento. El peso corporal apropiado fue mantenido ajustando la cantidad de alimentación de laboratorio basándose en una combinación de la edad y la asignación diaria de peso corporal de la rata.

Una sesión comenzó cuando una rata individual se colocó en el cubo del laberinto y seguidamente se elevaron todas las portezuelas de guillotina, permitiendo un acceso libre a todos los sectores del laberinto. Se colocó un distribuidor para obtener alimentos al final de cada uno de los 8 brazos de recorrido y se colocó un único monto de alimentos en cada distribuidor de alimentos. Cada sesión diaria termino cuando la totalidad de los 8 distribuidores de alimentos habían sido visitados o cuando la rata consumió el tiempo (15 minutos en el día 1: 5 minutos en los días 2-4). Se registró el número de entradas en los brazos. Los errores se contabilizaron como entradas repetidas en los brazos o fallos para visitar un brazo en el período de sesión. Un animal era excluido del estudio si no conseguía visitar al menos un brazo en el día 1, 2 brazos en el día dos y al menos 4 brazos en los días 3 y 4.

Se asignó a cada rata de una forma pseudo al azar a un grupo de vehículo o fármaco y recibió el mismo tratamiento durante todo el período experimental. El vehículo consistía en 5 % de goma arábiga en agua esterilizada. Las inyecciones se administraron por vía subcutánea 20-30 minutos antes de cada sesión diaria.

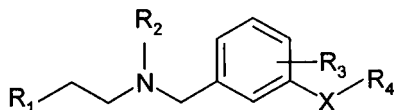
En esta tarea de adquisición, los animales tratados con vehículo no mostraron congruentemente una adquisición

significativa de aprendizaje del laberinto en comparación con el número de errores cometidos en el día 1. Se encontró que en los compuestos que facilitan la adquisición de aprendizaje del laberinto, los efectos no son observados a menudo hasta el cuarto día de adiestramiento. Por tanto, los resultados consistieron en el total de errores en el día 4 entre los grupos de tratamiento.

5

REIVINDICACIONES

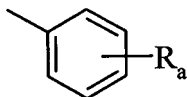
1. Un compuesto de estructura:



en la que X está seleccionado del grupo que consiste en -O-, -NH-, -S-, -SO₂-, -CH₂-, -CH(F)-, -CH(OH)- y -C(O)-;

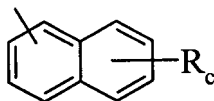
R1 está seleccionado del grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido, heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y el heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros está opcionalmente benzocondensado;

donde el término "fenilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical de la fórmula



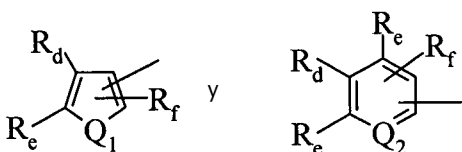
en la que R_a es de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, benciloxi, carboxi, alcóxicarbonilo C₁-C₄, amido, N-(alquil C₁-C₄)amido, sulfonamido, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro y fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, ciano y trifluorometilo;

donde el término "naftilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical de la fórmula



en la que R_c es de 1 a 2 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, ciano, trifluorometilo y nitro;

donde el término "heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y el heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros está opcionalmente benzocondensado" se refiere a radicales de la fórmula



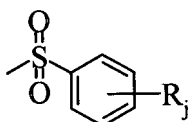
en la que Q₁ está seleccionado del grupo que consiste en -O-, -S- y -NR_g- donde R_g está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄; y Q₂ es -N=, R_d, cada uno de R_e y R_f están seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, ciano y trifluorometilo, o R_d y R_e (o uno de R_e) se toman junto con los átomos a los que están unidos formando un anillo benzo, anillo benzo que está opcionalmente sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, trifluorometilo, halógeno, carboxi, alcóxicarbonilo C₁-C₄, amido, N-(alquil C₁-C₄)amido, amino, (alquil C₁-C₄)amino, acilamino donde el grupo acilo está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄ y fenilo; ciano, nitro, sulfonamido, fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, ciano y trifluorometilo; fenoxi, benciloxi, -NHS(O)₂R_h, donde R_h está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄ y fenilo; y -S(O)_pR_i, donde p es 0, 1 o 2 y R_i está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₄ y fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, ciano y trifluorometilo; y R_f está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, trifluorometilo y halógeno;

R2 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₃;

R3 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, fluoro y metilo; y

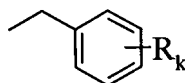
R4 está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno, alilo, alquilo C₂-C₄, alquilo C₂-C₄ fluorado, fenilo opcionalmente sustituido, fenilsulfonilo opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido y heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, con la condición de que R4 no es fenilsulfonilo opcionalmente sustituido cuando X es -SO₂-, -CH₂-, -CH(F)-, -CH(OH)- o -C(O)-;

donde el término "fenilsulfonilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical de la fórmula



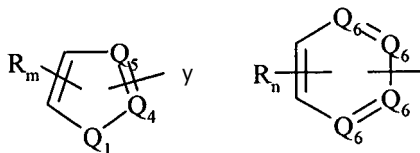
en la que R_j es de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, ciano, trifluorometilo, nitro y fenilo;

donde el término "bencilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical de la fórmula



en la que R_k es de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, ciano, nitro, trifluorometilo y halógeno;

donde el término "heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre" se refiere a radicales de la fórmula



en la que Q₃ está seleccionado del grupo que consiste en -O-, -S- y -NR_g- donde R_g está seleccionado del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo C₁-C₄; y Q₄ y Q₅ son -CR_m, donde cada R_m está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄, halógeno y trifluorometilo o uno o ambos de Q₄ y Q₅ es -N=; y donde uno o dos de Q₆ son -N=, mientras que el resto son -CR_n; donde cada R_n está seleccionado independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₄, alcoxi C₁-C₄, halógeno, ciano, nitro y trifluorometilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

para su uso en un procedimiento de tratamiento de demencia o un trastorno cognitivo seleccionado del grupo que consiste en deterioro cognitivo relacionado con la edad y deficiencia cognitiva leve.

2. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que X está seleccionado del grupo que consiste en -O-, -NH- y -S-; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. El compuesto para su uso según la reivindicación 2, en el que X es -O-; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto para su uso según la reivindicación 3, en el que R3 es hidrógeno; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto para su uso según la reivindicación 4, en el que R4 está seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₂-C₄ fluorado y fenilo opcionalmente sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. El compuesto para su uso según la reivindicación 5, en el que R1 está seleccionado del grupo que consiste en fenilo opcionalmente sustituido y heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y el heterociclo aromático

monocíclico de 5 a 6 miembros está opcionalmente benzocondensado; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 7. El compuesto para su uso según la reivindicación 6, en el que R1 es fenilo opcionalmente sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 8. El compuesto para su uso según la reivindicación 6, en el que R1 es heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene un heteroátomo seleccionado del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre y el heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros está benzocondensado; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 9. El compuesto para su uso según la reivindicación 8, en el que el heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros benzocondensado es indol-3-ilo opcionalmente sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10. El compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 7-9, en el que R4 es fenilo opcionalmente sustituido; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 11. El compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 7-9, en el que R4 es alquilo C₂-C₄ fluorado; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto es N-(2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 13. El compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el tratamiento de demencia o un trastorno cognitivo seleccionado del grupo que consiste en deterioro cognitivo relacionado con la edad y deficiencia cognitiva leve comprende ralentizar, interrumpir, detener, controlar o parar la progresión de al menos uno de dichos trastornos, o la profilaxis de al menos uno de dichos trastornos.