Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

P. C. T

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

03085518

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21 **EXPEDIENTE No.** 03085518

54. **TÍTULO** N-(2-Aryletin) Benzilaminas como Antagonistas del Receptor 5-HT6

51 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K 31/506, C07D 209/16

71 **SOLICITANTE** Eli Lilly AND Company

DOMICILIO Indianapolis, Indiana 46285 Estados Unidos de América.

74. **APODERADO** Carlos R. Olarte

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 26 Septiembre 2003

(FORMA P-10)

PETITORIO

1

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

03 065518 00

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO Folios: 597
Radicacion : 03065518 00000000
Fecha (AMD): 2003-09-26 09:37:41
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTACradicación
Dependencias 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

(1) SOLICITUD DE :

[ ]	Patente de Invención	[ ]	Patente de Modelo de Utilidad
[ ]	Capítulo I.	[X]	Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)

Nombre: ELI LILLY AND COMPANY.

Dirección: Indianapolis, Indiana 46285. Estados Unidos de America.

Nacionalidad o Domicilio:
Lugar de Constitución: Indianapolis, Estados Unidos de América.

Teléfono: Fax:
E-Mail

IDENTIFICACION
C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual ____
Número ____

(3) REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre C, Calle 100 No. 8A-55 Piso 10.

Teléfono: 6386200 Fax: 6386201
E-Mail: filings@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACION
C.C. [X] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual ____
Número 79.782.747 Bta TP 74.295

(4) INVENTOR (ES) (72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA.

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA.

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA.

(5) PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US02/05115 Fecha Marzo 15, 2002
Publicación Internacional No. WO 02/078693 Fecha Octubre 10, 2002

(6) Título (54) N-(2-ARILETIL)BENCILAMINAS COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR 5-HT$_6$

(7) Clasificación Internacional (51) A61K31/506 ; C07D209/16

(8) Prioridad	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI [X] NO [ ]	US	Marzo 29, 2001	60/279.928
	US	Octubre 15, 2001	60/329.449

(9) Comprobante de pago No. 69.782 **Fecha** 09-24-03

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

(10) **ANEXOS** 2

- [X] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- [X] Poderes, si fuere el caso
- [X] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante (Copia Solicitud PCT Regla 4.17)
- [ ] Declaraciones
- [X] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [X] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [X] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- [ ] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- [ ] Arte final 12 x 12
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [X] Otros: BUSQUEDA INTERNACIONAL

(11) **FIGURA CARATERISTICA**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 74.782.747 de Btá T.P. 74.295

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

INVENTORES SOLICITUD PCT No. PCT/US02/05115

ZHAOGEN CHEN
9972 Parkshore Drive Noblesville,
Indiana 46060
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: CHINA

MICHAEL PHILIP COHEN
8141 Bowline Court Indianapolis,
Indiana 46236
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

MATTHEW JOSEPH FISHER
10650 Quail Ridge Court Mooresville,
Indiana 46158
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

BRUNO GIETHLEN
Prestwick Chemical, Inc.
Bat. Tycho Brahe Rue Tobias Stimmer
F-67400 Illkirch-Graffenstaden
Estados France
Nacionalidad: FRANCESA

JAMES RONALD GILLIG
3634 Toronto Court Indianapolis,
Indiana 46268
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

JEFFERSON RAY MCCOWAN
2653 Crescent Hill Lane Indianapolis,
Indiana 26228
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

SHAWN CHRISTOPHER MILLER
7359 Hardin Oak Drive Noblesville,
Indiana 46060
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

JHON MEHNERT SCHAUS
135 Raintree Drive Zionsville, Indiana 46077
Estados Unidos de América.
Nacionalidad: ESTADOUNIDENSE

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03065318 00000000 Folios: 597
Fecha (AMD): 2003-09-26 09:37:41
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 PARE MARC 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 69,782
FECHA : SEPTIEMBRE 24 DE 2003

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	13594214	24/09/2003	2,328,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
		TOTAL : $	400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

ELI LILLY AND COMPANY

Bilingüe inglés- español otorgado en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos el 17 de julio de 2003 y firmado por Peter G. Stringer, Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company.

Todd Rokita — Secretario de Estado

Secretario de Estado de Indiana — Estado de Indiana

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América- Este documento Público
2. ha sido firmado por Catherine Michel
3. Quien ejerce funciones de Secretario de la Corte del Circuito en y para el condado Johnson
4. Lleva el sello del Secretario de la Corte del Circuito en y para el estado de Indiana

CERTIFICADO

5. En Indianapolis, Indiana 6. El 22 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado de Indiana 8. No. A2003- 11279
9. Gran Sello del Estado de Indiana
10. Firma legible de Todd Rokita- Secretario de Estado de Indiana

* Vigente desde el 1 mayo de 2003, todas las apostillas del Secretario de Estado de Indiana tienen el sello impreso electrónicamente.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, fax (317) 233-3283

DESPACHO NOTARIO ... DE ESTE ARCHIVO HAGO CONSTAR QUE ESTA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.
28 JUL 2003
BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
... NAVARRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe.inglés- español, el 17 de julio de 2003 el suscrito notario Catherine Michel certifica que Peter G. Stringer, domiciliado en 7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana - 46256 Estados Unidos ejercía funciones de Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company, con sede en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos.

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No 2117 del 7 Oct 1987

El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento: Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.

Firma del notario público Catherine Michel certifica

Sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008 - residente en el condado Johnson

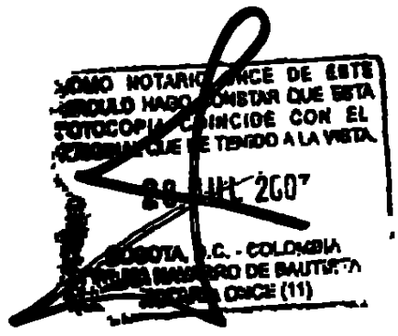
Sello de notario público de Indiana

--

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 28 de julio-2003.

Marlen Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987



OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

4/8
8

Power of Attorney

The undersigned,

ELI LILLY AND COMPANY

domiciled in

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 US

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

ELI LILLY AND COMPANY

domiciliado en

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 US

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma

Date/Fecha: 17 July 2003

City,Country/Ciudad,País: Indianapolis, Indiana, United States of America

...NOTARIO ONCE DE ESTE ...CULO HAGO CONSTAR QUE ESTA ...OTOCOPIA COINCIDE CON EL ...GINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.

28 JUL 2003

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
...EL NAVARRO DE BAUTISTA
NOTARIA ONCE (11)

SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA

Todd Rokita
Secretary of State

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. **Country: United States of America**
2. **This public document has been signed by** *Catherine Michel*
3. **acting in the capacity of circuit court clerk in & for** *Johnson* **County**
4. **and bears the seal/stamp of circuit court clerk in & for the State of Indiana**

Certified

5. **at Indianapolis, Indiana**
6. **this** *Twenty-second* **day of** *July, 2003*
7. **by Secretary of State of Indiana**
8. **No. A2003-** *11279*

9. **Seal/Stamp:**

10. Signature:

Todd Rokita

Indiana Secretary of State

8 JUL 200

BOGOTA, D.C. - COLOMBIA
JUZGADO ONCE (11)

*Effective May 1, 2003 all apostilles from the Indiana Secretary of State will have an electronically printed seal.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, Fax (317) 233-3283

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & PRIETO, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
17 July 2003
The undersigned Notary Public certifies:

1. That
Peter G. Stringer
of legal age and domiciled in
7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana 46256 US
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Executive Director, International *Patents*
of ELI LILLY AND COMPANY

3. That ELI LILLY AND COMPANY
having its principal place of business located in
Indianapolis, Indiana, United States of America
is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):
Delegation of Authority Concerning Certain Patent Matters, executed January 20, 2003; pursuant to the authority granted to the General Counsel of the Company by the executive Committee of the Board of Directors of Eli Lilly and Company

NOTARY PUBLIC (Signature):



Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
Peter G. Stringer
mayor de edad y domiciliado
7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana 46256 US
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

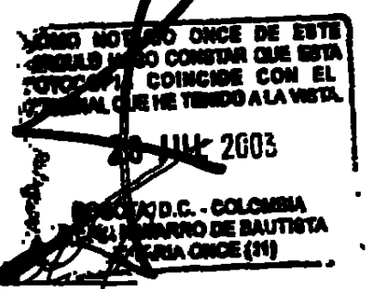
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):



Catherine Michel
My Commission Expires October 21, 2008
Resident of Johnson County

#11

Date 14 March2002

PCT INTERNATIONAL APPLICATION COVER LETTER

Regarding the International Application of:

Docket or Reference Number: Docket No. X-12511

Applicant(s): ELI LILLY AND COMPANY, CHEN, Zhaogen, et. al.

Entitled: N-(2-ARYLETHYL)BENZYLAMINES AS ANTAGONISTS OF THE 5-THS RECEPTOR

To the United States Receiving Office (RO/US):

Accompanying this cover letter is the above-identified International application, including a completed Request form PCT/RO/101 and Fee Sheet. Please process the application according to the provisions of the Patent Cooperation Treaty.

The following requests are made of the RO/US:

1. ☒ PREPARATION AND TRANSMITTAL OF CERTIFIED COPY OF PRIORITY DOCUMENTS

Please prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the United States origin priority documents identified in Box VI of the Request form (37 CFR 1.19 1.451).

To cover the cost of copy preparation and certification (37 CFR 1.19(a)(3) and (b)(1).

☐ a (check) (money order) in the amount of $_____ is attached to this transmittal letter.

☒ the RO/US is hereby authorized to charge the following deposit account no.:05-0840

The appropriate Search fee for the above-named Authority is indicated on the Fee Calculation Sheet (PCT/RO/101 Annex).

2. ☐ SUPPLEMENTAL SEARCH FEES (ONLY WHEN ISA/US CONDUCTS THE INTERNATIONAL SEARCH --Please charge any Supplemental Search fees that may be required by the United States International Searching Authority (ISA/US) to deposit account no.:05-0840

NOTE: SUPPLEMENTAL SEARCH FEES FOR ISA/EP ARE PAYABLE DIRECTLY TO THE EUROPEAN PATENT OFFICE

3. ☐ REQUEST FOR FOREIGN TRANSMITTAL LICENSE -- According to the provisions of 35 U.S.C. 184 and 37CFR 5.11, a license to transmit the accompanying International application to foreign agencies or authorities is hereby requested.

Very truly yours,

James P. Leeds
Patent Agent
Reg. No. 35,241

4/12
12

PCT REQUEST X-12511

Original (for SUBMISSION) - printed on 14.03.2002 01:58:24 PM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	

0-4	Form - PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.01.2002)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	X-12511
I	Title of invention	N-(2-ARYLETHYL)BENZYLAMINES AS ANTAGONISTS OF THE 5-HT6 RECEPTOR
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	ELI LILLY AND COMPANY
II-5	Address:	Lilly Corporate Center Indianapolis, IN 46285 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	317.277-7443
II-9	Facsimile No.	317.276.3861
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	CHEN, Zhaogen
III-1-5	Address:	9972 Parkshore Drive Noblesville, IN 46060 United States of America
III-1-6	State of nationality	CN
III-1-7	State of residence	US

PCT REQUEST

X-12511

Original (for SUBMISSION) - printed on 14.03.2002 01:58:24 PM

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	COHEN, Michael, Philip
III-2-5	Address:	8141 Bowline Court Indianapolis, IN 46236 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
III-2-7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	FISHER, Matthew, Joseph
III-3-5	Address:	10650 Quail Ridge Court Mooresville, IN 46158 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is:	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	GIETHLEN, Bruno
III-4-5	Address:	Prestwick Chemical, Inc. Bat. Tycho Brahe rue Tobias Stimmer F-67400 Illkirch-Graffenstaden France
III-4-6	State of nationality	FR
III-4-7	State of residence	FR
III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is:	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	GILLIG, James, Ronald
III-5-5	Address:	3634 Toronto Court Indianapolis, IN 46268 United States of America
III-5-6	State of nationality	US
III-5-7	State of residence	US

III-6	Applicant and/or inventor	
III-6-1	This person is:	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	MCCOWAN, Jefferson, Ray
III-6-5	Address:	2653 Crescent Hill Lane Indianapolis, IN 46228 United States of America
III-6-6	State of nationality	US
III-6-7	State of residence	US
III-7	Applicant and/or inventor	
III-7-1	This person is:	applicant and inventor
III-7-2	Applicant for	US only
III-7-4	Name (LAST, First)	MILLER, Shawn, Christopher
III-7-5	Address:	7359 Hardin Oak Drive Noblesville, IN 46060 United States of America
III-7-6	State of nationality	US
III-7-7	State of residence	US
III-8	Applicant and/or inventor	
III-8-1	This person is:	applicant and inventor
III-8-2	Applicant for	US only
III-8-4	Name (LAST, First)	SCHAUS, John, Mehnert
III-8-5	Address:	135 Raintree Drive Zionsville, IN 46077 United States of America
III-8-6	State of nationality	US
III-8-7	State of residence	US
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	DAWALT, Elizabeth, A.
IV-1-2	Address:	ELI LILLY AND COMPANY Lilly Corporate Center Indianapolis, IN 46285 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	317.277.7443
IV-1-4	Facsimile No.	317.276.3861
IV-1-5	Agent's registration No.	44,646
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	LEEDS, James, P(35,241)

PCT REQUEST X-12511

Original (for SUBMISSION) - printed on 14.03.2002 01:58:24 PM

V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT (patent and utility model) AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ (patent and utility model) DE (patent and utility model) DK (patent and utility model) DM DZ EC EE (patent and utility model) ES FI (patent and utility model) GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK (patent and utility model) SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VN YU ZA ZM ZW
V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE

PCT REQUEST X-12511

Original (for SUBMISSION) - printed on 14.03.2002 01:58:24 PM

VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	29 March 2001 (29.03.2001)	
VI-1-2	Number	60/279,928	
VI-1-3	Country	US	
VI-2	Priority claim of earlier national application		
VI-2-1	Filing date	15 October 2001 (15.10.2001)	
VI-2-2	Number	60/329,449	
VI-2-3	Country	US	
VI-3	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1, VI-2	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	1	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	1	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	

1/47
A

PCT REQUEST X-12511

Original (for SUBMISSION) - printed on 14.03.2002 01:58:24 PM

VIII-2-1	Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate: Name:	in relation to this international application ELI LILLY AND COMPANY is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:
VIII-2-1 (i)		ELI LILLY AND COMPANY is entitled as employer of the inventor, CHEN, Zhaogen
VIII-2-1 (i)		ELI LILLY AND COMPANY is entitled as employer of the inventor, COHEN, Michael, Philip
VIII-2-1 (i)		ELI LILLY AND COMPANY is entitled as employer of the inventor, FISHER, Matthew, Joseph
VIII-2-1 (i)		ELI LILLY AND COMPANY is entitled as employer of the inventor, GILLIG, James, Ronald
VIII-2-1 (i)		ELI LILLY AND COMPANY is entitled as employer of the inventor, MCCOWAN, Jefferson, Ray
VIII-2-1 (i)		ELI LILLY AND COMPANY is entitled as employer of the inventor, MILLER, Shawn Christopher
VIII-2-1 (i)		ELI LILLY AND COMPANY is entitled as employer of the inventor, SCHAUS, John, Mehnert
VIII-2-1 (iv)	This declaration is made for the purposes of:	all designations except the designation of the United States of America

VIII-3-1	Declaration: Entitlement to claim priority Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application specified below, where the applicant is not the applicant who filed the earlier application or where the applicant's name has changed since the filing of the earlier application (Rules 4.17(iii) and 51bis.1(a)(iii)) Name:	in relation to this international application ELI LILLY AND COMPANY is entitled to claim priority of earlier application No. 60/279,928 by virtue of the following:
VIII-3-1 (iv)		an assignment from GIETHLEN, Bruno to ELI LILLY AND COMPANY, dated 15 May 2001 (15.05.2001)
VIII-3-1 (iv)		an assignment from CHEN, Zhaogen to ELI LILLY AND COMPANY, dated 18 May 2001 (18.05.2001)
VIII-3-1 (iv)		an assignment from COHEN, Michael, Philip to ELI LILLY AND COMPANY, dated 18 May 2001 (18.05.2001)
VIII-3-1 (iv)		an assignment from FISHER, Matthew, Joseph to ELI LILLY AND COMPANY, dated 18 May 2001 (18.05.2001)
VIII-3-1 (iv)		an assignment from GILLIG, James, Ronald to ELI LILLY AND COMPANY, dated 18 May 2001 (18.05.2001)
VIII-3-1 (iv)		an assignment from SCHAUS, John, Mehnert to ELI LILLY AND COMPANY, dated 18 May 2001 (18.05.2001)
VIII-3-1 (iv)		an assignment from MCCOWAN, Jefferson, Ray to ELI LILLY AND COMPANY, dated 21 May 2001 (21.05.2001)
VIII-3-1 (iv)		an assignment from MILLER, Shawn Christopher to ELI LILLY AND COMPANY, dated 22 May 2001 (22.05.2001)
VIII-3-1 (bi)	This declaration is made for the purposes of:	AP: (GH GM KE LS MW MZ SD SL SZ TZ UG ZM ZW); EA: (AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM); EP: (AT BE CH&LI CY DE DK ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE TR); OA: (BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG); AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MZ NO NZ OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG UZ VN YU ZA ZM ZW

1/19
19

PCT REQUEST X-12511

Original (for SUBMISSION) - printed on 14.03.2002 01:56:24 PM

IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	9	-
IX-2	Description	195	-
IX-3	Claims	19	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	0	-
IX-7	TOTAL	224	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-9	Original separate power of attorney	✓	-
IX-11	Copy of general power of attorney	reference no. X-12511	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-18	Other (specified):	Return Receipt Postcard	-
IX-18	Other (specified):	Delegation of Authority	-
IX-18	Other (specified):	PCT International Application Cover Letter	-
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative	9-P-SM	
X-1-1	Name	ELI LILLY AND COMPANY	
X-1-2	Name of signatory	James P. Leeds	
X-1-3	Capacity	Patent Attorney	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

PCT REQUEST

X-12511

Original (for SUBMISSION) - printed on 14.03.2002 01:58:24 PM

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
10 October 2002 (10.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/078693 A2

(51) International Patent Classification[7]: A61K 31/4045, C07D 209/16, A61P 25/18, 25/28, C07D 403/12, 401/12, A61K 31/4406, 31/4409, 31/506, 31/4402, C07C 217/54, 323/01, 317/14, C07D 213/64, 277/34, 239/34, 233/24, 333/20, 307/91, 209/14

(21) International Application Number: PCT/US02/05115

(22) International Filing Date: 15 March 2002 (15.03.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/279,928 29 March 2001 (29.03.2001) US
60/329,449 15 October 2001 (15.10.2001) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): ELI LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): CHEN, Zhaogen [CN/US]; 9972 Parkshore Drive, Noblesville, IN 46060 (US). COHEN, Michael, Philip [US/US]; 8141 Bowline Court, Indianapolis, IN 46236 (US). FISHER, Matthew, Joseph [US/US]; 10650 Quail Ridge Court, Mooresville, IN 46158 (US). GIETHLEN, Bruno [FR/FR]; Prestwick Chemical Inc., Bat Tycho Brahe, Rue Tobias Stimmer, F-67400 Illkirch-Graffenstaden (FR). GILLIG, James, Ronald [US/US]; 3634 Toronto Court, Indianapolis, IN 46268 (US). MCCOWAN, Jefferson, Ray [US/US]; 2653 Crescent Hill Lane, Indianapolis, IN 46228 (US). MILLER, Shawn, Christopher [US/US]; 7359 Hardin Oak Drive, Noblesville, IN 46060 (US). SCHAUS, John, Mehnert [US/US]; 135 Raintree Drive, Zionsville, IN 46077 (US).

(74) Agents: DAWALT, Elizabeth, A. et al.; Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AT (utility model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, CZ (utility model), DE, DE (utility model), DK, DK (utility model), DM, DZ, EC, EE, ER (utility model), ES, FI, FI (utility model), GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SK (utility model), SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

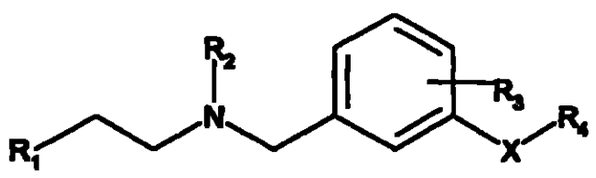
Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)*

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)*

[Continued on next page]

(54) Title: N-(2-ARYLETHYL)BENZYLAMINES AS ANTAGONISTS OF THE 5-HT$_6$ RECEPTOR



(I)

(57) Abstract: The present invention provides compounds of formula (I), which are antagonists of the 5-HT$_6$ receptor.

WO 02/078693 A2

Published:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

N-(2-ARYLETHYL)BENZYLAMINES AS ANTAGONISTS OF THE 5-HT$_6$ RECEPTOR

The present invention relates to the field of pharmaceutical and organic chemistry and is concerned with compounds which are antagonists of the 5-HT$_6$ receptor.

The 5-HT$_6$ receptor is a member of the G-protein coupled receptor superfamily of serotonin receptors, and, like the 5-HT$_4$ and 5-HT$_7$ receptors, it is positively coupled to adenylate cyclase.[1] The rat 5-HT$_6$ receptor was first cloned in 1993[2,3] and the cloning of the human homologue, to which it shares a 89% sequence identity, was reported in 1996.[4] The localization of 5-HT$_6$ receptors in rat brain has been studied using mRNA quantification by Northern analysis and RT-PCR, immunohistochemistry, and autoradiography.[2, 3, 5, 6, 7, 8] These methods have consistently found high levels of the receptor in olfactory tubercle, hippocampus, striatum, nucleus accumbens, and cortical regions. 5-HT$_6$ receptors are either absent or present in very low levels in peripheral tissues.[2, 3]

To date, there are no known high affinity, selective agonists at the 5-HT$_6$ receptor. Serotonin itself has only moderate affinity for the 5-HT$_6$ receptor (Ki = 65 nM) and the most selective agonist reported to date, N,N-dimethyl-2-ethyl-5-methoxytryptamine, has Ki = 81 nM and only 3.5-fold selectivity versus the 5-HT$_{2A}$ receptor.[9]

Much of the recent interest in the 5-HT$_6$ receptor is due to the observation that several psychotropic agents are high affinity antagonists at the human 5-HT$_6$ receptor.[4, 10] These compounds include amitriptyline (Ki = 65 nM) and the atypical antipsychotics clozapine (Ki = 9.5 nM), olanzapine (Ki = 10 nM), and quetiapine (33 nM). None of these compounds, however, are selective. The first selective 5-HT$_6$ receptor antagonists reported are Ro 04-6790 and Ro 63-0563. Their usefulness is limited by their moderate affinity (Ki = 50nM and 12 nM, respectively) and poor pharmacokinetics.[11] A series of 5-HT$_6$ receptor antagonists, culminating in SB-271,046, has been reported.[12] This compound has high affinity (Ki = 1.2 nM) and selectivity (>200-fold versus >55 receptors, enzymes and ion channels) and is 80% bioavailable. A selective radioligand [^{125}I]-SB-258,585 has been used for radioligand binding and autoradiographic studies.[13, 14] These compounds are useful tools for preclinical studies on the 5-HT$_6$ receptor.

The rationale for the use of selective 5-HT$_6$ receptor antagonists to treat cognitive dysfunction is based on three lines of reasoning: the ability of selective 5-HT$_6$ receptor antagonists to modulate cholinergic and glutamatergic neuronal function, clinical studies of the atypical antipsychotics clozapine and olanzapine on cognitive function, the activity of selective 5-HT$_6$ receptor antagonists in animal models of cognitive function.

Selective 5-HT_6 receptor antagonists modulate cholinergic and glutamatergic neuronal function. Cholinergic and glutamatergic neuronal systems play important roles in cognitive function. Cholinergic neuronal pathways are known to be important to memory formation and consolidation. Centrally acting anticholinergic agents impair cognitive function in animal and clinical studies and loss of cholinergic neurons is one of the hallmarks of Alzheimer's disease. Conversely, stimulation of cholinergic function has been known to improve cognitive performance and the only two agents currently approved for the treatment of cognitive deficit in Alzheimer's disease, tacrine and donepezil, are both acetylcholinesterase inhibitors. The glutamatergic system in the prefrontal cortex is also known to be involved in cognitive function.[26, 27]

Blocking 5-HT_6 receptor function has been shown to elicit procholinergic effects *in vivo*. Administration (icv) to rats of antisense oligonucleotides targeting the 5-HT_6 receptor sequence induced yawning and stretching behavior that was blocked by the cholinergic antagonist atropine.[15] The selective 5-HT_6 receptor antagonist Ro 04-6790 induced stretching behavior in a dose-dependent manner. This behavior was blocked by the centrally acting anticholinergic agents scopolamine and atropine but not by methyl-scopolamine at doses known to be peripherally selective.[16] Ro 04-6790 was also shown to block the rotational behavior induced by scopolamine administration to rats with unilateral nigrostriatal 6-OH-DA lesions. It did not block rotational behavior induced by L-DOPA or amphetamine.[17] Ro 04-6790 reversed scopolamine induced performance deficits in the object recognition test, a model of cognitive function. Another selective 5-HT_6 receptor antagonist, SB-271046, potentiated the yawning behavior induced by the cholinesterase inhibitor physostigmine.[18] These studies suggest that 5-HT_6 receptor blockade facilitates cholinergic transmission. In *in vivo* microdialysis studies, SB-271,046 (10 mg/kg, sc) increases glutamate release in the prefrontal cortex through a neuronal mechanism.[25]

Clinical studies of the atypical antipsychotics clozapine and olanzapine on cognitive function. The atypical antipsychotics clozapine and olanzapine are both high affinity, albeit nonselective, 5-HT_6 receptor antagonists.[4] On the other hand, risperidone and the typical antipsychotic haloperidol do not have significant affinity for the 5-HT_6 receptor. Clinical differences seen with these sets of drugs may be attributable to 5-HT_6 receptor blockade. Goldberg et al. reported no beneficial cognitive effect of clozapine treatment in a small (N = 15) trial in treatment resistant schizophrenics.[19] In contrast, Meltzer et al. [20] in a larger study of treatment-resistant schizophrenics (N = 36), observed improvements in several domains of neuropsychological function at six weeks and six months following initiation of clozapine treatment. In non-treatment resistant schizophrenics, clozapine was more effective than placebo in improving cognitive

function by several measures.[21] This effect was seen at six months and persisted throughout the 12 month study. The effect of olanzapine, risperidone, and haloperidol on cognitive function has been compared in a multicenter, double blind study in schizophrenics.[22] The olanzapine group showed a statistically significant improvement in cognitive function over either haloperidol or risperidone treatment. This effect was apparent after 6 weeks treatment and continued throughout the 54 weeks of the study. Animal studies suggest that these effects could be mediated through the release of acetylcholine in the prefrontal cortex.[23]

Activity of selective 5-HT_6 receptor antagonists in animal models of cognitive function. With the recent development of the selective 5-HT_6 receptor antagonists Ro-04,6790 and SB-271,046, there have been several reports on the activity of these compounds in models of cognitive function. The selective 5-HT_6 receptor antagonist SB-271,046 improved performance in the Morris water maze.[24] These results are consistent with the finding that chronic icv administration of antisense oligonucleotides directed toward the 5-HT_6 receptor sequence led to improvements in some measures of performance in the Morris water maze.[16] SB-271,046 treatment also led to improvements in the spatial alternation operant behavior test in aged rats.[24]

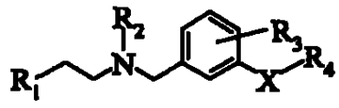
The compounds of the present invention are selective, high affinity antagonists of 5-HT_6, and thus, provide a valuable treatment for 5-HT_6 receptor mediated disorders.

Background References

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. L., 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.((in press)).
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 Pharamcol 127(suppl.): 22P.
25. Dawson, L. 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.

The present invention provides compounds of formula I:



formula I

wherein

X is selected from the group consisting of -O-, -NH-, -S-, $-SO_2-$, $-CH_2-$, -CH(F)-, -CH(OH)-, and -C(O)-;

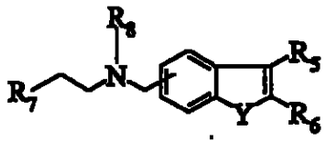
R_1 is selected from the group consisting of optionally substituted phenyl, optionally substituted naphthyl, optionally substituted 5 to 6 membered monocyclic aromatic heterocycle having one heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen, and sulfur and which 5 to 6 membered monocyclic aromatic heterocycle is optionally benzofused;

R_2 is selected from the group consisting of hydrogen and C_1-C_3 alkyl;

R_3 is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, and methyl;

R_4 is selected from the group consisting of hydrogen, allyl, C_2-C_4 alkyl, fluorinated C_2-C_4 alkyl, optionally substituted phenyl, optionally substituted phenylsulfonyl, optionally substituted benzyl, and optionally substituted 5 to 6 membered monocyclic aromatic heterocycle having one or two heteroatoms selected from the group consisting of nitrogen, oxygen, and sulfur, provided that R_4 is not optionally substituted phenylsulfonyl when X is $-SO_2-$, $-CH_2-$, -CH(F)-, -CH(OH)-, or -C(O)-; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

The present invention also provides compounds of formula II:



formula II

wherein

Y is selected from the group consisting of O, NH, and NR_9, wherein R_9 is selected from the group consisting of C_1-C_4 alkyl, and optionally substituted phenyl;

R_5 and R_6 are hydrogen or taken together with the atoms to which they are attached form a benzo ring, provided that R_5 and R_6 are hydrogen when Y is NR_9;

R_7 is selected from the group consisting of optionally substituted phenyl, optionally substituted naphthyl, optionally substituted 5 to 6 membered monocyclic aromatic heterocycle having one heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen, and sulfur and which 5 to 6 membered monocyclic aromatic heterocycle is optionally benzofused;

R_8 is selected from the group consisting of hydrogen and C_1-C_3 alkyl; and

pharmaceutically acceptable salts thereof.

The present invention also provides for novel pharmaceutical compositions, comprising: a compound of the formula I or II and a pharmaceutically acceptable diluent.

Because the compounds of formula I and II are antagonists of 5-HT_6 receptor, the compounds of formula I and II are useful for the treatment of a variety of disorders. Thus, in another embodiment the present invention provides methods of treating disorders associated with 5-HT_6, comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of formula I or II. That is, the present invention provides for the use of a compound of formula I or II and pharmaceutical compositions thereof for the treatment disorders associated with 5-HT_6. More specifically, the present invention provides a method of treating disorders selected from the group consisting of cognitive disorders, age-related cognitive disorder, mild cognitive impairment, mood disorders (including depression, mania, bipolar disorders), psychosis (in particular schizophrenia), anxiety (particularly including generalized anxiety disorder, panic disorder, and obsessive compulsive disorder), idiopathic and drug-induced Parkinson's disease, epilepsy, convulsions, migraine (including migraine headache), substance withdrawal (including, substances such as opiates, nicotine, tobacco products, alcohol, benzodiazepines, cocaine, sedatives, hypnotics, etc.), sleep disorders (including narcolepsy), attention deficit/hyperactivity disorder, conduct disorder, learning disorders, dementia (including Alzheimer's disease and AIDS-induced dementia), Huntington's Chorea, cognitive deficits

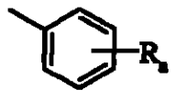
subsequent to cardiac bypass surgery and grafting, stroke, cerebral ischemia, spinal cord trauma, head trauma, perinatal hypoxia, cardiac arrest, and hypoglycemic neuronal damage, vascular dementia, multi-infarct dementia, amylotrophic lateral sclerosis, and multiple sclerosis, comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of formula I or an effective amount of a compound of formula II.

In addition, the present invention also provides processes for preparing the compounds of formula I and II and intermediate thereof.

As used herein, the following terms have the meanings indicated:

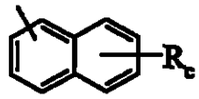
The term "C_1-C_3 alkyl" refers to a straight or branched alkyl chain having from one to three carbon atoms, and includes methyl, ethyl, propyl, and iso-propyl.

The term "optionally substituted phenyl" refers to a radical of the formula



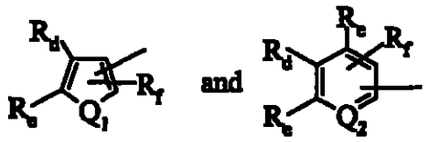
wherein R_a is from 1 to 3 groups independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, halogen, benzyloxy, carboxy, C_1-C_4 alkoxycarbonyl, amido, N-(C_1-C_4 alkyl)amido, sulfonylamido, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, nitro, and phenyl optionally substituted with C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, halogen, cyano, and trifluoromethyl.

The term "optionally substituted naphthyl" refers to a radical of the formula



wherein R_c is from 1 to 2 groups independently selected from the group consisting of hydrogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, halogen, cyano, trifluoromethyl, and nitro.

The term "optionally substituted 5 to 6 membered monocyclic aromatic heterocycle having one heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen, and sulfur and which 5 to 6 membered monocyclic aromatic heterocycle is optionally benzofused" refers to radicals of the formula

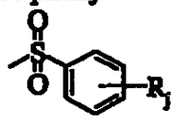


wherein Q_1 is selected from the group consisting of -O-, -S-, and -NR_g- wherein R_g is selected from the group consisting of hydrogen and C_1-C_4 alkyl; and Q_2 is -N=, R_d, each R_e, and R_f are each independently selected from the group consisting of hydrogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, halogen, cyano, and trifluoromethyl, or R_d and R_e (or one of R_e) are taken together with the atoms to which they are attached to form an benzo ring which

benzo ring is optionally substituted with 1 to 4 substituents independently selected from the group consisting of hydrogen, hydroxy, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, trifluoromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, trifluoromethyl, halogen, carboxy, C_1-C_4 alkoxycarbonyl, amido, N-(C_1-C_4 alkyl)amido, amino, (C_1-C_4 alkyl)amino, acylamino wherein the acyl group is selected from the group consisting of C_1-C_4 alkyl and phenyl; cyano, nitro, sulfonylamido, phenyl optionally substituted with C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, halogen, cyano, and trifluoromethyl; phenoxy, benzyloxy, $-NHS(O)_2R_h$, wherein R_h is selected from the group consisting of C_1-C_4 alkyl and phenyl; and $-S(O)_pR_i$, wherein p is 0, 1, or 2 and R_i is selected from the group consisting of C_1-C_4 alkyl and phenyl optionally substituted with C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, halogen, cyano, and trifluoromethyl; and R_f is selected from the group consisting of hydrogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, trifluoromethyl, and halogen. The term specifically includes furyl, thienyl, pyrrolyl, pyridyl, benzofuryl, benzothienyl, indolyl and quinolinyl; each optionally substituted as described above.

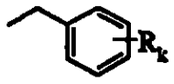
The term "fluorinated C_2-C_4 alkyl" refers to a straight or branched alkyl chain having from two to four carbon atoms substituted with one or more fluorine atoms. The term includes 2-fluoroethyl, 2,2-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 3-fluoropropyl, 3,3-difluoropropyl, 3,3,3-trifluoropropyl, 2,2,3,3,3-pentafluoropropyl, 2,2,3,3-tetrafluoropropyl, 4,4,4-trifluorobutyl, 3,3,4,4,4-pentafluorobutyl, and the like.

The term "optionally substituted phenylsulfonyl" refers to a radical of the formula



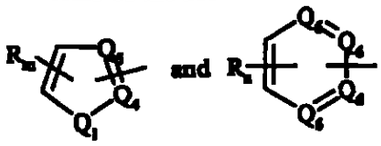
wherein R_j is from 1 to 3 groups independently selected from the group consisting of hydrogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, halogen, cyano, trifluoromethyl, nitro, and phenyl.

The term "optionally substituted benzyl" refers to a radical of the formula



wherein R_k is from 1 to 3 groups independently selected from the group consisting of hydrogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, cyano, nitro, trifluoromethyl, and halogen.

The term "optionally substituted 5 to 6 membered monocyclic aromatic heterocycle having one or two heteroatoms selected from the group consisting of nitrogen, oxygen, and sulfur" refers to radicals of the formula



wherein Q_3 is selected from the group consisting of -O-,-S-, and -NR_g- wherein R_g is selected from the group consisting of hydrogen and C_1-C_4 alkyl; and Q_4 and Q_5 are -CR_m, wherein each R_m is independently selected from the group consisting of hydrogen, C_1-C_4 alkyl, halogen, and trifluoromethyl or one or both of Q_4 and Q_5 is -N=; and wherein one or two of Q_6 are -N=, while the others are -CR_n; wherein each R_n is independently selected from the group consisting of hydrogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, halogen, cyano, nitro, and trifluoromethyl. The term specifically includes furyl, thienyl, thiazolyl, pyrazolyl, imidazolyl, triazolyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, thioisoxazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyridazinyl, and pyrazidinyl; each optionally substituted as described above.

The term "C_1-C_4 alkyl" refers to a straight or branched alkyl chain having from one to four carbon atoms, and includes methyl, ethyl, propyl, iso-propyl, butyl, sec-butyl, iso-butyl, and t-butyl.

The term "C_2-C_4 alkyl" refers to a straight or branched alkyl chain having from two to four carbon atoms, and includes ethyl, propyl, iso-propyl, butyl, sec-butyl, iso-butyl, and t-butyl.

The term "C_1-C_4 alkoxy" refers to a straight or branched alkyl chain having from one to four carbon atoms attached to an oxygen atom, and includes methoxy, ethoxy, propoxy, iso-propoxy, butoxy, iso-butoxy, sec-butoxy, and t-butoxy.

The term "halogen" refers to a chloro, fluoro, bromo or iodo atom.

The term "pharmaceutically-acceptable addition salt" refers to an acid addition salt.

The compound of formula I or II and the intermediates described herein form pharmaceutically acceptable acid addition salts with a wide variety of organic and inorganic acids and include the physiologically acceptable salts which are often used in pharmaceutical chemistry. Such salts are also part of this invention. A pharmaceutically-acceptable addition salt is formed from a pharmaceutically-acceptable acid as is well known in the art. Such salts include the pharmaceutically acceptable salts listed in Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977) which are known to the skilled artisan. Typical inorganic acids used to form such salts include hydrochloric, hydrobromic, hydriodic, nitric, sulfuric, phosphoric, hypophosphoric, metaphosphoric, pyrophosphoric, and the like. Salts derived from organic acids, such as aliphatic mono and dicarboxylic acids, phenyl substituted alkanoic acids, hydroxyalkanoic and hydroxyalkandioic acids, aromatic acids, aliphatic and aromatic sulfonic acids, may also be used. Such pharmaceutically acceptable salts thus include chloride, bromide, iodide, nitrate, acetate, phenylacetate, trifluoroacetate, acrylate, ascorbate, benzoate, chlorobenzoate, dinitrobenzoate, hydroxybenzoate, methoxybenzoate, methylbenzoate, o-acetoxybenzoate, isobutyrate, phenylbutyrate, α-hydroxybutyrate, butyne-1,4-

dicarboxylate, hexyne-1,4-dicarboxylate, caprate, caprylate, cinnamate, citrate, formate, fumarate, glycollate, heptanoate, hippurate, lactate, malate, maleate, hydroxymaleate, malonate, mandelate, mesylate, nicotinate, isonicotinate, oxalate, phthalate, teraphthalate, propiolate, propionate, phenylpropionate, salicylate, sebacate, succinate, suberate, benzenesulfonate, p-bromobenzenesulfonate, chlorobenzenesulfonate, ethylsulfonate, 2-hydroxyethylsulfonate, methylsulfonate, naphthalene-1-sulfonate, naphthalene-2-sulfonate, naphthalene-1,5-sulfonate, p-toluenesulfonate, xylenesulfonate, tartrate, and the like.

As with any group of pharmaceutically active compounds, some groups are preferred in their end use application. Preferred embodiments of the present invention are given for the compounds of formula I below:

Compounds in which wherein X is selected from the group consisting of -O-, -NH-, and -S- are preferred, with compounds in which X is -O- being more preferred.

Compounds in which R_1 is optionally substituted phenyl or optionally substituted 5 to 6 membered monocyclic aromatic heterocycle having one heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen, and sulfur and which 5 to 6 membered monocyclic aromatic heterocycle is optionally benzofused are preferred.

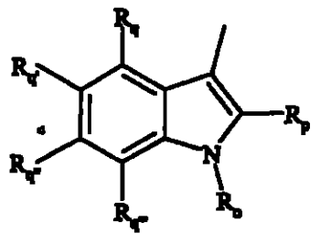
When R_1 is optionally substituted phenyl preferred substituents are 1 to 3 groups independently selected from the group consisting of hydrogen, C_1-C_4 alkyl, halogen, benzyloxy, carboxy, C_1-C_4 alkoxycarbonyl, amido, N-(C_1-C_4 alkyl)amido, sulfonylamido, cyano, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, nitro, and phenyl optionally substituted with C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, halogen, cyano, and trifluoromethyl.

When R_1 is optionally substituted phenyl more preferred substituents are 1 to 3 groups independently selected from the group consisting of hydrogen, C_1-C_4 alkyl, halogen, cyano, and trifluoromethyl.

Compounds in which R_3 is hydrogen or fluorine are preferred.

Compound in which R_1 is optionally substituted 5 to 6 membered monocyclic aromatic heterocycle having one heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen, and sulfur and which 5 to 6 membered monocyclic aromatic heterocycle is optionally benzofused, the compounds which are benzo fused are preferred, with indolyl being preferred, and indol-3-yl being even more preferred.

When R_1 is indol-3-yl, preferred groups are depicted as the radical below:



a) R_a is selected from the group consisting of hydrogen and C_1-C_4 alkyl, with hydrogen being more preferred;

b) R_p is selected from the group consisting of hydrogen and C_1-C_4 alkyl, with hydrogen being more preferred;

c) R_q is selected from the group consisting of hydrogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, and halogen, with hydrogen being more preferred;

d) $R_{q'}$ is selected from the group consisting of hydrogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, trifluoromethoxy, 2,2,2-trifluoroethoxy, trifluoromethyl halogen, and $-S(O)_pR_i$ wherein p is 2 and R_i is phenyl optionally substituted with C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, trifluoromethyl, with halogen being more preferred;

e) $R_{q''}$ is selected from the group consisting of hydrogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, halogen, nitro, cyano, trifluoromethyl, and $-S(O)_pR_i$, wherein p 2 and R_i is phenyl optionally substituted with C_1-C_4 alkyl, with halogen being more preferred; and

f) $R_{q'''}$ is selected from the group consisting of hydrogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, halogen, trifluoromethyl, cyano, and nitro, with hydrogen and halogen being preferred.

Compounds in which R_4 is selected from the group consisting of C_2-C_4 alkyl, fluorinated C_2-C_4 alkyl and optionally substituted phenyl are preferred.

When R_4 is C_2-C_4 alkyl, particularly preferred groups include propyl, isopropyl, and butyl.

When R_4 is fluorinated C_2-C_4 alkyl, preferred groups include 2,2-difluoroethyl, 2,2,2-trifluoroethyl, 3-fluoropropyl, 3,3-difluoropropyl, 3,3,3-trifluoropropyl, 2,2,3,3,3-pentafluoropropyl, and 2,2,3,3-tetrafluoropropyl.

When R_4 is optionally substituted phenyl preferred groups include 1 to 3 groups independently selected from the group consisting of hydrogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, halogen, cyano, and trifluoromethyl.

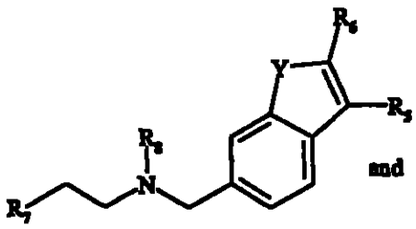
Preferred embodiments of the present invention are given for the compounds of formula II below:

Compounds in which R_7 is optionally substituted phenyl or optionally substituted 5 to 6 membered monocyclic aromatic heterocycle having one heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen, and sulfur and which 5 to 6 membered monocyclic aromatic heterocycle is optionally benzofused are preferred.

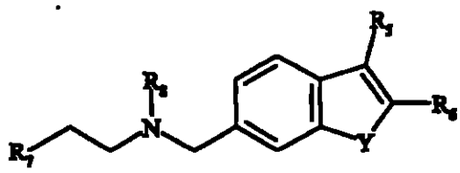
When R_7 is optionally substituted phenyl preferred substituents are 1 to 3 groups independently selected from the group consisting of hydrogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, halogen, cyano, trifluoromethoxy, and trifluoromethyl.

Compounds in which R_7 is optionally substituted 5 to 6 membered monocyclic aromatic heterocycle having one heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen, and sulfur and which 5 to 6 membered monocyclic aromatic heterocycle is optionally benzofused, the compounds which are benzo fused are preferred, with indolyl being preferred, and indol-3-yl being even more preferred, with the indol-3-yl depicted above for formula I being more preferred.

Preferred compounds of formula II having the points of attachment depicted below:

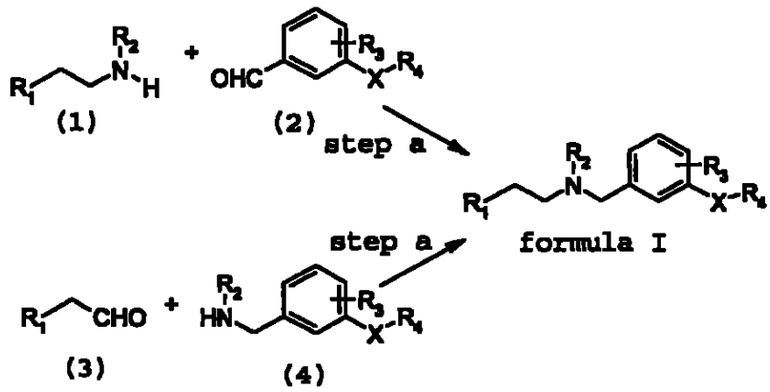


and



While only compounds of formula I are depicted, the compounds of formula I and II are prepared as described in Schemes A and B below. In the Schemes below all substituents, unless otherwise indicated, are as previously defined, and all starting materials and reagents are well known and appreciated in the art and readily available or prepared by methods described herein. In the Schemes below, it is understood that protecting groups can be used, where appropriate to allow for elaboration of a portion of the compounds of formula I or II. The selection, use, and removal of suitable protecting groups is well known and appreciated in the art (Protecting Groups in Organic Synthesis, Theodora Greene (Wiley-Interscience)).

Scheme A



Scheme A depicts alternative methods for the preparation of compounds of formula I by reductive amination.

In one alternative of Scheme A, step a, an appropriate compound of formula (1) is contacted with an appropriate compound of formula (2) in a reductive amination reaction to give a compound of formula I. An appropriate compound of formula (1) is one in which R_1 and R_2 are as desired in the final product of formula I or give rise to groups desired in the final product of formula I. An appropriate compound of formula (2) is one in which X, R_3, and R_4 are as desired in the final product of formula I, or give rise to groups desired in the final product of formula I.

In another alternative of Scheme A, step a, an appropriate compound of formula (3) is contacted with an appropriate compound of formula (4) in a reductive amination reaction to give a compound of formula I. An appropriate compound of formula (3) is one in which R_1 and R_2 are as desired in the final product of formula I or give rise to groups desired in the final product of formula I. An appropriate compound of formula (4) is one in which X, R_3, and R_4 are as desired in the final product of formula I, or give rise to groups desired in the final product of formula I.

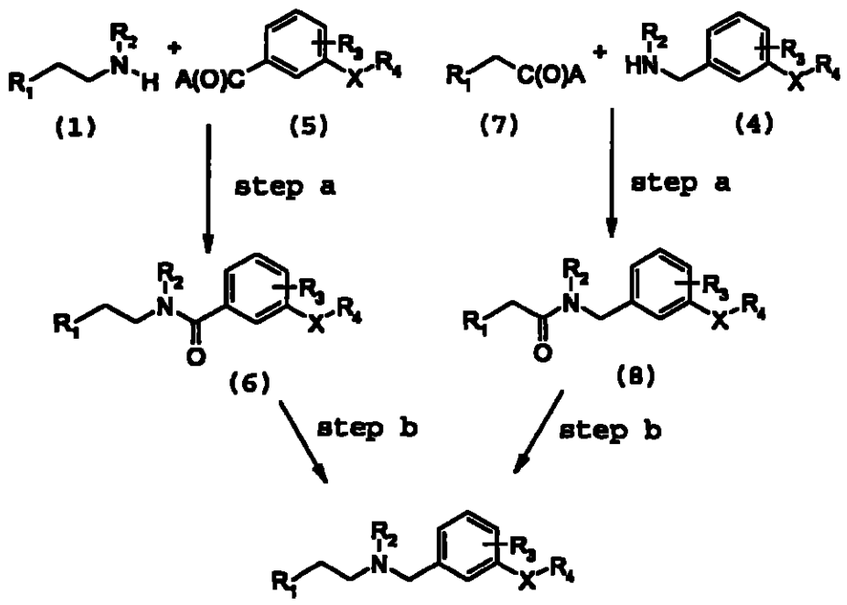
The reductive amination depicted in Scheme A, step a, can be carried out under a variety of conditions, such as by hydrogenation using a suitable catalyst or using a suitable reducing agent.

For example, an appropriate amine of formula (1) is contacted with an appropriate aldehyde of formula (2) (or alternately an appropriate amine of formula (4) and an appropriate aldehyde of formula (3)) and a suitable reducing agent to give a compound of formula I. The reaction is carried out in a suitable solvent, such as methanol, ethanol, tetrahydrofuran, or mixtures of methanol or ethanol and tetrahydrofuran, dichloromethane, and 1,2-dichloroethane. The reaction may be carried out in the presence of a drying agent, such as sodium sulfate, cupric sulfate, or molecular sieves. The reaction

is carried out in the presence of from about 1 to 20 molar equivalents of a suitable reducing agent, such as, sodium borohydride, sodium cyanoborohydride, and sodium triacetoxyborohydride. It may be advantageous to allow Schiff base formation to proceed before addition of the suitable reducing agent. When sodium cyanoborohydride is used it may be advantageous to monitor and adjust the pH during the course of the reaction as is known in the art. The reaction is generally carried out at temperatures of from 0°C to the refluxing temperature of the solvent. Generally, the reactions require 1 to 72 hours. The product can be isolated and purified by techniques well known in the art, such as filtration, extraction, evaporation, trituration, chromatography, and recrystallization.

Scheme A, optional step b, not shown, an acid addition salt of a compound of formula I is formed using a pharmaceutically-acceptable acid. The formation of acid addition salts is well known and appreciated in the art.

Scheme B



formula I

Scheme B depicts alternative methods for the preparation of compounds of formula I by formation and reduction of an amide.

In one alternative, Scheme B, step a, depicts contacting an appropriate compound of formula (1) with an appropriate compound of formula (5) in a amide forming reaction to give a compound of formula (6). An appropriate compound of formula (1) is as described in Scheme A. An appropriate compound of formula (5) is one in which A is an activating group, taking the form of an acid halide, activated ester, activated amide, or

anhydride, and X, R_3, and R_4 are as desired in the final product of formula I, or give rise to groups desired in the final product of formula I.

In another alternative, Scheme B, step a, depicts contacting an appropriate compound of formula (7) with an appropriate compound of formula (4) in a amide forming reaction to give a compound of formula (8). An appropriate compound of formula (7) is one in which A is an activating group as described above and R_1 is as desired in the final product of formula I. An appropriate compound of formula (4) is as described in Scheme A. Appropriate compounds of formula (4) and (7) are generally available from commercial sources and can also be prepared by methods described herein and by methods described in the art.

The amide formation reaction depicted in Scheme B, step a, is readily accomplished by a number of methods readily available to the skilled person, including those which are conventionally conducted for peptide synthesis. Such methods can be carried out on the acid, acid halide, activated esters, activated amides, and anhydrides.

For example, well known coupling reagents such as a carbodiimides with or without the use of well known additives such as N-hydroxysuccinimide, 1-hydroxybenzotriazole, etc. can be used to facilitate amide formation. Such coupling reactions are typically use about 1 to 1.5 molar ratios of acid, amine, and coupling reagent and are conventionally conducted in an inert aprotic solvent such as pyridine, dimethylformamide, dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, acetonitrile, tetrahydrofuran and the like. It may be advantageous to use a suitable base, such as triethylamine or N,N-diisopropylethylamine, in such coupling reactions. The reaction is preferably conducted at from about 0°C to about 60°C until reaction completion which typically occurs within 1 to about 48 hours. Upon reaction completion, the product can be isolated and purified by techniques well known in the art, such as filtration, extraction, evaporation, trituration, chromatography, and recrystallization.

Alternatively, for example, an acid halide can be employed in the reaction. It may be advantageous to use a suitable base to scavenge the acid generated during the reaction, suitable bases include, by way of example, triethylamine, N,N-diisopropylethylamine, N-methylmorpholine, pyridine, and the like. Typically, about 1 to 1.5 molar ratios of the acid halide and amine are used. The reaction can be carried out in a variety of inert aprotic solvents such as pyridine, dichloromethane, chloroform, 1,2-dichloroethane, tetrahydrofuran, and the like. The reaction is preferably conducted at from about 0°C to about 60°C until reaction completion which typically occurs within 1 to about 12 hours. Upon reaction completion, the product can be isolated and purified by techniques well known in the art, such as filtration, extraction, evaporation, trituration, chromatography, and recrystallization.

Alternatively, for example, an acid halide can be employed in the reaction under Schotten-Baumann conditions. Typically, under such conditions 1 to 10 molar equivalents of amine are used. Such couplings generally use a suitable base to scavenge the acid generated during the reaction, such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium bicarbonate, potassium bicarbonate, and the like. The reaction can be carried out in a variety of mixed solvent systems such as dichloromethane, chloroform, ethyl acetate, tetrahydrofuran and the like; and water. The reaction is preferably conducted at from about 0°C to about 80°C until reaction completion which typically occurs within 1 to about 6 hours. Upon reaction completion, the product can be isolated and purified by techniques well known in the art, such as filtration, extraction, evaporation, trituration, chromatography, and recrystallization.

Alternatively, for example, an anhydride (either symmetrical or mixed) can be employed in the reaction. Such anhydrides are formed by numerous methods known in art. Typically, about 1 to 1.5 molar equivalents of the anhydride and amine are used. It may be advantageous to use a suitable base to scavenge the acid generated during the reaction. Suitable bases include, by way of example, triethylamine, N,N-diisopropylethylamine, N-methylmorpholine, pyridine, sodium carbonate, potassium carbonate, sodium bicarbonate, and the like. The reaction can be carried out in a variety of solvents. The reaction is preferably conducted at from about 0°C to about 60°C until reaction completion which typically occurs within 1 to about 12 hours. Upon completion, the product can be isolated and purified by techniques well known in the art, such as filtration, extraction, evaporation, trituration, chromatography, and recrystallization.

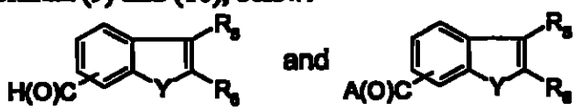
Scheme B, steps b, depicts reduction of a compound of formula (6) or (8) to give a compound of formula I.

For example, a compound of formula (6) or (8) is contacted with a suitable reducing agent to give a compound of formula I. Suitable reducing agents are those which are capable of reducing an amide to an amine and include, borane reagents, such as borane dimethyl sulfide complex, hydride transfer reagents, such as aluminum hydride and lithium aluminum hydride, and the like. The reaction is carried out in a solvent, such as tetrahydrofuran or diethyl ether, typically using 1 to 10 equivalents of reducing agent. The reaction is generally conducted at from about 0°C the refluxing temperature of the selected solvent and typically occurs within 1 to about 48 hours. The product can be isolated and purified by techniques well known in the art, such as quenching, filtration, extraction, evaporation, trituration, chromatography, and recrystallization.

Scheme B, as an optional step, not shown, an acid addition salt of a compound of formula I is formed using a pharmaceutically-acceptable acid. The formation of acid addition salts is well known and appreciated in the art.

In Schemes A and B, as an optional step, not shown, as will be appreciated by the skilled person, a compound of formula I in which R_2 is hydrogen can be alkylated to give a compound in which R_2 is not hydrogen. Methods for alkylating such secondary amines are will known in the art and discussed in Scheme C, step c, below.

In Schemes A and B, as will be appreciated by the skilled person, compounds of formula II are also prepared by the methods described in Schemes A and B using compounds of the formula (9) and (10), below:



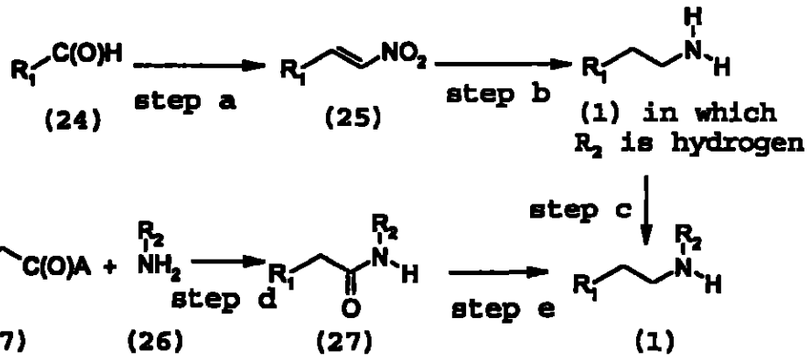
(9) (10)

An appropriate compound of formula (9) is one in which Y, R_5 and R_6 are as desired in the final product of formula II and an appropriate compound of formula (10) is one in which A is an activating group, as described above, and Y, R_5 and R_6 are as desired in the final product of formula II.

Starting material for Schemes A and B are prepared in the Schemes below. In the Schemes below all substituents, unless otherwise indicated, are as previously defined, and all starting material and reagents are well known and appreciated in the art.

Scheme C describes methods for preparing compounds of formula (1).

Scheme C



Scheme C, step a, depicts the reaction of an appropriate aldehyde of formula (24) and nitromethane to give the compound of formula (25). An appropriate aldehyde of formula (24) is one in which R_1 is as desired in the final product of formula I. The reaction of the anion of nitromethane with aldehydes to give nitro olefins is well known and appreciated in the art. Modern Synthetic Reactions, H.O. House (2nd ed. The Benjamin/Cummings Publishing Company 1972).

For example, an appropriate aldehyde of formula (24) is condensed with nitromethane to give the compound of formula (25). Typically the reaction is carried out

in the presence of an excess of nitromethane. The reaction is performed in a suitable solvent, such as tetrahydrofuran, nitromethane, and dimethyl sulfoxide. The reaction is performed using from about 1.1 to about 3 molar equivalents of a suitable base, such as sodium bis(trimethylsilyl)amide, potassium t-butoxide, sodium hydride, sodium acetate, triethylamine, N,N-diisopropylethylamine, ammonium salts, such as ammonium acetate. The reaction is carried out at temperatures of from about -20°C to the reflux temperature of the selected solvent and generally require from 6 hours to 48 hours. The product of the coupling reaction can be isolated and purified using techniques well known in the art, including extraction, evaporation, chromatography and recrystallization.

Scheme C, step b, depicts the reduction of a compound of formula (25) to give a compound of formula (1) in which R_2 is hydrogen.

For example, an appropriate compound of formula (25) is hydrogenated over a suitable catalyst, such as Raney® nickel or a palladium catalyst. When Raney nickel is used, the reaction is carried out in a suitable solvent, such as ethanol, methanol, water, and mixtures thereof. It may be advantageous to carry out the hydrogenation under acidic conditions, for example, using hydrochloric or sulfuric acid. When a palladium catalyst is used palladium-on-carbon is preferred and the reaction is carried out in a suitable solvent, such as ethanol, methanol, tetrahydrofuran, water, and mixtures thereof. It may be advantageous to carry out the hydrogenation under acidic conditions, for example, using hydrochloric, trifluoroacetic acid, or sulfuric acid. The reaction is generally carried out at temperatures of from ambient temperature to 70°C. The reaction is carried out with hydrogen at pressures of from 15 psi to 120 psi in an apparatus designed for carrying out reactions under pressure, such as a Parr® hydrogenation apparatus. The product can be isolated by carefully removing the catalyst by filtration and evaporation. The product can be purified by extraction, evaporation, trituration, chromatography, and recrystallization.

Alternately, for example, an appropriate compound of formula (25) is contacted with a suitable reducing agent. Suitable reducing agents include hydride transfer reagents, such as aluminum hydride and lithium aluminum hydride, and the like. The reaction is carried out in a solvent, such as tetrahydrofuran or diethyl ether, typically using 1 to 10 equivalents of reducing agent. The reaction is generally conducted at from about 0°C the refluxing temperature of the selected solvent and typically occurs within 1 to about 48 hours. The product can be isolated and purified by techniques well known in the art, such as quenching, filtration, extraction, evaporation, trituration, chromatography, and recrystallization.

Additionally, an appropriate compound of formula (25) can be reduced in two steps to a compound of formula (1). For example, the vinyl group of a compound of formula (25) can be reduced using reagents such as sodium borohydride. The reaction is

typically carried out using an excess of borohydride in a solvent, such as methanol, ethanol, isopropanol, water, and the like. The intermediate 2-nitroethyl compound can be isolated and purified by techniques well known in the art, such as quenching, filtration, extraction, evaporation, trituration, chromatography, and recrystallization. The intermediate 2-nitroethyl compound can then be reduced using a variety of methods, such as the hydrogenation and hydride transfer reagents as discussed above. Also, the intermediate 2-nitroethyl compound can be reduced using metals such as zinc to give the desired amine of formula (1) in which R_2 is hydrogen.

Scheme C, step c, depicts the optional alkylation of a compound of formula (1) in which R_2 is hydrogen to give a compound of formula (1) in which R_2 is not hydrogen.

For example, a compound of formula (1) in which R_2 is hydrogen is contacted with a suitable alkylating agent. A suitable alkylating agent is one which transfers a group R_2 as is desired in the final product of formula I. Suitable alkylating agents include C_1-C_3 alkyl halides. The reaction is carried out in a suitable solvent, such as dioxane, tetrahydrofuran, tetrahydrofuran/water mixtures, or acetonitrile. The reaction is carried out in the presence of from 1.0 to 6.0 molar equivalents of a suitable base, such as sodium carbonate, sodium bicarbonate, potassium carbonate, potassium bicarbonate, triethylamine, or N,N-diisopropylethylamine. The reaction is generally carried out at temperatures of from -78°C. to the refluxing temperature of the solvent. Generally, the reactions require 1 to 72 hours. The product can be isolated and purified by techniques well known in the art, such as extraction, evaporation, trituration, chromatography, and recrystallization.

Alternately, for example, a compound of formula (1) in which R_2 is hydrogen undergoes a reductive amination with an aldehyde or ketone which gives a compound of formula (1) in which R_2 is not hydrogen. Suitable aldehydes include formaldehyde, acetaldehyde, propionaldehyde, and acetone. The reaction is carried out as described in Scheme A, step a.

In another alternate, for example, a compound of formula (1) in which R_2 is hydrogen undergoes amide or carbamate formation followed by reduction to give a compound of formula (1) in which R_2 is not hydrogen. Suitable aldehydes include formaldehyde, acetaldehyde, propionaldehyde, and acetone. The reaction is carried out as described in Scheme A, step a.

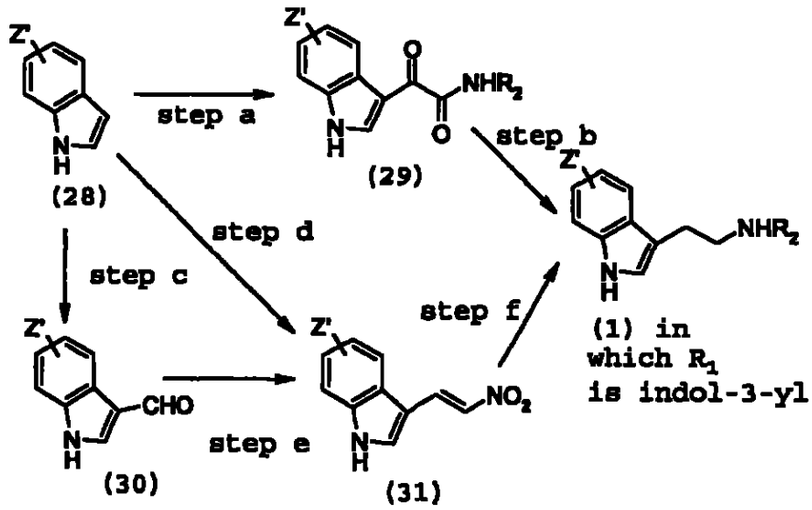
Scheme C, steps d and e, depict an alternative approach to preparing the compounds of formula (1) via formation of an amide using an appropriate compound of formula (7) and an appropriate amine of formula (26) to give an amide of formula (27), followed by reduction to give a compound of formula (1). An appropriate compound of formula (7) is as described in Scheme B. An appropriate amine of formula (26) is one

which gives R_2 as desired in final compound of formula I. The skilled person will recognize that many of the amides of formula (27) are commercially available and available in the art.

The amide formation and reduction in Scheme C are carried out as described in the Scheme B.

Scheme D describes methods for preparing compounds of formula (1) in which R_1 is optionally substituted indol-3-yl.

Scheme D



Scheme D, step a, depicts the two-step reaction of an appropriate indole of formula (28) with oxalyl chloride followed by an appropriate amine of formula (26), R_2NH_2 to give a compound of formula (29). An appropriate indole of formula (28) is one in which Z' represents optional substituents on the indole 2- and 4- to 7-positions as desired in the final product of formula I. An appropriate amine of formula (26) is as described in Scheme C, above.

For example, an appropriate indole of formula (28) is contacted with about 1 to 2 molar equivalents of oxalyl chloride to give an intermediate keto-acid chloride. The reaction is carried out in a suitable solvent, such a diethyl ether or tetrahydrofuran. The reaction is generally carried out at temperatures of from 0°C to 40°C and generally require from 6 hours to 48 hours. The intermediate keto-acid chloride product can be isolated and purified using techniques well known in the art, including extraction, evaporation, chromatography and recrystallization. Generally, the intermediate keto-acid chloride product is used directly after isolation. The intermediate keto-acid chloride product is contacted with an appropriate amine, R_2NH_2, as defined above and using the procedures described above.

Scheme D, step b, depicts the reduction of a compound of formula (29) to give a compound of formula (1) in which R_1 is optionally substituted indol-3-yl.

For example, a compound of formula (29) is reduced using a suitable reducing reagent such as, lithium aluminum hydride to give a compound of formula (1) which R_1 is optionally substituted indol-3-yl. The reaction is carried out in a solvent, such as tetrahydrofuran or diethyl ether, typically using 1 to 12 molar equivalents of reducing agent. The reaction is generally conducted at from about 0°C the refluxing temperature of the selected solvent and typically occurs within 12 to about 48 hours. The product can be isolated and purified by techniques well known in the art, such as quenching, filtration, extraction, evaporation, trituration, chromatography, and recrystallization.

In Scheme D, step c, an appropriate indole of formula (28) is formylated to give a compound of formula (30). An appropriate indole of formula (28) is as described in step a, above.

For example, an appropriate indole of formula (28) is reacted with a suitable formyl transfer reagent, such as the Vilsmeier reagent formed from dimethylformamide. Generally, about 1 molar equivalent of formyl transfer reagent is used. The reaction is performed in a suitable solvent, such as benzene, dimethylformamide, tetrahydrofuran, or diethyl ether. The reaction is carried out at temperature of from about -70°C to about 20°C and generally require from 1 hours to 6 hours. The product of the reaction can be isolated and purified using techniques well known in the art. These techniques include extraction, evaporation, chromatography and recrystallization.

In Scheme D, step d, an appropriate indole of formula (28) is contacted with $(CH_3)_2N\text{-}CH{=}CH\text{-}NO_2$ to give a compound of formula (30). An appropriate indole of formula (28) is as described in step a, above.

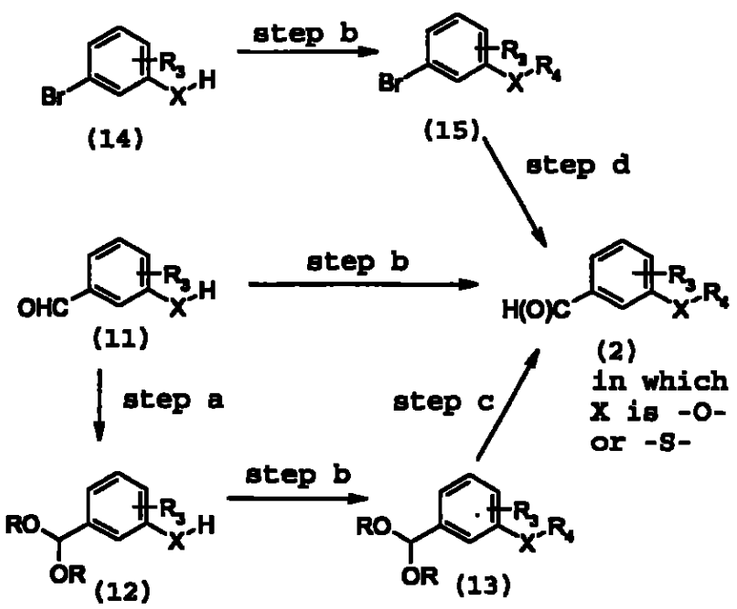
For example, an appropriate indole of formula (28) is reacted with 1-dimethylamino-2-nitroethylene. Generally, about 1 equimolar amounts of reagents. The reaction is performed in a suitable solvent, such as trifluoroacetic acid or dichloromethane containing about 2 to 15 equivalents of trifluoroacetic acid. The reaction is carried out at temperature of from about -70°C to about 20°C and generally require from 1 hours to 24 hours. The product of the reaction can be isolated and purified using techniques well known in the art. These techniques include extraction, evaporation, chromatography and recrystallization.

Scheme D, steps e and f, depict an the reaction of an aldehyde of formula (30) to give a nitro olefin of formula (31) and the reduction of the nitro olefin to give a compound of formula (1) in which R_1 is optionally substituted indol-3-yl. These steps can be carried out using the methods described in Scheme C.

As will be appreciated by the skilled person, in steps not shown, the indole nitrogen of a compound of formula (1) can be substituted, as desired, using suitable amine protecting groups to give compounds in which R_1 is 1-substitued indol-3-yl. Also as will be appreciated by the skilled person, in steps described in Scheme C, R_2 groups which are not hydrogen can be introduced by various methods.

Scheme E describes methods for preparing compounds of formula (2) in which X is -O- or -S-.

Scheme E



Scheme E, step a, depicts the formation of an acetal of an appropriate compound of formula (11) to give a compound of formula (12). An appropriate compound of formula (11) is one in which X and R_3 are as desired in the final compound of formula I. Such acetal formation reactions are readily accoplished by methods well known in the art. (Protecting Groups in Organic Synthesis, Theodora Greene (Wiley-Interscience)).

For example, a compound formula (11) is contacted under acid catalysis with an appropriate alcohol, HOR. An appropriate alcohol is one which gives an acetal with is stable to the reaction in step b and can be removed in step c to give a compound of formula (2). Appropriate alcohols include methanol, ethanol, propanol, 1,3-propane diol, ethylene glycol, and the like.

In Scheme E, step b, an appropriate compound of formula (11), (12), or (14) is reacted with an R_4 group transfer reagent, as desired, to give a compound of formula (2), (13), or (15); respectively. Appropriate compounds of formula (11), (12), and (14) are

ones in which X and R_3 are as desired in the final product of formula I. A variety of reagents that transfers an R_4 as desired in the final product are available and suitable for the reaction depicted in Scheme E. Such reagents include halopyridines, halopryidine N-oxides, allyl halides, C_2-C_4 alkanols, C_2-C_4 alkyl halides and sulfonates, fluorinated C_2-C_4 alkanols, fluorinated C_2-C_4 alkyl halides and sulfonates, optionally substituted phenyl having at least one fluoro or chloro atom, optionally substituted phenylsulfonyl halides or anhydrides, and optionally substituted benzyl halides.

For example, where the appropriate R_4 group transfer reagent is a halide, sulfonate, or anhydride, an appropriate compound of formula (11), (12), or (14) is coupled under basic conditions to give a compound of formula (2), (13), or (15); respectively. The reaction is performed in a suitable solvent, such as acetonitrile, dimethylformamide, dimethylacetamide, tetrahydrofuran, pyridine, and dimethyl sulfoxide. The reaction is carried out in the presence of from about 1 to about 3 molar equivalents of a suitable base, such as potassium hydride, sodium hydroxide, sodium hydride, sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, N,N-diisopropylethylamine, triethylamine, and the like. The reaction is carried out at temperature of from about -30°C to about 100°C and generally require from 6 hours to 48 hours. The product of the reaction can be isolated and purified using techniques well known in the art. These techniques include extraction, evaporation, chromatography and recrystallization.

Of course, when a halopyridine N-oxide is used the N-oxide is remove by reduction to give the R_4 as desired in the final product of formula I. Such reductions are readily accomplished by the skilled person, and include catalytic reduction over palladium catalysts using hydrogen or ammonium formate in a suitable solvent such as methanol, ethanol, water, and mixtures thereof.

Alternately, for example, where the appropriate R_4 group transfer reagent is an alkanol, the coupling can be carried out under Mitsunobu conditions which are well known in the art. The reaction is carried out in a suitable solvent, such as tetrahydrofuran and diethyl ether using a phosphine, such as triphenylphosphine or a resin bound phosphine and a dialkyl azodicarboxylate, such as diethyl azodicarboxylate, diisopropyl azodicarboxylate or di-t-butyl azodicarboxylate. The reaction is generally carried out at temperatures of from ambient temperatures to 60°C. The reaction generally requires from 1 hour to 12 hours. The product can be isolated by techniques well known in the art, such as extraction and evaporation. The product can then be purified by techniques well known in the art, such as distillation, chromatography, or recrystallization.

Scheme E, step c, depicts the deprotection of an acetal of formula (13) to give a compound of formula (2). Such deprotections are readily accoplished by methods well

known in the art. (Protecting Groups in Organic Synthesis, Theodora Greene (Wiley-Interscience)).

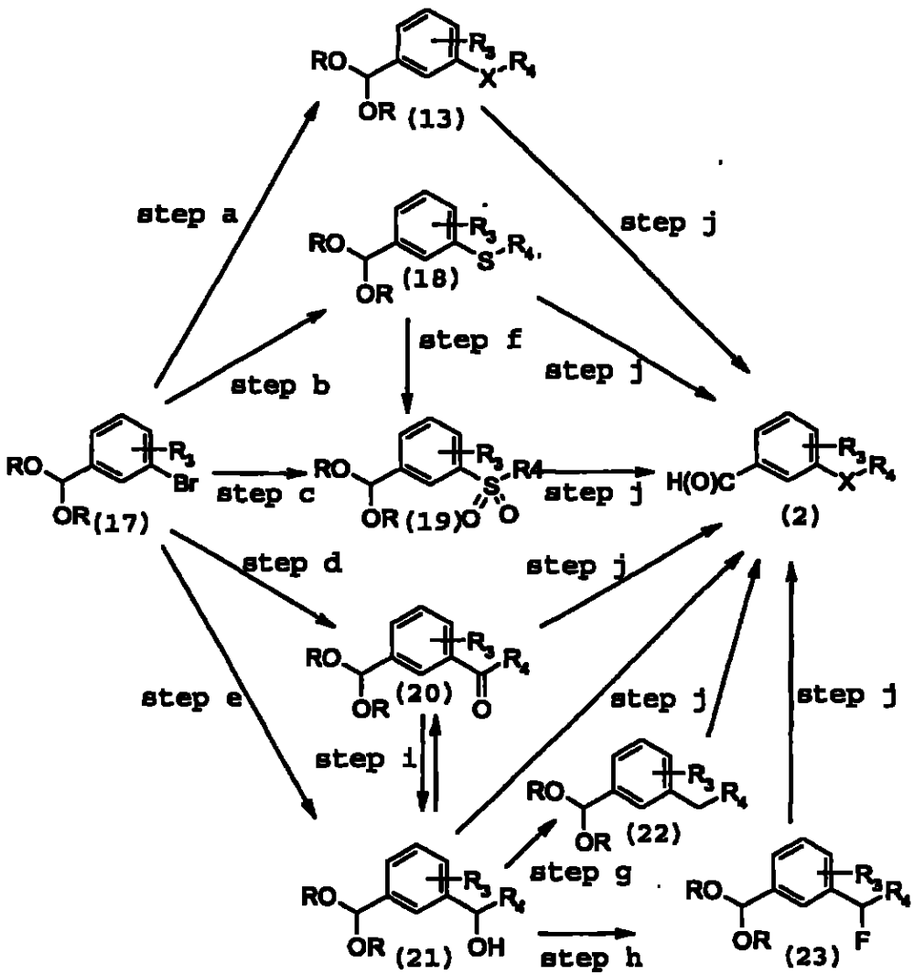
For example, a compound formula (13) is contacted under acid under aqueous conditions to give a compound of formula (2).

In Scheme E, step d, a bromo compound of formula (15) is formylated to give a compound of formula (2).

For example, a compound of formula (15) is metalated by treatment with a metalation reagent such as butyl lithium. The reaction is performed in a suitable solvent, such as hexane, benzene, toluene, tetrahydrofuran or diethyl ether. The reaction is typically carried out in the presence of from about 1 to about 1.5 molar equivalents of a metalating reagent. The metalation reaction is carried out at temperature of from about -70°C to about 20°C and generally require from 1 hours to 6 hours. The metalated species is then treated with a formyl transfer reagent, such as dimethylformamide or an alkyl chloroformate to give a compound of formula (2) or a alkoxycarbonyl compound which can be elaborated to an aldehyde as described herein. The product of the reaction can be isolated and purified using techniques well known in the art. These techniques include extraction, evaporation, chromatography and recrystallization.

Scheme F describes methods for preparing compounds of formula (2) from the versatile intermediate, compound (17), which readily prepared by acetal formation as described above.

Scheme F



Scheme F, step a, depicts an aromatic displacement reaction of an appropriate compound of formula (17) and an appropriate alcohol (R_4OH) or an appropriate thiol (R_4SH) to give a compound of formula (13) in which X is -O- or -S- are defined above in Scheme E. An appropriate compound of formula (17) is one in which R_3 is as desired in the final product of formula I. In an appropriate alcohol (R_4OH) or an appropriate thiol (R_4SH), R_4 is as desired in the final product of formula I, and includes C_2-C_4 alkyl alcohols and thiols, fluorinated C_2-C_4 alkyl alcohols and thiols, optionally substituted phenols and thiophenols, optionally substituted benzyl alcohols and thiols.

For example, an appropriate compound of formula (17) and an appropriate alcohol (R_4OH) or an appropriate thiol (R_4SH) are coupled give a compound of formula (13). The reaction is performed in a suitable solvent, such as dimethylformamide,

dimethylacetamide, and dimethyl sulfoxide. The reaction is performed using from about 1.1 to about 3 molar equivalents of an appropriate alcohol or thiol. The reaction is carried out in the presence of from about 1 to about 6 molar equivalents of a suitable base, such as potassium hydride, sodium hydroxide, potassium carbonate, sodium carbonate, or sodium hydride. The coupling is performed using a suitable catalyst, such as copper salts. The reaction generally requires from 6 hours to 48 hours. The product of the coupling reaction can be isolated and purified using techniques well known in the art. These techniques include extraction, evaporation, chromatography and recrystallization.

Scheme F, steps b-e, depict a number of reactions of an appropriate compound of formula (17), after metalation as described in Scheme E, step d, to give compounds of formula (18)-(21), respectively. In these steps an appropriate compound of formula (17) is one in which R_3 is as desired in the final product of formula I and is not adversely affected by the metalation conditions of the reaction. Generally, these reactions are performed in the solvent used and at the temperature used to form the metalated species. The products of these reactions can be isolated and purified using techniques well known in the art, include quenching, extraction, evaporation, trituration, chromatography, and recrystallization.

For example, in Scheme F, step b, a metalated compound of formula (17) is contacted with an appropriate disulfide (R_4S-)$_2$, to give a compound of formula (18). An appropriate disulfide is one that gives R_4 as desired in the final product of formula I and gives rise to compounds in which X is -S-. Appropriate disulfides include C_1-C_4 alkyl disulfides, optionally substituted phenyl disulfides, and optionally substituted benzyl disulfides. The reaction is performed using from about 1 to about 2 molar equivalents of an appropriate disulfide. The reaction is typically carried out in the same solvent used for the metallation and at temperatures of about -78°C to about 50°C. The reaction generally require from 12 hours to 48 hours.

For example, in Scheme F, step c, a metalated compound of formula (17) is contacted with an appropriate sulfonyl fluoride (R_4SO_2F) to give a compound of formula (19). An appropriate sulfonyl fluoride is one that transfers R_4 as desired in the final product of formula I and gives rise to compounds in which X is -SO_2-. Appropriate sulfonyl fluorides include an optionally substituted phenyl sulfonyl fluoride. The reaction is performed using from about 1 to about 3 molar equivalents of an appropriate sulfonyl fluoride. The reaction is typically carried out in the same solvent used for the metallation and at temperatures of about -78°C to about 0°C. The reaction generally require from 2 hours to 12 hours.

For example, in Scheme F, step d, a metalated compound of formula (17) is contacted with an appropriate acid chloride ($R_4C(O)Cl$) to give a compound of formula

(20). An appropriate acid chloride is one that transfers R_4 as desired in the final product of formula I and gives rise to compounds in which X is -C(O)-. Appropriate acid chlorides include C_2-C_4 alkyl acid chlorides, fluorinated C_2-C_4 alkyl acid chlorides, optionally substituted phenyl acid chlorides, optionally substituted benzyl acid chlorides, and optionally substituted 5 to 6 membered monocyclic aromatic heterocycle acid chlorides. The reaction is performed using from about 0.8 to about 1.2 molar equivalents of an appropriate acid chloride. The reaction is typically carried out in the same solvent used for the metallation and at temperatures of about -78°C to about 50°C. The reaction generally require from 1 hours to 12 hours.

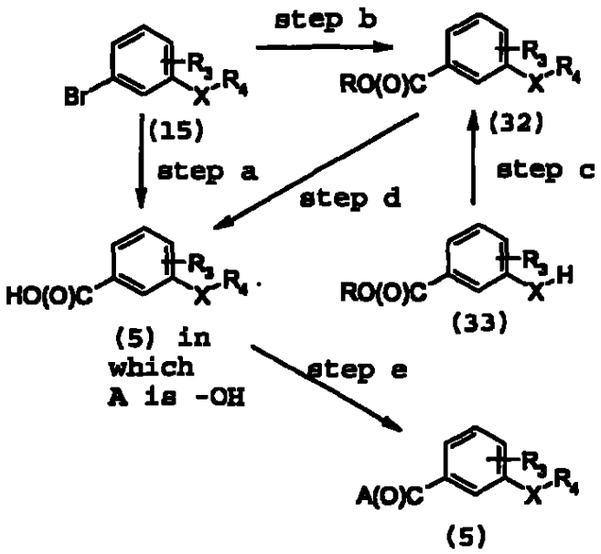
For example, in Scheme F, step e, a metalated compound of formula (17) is contacted with an appropriate aldehyde ($R_4C(O)H$) to give a compound of formula (21). An appropriate aldehyde is one that transfers R_4 as desired in the final product of formula I and gives rise to compounds in which X is -CH(OH)-. Appropriate aldehydes include C_2-C_4 alkyl aldehyde, fluorinated C_2-C_4 alkyl aldehyde, optionally substituted phenyl aldehyde, optionally substituted benzyl aldehyde, and optionally substituted 5 to 6 membered monocyclic aromatic heterocycle aldehyde. The reaction is performed using from about 1 to about 3 molar equivalents of an appropriate aldehyde. The reaction is typically carried out in the same solvent used for the metallation and at temperatures of about -50°C to about 50°C. The reaction generally requires from 4 hours to 24 hours.

As will be appreciate by the skilled person, compounds of formula (18)-(21) can undergo a number of other transformations which are depicted in Scheme F, steps f-i, to give, ultimately, compounds of formula I having various groups at X. These transformations are trivial and well within the ability of the skilled person. These transformations include oxidation of sulfides (step f) which can be accomplished by peroxide, peracids, and other reagents known in the art; reduction of a benzyl alcohol (step g) which can be accomplished by a variety of reagents, such as triethylsilane/trifluoroacetic acid; halogenation of a benzyl alcohol to give fluoro (step h) using reagents such as DAST and fluorinating reagents; reduction of a ketone (step i) using various hydride transfer reagents or oxidation of a benzylic alcohol (step i) which can be accomplished by manganese dioxide or Swern conditions.

In Scheme F, step j, compounds of the formula (13) and (18)-(23) are deprotected to give an aldehyde of formula (2) as described in Scheme E, step c.

Scheme G describes methods for preparing compounds of formula (5).

Scheme G



Scheme G, step a, a bromo compound of formula (15) is carboxylated to give a compound of formula (5) in which A is -OH.

For example, a compound of formula (15) is metalated as described in Scheme E, step d, and the metalated species is then treated with carbon dioxide to give a compound of formula (5) in which A is -OH. The product of the reaction can be isolated and purified using techniques well known in the art. These techniques include extraction, evaporation, chromatography and recrystallization.

Scheme G, step b, a bromo compound of formula (15) is alkoxyformylated using an appropriate chloroformate or carbonate to give a compound of formula (32). An appropriate chloroformate or carbonate is one that transfers an RO(O)C- group in which R is methyl, ethyl, or benzyl.

For example, a compound of formula (15) is metalated as described in Scheme E, step d, and the metalated species is then treated with about 1 to 3 molar equivalents of an appropriate chloroformate or carbonate. The reaction is typically carried out in the same solvent used for the metallation and at temperatures of about -78°C to about 50°C. The reaction typically requires from 1 to 24 hours. The product of the reaction can be isolated and purified using techniques well known in the art. These techniques include extraction, evaporation, chromatography and recrystallization.

In Scheme G, step c, an appropriate compound of formula (33) is reacted with an R_4 group transfer reagent, as desired, to give a compound of formula (32). An appropriate compound of formula (33) is one in which X and R_3 are as desired in the final product of formula I. Reagents that transfers an R_4 are as described in Scheme E.

For example, where the appropriate R_4 group transfer reagent is a halide or anhydride, an appropriate compound of formula (34) is coupled under basic conditions with to give a compound of formula (33). The reaction is performed in a suitable solvent, such as dimethylformamide, tetrahydrofuran, or pyridine. The reaction is typically carried out in the presence of from about 1 to about 3 molar equivalents of a suitable base, such as sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, N,N-diisopropylethylamine, triethylamine, and the like. The reaction is carried out at temperature of from about -30°C to about 100°C and generally require from 6 hours to 48 hours. The product of the reaction can be isolated and purified using techniques well known in the art. These techniques include extraction, evaporation, chromatography and recrystallization.

Alternately, for example, where the appropriate R_4 group transfer reagent is an alkanol, the coupling can be carried out under Mitsunobu conditions which are well known in the art and described in Scheme E.

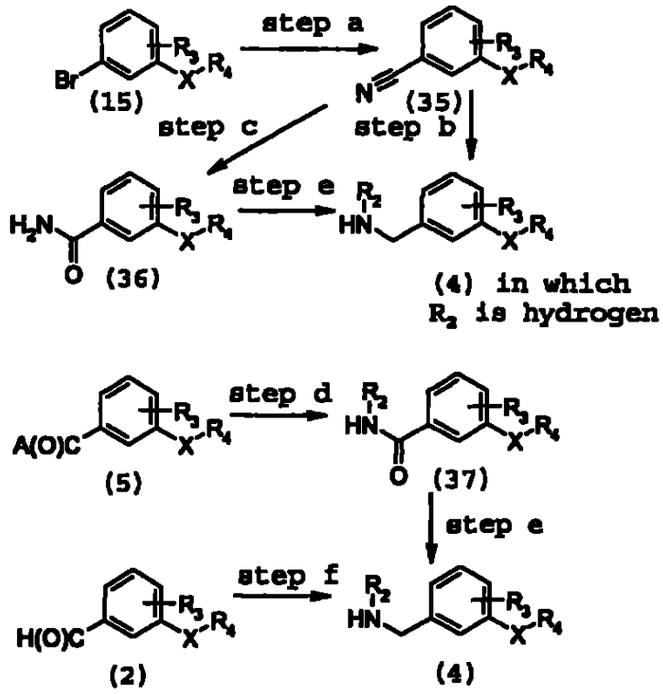
Scheme G, step d, an ester of formula (32) is deprotected to give a compound of formula (5) in which A is -OH. Such deprotections are readily accoplished by methods well known in the art. (Protecting Groups in Organic Synthesis, Theodora Greene (Wiley-Interscience)).

Scheme G, step e, a compound of formula (5) in which A is -OH is converted to a compound of formula (5) in which A is an activating group, such as acid halide, activated ester, activated amide, or anhydride. The formation of such activated intermediates is well known and appreciated in the art.

For example, an acid halide can be prepared by a variety of reagent such as oxalyl chloride, oxalyl bromide, thionyl chloride, thionyl bromide, phosphorous oxychloride, phosphorous trichloride, and phosphorous pentachloride; a mixed anhydride of substituted phosphoric acid, such as dialkylphosphoric acid, diphenylphosphoric acid, halophosphoric acid; of aliphatic carboxylic acid, such as formic acid, acetic acid, propionic acid, butyric acid, isobutyric acid, pivalic acid, 2-ethylbutyric acid; an activated ester, such as phenol ester, p-nitrophenol ester, N-hydroxysuccinimide ester, N-hydroxyplhthalimide ester, 1-hydroxybenztriazole ester; or activated amide, such as imidazole, dimethylpyrazole, triazole; are prepared by method which are well known and appreciated in the art. Such activated intermediates may be prepared and used directly or are prepared and isolated before use in the schemes above.

Scheme H describes methods for preparing compounds of formula (4).

Scheme H



Scheme H, step a, a bromo compound of formula (15) is converted to a nitrile of formula (35).

For example, a compound of formula (15) is treated with copper (I) cyanide to give a compound of formula (35). The reaction is performed in a suitable solvent, such as dimethylformamide. The reaction is typically carried out in the presence of from about 1 to about 3 molar equivalents of copper (I) cyanide. The reaction is carried out at temperature of from about ambient temperature to about 100°C and generally require from 6 hours to 48 hours. The product of the reaction can be isolated and purified using techniques well known in the art. These techniques include extraction, evaporation, chromatography and recrystallization.

Scheme H, step b, a nitrile compound of formula (35) reduced to give a compound formula (4) in which R_2 is hydrogen.

For example, a nitrile compound of formula (35) is contacted with sodium borohydride in the presence of cobalt chloride. The reaction is carried out in a suitable solvent, such as methanol, or ethanol. The reaction is generally carried out at temperatures of from 0°C. to 50°C. Generally, the reactions require 1 to 72 hours. The product can be isolated and purified by techniques well known in the art, such as extraction with aqueous acid, evaporation, trituration, chromatography, and recrystallization.

Alternately, for example, a nitrile compound of formula (35) is hydrogenated over a suitable catalyst, such as Raney® nickel. The reaction is carried out in a suitable solvent, when Raney® nickel is used as the catalyst, suitable solvents will generally contain ammonia, such as ethanol/ammonium hydroxide. The reaction is generally carried out at temperatures of from ambient temperature to 50°C. The reaction is carried out at pressures of from 15 psi (103 kPa) to 120 psi (827 kPa) in an apparatus designed for carrying out reactions under pressure, such as a Parr hydrogenation apparatus. The product can be isolated by carefully removing the catalyst by filtration and evaporation. The product can be purified by extraction, evaporation, trituration, chromatography, and recrystallization.

Scheme H, step c, a nitrile compound of formula (35) is converted to a amide of formula (36).

For example, a compound of formula (35) is treated with acid or base under hydrolysis conditions to give a compound of formula (36). The reaction is performed in a suitable solvent, such as ethanol, isopropanol, dimethylsulfoxide, each containing water. The hydrolysis of an aromatic nitrile to an amide is well known and appreciated in the art. The product of the reaction can be isolated and purified using techniques well known in the art. These techniques include extraction, evaporation, chromatography and recrystallization.

Scheme H, step d, depicts formation of an amide of formula (37) by reacting a compound of formula (5) and an appropriate amine of formula H_2NR_2 in a amide forming reaction. An appropriate amine of formula H_2NR_2 is one which gives R_2 as desired in the final product of formula I. Suitable methods of forming amides are well known in the art and are described in Scheme B, above.

Scheme H, step e, a amide compound of formula (36) or (37) is reduced to a compound of formula (4). Such reductions of amides are readily carried out as described in Scheme B, above, and as known in the art.

Scheme H, step f, a compound of formula (2) and an appropriate amine of formula H_2NR_2 undergo reductive amination to give a compound of formula (4). Such reductive aminations are readily carried out as described in Scheme B, above, and by other methods known in the art.

As will be appreciated by the skilled person, the compounds of formula II are readily prepared by methods analogous to those described above.

The present invention is further illustrated by the following examples and preparations. These examples and preparations are illustrative only and are not intended to limit the invention in any way.

The terms used in the examples and preparations have their normal meanings unless otherwise designated. For example, "°C" refers to degrees Celsius; "N" refers to normal or normality; "M" refers to molar or molarity; "mmol" refers to millimole or millimoles; "g" refers to gram or grams; "mL" refers milliliter or milliliters; "mp" refers to melting point; "brine" refers to a saturated aqueous sodium chloride solution; etc. In the ^{1}H NMR, all chemical shifts are given in δ, unless otherwise indicated.

Example 1

2-(3-(4-Fluorophenoxy)phenyl)-(1,3)dioxolane

Combine 4-fluorophenol (3.0 g, 227.8 mmol), 2-(3-bromophenyl)-1,3-dioxolane (5.0 ml, 33.3 mmol), potassium carbonate (anhydrous, 8.0 g, 55.6 mmol), and dry pyridine (50 ml). Heat to 90°C and add copper oxide (5.5 g, 69.5 mmol). Heat at reflux. After 24 hours, cool to room temperature, dilute with dichloromethane, and filter. Concentrate the filtrate in vacuum to give a yellow oil. Chromatograph the oil on silica gel eluting with 95:5 hexane:EtOAc to give the title compound.

By the method of Example 1 the following compounds were prepared: a) 2-(3-(2-Fluorophenoxy)phenyl)-(1,3)dioxolane;

b) 2-(3-(3-Fluorophenoxy)phenyl)-(1,3)dioxolane;

c) 2-(3-(Naphth-2-yloxy)phenyl)-(1,3)dioxolane;

d) 2-(3-(Naphth-1-yloxy)phenyl)-(1,3)dioxolane;

e) 2-(3-(Pyrid-3-yloxy)phenyl)-(1,3)dioxolane;

f) 3-(Pyridin-3-yloxy)benzaldehyde;

g) 3-(Pyrimidin-5-yloxy)benzaldehyde; and

h) 3-(Pyridin-4-yloxy)benzaldehyde.

Example 2

3-[1,3]Dioxolan-2-ylphenyl)phenylamine

Combine 2-(3-bromophenyl)-1,3-dioxolane (0.7 ml, 4.3 mmol), aniline (0.4 ml, 4.7 mmol), sodium t-butoxide (0.6 g, 6.0 mmol), BINAP (10.0 mg, 0.03 mol), $Pd_2(dba)_3$ (30.0 mg, 0.01 mmol) and toluene (20 ml). Heat at 80 °C. After 18 hours, cool to room temperature, dilute with ether (40 ml), filter, and concentrate to give a residue. Chromatograph the residue on silica gel eluting with 9:1 hexane:EtOAc to give the title compound.

By the method of Example 2 the following compounds were prepared: a) Benzyl-(3-[1,3]dioxolan-2-ylphenyl)-amine;

b) (3-[1,3]Dioxolan-2-ylphenyl)-pyridin-3-ylamine;

c) (3-[1,3]Dioxolan-2-ylphenyl)-pyridin-4-ylamine; and

d) (3-[1,3]Dioxolan-2-ylphenyl)-pyridin-2-ylamine.

Example 3

2-(3-Phenylsulfanylphenyl)-[1,3]-dioxolane

Combine 2-(3-bromophenyl)-1,3-dioxolane (3.0 ml, 20.0 mmol) and tetrahydrofuran (100 ml). Cool to about –78 °C. Add dropwise a solution of n-butyllithium, 1.6 M solution in hexane (13.4 ml, 21.0 mmol). After 10 minutes, add phenyl disulfide (4.3 g, 20.0 mmol) as a solution in tetrahydrofuran (50 ml). After 1 hour, warm to room temperature over 1hour then quenched with water (150 ml) and extract with ether. Extract the combined organic layers sequentially with distilled water and brine and then dry (Na_2SO_4), filter, and concentrate to give a residue. Chromatograph the residue eluting with 9:1 hexane:EtOAc gives the title compound.

By the method of Example 3 the following compounds were prepared: a) 2-(3-p-Tolylsulfanylphenyl)-[1,3]-dioxolane.

Example 4

2-(3-Benzenesulfonylphenyl)-[1,3]-dioxolane

Combine 2-(3-phenylsulfanylphenyl)-[1,3]-dioxolane (1.0 g, 3.6 mmol) and dichloromethane (15 ml). Cool to about –78 °C. Add a slurry of m-chloroperbenzoic acid (2.3 g, 7.2 mmol) in dichloromethane (10 ml). After 30 minutes, warm to room temperature then add a solution 1N of sodium thiosulfate (20 ml). After 15 minutes, add a solution of saturated sodium bicarbonate. Separate the organic layer and extract the aqueous layer with dichloromethane. combine the organic layers and wash sequentially with distilled water and brine and then dry (Na_2SO_4), filter, and concentrate to give a residue. Chromatograph the residue eluting with EtOAc to give the title compound.

By the method of Example 4 the following compounds were prepared: a) 2-(3-(Toluene-4-sulfonyl)-phenyl)
-[1,3]-dioxolane.

Example 5

(3-[1,3]Dioxolan-2-ylphenyl)phenylmethanol

Combine 2-(3-bromophenyl)-1,3-dioxolane (10.0 ml, 66.0 mmol) and tetrahydrofuran (100 ml) and cool to about –78°C. Add dropwise a solution of n-butyllithium, 1.6 M solution in hexane (44.0 ml, 66.0 mmol). After 10 min, add a solution of benzaldehyde (7.6 ml, 66.0 mmol) in tetrahydrofuran (50 ml) via cannula. After 1 hour, warm to room temperature. After 18 hours, quench into water and extract with dichloromethane. Combine the organic layers and wash sequentially with distilled water

and brine and then dry (Na_2SO_4), filter, and concentrate to give a residue. Chromatograph the residue eluting with 7:3 hexane:EtOAc to give the title compound.

Example 6

(3-[1,3]Dioxolan-2-ylphenyl)phenylmethanone

Combine (3-[1,3]dioxolan-2-ylphenyl)-phenyl-methanol (5.0 g, 18.5 mmol) and 18-crown-6 (160 mg, 0.6 mmol) in dichloromethane. Add potassium permanganate (8.8 g, 55.5 mmol). Heat to about 40°C. After 4 hours, cool to room temperature add water and sodium hydrogensulfite (6.0 g). Basify with a solution of 1N sodium hydroxide (about 60 ml) and extract with dichloromethane. Combine the organic layers and wash sequentially with distilled water and brine and then dry (Na_2SO_4), filter, and concentrate to give a residue. Chromatograph the residue eluting with EtOAc to give the title compound.

Example 7

3-Benzylbenzaldehyde

Combine (3-[1,3]dioxolan-2-ylphenyl)-phenyl-methanol (2.3 g, 8.7 mmol) and sodium iodide (5.3 g, 35.0 mmol) in acetonitrile (25 ml). Add dichloromethylsilane (2.1 ml, 17.4 mmol) via syringe. After 10 min, dilute with EtOAc and wash with water, saturated sodium bicarbonate, 10% sodium thiosulfate, and then brine. Dry the organic layers (Na_2SO_4), filter, and concentrate to give a residue. Chromatograph the residue eluting with 9:1 hexane:EtOAc to give the title compound.

Example 8

2-(3-(α-Fluorobenzyl)phenyl)-[1,3]-dioxolane

Combine (3-[1,3]-dioxolan-2-ylphenyl)phenylmethanol (2.3 g, 8.9 mmol) and dichloromethane (50 ml). Cool to about –78°C. Add dropwise a solution of (diethylamino)sulfur trifluoride (1.7 ml, 12.9 mmol). After 10 minutes, quench with water and extract with dichloromethane. Combine the organic layers and wash sequentially with distilled water and brine and then dry (Na_2SO_4), filter, and concentrate to give a residue. Chromatograph the residue eluting with 7:3 hexane:EtOAc to give the title compound.

Example 9

3-Nitrodibenzofuran

Combine dibenzofurane (20.0 g, 0.11 mol) and acetic acid (80 ml). Heat to 65°C. Add 98% nitric acid (20.0 g, 11.8 mol). After 3 hours, cool to room temperature to give a solid. Collect the solid by filtration, rinse with water, and dry to give the title compound.

Example 10

N-Dibenzofuran-3-ylamine

Combine 3-nitrodibenzofuran (22.0 g, 0.1 mol) and Raney nickel (2.75g), and ethanol (365 ml) and hydrogenate at room temperature and 40 psi (276 kPa). After 18 hours, filter and concentrate the filtrate to residue. Chromatograph the residue eluting with 9:1 hexane:EtOAc to give the title compound.

Example 11

3-Bromodibenzofuran

Combine N-dibenzofuran-3-ylamine (2.0 g, 10.8 mmol), water (20 ml), and conc. hydrobromic acid (6 ml). Cool to 0 °C. Add a solution of sodium nitrite (0.7 g, 10.8 mmol) in water (16 ml). After 15 minutes add the mixture above to a mixture of copper bromide (1.7 g, 12.3 mmol) in water (9.2 ml) and hydrobromic acid (4 ml). Warm to ambient temperature. After 18 hours, add water and extract with dichloromethane. Combine the organic layers and wash sequentially with distilled water and brine and then dry (Na_2SO_4), filter, and concentrate to give a residue. Chromatograph the residue eluting with 8:2 hexane:EtOAc to give the title compound.

Example 12

Dibenzofuran-3-carbaldehyde

Combine 3-bromodibenzofuran (0.5 g, 2.0 mmol) and tetrahydrofuran (30 ml). Cool to about -78°C. Add a solution of *t*-butyllithium, 1.6 M solution in hexane (2.2 ml, 3.0 mmol), then warm to about 0°C for 10 min. Cool to about -78°C and add dimethylformamide (0.5 ml, 5.9 mmol). Warm to room temperature, quench with water, and extract with dichloromethane. Combine the organic layers and wash sequentially with distilled water and brine and then dry (Na_2SO_4), filter, and concentrate to give a residue. Chromatograph the residue eluting with 8:2 hexane:EtOAc to give the title compound.

Example 13

3-(Thiazol-2-yloxy)benzaldehyde

In a sealed tube, combine 2-bromo-thiazole (2.0 ml, 22.2 mmol), 3-hydroxy-benzaldehyde (1.8 g, 15.0 mmol) and potassium carbonate (2.1 g, 15.0 mmol) in dimethylformamide (20 ml). Heat to 100 °C. After 48 hours, cool, pour into water (150 ml), and extract with ether. Combine the organic layers and wash sequentially with distilled water and brine and then dry (Na_2SO_4), filter, and concentrate to give a residue. Chromatograph the residue eluting with 9:1 hexane:EtOAc to give the title compound.

Example 14

6-Bromo-1H-indole

Combine 4-bromo-2-nitrotoluene (5.0 g, 23.1 mmol), dimethylformamide (50 ml), DMF-dimethylacetal (9.0 ml, 69.4 mmol), and pyrrolidine (2.0 ml, 23.1 mmol). Heat to 110 °C. After 3 hours, cool to room temperature, dilute with ether, and wash with water. Combine the organic layers, and concentrate to give a residue. Combine the residue and 80% aq. acetic acid (120 ml) and heat at 75°C. Add zinc dust (13.1 g, 200.5 mmol) portionwise. Heat to 85°C. After 2 hours, cool and filter. Dilute the filtrate with ether, wash with water dry (Na2SO4), and concentrate to give a residue. Chromatograph the residue eluting with 9:1 hexane:EtOAc to give the title compound.

By the method of Example 14 the following compounds were prepared: 4-Bromo-1H-indole.

Example 15

1H-Indole-6-carbaldehyde

Combine hexane washed potassium hydride (1.3 g, 10.7 mmol) and ether (20 ml). Cool to about 0 °C and add a solution of 6-bromo-1H-indole (2.1 g, 10.7 mmol) in ether (5 ml). After 15 min, cool to about -78°C and add a solution of t-butyllithium, 1.4 M solution in hexane (14.0 ml, 10.7 mmol). After 10 min, add dimethylformamide (1.7 ml, 20.0 mmol) in ether (5ml). Slowly warm to room temperature and then pour into a ice cold solution of 1M phosphoric acid and extract with EtOAc. Combine the organic layers and wash sequentially with distilled water and brine and then dry (Na_2SO_4), filter, and concentrated to give a residue. Chromatograph the residue eluting with 9:1 hexane:EtOAc to give the title compound.

By the method of Example 15 the following compounds were prepared: 1H-Indole-4-carbaldehyde.

Example 16

1-Phenyl-1H-indole-6-carbaldehyde

Combine in a sealed tube 1H-indole-6-carbaldehyde 0.9 g, 6.2 mmol), copper(I) trifluoromethanesulfate–complex (0.2 g, 0.3 mmol), phenanthroline (1.3 g, 6.2 mmol), transdibenzylidenacetone (0.1 g, 0.3 mmol), cesium carbonate (2.6 g, 7.9 mmol) and iodobenzene (1.6 ml, 14.3 mmol) in xylene (40 ml). Heat at about 110°C. After 24 hours, cool to room temperature, dilute with dichloromethane and saturated ammonium chloride. Separate the layer and Extract the aqueous layer with dichloromethane. Combine the organic layers and wash sequentially with distilled water and brine and then

dry (Na_2SO_4), filter, and concentrated to give a residue. Chromatograph the residue eluting with 8:2 hexane:EtOAc to give the title compound.

By the method of Example 16 the following compounds were prepared: 1-Phenyl-1H-indole-4-carbaldehyde.

Example 17

3-Phenylsulfanylbenzaldehyde

Combine 2-(3-phenylsulfanylphenyl)-[1,3]-dioxolane (0.3 g, 1.1 mmol) and acetonitrile (8.0 ml) add a solution of hydrochloric acid (1N, 2.0 ml). After 18 hours, concentrate in vacuum to remove most of the acetonitrile, dilute with water and extract with ether. Combine the organic extracts and wash once with saturated sodium bicarbonate, then with brine. Dry (Na_2SO_4) the organics, filter, and concentrated to give the title compound.

By the method of Example 17 the following compounds were prepared: a) 3-Benzenesulfonylbenzaldehyde;

b) 3-p-Tolylsulfanylbenzaldehyde;

c) 3-(p-Tosyl)benzaldehyde;

d) 3-Benzylaminobenzaldehyde;

e) 3-Phenylaminobenzaldehyde;

f) 3-Benzoylbenzaldehyde;

g) 3-(α-Fluorobenzyl)benzaldehyde;

h) 3-(4-Fluorophenoxy)benzaldehyde;

i) 3-(2-Fluorophenoxy)benzaldehyde;

j) 3-(3-Fluorophenoxy)benzaldehyde;

k) 3-(Naphth-2-yloxy)benzaldehyde;

l) 3-(Naphth-1-yloxy)benzaldehyde;

m) 3-(Pyridin-3-ylamino)benzaldehyde;

n) 3-(Pyridin-4-ylamino)benzaldehyde;

o) 3-(Pyridin-2-ylamino)benzaldehyde; and

p) 3-(Pyridin-2-yloxy)benzaldehyde.

Example 18

2-Naphth-2-ylethylamine

Combine naphth-2-ylacetonitrile (1.0 g, 6.0 mmol) and nickel (II) chloride hexahydrate (0.7g, 3.0 mmol) and tetrahydrofuran (30 ml). Add dropwise borane-tetrahydrofuran complex, 1M solution in tetrahydrofuran (24.0 ml, 24.0 mmol). After 1

hour, evaporate to give a residue. Chromatograph on silica gel eluting with 8:2 EtOAc:MeOH + 2% NH_4OH) to give the title compound.

By the method of Example 18 the following compounds were prepared: 2-Naphth-1-ylethylamine.

Example 19

5-Methanesulfonyltryptamine

Combine 2-(3-Chloropropyl)-(1,3)-dioxolane (6.69 g, 44.5 mmol), (4-methanesulfonylphenyl) hydrazine hydrochloride (9.92 g, 44.5 mmol), and Na_2HPO_4 (1.58 g, 11.1 mmol) in 300 ml of methanol/water (1:1). Heat to reflux. After 4.5 hours, cool to ambient temperature, then evaporate to residue. Dissolve the residue in 1 N NaOH and extract with dichloromethane. Combine the organic extracts, wash with brine, dry (Na_2SO_4), filter, then concentrate to residue. Chromatograph the residue on silica gel eluting with dichloromethane/2N NH_3(methanol) (84/16) to give the title compound as a light brown solid: mp 134-138 °C, MS (ACPI): m/e 239.1 (M+1). Analysis for $C_{11}H_{14}N_2O_2S$: Calcd: C, 55.44; H, 5.92; N, 11.76; found: C, 55.33; H, 5.97; N, 11.48.

Example 20

N-t-Butoxycarbonyl-2-(6-chloro-1H-indol-3-yl)ethylamine

Combine di-tert-butyl dicarbonate (1.2 g, 5.34 mmol), 6-chlorotryptamine (866.4 mg, 4.45 mmol)d and $NaHCO_3$ (598.2 mg) in dioxane (50 ml). Stir at ambient temperature. After 15 hours, evaporate to residue, partition the residue between water and dichloromethane. Separate the layer and extract the aqueous layer with dichloromethane. Combine the organic extracts, wash with brine, dry (Na_2SO_4),filter and then evaporated to give the title compound as a light yellow oil.

Example 21A

N-Methyl-2-(6-chloro-1H-indol-3-yl)ethylamine

Combine N-t-butoxycarbonyl-2-(6-chloro-1H-indol-3-yl)ethylamine (1.3 g, 4.41 mmol) and dry THF (20 ml) and add dropwise to an ice bath cooled suspension of $LiAlH_4$ (1.0 g, 26.5 mmol) in dry THF (30 ml). Heat to reflux. After 2 hours, cool to ambient temperature and stir. After 15 hours, quench with saturated $NaSO_4$ (100 ml/mol), stir for 1 hour at ambient temperature, then filter under vacuum. Wash precipitate with THF and evaporated filtrate and washes to residue. Chromatograph the residue on silica gel eluting with dichloromethane/2N NH_3(methanol) (84/16) to give the title compound: MS (ACPI): m/e 209.0 (M+1).

Example 21B

5-(4-Fluorophenyl)-1H-indole

Combine 5-bromoindole (5.00 g, 25.50 mmol) and $Pd(Ph_3P)_4$ (1.47 g, 1.28 mmol) in toluene (510 ml). After 30 minutes, add a solution of 4-fluorobenzeneboronic acid (5.35 g, 38.26 mmol) in ethanol (153 ml) then add saturated $NaHCO_3$ (255 ml). Heat to reflux. After 4 hours, cool to ambient temperature, pour into saturated NaCl (250 ml), and separate the organic layer. Extract the aqueous layer with ethyl acetate. Combine the organic extracts, wash with brine, dried, then evaporate to residue. Chromatograph the residue on silica gel eluting with ethyl acetate/hexanes (10/90) to give the title compound: mp 84-89 °C. MS (ACPI): m/e 212.0 (M+1). Analysis for $C_{14}H_{10}FN$: Calcd: C, 79.60; H, 4.77; N, 6.63; found: C, 79.33; H, 4.92; N, 6.64.

By the method of Example 21 the following compounds were prepared: a) 5-Phenyl-1H-indole: mp 71-74 °C. MS (ACPI): m/e 194.0 (M+1). Analysis for $C_{14}H_{11}N$: Calcd: C, 87.01; H, 5.74; N, 7.25; found: C, 86.67; H, 5.82; N, 7.31.

b) 4-Phenylphenethylamine hydrochloride: (Exception-Chromatograph the residue on silica gel using dichloromethane/2N NH_3(methanol) (90/10) to give the final product. The HCl salt was prepared in ethyl acetate: MS (ACPI): m/e 198.1 (M+1). Analysis for $C_{14}H_{16}ClN$: Calcd: C, 71.94; H, 6.90; N, 5.99; found: C, 71.66; H, 6.90; N, 5.94.

Example 22

7-Cyano-1H-indole

Combine 7-bromoindole (4.72 g, 24.0 mmol) and copper cyanide (4.30 g, 48.1 mmol) in 1-methyl-2-pyrrolidine (40 mL). Heat to 200 °C. After 2.5 hours, cool to room temperature, add water-ethyl acetate (200 mL, 1/1) to give a solid. Filter through the celite, extract the filtrate with ethyl acetate, combine the organic layers, wash with brine, dry over Na_2SO_4, filter and evaporate *in vacuo* to give a residue. Chromatograph the residue on silica gel eluting with hexanes : ethyl acetate (10 :1) to give (1.87 g) of the title compound as a yellow solid: ^1H NMR (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 H), 12.03 (br, 1H).

Example 23

3-Formyl-5-cyano-1H-indole

Add phosphorous oxychloride (11.76 g, 76.67 mmol) dropwise to DMF (24.3 ml) wile maintaining the temperature at less than 10°C. Warm to ambient temperature and stir for 15 minutes at ambient temperature. Add dropwise 5-cyanoindole (10.00 g, 70.34 mmol) as a solution in DMF (30 ml) while keeping the temperature below 35°. After 1

hour, pour the reaction mixture into ice/water (300 ml) and then add 5N NaOH (54 ml) with stirring. Add slowly an additional amount of 5N NaOH (19.7 ml) and then heated to 90° for 1 minute and then cooled to ambient temperature to give a precipitate. Filter the precipitate and washed with water and dry to give the title compound: mp 248-250 °C. MS (ACPI): m/e 171.0 (M+1). Analysis for $C_{10}H_6N_2O$: Calcd: C, 70.58; H, 3.55; N, 16.46; found: C, 70.41; H, 3.53; N, 16.33.

By the method of Example 23 the following compounds were prepared: a) 3-Formyl-5-(4-fluorophenyl)-1H-indole; mp 215-217 °C. MS (ACPI): m/e 239.1 (M+1). Analysis for $C_{15}H_{10}FNO$: Calcd: C, 75.30; H, 4.21; N, 5.85; found: C, 74.94; H, 4.17; N, 5.84;

b) 3-Formyl-5-phenyl-1H-indole; mp >250 °C. MS (ACPI): m/e 222.1 (M+1). Analysis for $C_{15}H_{11}NO$: Calcd: C, 81.43; H, 5.01; N, 6.33; found: C, 81.04; H, 5.05; N, 6.36;

c) 3-Formyl-6-methyl-1H-indole; mp 178-180 °C. MS (ACPI): m/e 159.9 (M+1). Analysis for $C_{10}H_9NO$: Calcd: C, 75.45; H, 5.70; N, 8.80; found: C, 75.60; H, 5.78; N, 8.97;

d) 3-Formyl-6-cyano-1H-indole; mp 246 °C. MS (ACPI): m/e 171.0 (M+1). Analysis for $C_{10}H_6N_2O$: Calcd: C, 70.58; H, 3.55; N, 16.46; found: C, 70.51; H, 3.59; N, 16.40; and

e) 3-Formyl-6-trifluoromethoxy-1H-indole; mp 189-192 °C. MS (ACPI): m/e 230.0 (M+1). Analysis for $C_{10}H_6F_3NO_2$: Calcd: C, 52.41; H, 2.64; N, 6.11; found: C, 52.31; H, 2.61; N, 6.09.

f)3-Formyl-7-cyano-1H-indole; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 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 (br, 1H).

g) 3-Formyl-6-bromo-1H-indole; mp 197-200 °C. Analysis for C_9H_6BrNO: Calcd: C, 48.25; H, 2.70; N, 6.25; found: C, 47.87; H, 2.68; N, 6.17.

h) 3-Formyl-7-fluoro-1H-indole; mp 211-214 °C. MS(ACPI): m/e 163.9 (M+1). Analysis for C_9H_6FNO: Calcd: C, 66.26; H, 3.71; N, 8.59; found: C, 66.12; H, 3.67; N, 8.56.

Example 25

3-(2-Nitrovinyl)-5-cyano-1H-indole

Combine 3-formyl-5-cyano-1H-indole (10.60 g, 63.32 mmol) and a solution of ammonium acetate (10.60 g) in nitromethane (660 ml). Heat to 90°C. After 2 hours, cool to ambient temperature to give a precipitate. Collect the precipitate by filtration, wash with 1:1

MeOH/water (500 ml), and dry to give the title compound: mp 247-251°C. MS (ACPI): m/e 214.0 (M+1).

By the method of Example 25 the following compounds were prepared: a) 3-(2-Nitrovinyl)-5-(4-fluorophenyl)-1H-indole; mp 217-220 °C. MS (ACPI): m/e 282.2 (M+1). Analysis for $C_{15}H_{10}FN_2O_2$: Calcd: C, 68.08; H, 3.93; N, 9.92; found: C, 67.73; H, 3.92; N, 9.73;

b) 3-(2-Nitrovinyl)-5-phenyl-1H-indole; MS (ACPI): m/e 265.1 (M+1);

c) 3-(2-Nitrovinyl)-6-methyl-1H-indole; MS (ACPI): m/e 203.1 (M+1);

d) 3-(2-Nitrovinyl)-6-cyano-1H-indole; mp >250 °C. MS (ACPI): m/e 212.0 (M-1). Analysis for $C_{11}H_7N_3O_2$: Calcd: C, 61.97; H, 3.31; N, 19.71; found: C, 62.09; H, 3.34; N, 20.06; and

e) 3-(2-Nitrovinyl)-6-trifluororo methoxy-1H-indole; mp 139-143 °C. MS (ACPI): m/e 273.0 (M+1).

f) 3-(2-Nitrovinyl)-6-phenoxy-1H-indole: ^{1}H NMR (DMSO d_6) 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).

g) 3-(2-Nitro-vinyl)-5-(pyridin-3-yloxy)-1H-indole: ISMS 282 (M+1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6) 9.5 (bs, 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).

h) 3-(2-Nitro-vinyl)-7-cyano-1H-indole: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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 (electrospray), m/e: 212.1 (M-1)

i) 3-(2-Nitrovinyl)-6-bromo-1H-indole; mp 210 °C, dec. Analysis for $C_{10}H_7BrN_2O_2$: Calcd: C, 44.97; H, 2.64; N, 10.49; found: C, 44.62; H, 2.70; N, 10.49.

j) 3-(2-Nitrovinyl)-7-fluoro-1H-indole; mp 176-180 °C. MS (ACPI): m/e 207.1 (M+1). Analysis for $C_{10}H_7FN_2O_2$: Calcd: C, 58.26; H, 3.42; N, 13.59; found: C, 58.01; H, 3.31; N, 13.26.

Example 26

3-(2-Nitroethyl)-5-cyano-1H-indole

Add sodium borohydride (25.65 g, 678 mmol) to an ice bath cooled solution of 3-(2-nitrovinyl)-5-cyano-1H-indole (12.68 g, 59.5 mmol) in 1:1 MeOH/DMF (600 ml). After 1.5 hours, add brine (600 ml) then adjust the pH to approximately 7 with 5N HCl. Evaporate under reduced pressure to remove the methanol and then extract with dichloromethane. Combine the organic extracts, wash with brine, dry (Na_2SO_4), then evaporate to residue. Chromatograph the residue on silica gel eluting with

dichloromethane to give, after evaporation, the title compound as colorless prisms: mp 132-136 °C. MS (ACPI): m/e 215.0 (M+1). Analysis for $C_{11}H_9N_3O_2$: Calcd: C, 61.39; H, 4.22; N, 19.52; found: C, 61.09; H, 4.10; N, 19.16.

By the method of Example 26 the following compounds were prepared: a)3-(2-nitro-ethyl)-7-cyano-1H-indole; ^{1}H NMR (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 (br, 1H). MS (electrospray), m/e: 214.1 (M-1).

Example 27

5-Cyanotryptamine

Add zinc powder (16.22 g, 248.1 mmol) in four portions to 2N HCl (300.0 ml). Add dropwise 3-(2-nitroethyl)-5-cyano-1H-indole (2.25 g, 10.5 mmol) as a solution in methanol (300.0 ml). Heat to reflux. After 2.5 hours, cool to ambient temperature and adjust the pH to 11 using 5N NaOH, filter through Celite, wash with water, then extract the filtrate with dichloromethane. Combine the organic extracts, wash with brine, dry (Na_2SO_4), then evaporated to give the title compound: mp 102-105 °C, MS (ACPI): m/e 186.1 (M+1). Analysis for $C_{11}H_{11}N_3$: Calcd: C, 71.33; H, 5.99; N, 22.69; found: C, 71.03; H, 5.91; N, 22.64.

By the method of Example 27 the following compounds were prepared: a)3-(2-aminoethyl)-7-cyano-1H-indole; ^{1}H NMR (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 (br, 1H); MS (electrospray), m/e: 186.1 (M+1), 184.1 (m-1).

By the method of Example 27 the following compound was prepared: a) 6-Bromotryptamine; mp 114-116 °C. Analysis for $C_{10}H_{11}BrN_2$: Calcd: C, 50.23; H, 4.64; N, 11.72; found: C, 49.96; H, 4.49; N, 11.47.

Example 28

N-t-Butoxycarbonyl-2-(5-cyano-1H-indol-3-yl)ethylamine

Combine di-tert-butyl dicarbonate and a solution of 5-cyanotryptamine (1.33 g, 7.15mmol) and 2N NaOH (4.2 ml) in THF (60 ml). After 3 hours at ambient temperature, evaporate to residue. Dissolve the residue in water and extract with dichloromethane. Combine the organic extracts, wash with brine, dry (Na_2SO_4),and evaporate to residue. Chromatograph the residue on silica gel eluting with dichloromethane/2N NH_3(methanol) (97/3)) to give the title compound: mp 129-132 °C. MS (ACPI): m/e 286.2 (M+1). Analysis for $C_{16}H_{19}N_3O_2$: Calcd: C, 67.35; H, 6.71; N, 14.73; found: C, 67.16; H, 6.68; N, 14.46.

By the method of Example 28 the following compounds were prepared: a) N-t-Butoxycarbonyl-2-(6-cyano-1H-indol-3-yl)ethylamine.

Example 29

N-t-Butoxycarbonyl-2-(5-amido-1H-indol-3-yl)ethylamine

Combine water (64.0 ml) and NaOH (8.53 g) and cool to about 5°C in an ice bath. Add a solution of N-t-butoxycarbonyl-2-(5-cyano-1H-indol-3-yl)ethylamine (1.85 g, 6.50 mmol) in ethanol (128.0 ml) then added to the chilled solution. Add dropwise 30% peroxide (6.4 ml) while keeping the temperature below 5°C. After 30 minutes, warm to ambient temperature. After 22 hours, decompose the excess peroxide by adding a 20% sodium bisulfite solution (45.0 ml) with stirring. After 30 minutes, evaporate under reduced pressure to remove the ethanol and extract the resulting aqueous solution with ethyl acetate. Combine the organic extracts, wash with brine, dry (Na_2SO_4), then evaporate to residue. Chromatograph the residue on silica gel eluting with dichloromethane/2N NH_3(methanol) (96/4) to give, after evaporation, the title compound: mp 65-68 °C. MS (ACPI): m/e 304.2 (M+1). Analysis for $C_{16}H_{21}N_3O_3$: Calcd: C, 63.35; H, 6.98; N, 13.85; found: C, 63.26; H, 6.99; N, 13.71.

By the method of Example 28 the following compounds were prepared: a) N-t-Butoxycarbonyl-2-(6-amido-1H-indol-3-yl)ethylamine: MS (ACPI): m/e 302.3 (M-1).

Example 30

5-Amidotryptamine

Dissolve N-t-butoxycarbonyl-2-(5-amido-1H-indol-3-yl)ethylamine (1.83 g, 6.04 mmol) in dioxane (25.0 ml). Add dropwise a 4M HCl in dioxane (7.5 ml). After 18 hours, collect the solid by filtration and wash with diethyl ether to give, after drying, the title compound as the hydrochloride: mp 192-195 °C. MS (ACPI): m/e 202.0 (M+1).

By the method of Example 30 the following compounds were prepared: a) 6-Amidotryptamine: mp 169-173 °C. MS (ACPI): m/e 204.1 (M+1).

Example 32

5-(4-Fluorophenyl)tryptamine

Combine $LiAlH_4$ (2.66 g, 70.17 mmol) and dry THF (70.0 ml) and cool the suspension in an ice bath. Add dropwise a solution of 5-(4-fluorophenyl)-3-(2-nitrovinyl)-1H-indole (3.30 g, 11.69 mmol) in dry THF (30.0 ml). Heat to reflux. After 1 hour, cool to ambient temperature and stir. After 15 hours, quench with saturated Na_2SO_4 (100 ml/mol) and stir at ambient temperature. After 1 hour, filter, rinse the precipitate with THF, and evaporate the filtrate to residue. Chromatograph the residue on silica gel

eluting with dichloromethane/2N NH_3(methanol) (80/20) to give the title compound. Prepare the HCl salt in diethyl ether: mp >250 °C. MS (ACPI): m/e 255.0 (M+1). Analysis for $C_{16}H_{16}ClFN_2$: Calcd: C, 66.09; H, 5.55; N, 9.63; found: C, 65.78; H, 5.48; N, 9.58.

By the method of Example 32 the following compounds were prepared: a) 5-Phenyltryptamine; mp 244-246 °C. MS (ACPI): m/e 237.1 (M+1). Analysis for $C_{16}H_{17}ClN_2$: Calcd: C, 70.45; H, 6.28; N, 10.27; Found: C, 70.75; H, 6.33; N, 10.27. (isolated as the hydrochloride);

b) 6-Methyltryptamine; mp 139-141 °C. MS (ACPI): m/e 175.0 (M+1). Analysis for $C_{11}H_{14}N_2$: Calcd: C, 75.82; H, 8.10; N, 16.08; Found: C, 76.05; H, 8.26; N, 16.12.

c) 6-Trifluoromethoxtryptamine; MS (ACPI): m/e 245.0 (M+1). Analysis for $C_{11}H_{11}F_3N_2O$: Calcd: C, 54.10; H, 4.54; N, 11.47; Found: C, 53.92; H, 4.50; N, 11.06.

d) 7-Fluorotryptamine; MS (ACPI): m/e 179.0 (M+1). Analysis for $C_{10}H_{11}FN_2$: Calcd: C, 67.40; H, 6.22; N, 15.72; Found: C, 67.06; H, 6.11; N, 15.48.

Example 33

6-Ethoxycarbonyl-1H-indole

Combine 6-carboxy-1H-indole and ethanol (110 ml) and cool to 5°C. Add dropwise concentrated H_2SO_4 (96%, 11.08 ml) while keeping the temperature below 10°C. Heat to reflux. After 4 hours, cool and pour onto ice/water, adjust the pH to about pH 9 and extract with ethyl acetate. Combine the organic extracts, wash with brine, dry (Na_2SO_4), then concentrate to residue. Chromatograph the residue on silica gel eluting with chloroform to give, after evaporation, the title compound: mp 72-75 °C. MS (ACPI): m/e 189.9 (M+1).

Example 34

3-(2-Nitrovinyl)-6-ethoxycarbonyl-1H-indole

Combine 1-dimethylamino-2-nitroethylene (1.93 g, 16.58 mmol) and TFA (10.0 ml) and stir until dissolved. Add 6-ethoxycarbonyl-1H-indole (3.14 g, 16.58 mmol)and stir at ambient temperature. After 1 hour, pour the reaction mixture into ice/water, extract with ethyl acetate, then evaporate to residue. Stir the residue in warm ethanol, cool to ambient temperature, then filter and dry to give the title compound as a dark yellow powder: mp 241 °C. MS (ACPI): m/e 261.1 (M+1). Analysis for $C_{13}H_{12}N_2O_4$: Calcd: C, 60.00; H, 4.65; N, 10.76; found: C, 59.99; H, 4.63; N, 10.59.

Example 35

3-(2-Nitroethyl)-6-ethoxycarbonyl-1H-indole

Combine 3-(2-nitrovinyl)-6-ethoxycarbonyl-1H-indole (4.0 g, 15.37 mmol) and $NaBH_4$ (726.7 mg, 19.21 mmol) in 100 ml of THF/Methanol (9:1) and stir at ambient temperature. After 1.5 hours, concentrate to residue. Partition the residue between brine and ethyl acetate, wash with brine, combine the organic layers, dry (Na_2SO_4), then evaporate to give the title compound as a yellow powder: mp 124-127 °C. MS (ACPI): m/e 263.0 (M+1). Analysis for $C_{13}H_{14}N_2O_4$: Calcd: C, 59.54; H, 5.38; N, 10.68; found: C, 59.40; H, 5.36; N, 10.53.

By the method of Example 35 the following compounds were prepared: a) 3-(2-Nitroethyl)-6-cyano-1H-indole: m/e 214.1 (M-1). Analysis for $C_{11}H_9N_3O_2$: Calcd: C, 61.39; H, 4.22; N, 19.52; found: C, 61.05; H, 4.09; N, 19.19.

b) 3-(2-Nitroethyl)-6-bromo-1H-indole;

c) 3-(2-Nitroethyl)-6-methanesulfonyl-1H-indole; mp 162-164 °C. MS (ACPI): m/e 269.1 (M+1).

d) 3-(2-Nitroethyl)-6-benzenesulfonyl-1H-indole (exception: 75 ml of THF was used).

Example 36

6-Ethoxycarbonyltryptamine

Combine Pt_2O (440 mg) and a solution of 3-(2-nitroethyl)-6-ethoxycarbonyl-1H-indole (3.55 g, 13.54 mmol) in ethyl acetate (100 ml). Hydrogenate at 60 psi (410 kPa) and ambient temperature. After 4 hours, filter through celite and concentrate the filtrate to residue. Chromatograph the residue on silica gel eluting with dichloromethane/2N NH_3(methanol) (85/15) to give, after evaporation, the title compound as an off-white powder: mp 127-131 °C. MS (ACPI): m/e 233.0 (M+1). Analysis for $C_{13}H_{16}N_2O_2$: Calcd: C, 67.22; H, 6.94; N, 12.06; found: C, 66.87; H, 6.86; N, 11.86.

By the method of Example 36 the following compounds were prepared: a) 6-Cyanotryptamine: mp 144-147 °C. MS (ACPI): m/e 186.0 (M+1). Analysis for $C_{11}H_{11}N_3$: Calcd: C, 71.33; H, 5.99; N, 22.69; found: C, 71.10; H, 5.89; N, 22.38.

b) 6-Methanesulfonyltryptamine: mp 149-153 °C. MS (ACPI): m/e 239.1 (M+1). Analysis for $C_{11}H_{14}N_2O_2S$: Calcd: C, 55.44; H, 5.92; N, 11.76; found: C, 55.12; H, 5.82; N, 11.97.

c) 6-Benzenesulfonyltryptamine: mp 169-172 °C. MS (ACPI): m/e 301.0 (M+1).

Example 38

6-Trifluoromethoxy-1H-indole

Combine 1-methyl-4-trifluoromethoxybenzene (5.44 g, 30.87 mmol) and H_2SO_4 (96%, 30.9 ml). Cool to about 0°C. Add dropwise fuming HNO_3 (2.06 g, 32.72 mmol) while maintaining the temperature below 10°C. When the addition is complete, warm to ambient temperature. After 2.5 hours, pour the mixture onto ice/water, extract with dichloromethane. Combine the organic extracts, wash with brine, dry (Na_2SO_4), then concentrate to residue. Chromatograph the residue on silica gel eluting with hexanes/ethyl acetate (75/25) to give, after evaporation, 1-methyl-2-nitro-4-trifluoromethoxybenzene: MS (ACPI): m/e 220.1 (M-1).

Combine 1-methyl-2-nitro-4-trifluoromethoxybenzene (3.73 g, 16.86 mmol), pyrrolidine (1.32 g, 18.55 mmol), N,N-dimethylformamide dimethyl acetal (6.03 g, 50.58 mmol), and dry DMF (35 ml). Heat to about 105°. After 19 hours, remove the DMF under reduced pressure to give an oily residue. Combine the residue and ethyl acetate, wash with brine, dry (Na_2SO_4), then concentrate to give N,N-dimethyl-2-(2-nitro-4-trifluoromethoxyphenyl)vinylamine.

Combine N,N-dimethyl-2-(2-nitro-4-trifluoromethoxyphenyl)vinylamine (4.64 g, 16.8 mmol) and Raney® nickel (900 mg) in ethanol (100 ml). Hydrogenate at 60 psi (410 kPa). and ambient temperature. After 18 hours, filter through celite, concentrate the filtrate to residue, and chromatograph on silica gel eluting with hexanes/ethyl acetate (30/70) to give, after evaporation, the title compound as an off-white powder: mp 59 °C. MS (ACPI): m/e 200.0 (M-1).

Example 39

2-Phenylphenethylamine

Combine 2-phenylphenylacetonitrile (4.69 g, 24.26 mmol) and diethyl ether (10 ml) and add dropwise to a cooled (-10°) solution of $LiAlH_4$ (2.76 g, 72.81 mmol) in diethyl ether (100 ml). Warm to ambient temperature. After 2 hours, quench with saturated sodium sulfate (100 ml/mol). Filter to remove the precipitate, dry (Na_2SO_4) the filtrate, filter, and concentrate to residue. Chromatograph the residue on silica gel eluting with dichloromethane/2N NH_3(methanol) (95/5) to give the title compound as a yellow oil. Prepare the HCl salt in diethyl ether: mp 197-199 °C. MS (ACPI): m/e 198.1 (M+1). Analysis for $C_{14}H_{16}ClN$: Calcd: C, 71.94; H, 6.90; N, 5.99; found: C, 72.15; H, 6.84; N, 6.09.

Example 40

7-Chloro-1H-indole

By the method of *J. Med. Chem.* 1990, *33*, 2777), add dropwise 2-chloroaniline (5.8 g, 45.45 mmol) in anhydrous toluene (80 mL) to a cold 1M solution of BCl_3 (50 mL) in dichloromethane. After addition, allow the reaction to stir at 0°C for 10 minutes. After 10 minutes at 0°C, add chloroacetonitrile (13.72 g, 11.53 mL, 181.8 mmol, 4 eq) and aluminum trichloride (6.67 g, 50 mmol, 1.1 eq) in 5 equal portions over 45 minutes and then heat to reflux (~65°C). After 6 hours, cool to room temperature. After 16 hours, cool the reaction in an ice bath and add 2N HCl (61.4 mL) and then heat the reaction to reflux. After 45 minutes, cool in an ice bath, neutralize the acid with 2N NaOH keeping the temperature of the reaction below 15C° until the pH is about 5. Transfer the reaction to a separatory funnel and remove the organic layer. Extract the aqueous layer with dichloromethane (2x200 mL). Combine the organic layers, dry over $MgSO_4$, filter, and remove the solvent *in vacuo* to give 1-(2-amino-3-chlorophenyl)-2-chloroethanone which may be used without further purification.

Dissolve 1-(2-amino-3-chlorophenyl)-2-chloroethanone (7.0 g, 34.30 mmol) in 10% aqueous 1,4-dioxane (75 mL). Carefully add $NaBH_4$ (2.6 g, 68.6 mmol, 2eq.) as a solid. Heat to reflux. After 4 hours, cool to room temperature, dilute with water (300 mL), and extract with dichloromethane (2x200 mL). Combine the organic layers, dry over $MgSO_4$, filter, and remove the solvent *in vacuo* leaving a light brown oil in the flask. Purify the oil by HPLC (silica gel mobile phase: 100% hexane to 50% EtOAc in hexanes over 50 minutes), to give the title compound as a brown oil: ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO-d6): 5.16 (m, 1H), 5.39 (d, 1H), 5.70 (bs, 1H), 6.59 (t, 1H), 7.09 (m, 2H); MS (ES+): m/z 154, 152 $(M+H)^+$.

By the method of Example 40 the following compounds were prepared: a) 5-Bromo-7-ethyl-1H-indole: ^{1}H NMR (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 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 224, 226 $(M+H)^+$; Analysis for $C_{10}H_{10}BrN$: Calcd.; C, 53.60; H, 4.50; N, 6.25; found; C, 53.50; H, 4.34; N, 6.22.

Example 42

6-Trifluoromethyl-1H-indole

Combine 2-bromo-5-trifluoromethylphenylamine (27.06 g, 112.74 mmol) and 200 mL of pyridine. Cool in an ice bath and add ethyl chloroformate (18.35 g, 169.11 mL, 1.5 eq). After addition was complete, allow the reaction to gradually warming to room temperature. After 18 hours, evaporate *in vacuo* to give a residue. Dissolve the residue in Et_2O/water and transfer to a separatory funnel. Separate the layer and extract the aqueous

layer with Et_2O (2x300 mL), combine the organic layers, dry over $MgSO_4$, filter, and evaporate *in vacuo* to give N-(2-bromo-5-trifluoromethylphenyl)carbamic acid ethyl ester which may be used without further purification.

Following the procedure described in *J. Org. Chem.* 1997, *62*, 6507, combine N-(2-bromo-5-trifluoromethylphenyl)carbamic acid ethyl ester (34.33 g, 110 mmol), triethylamine (300 mL), dichlorobis (triphenylphosphine)palladium(II) (5.4 g, 7.7 mmol), and copper (I) iodide (1.47 g, 7.7 mmol). Evacuate the dark solution and fill with N_2 twice and then quickly add (trimethylsilyl)acetylene (16.21 g, 165 mmol, 23.32 mL) with vigorous stirring. Heat to 80°C. When TLC indicates absence of the starting material, add water and Et_2O and filter through celite and evaporate the filtrate *in vacuo* to give a residue. Dilute residue with water and extract with Et_2O, combine the organic layers and remove the evaporate to give a dark brown oil. Absorb the oil onto silica gel and load onto a short column of silica gel equilibrated with 100% hexanes. Wash with 100% hexanes (2 L) and elute the product with 1% EtOAc in hexanes. Pool fractions containing the product and remove *in vacuo* the solvent to give 5-trifluoromethyl-2-trimethylsilanylethynyl phenylamine as a red/brown oil; MS (IS): m/z 330 $(M+H)^+$.

Carefully add NaH (10.83 g, 60% in oil, 270.8 mmol, 4 eq.) to EtOH (200 mL). When cool, add a solution of 5-trifluoromethyl-2-trimethylsilanylethynylphenylamine (22.3 g, 67.7 mmol) in EtOH (400 mL) with vigorous stirring. After 2 hours, heat to reflux. After 4 hours, evaporate *in vacuo* to remove the EtOH and dilute the residue obtained with water and extract with Et_2O. Combine the organic layers and wash with brine, dry over $MgSO_4$, filter, and evaporate to give a dark oil. Absorbed the oil onto silica gel and load onto short column of silica gel. Elute with 20% EtOAc in hexanes. Pool fractions containing the product and remove the solvent leaving a dark brown oil. Further purification of the oil by HPLC (silica column) using a gradient 1% Et_2O in hexanes to 15% Et_2O in hexanes. Pool fractions containing the product and remove the solvent to give the title compound as an orange solid: ^1H NMR (300MHz, d6-DMSO-d6): 6.58 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.61 (t, 1H), 7.74 (m, 2H), 11.51 (bs, 1H); MS(EI+): m/z 185 (M+).

By the method of Example 42 the following compounds were prepared: a) 5-Isopropyl-1H-indole: MS(ES+): m/z 160 $(M+H)^+$; (ES)-: m/z 158 $(M-H)^-$.

Example 44

6-Fluoro-5-methoxy-1H-indole

Dissolve fuming nitric acid (24 mL) in concentrated H_2SO_4 in a round bottom flask. Add 3,4-difluorobromobenzene (20 g, 104 mmol) dropwise via pipette with vigorous stirring. After addition, stir the reaction at room temperature for 2 hours, pour

the reaction into ice water and extract with Et_2O (2x250 mL). Collect and combine the organic layers, dry over $MgSO_4$, filter, and remove the solvent to give 1-bromo-4,5-difluoro-2-nitrobenzene as a light yellow oil.

Add 1-bromo-4,5-difluoro-2-nitrobenzene (24 g, 100 mmol) to a solution of sodium methoxide (1.2 eq) in MeOH. After addition, stir the reaction at room temperature for 2.5 hours. Remove the solvent *in vacuo* and dilute the residue with water and extract with Et_2O (2x250 mL). Combine the organic layers, dry over $MgSO_4$, filter, and the remove solvent *in vacuo* to give 1-bromo-4-fluoro-5-methoxy-2-nitrobenzene as a yellow solid: ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 3.99 (s, 3H), 7.26 (m,1H), 7.83 (d, 1H); MS(FD+): m/z 249, 251 (M+); Analysis for $C_7H_5BrFNO_3$: Calcd.: C, 33.63; H, 2.02; N, 5.60; found: C, 33.79; H, 1.98; N, 5.62.

Combine 1-bromo-4-fluoro-5-methoxy-2-nitrobenzene (20.5 g, 82 mmol)and Pt-on-carbon (sulfided) in THF (600 mL) and hydrogenate at 60 psi (414 kPa) over for 4 hours. Filter the reaction through celite to remove the catalyst and remove the solvent to give 2-bromo-5-fluoro-4-methoxyaniline as a brown solid which may taken on without further purification.

Using 2-bromo-5-fluoro-4-methoxyaniline, the method of Example 42 gives N-(2-bromo-5-fluoro-4-methoxyphenyl)carbamic acid ethyl ester as a brown solid: ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 1.33 (t, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.23 (q, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.97 (bd, 1H); MS(FD+): m/z 291, 293 (M+); N-(5-fluoro-4-methoxy-2-trimethylsilanylethynylphenyl)carbamic acid ethyl ester as a yellow solid: MS(ES+): m/z 310 $(M+H)^+$; (ES-): m/z 308 $(M-H)^-$; and the title compound as a solid: ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): 3.93 (s, 3H), 6.48 (m, 1H), 7.15 (m, 3H), 8.11 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 166 $(M+H)^+$; (ES-): m/z 164 $(M-H)^-$; Analysis for C_9H_8FNO: Calcd.: C, 65.45; H, 4.88; N, 8.48; found: C, 65.17; H, 4.97; N, 8.70.

Example 45

5,6-Difluoro-1H-indole

Using the method of Example 42 gives 2-bromo-4,5-difluoroaniline; which gives N-(2-bromo-4,5-difluorophenyl)carbamic acid ethyl ester; which gives N-(4,5-Difluoro-2-trimethylsilanylethynylphenyl)carbamic acid ethyl ester; which gives the title compound as an orange solid: ^1H NMR (300MHz, d6-DMSO-d6): 6.43 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.50 (m, 1H), 11.25 (bs, 1H); MS(ES-): m/z 152 $(M-H)^-$; Analysis for $C_8H_5F_2N$: Calcd.: C, 62.75; H, 3.29; N, 9.15; found: C, 62.41; H, 3.12; N, 8.98.

Example 46

5-Trifluoromethoxy-1H-indole

Using the method of Example 42 and 2-bromo-4-(trifluoromethoxy)aniline gives N-(2-bromo-4-trifluoromethoxyphenyl)carbamic acid ethyl ester: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): 1.34 (t, 3H), 4.25 (m, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 8.20 (d, 1H); MS(ES-): m/z 326, 328 $(M-H)^-$; Analysis for $C_{10}H_9BrF_3NO_3$: Calcd.; C, 36.6096; H, 2.7650; N, 4.2692; found; C, 36.50; H, 2.67; N, 3.97; which gives N-(4-Trifluoromethoxy-2-trimethylsilanylethynylphenyl) carbamic acid ethyl ester; which gives the title compound as a yellow oil: MS(ES-): m/z 200 $(M-H)^-$.

Example 47

4-Phenyl-1H-indole

Using the method of Carrera and Sheppard in *Synlett.* 1994, 93-94, 4-bromoindole gives the title compound: ^{1}H NMR (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 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 194 $(M+H)^+$; (ES-): m/z 192 $(M-H)^-$.

Example 48

(2-Nitro-5-trifluoromethylphenyl)-acetonitrile

By the method of Liebigs Ann. Chem. 1988, 203-208,using 4-nitrobenzotrifluoride (15 g, 78.49 mmol) gives the title compound: MS(ES-): m/z 229 $(M-H)^-$.

Example 49

5-Trifluoromethyl-1H-indole

By the method of Liebigs Ann. Chem. 1988, 203-208 using (2-nitro-5-trifluoromethylphenyl)acetonitrile gives the title compound as a white solid: ^{1}H NMR (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 (bs, 1H); MS(ES-): m/z 184 $(M-H)^-$.

Example 50

3-Formyl-4-methoxy-1H-indole

Add phosphorus oxychloride (1.1 eq.) with vigorous stirring to DMF (cooled in an ice bath). After the addition is complete, allow to stir in the ice bath for ~10 minutes, then add a solution of 4-methoxy-1H-indole (5 g) in anhydrous DMF with vigorous stirring. Allow to stir at 0°C. After 1 hour, warm to room temperature. After 16 hours, carefully add 4 eq. of 2N NaOH with vigorous stirring. Heat to about 80°C and then cool. Pour the

reaction mixture into cold water with vigorous stirring to give a solid. Collect the solid by filtration and dry in a vacuum oven at room temperature to give the title compound. Acidify the filtrate and extract with EtOAc. Combine the organic layers and wash with 50% brine. Collect the organic layer, dry ($MgSO_4$) filter, and remove the solvent to give the title compound as a light purple solid. Total yield of the title compound is 5.44 g: MS (ES+): m/z 175 $(M+H)^+$, 160 $(M-CH_3)^+$; (ES-): m/z 174 $(M-H)^-$.

By the method of Example 50 the following compounds were prepared: a) 3-Formyl-6-methoxy-1H-indole, ^1H NMR (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 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 176 $(M+H)^+$;(ES-): m/z 174 $(M-H)^-$;

b) 3-Formyl-7-methoxy-1H-indole;

c) 3-Formyl-4-chloro-1H-indole;

d) 3-Formyl-6-chloro-1H-indole, ^1H NMR (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 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 182, 180 $(M+H)^+$; (ES-): m/z 180, 178 $(M-H)^-$;

e) 3-Formyl-7-chloro-1H-indole, ^1H NMR (300MHz, d6-DMSO): 7.23 (t, 1H), 7.35 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.38 (bs, 1H), 9.95 (s, 1H), 12.54 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 182, 180 $(M+H)^+$; (ES-): m/z 180, 178 $(M-H)^-$;

f) 3-Formyl-4-fluoro-1H-indole, ^1H NMR (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 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 164 $(M+H)^+$; (ES-): m/z 162 $(M-H)^-$;

g) 3-Formyl-5-methoxy-6-trifluoromethyl-1H-indole, ^1H NMR (300MHz, d6-DMSO): 3.91 (s, 3H), 7.77 (dd, 1H), 7.95 (bs, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 12.29 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 244 $(M+H)^+$; (ES-): m/z 242 $(M-H)^-$;

h) 3-Formyl-6-chloro-5-methoxy-1H-indole, ^1H NMR (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 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 210, 212 $(M+H)^+$; (ES-): m/z 208, 210 $(M-H)^-$;

i) 3-Formyl-4-chloro-5-methoxy-1H-indole, ^1H NMR (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 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 210, 212 $(M+H)^+$ (ES-): m/z 208, 210 $(M-H)^-$;

j) 3-Formyl-6-trifluoromethyl-1H-indole, ^1H NMR (300MHz, d6-DMSO): 7.52 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.51 (m, 1H), 9.99 (s, 1H), 12.47 (bs, 1H). MS(ES+): m/z 214 $(M+H)^+$; (ES-): m/z 212 $(M-H)^-$;

k) 3-Formyl-5-methoxy-2-methyl-1H-indole, ^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 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 190 $(M+H)^+$;(ES-): m/z 188 $(M-H)^-$;

l) 3-Formyl-6-fluoro-5-methoxy-1H-indole, ^{1}H NMR (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 (bs, 1h); MS(ES+): m/z 194 $(M+H)^+$; (ES-): m/z 192 $(M-H)^-$;

m) 3-Formyl-5,6-difluoro-1H-indole, ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 7.56 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 12.25 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 182 $(M+H)^+$ (ES-): m/z 180 $(M-H)^-$;

n) 3-Formyl-6-chloro-5-fluoro-1H-indole, ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 7.72 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 12.29 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 198 $(M+H)^+$; (ES-): m/z 196 $(M-H)^-$;

o) 3-Formyl-5-trifluoromethoxy-1H-indole, ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 7.24 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.97 (bs, 1H), 8.42 (d, 1H), 9.95 (s, 1H), 12.35 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 230 $(M+H)^+$; (ES-): m/z 228 $(M-H)^-$; Analysis for $C_{10}H_6F_3NO_2$: Calcd.; C, 52.4138; H, 2.6391; N, 6.1122; found; C, 52.70; H, 2.73; N, 6.13;

p) 3-Formyl-4,6-difluoro-5-methoxy-1H-indole, MS(ES+): 212 $(M+H)^+$; (ES-): 210 $(M-H)^-$;

q) 3-Formyl-4-phenyl -1H-indole, ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 7.07 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.46 (m, 6H), 7.53 (m, 1H), 8.20 (bs, 1H), 9.37 (s, 1H), 12.40 (bs, 1H). MS(ES+): m/z 222 $(M+H)^+$; (ES-): m/z 220 $(M-H)^-$;

r) 3-Formyl-6-phenyl-1H-indole, ^{1}H NMR (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 (bs, 1H). MS(EI+): m/z 221 $(M)^+$;

s) 3-Formyl-5-isopropyl-1H-indole, ^{1}H NMR (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 (bs, 1H); MS(ES+): 188 $(M+H)^+$; (ES-): m/z 186 $(M-H)^-$;

t) 3-Formyl-4,6-difluoro-5-methoxy-1-methyl-1H-indole: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): 3.81 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.92 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 10.14 (d, 1H); MS(ES+): m/z 226 $(M+H)^+$; and

u) 3-Formyl-4,6-difluoro-1-methyl-1H-indole: ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 3.87 (s, 3H), 7.10 (m, 1H), 7.41 (m, 1H),8.32 (s, 1H), 9.93 (d, 1H); MS(ES+): 196 $(M+H)^+$.

Example 51

3-(2-Nitrovinyl)-4-methoxy-1H-indole

Combine ammonium acetate (dried from treatment with toluene and removal of the toluene *in vacuo*) as a solid (0.75 eq.), nitromethane (20 eq.), and 4-methoxy-1H-indole-3-carbaldehyde (5.4 g; 30.82 mmol). Heat to about 65°C. After the reaction is judged to be near completion (by TLC), add silica gel and evaporate *in vacuo* to remove

the nitromethane. Load the silica gel from the reaction mixture on top of short column of silica gel and elute with 25% acetone in hexanes to give, after evaporation, the title compound which may be used in the next step without further purification.

By the method of Example 51 the following compounds were prepared: a) 3-(2-Nitrovinyl)-6-methoxy-1H-indole;

b) 3-(2-Nitrovinyl)-7-methoxy-1H-indole, ^{1}H NMR (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 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 219 $(M+H)^+$; (ES-): m/z 217 $(M-H)^-$;

c) 3-(2-Nitrovinyl)-4-chloro-1H-indole, ^{1}H NMR (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 (bs, 1H); MS(ES-): m/z 221, 223 $(M-H)^-$;

d) 3-(2-Nitrovinyl)-6-chloro-1H-indole, ^{1}H NMR (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 (bs, 1H); MS (ES-): m/z 223, 221 $(M-H)^-$;

e) 3-(2-Nitrovinyl)-7-chloro-1H-indole, ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 7.23 (t, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.33 (bs, 1H), 8.40 (d, 1H), 12.58 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 225, 223 $(M+H)^+$; (ES-): m/z 223, 221 $(M-H)^-$;

f) 3-(2-Nitrovinyl)-4-fluoro-1H-indole,

g) 3-(2-Nitrovinyl)-5-methoxy-6-trifluoromethyl-1H-indole, MS (ES+): m/z 286 (M+); (ES-): m/z 285 $(M-H)^-$;

h) 3-(2-Nitrovinyl)-6-chloro-5-methoxy-1H-indole,

i) 3-(2-Nitrovinyl)-4-chloro-5-methoxy-1H-indole, ^{1}H NMR (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 (bs, 1H); MS(ES-): m/z 151, 153 $(M-H)^-$;

j) 3-(2-Nitrovinyl)-6-trifluoromethyl-1H-indole, MS(ES+): m/z 257 $(M+H)^+$; (ES-): m/z 255 $(M-H)^-$;

k) 3-(2-Nitrovinyl)-5-methoxy-2-methyl-1H-indole, ^{1}H NMR (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 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 233 $(M+H)^+$; (ES-): m/z 231 $(M-H)^-$;

l) 3-(2-Nitrovinyl)-6-fluoro-5-methoxy-1H-indole;

m) 3-(2-Nitrovinyl)-5,6-difluoro-1H-indole;

n) 3-(2-Nitrovinyl)-6-chloro-5-fluoro-1H-indole;

o) 3-(2-Nitrovinyl)-5-trifluoromethoxy-1H-indole;

p) 3-(2-Nitrovinyl)-4,6-difluoro-5-methoxy-1H-indole;

q) 3-(2-Nitrovinyl)-4-phenyl -1H-indole;

r) 3-(2-Nitrovinyl)-6-phenyl-1H-indole;

s) 3-(2-Nitrovinyl)-5-isopropyl-1H-indole;

t) 3-(2-Nitrovinyl)-4,6-difluoro-5-methoxy-1-methyl-1H-indole: ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 3.82 (t, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.53 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 8.30 (m, 2H); MS(ES+): m/z 269 $(M+H)^+$; and

u) 3-(2-Nitrovinyl)-4,6-difluoro-1-methyl-1H-indole.

Example 52

4-Methoxytryptamine

Combine $LiAlH_4$ (6.78 g; 178.74 mmol; 6 eq) and anhydrous THF. Dissolve 3-(2-nitrovinyl)-4-methoxy-1H-indole (6.5 g; 29.79 mmol) in anhydrous THF and add dropwise to the $LiAlH_4$ solution with vigorous stirring. After the addition is complete, heat to reflux. After 1 hour cool to ambient temperature and stir. After 16 hours, quench the excess $LiAlH_4$ as described in *J. Med. Chem.* 1995, *38*, 2050. Filter the gray suspension through celite and rinse the celite with ethyl acetate. Evaporate the filtrate *in vacuo* to residue. Chromatograph the residue on silica gel eluting with 1 L of $CHCl_3$/MeOH/NH_4OH (95:10:1) and then 1 L of $CHCl_3$/MeOH/NH_4OH (90:10:1) as the mobile phase. Pool fractions containing the product and evaporate to give the title compound as a tan solid: ^{1}H NMR (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 (ES+): m/z 191 $(M+H)^+$; 174 $(M-NH_2)^+$; 159 $(M-OCH_3)^+$; (ES-): m/z 189 $(M-H)^-$.

By the method of Example 52 the following compounds were prepared: a) 6-Methoxytryptamine, ^{1}H NMR (300 MHz; d6-DMSO): 2.86 (t, 2H); 3.42 (t, 2H); 3.75 (s, 3H); 6.62 (dd, 1H); 6.83 (m, 1H); 6.97 (bs, 1H); 7.37 (m, 1H); 10.55 (s, 1H); MS (ES+): m/z 191 $(M+H)^+$; 174 $(M-NH_2)^+$; (ES-): m/z 189 $(M-H)^-$;

b) 7-Methoxytryptamine, ^{1}H NMR (300 MHz, d6-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 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 191 $(M+H)^+$, 174 $(M-NH_2)^+$;(ES-): m/z 189 $(M-H)^-$;

c) 4-Chlorotryptamine, ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 3.11 (t, 2H), 3.44 (t, 2H), 6.99 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.30 (d, 1H), 11.19 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 178, 180 $(M+H)^+$; (ES-): m/z 193 $(M-H)^-$;

d) 6-Chlorotryptamine, ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 2.89 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 6.96 (dd, 1H), 7.17 (bs, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 10.91 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 197, 195 $(M+H)^+$, 180, 178 $(M-NH_2)^+$; (ES-): m/z 195, 193 $(M-H)^-$;

e) 7-Chlorotryptamine, ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 2.91 (t, 2H), 3.43 (t, 2H), 6.98 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.20 (bs, 1H), 7.51 (d, 1H), 11.15 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 197, 195 $(M+H)^+$, 180, 178 $(M-NH2)^+$;(ES-): m/z 195, 193 $(M-H)^-$;

f) 4-Fluorotryptamine,

g) 5-Methoxy-6-trifluoromethyltryptamine,

h) 6-Chloro-5-methoxytryptamine, ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 2.89 (t, 2H), 3.42 (t, 2H), 3.84 (s, 3H), 7.12 (bs, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 8.01 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 225, 227 $(M+H)^+$, 208, 210 $(M-NH2)^+$; (ES-): m/z 223, 225 $(M-H)^-$;

i) 4-Chloro-5-methoxytryptamine, ^{1}H NMR (300MHz, d6-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 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 208, 210 $(M-NH_2)^+$ (ES-): m/z 223, 225 $(M-H)^-$;

j) 6-Trifluoromethyltryptamine,

k) 5-Methoxy-2-methyltryptamine, ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 2.28 (s, 3H), 2.80 (t, 2H), 3.31 (bt, 2H), 6.59 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), 7.09 (d, 1H); MS(ES+): m/z 188 $(M-NH_2)^+$(ES-): m/z 203 $(M-H)^-$;

l) 6-Fluoro-5-methoxytryptamine;

m) 5,6-Difluorotryptamine;

n) 6-Chloro-5-fluorotryptamine;

o) 5-Trifluoromethoxytryptamine;

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

q) 4-Phenyltryptamine;

r) 6-Phenyltryptamine;

s) 5-Isopropyltryptamine;

t) 4,6-Difluoro-5-methoxy-1-methyltryptamine: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$): 3.0 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.85 (m, 2H); and

u) 4,6-Difluoro-5-methoxy-1-methyltryptamine: ^{1}H NMR(300MHz, d6-DMSO): 2.92 (t, 2H), 3.39 (t, 2H), 3.69 (s, 3H), 6.75 (m, 1H), 7.13 (m, 2H); MS(ES+): m/z 211; $(M+H)^+$ 194 $(M-NH_2)^+$.

Example 53

4-Methoxytryptamine hydrochloride

Dissolve 4-methoxytryptamine (1 g, 5.26 mmol) in MeOH and add of NH_4Cl (0.97 eq, 0.27 g, 5.10 mmol). After 30 minutes, evaporate *in vacuo* to remove the MeOH leaving a thick orange oil. Dissolve the oil in MeOH and add dropwise to Et_2O (200 mL) with vigorous stirring giving a gummy white precipitate. Stir with heating to give the title compound as a solid: ^{1}H NMR (d_6-DMSO, 300 MHz): 3.06 (bs, 4 H); 3.86 (s, 3H); 6.46 (dd, 1H); 7.06-6.9 (m, 3H); 7.93 (bs, 1H); 10.9 (s, 1H); MS (ES+): m/z 191 $(M+H)^+$; 175 $(M-CH_3)^+$; 174 $(M-NH_2)^+$; (ES-): 189 $(M-H)^-$; Analysis for $C_{11}H_{15}ClN_2O$: Calcd.: C, 58.2788; H, 6.6692; N, 12.3566; found C, 58.18; H, 6.73; N, 12.15.

Example 54

5,6-Difluorotryptamine hydrochloride

Prepare by the method of Example 53 to give the title compound: ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 2.97 (m, 4H), 7.27 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 11.20 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 197 $(M+H)^+$, 180 $(M-NH_2)^+$; (ES-): m/z 195 $(M-H)^-$.

Example 55

4-Phenyltryptamine hydrochloride

Add a solution of HCl (4.6 mL of 4 M HCl in 1,4-dioxane) dropwise to a solution of 4-phenyltryptamine (3.33 g, 14.09 mmol) in EtOAc/Et_2O to give a solid. Collect the solid by filtration and dry overnight in a vacuum oven at room temperature to give the title compound as an off white solid: ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 2.54 (m, 4H), 6.82 (m, 1H), 7.14 (t, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.41 (m, 5H), 7.68 (bs, 2H), 11.28 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 237 $(M+H)^+$, 220 $(M-NH2)^+$; (ES-): m/z 235 $(M-H)^-$; Analysis for $C_{16}H_{17}ClN_2$; Calcd.; C, 70.4517; H, 6.2818; N, 10.2696; found; C, 70.26; H, 6.16; N, 10.20.

Example 56

5-Chloro-6-fluorotryptamine hydrochloride

Prepare by the method of Example 55 to give the title compound: ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 3.00 (m, 4H), 7.37 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 11.28 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 213 $(M+H)^+$, 196, 198 $(M-NH_2)^+$; (ES-): m/z 211, 213 $(M-H)^-$.

Example 57

4-Chlorotryptamine oxalate

Add dropwise oxalic acid (1.32 g, 1.3 eq.)in MeOH to a solution of 4-chlorotryptamine in EtOAc (2.2 g, 11.3 mmol) with vigorous stirring. When addition was complete, add Et_2O to the cloud point and place flask in the freezer to give a solid. Collect the solid by filtration and wash with ether. Dry in a vacuum oven at room temperature to give the title compound as an off-white solid: ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 3.11 (m, 2H), 3.2 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 11.44 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 195 $(M+H)^+$, 178 $(M-NH_2)^+$; (ES-): m/z 193 $(M-H)^-$; Analysis for $C_{12}H_{13}ClN_2O_4$: Calcd.: C, 50.6263; H, 4.6026; N, 9.8396; found: C, 50.56; H, 4.57; N, 9.66.

Using the method of Example 57 gives the following compounds: a) 6-Phenyltryptamine oxalate: 3.05 (m, 4H), 7.31 (m, 3H), 7.45 (t, 2H), 7.65 (m, 4H), 11.10 (bs, 1H). MS(ES+): m/z 237 (M+H)+, 220 (M-NH2)+; (ES-): m/z 235 (M-H);

b) 4,6-Difluoro-5-methoxytryptamine oxalate: 1H NMR (300MHz, d6-DMSO): 3.04 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 7.10 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 11.29 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 227 $(M+H)^+$; (ES-): m/z 225 $(M-H)^-$.; Analysis for $C_{13}H_{14}F_2N_2O_5$: Calcd.; C, 49.3718; H, 4.4620; N, 8.8576; found; C, 49.68; H, 4.57; N, 8.60; and

c) 5-Isopropyltryptamine oxalate: ^{1}H NMR (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 (bs, 1H), 10.85 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 203 $(M+H)^+$, 186 (M-NH2)+; (ES-): m/z 201 $(M-H)^-$.

Example 58

5-Trifluoromethoxytryptamine oxalate

Add oxalic acid (1.3 eq.) in acetone to a solution of 5-trifluoromethoxytryptamine in acetone. Warm and add Et_2O to the cloud point and then placed in the freezer overnight to obtain the title compound as a white crystalline solid: ^{1}H NMR (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 (bs, 1H). MS(ES+): m/z 245 $(M+H)^+$, 228 $(M-NH_2)^+$; (ES-): m/z 243 $(M-H)^-$; Analysis for $C_{11}H_{11}F_3N_2O$: Calcd.; C, 46.7144; H, 3.9203; N, 8.3809; found; C, 46.55; H, 3.62; N, 8.27.

Using the method of Example 58 gives the following compounds: a) 4,6-Difluoro-5-methoxytryptamine oxalate: ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 3.04 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 7.10 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 11.29 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 227 $(M+H)^+$; (ES-): m/z 225 $(M-H)^-$.; Analysis for $C_{13}H_{14}F_2N_2O_5$: Calcd.; C, 49.3718; H, 4.4620; N, 8.8576; found; C, 49.68; H, 4.57; N, 8.60.

Example 60

4-Fluorotryptamine oxalate

Add dropwise oxalic acid (1.44 g, 1.2 eq.)in acetonitrile to an acetonitrile solution of 4-fluorotryptamine with vigorous stirring. Warm add MeOH to make a solution. Add Et_2O to the cloud point and cool the solution in the freezer to give a solid. Collect the solid by filtration and dry in a vacuum oven overnight at 45°C to give the title compound as a tan solid: ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 3.07 (m, 4H), 6.73 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 7.22 (m, 2H), 11.30 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 179 $(M+H)^+$;(ES-): m/z 177 $(M-H)^-$.

Example 61

6-Fluoro-5-methoxytryptamine oxalate

Add oxalic acid (3.91 g, 1.2 eq.) in MeOH dropwise to an EtOAc/MeOH solution of 6-fluoro-5-methoxytryptamine with vigorous stirring. Add Et_2O to give a solid and collect the solid by filtration and dry overnight in a vacuum oven at 60°C to give the title

compound: ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 3.0 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 7.21 (m, 3H), 10.89 (bs, 1H); MS(ES+): m/z 209 $(M+H)^+$; Analysis for $C_{13}H_{13}FN_2O_5$: Calcd.: C, 52.3496; H, 5.0690; N, 9.3919; Found: C, 52.06; H, 4.91; N, 9.20.

Example 62

2-(2-(7-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)isoindole-1,3-dione

Combine 2-fluorohydrazine hydrochloride (3.25 g, 20 mmol) and 2-(4,4-diethoxy-butyl)-isoindole-1,3-dione (6.99 g, 24 mmol) and dissolve in 4% aqueous H_2SO_4. Heat the reaction to reflux. After 2 hours, cool to ambient temperature. Basify the reaction mixture with 30% aqueous NH_4OH to pH of about 11. Extract with dichloromethane (2x100 mL). Combine the organic phases, dry over $MgSO_4$, filter, and remove the solvent leaving an orange oil. Absorb the oil onto silica gel and load on top short column of silica gel equilibrated with 15% EtOAc in hexanes. Eluent with 15% EtOAc in hexanes (1500 mL) and then 30% EtOAc in hexanes (2000 mL) to give, after evaporation, the title compound as a yellow solid: ^{1}H NMR (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 (bs, 1H); MS (FD): m/z 308 (M+).

Example 63

7-Fluorotryptamine oxalate

Dissolve 2-(2-(7-fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)isoindole-1,3-dione in 25 mL of THF. Add ethanolamine (63.4 g, 62.65 mL, 1038 mmol, 100 eq.) with vigorous stirring and heat to 70°C. After 1.5 hours, cool to room temperature. After 18 hours, pour reaction mixture into of water (250 mL) containing of 5N NaOH (3 mL) and extract with Et_2O (2x200 mL). Combine the organic layers and wash with 0.1 N NaOH. Collect the organic layer, dry over $MgSO_4$, filter, and remove the solvent *in vacuo* to give the title compound as a yellow oil.

Add oxalic acid (0.62 g, 1.2 eq.) in MeOH dropwise to an EtOAc solution of the base (1.02 g, 5.72 mmol) with vigorous stirring. Heat the cloudy suspension to reflux for 30 minutes and then cool to give a solid. Collect the solid by filtration and dry overnight in a vacuum oven at 60°C to give the title compound as an off-white solid: ^{1}H NMR (300MHz, d6-DMSO): 3.04 (m, 4H), 6.96 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.38 (d, 1H), 11.51 (bs, 1H); MS (ES+): m/z 179 $(M+H)^+$, 162 $(M-NH_2)^+$; (ES-): m/z 177 $(M-H)^-$; Analysis for $C_{12}H_{13}FN_2O_4$: Calcd.: C 53.7318; H 4.8849; N 10.4431; found: C, 53.50; H, 4.86; N, 10.32.

Example 64

6-Trifluoromethyltryptamine oxalate

Add 6-trifluoromethyltryptamine to 1:1 acetone/Et_2O. Add dropwise of oxalic acid (1.2 eq.) in acetone to give a solid. Collect the solid by filtration and dry overnight in the vacuum oven to obtain the title compound: MS(ES+): m/z 212 $(M-NH_3)^+$; (ES-): m/z 227 $(M-H)^-$.

Example 65

4,6-Difluoro-5-methoxy-1H-indole

Dissolve 2,6-difluoro-4-nitrophenol (*J. Heterocyclic. Chem.* 1976, *13*, 1253; 10g, 57.11 mmol) in 300 mL of benzene. Add dropwise a solution of 1-methyl-3-p-tolyltriazene (9.37 g, 62.82 mmol, 1.1 eq.) in benzene (150 mL). After TLC indicates absence of starting material, transfer the reaction mixture to a separator funnel and wash with 1 N HCl, then saturated $NaHCO_3$, and then water. Dry the organic layer over $MgSO_4$, filter, and remove the solvent to give a residue. Crystallize the residue from MeOH/water to give 1,3-difluoro-2-methoxy-5-nitrobenzene as white needles: ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): 4.25 (t, 3H), 7.80 (d, 2H).

Combine 1,3-difluoro-2-methoxy-5-nitrobenzene (10.12 g, 53.51 mmol) and 4-chlorophenoxyacetonitrile (11.21 g, 66.89 mmol, 1.25 eq.) in DMSO (150 mL). Add dropwise to a suspension of solid NaOH (powdered, 10.70 g, 267.55 mmol, 5 eq.) over 5 hours. After 18 hours, pour the reaction mixture into cold, aqueous HCl and extract with Et_2O (2x150 mL). Combine the organic layers, wash with brine, and evaporate to give a residue. Chromatograph the residue on silica gel and eluting with 20% EtOAc in hexanes to give, after evaporation, (2,4-difluoro-3-methoxy-6-nitrophenyl)acetonitrile as a yellow oil: MS(ES-): m/z 227 $(M-H)^-$.

Using (2,4-difluoro-3-methoxy-6-nitrophenyl)acetonitrile in the cyclization as described in *Israel J. Chem.* 1966, *4*, 155-159 gives an oil. Chromatograph the oil on silica gel eluting with 20% EtOAc in hexanes to give, after evaporation, the title compound as a purple solid; ^1H NMR (300MHz, d6-DMSO): 3.85 (bs, 3H), 6.46 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.36 (m, 1H), 11.35 (bs, 1H); MS(ES-): m/z 182 $(M-H)^-$.

Using the method of Example 65 gives the following compounds: a) 4,6-Difluoro-1H-indole: ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): 4.68 (d, 2H), 6.14 (m, 2H), 6.57 (bs, 2H); MS(ES+): m/z 205, 207 $(M+H)^+$ which gives the title compound.

Example 66

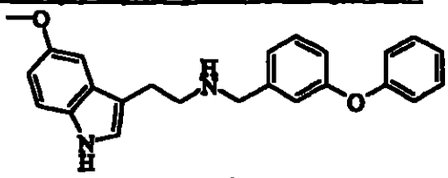
4,6-Difluoro-5-methoxy-1-methyl-1H-indole

Combine 4,6-difluoro-5-methoxy-1H-indole (7.5 g, 40.95 mmol) and cold DMF (100 mL) and treat with NaH (1.8 g, 45.05 mmol, 1.1 eq.) and with vigorously stirring. After about 10 minutes, add dropwise iodomethane (11.62 g, 81.90 mmol, 2 eq.). After the addition was complete, allow the reaction to stir at room temperature for several hours until TLC indicates the absence of starting material. Dilute the reaction with water and extract with Et_2O (2x150 mL). Combine the organic layers, dry over $MgSO_4$, filter, and remove the solvent leaving an oil. Chromatograph the oil on silica gel eluting with 10% EtOAc in hexanes to give, after evaporation, the title compound as a light yellow oil: ^1H NMR (300MHz, $CDCl_3$): 3.72 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 6.50 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.98 (d, 1H); MS(ES+): m/z 198 $(M+H)^+$; Analysis for $C_{10}H_9F_2NO$: Calcd.: C,60.91; H, 4.60; N, 7.10; found: C, 60.93; H, 4.63; N, 7.25.

Using the method of Example 66 gives the following compounds: a) 4,6-Difluoro-1-methyl-1H-indole.

Example 67

N-(2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine

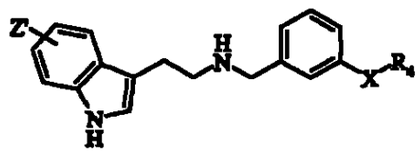


Combine 3-phenoxybenzaldehyde (5.6 ml, 26.7 mmol), 5-methoxytryptamine (5.0 g, 26.7 mmol) and 3Å molecular sieves (1.0 g) in methanol (50 ml) and under argon and heat at reflux for 4 hours. Remove the molecular sieves by filtration and then slowly add sodium borohydride (3.0 g, 60.0 mmol) portionwise. Stir at room temperature for 1 hour and concentrate under reduced pressure, dissolve the concentrated reaction mixture in sodium hydroxide 1N (100 ml) and extract with dichloromethane (3 x 50 ml). Combine organic layers and wash sequentially with distilled water (50 ml) and brine (50 ml), dry (Na_2SO_4) the organic layer, and concentrate to give a residue. Chromatograph the residue on silica gel eluting with 9:1 EtOAc:MeOH with 2% NH4OH gives the title compound.

Formation of oxalate salt: Add a solution of the free base (8.7 g, 23.5 mmol) in EtOAc (50 ml) to a solution of oxalic acid (2.1 g, 23.5 mmol) in EtOAc (5 ml) to give a precipitate. Collect the precipitate and recrystallize from methanol/diethyl ether to give a solid. Collect the solid by filtration, rinse with diethyl ether, and dry in a vacuum oven at 50°C overnight to give the title compound as the oxalate, mp 188-190°C, RMN

consistent, Mass: m/z 373.2 (M+), Anal. Calcd for $C_{26}H_{26}N_2O_6$: C, 67.52; H, 5.67; N, 6.06. Found: C, 67.38; H, 5.46; N, 6.04.

By the method of Example 67 the following compounds were prepared, isolated as the oxalate except where noted:



No.	Z'	X	R_4	Data
68	H	-O-	phenyl	mp 203-205°C, Mass: m/z 343.1 (M^+), Anal. Calcd for $C_{25}H_{24}N_2O_5$: C, 69.43; H, 5.59; N, 6.48 Found: C, 69.25; H, 5.42; N, 6.37
69	H	-S-	phenyl	mp 106-108°C, Mass: m/z 359.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{22}H_{24}N_2O_4S$: C, 66.95; H, 5.39; N, 6.25 Found: C, 66.19; H, 5.49; N, 6.13
70	H	-SO_2-	phenyl	mp 203-205°C, Mass: m/z 391.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{25}H_{24}N_2O_6S$: C, 62.49; H, 5.03; N, 5.83 Found: C, 62.05; H, 5.21; N, 5.82
71	5-methoxy	-S-	phenyl	mp 198-200°C, Mass: m/z 389.3 (M^+), Anal. Calcd for $C_{26}H_{26}N_2O_5S$: C, 65.25; H, 5.48; N, 5.85 Found: C, 64.50; H, 5.63; N, 5.73
72	5-methoxy	-SO_2-	phenyl	mp 142-144°C, Mass: m/z 421.1 (M^+), Anal. Calcd for $C_{26}H_{26}N_2O_7S$: C, 61.16; H, 5.13; N, 5.49 Found: C, 61.14; H, 5.38; N, 5.25
73	H	-S-	4-methylphenyl	mp 190-192°C, Mass: m/z 373.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{26}H_{26}N_2O_4S$: C, 67.51; H, 5.67; N, 6.06 Found: C, 67.44; H, 5.69; N, 6.13
74	H	-SO_2-	4-methyl phenyl	mp 212-214°C, Mass: m/z 405.4 (M^+), Anal. Calcd for $C_{26}H_{26}N_2O_6S$: C,63.14; H, 5.30; N, 5.66 Found: C, 62.59; H, 5.70; N, 5.29
75	5-methoxy	-CH(F)-	phenyl	mp 214-216°C, Mass: m/z 389.3 (M^+), Anal. Calcd for $C_{27}H_{27}FN_2O_5$: C, 67.77; H, 5.69; N, 5.85 Found: C, 67.52; H, 5.77; N, 5.64
76	H	-CH(F)-	phenyl	mp 216-218°C, Mass: m/z 359.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{26}H_{25}FN_2O_4$: C, 69.63; H, 5.62; N, 6.25 Found: C, 69.55; H, 5.36; N, 5.95

77	5-methoxy	-CH_2-	phenyl	mp 199-202°C, Mass: m/z 371.1 (M^+), Anal. Calcd for $C_{27}H_{26}N_2O_5$: C, 70.42; H, 6.13; N, 6.08 Found: C, 69.73; H, 6.25; N, 6.05
78	H	-CH_2-	phenyl	mp 222-224°C, Mass: m/z 341.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{26}H_{26}N_2O_4$: C, 72.54; H, 6.09; N, 6.51 Found: C, 72.23; H, 6.08; N, 6.37
79	5-methoxy	-CH(OH)-	phenyl	mp 146-148, Mass: m/z 387.2, Anal. Calcd for $C_{27}H_{26}N_2O_5$: C, 68.05; H, 5.92; N, 5.88 Found: C, 67.29; H, 6.03; N, 5.51
80	H	-CH(OH)-	phenyl	mp 167-169°C, Mass: m/z 357.3 (M^+), Anal. Calcd for $C_{26}H_{26}N_2O_5$: C, 69.94; H, 5.87; N, 6.27. Found: C, 68.11; H, 6.07; N, 6.06
81	5-methoxy	-NH-	phenyl	mp 170-172°C, Mass: m/z 372.3 (M^+), Anal. Calcd for $C_{26}H_{27}N_3O_5$: C, 67.67; H, 5.90; N, 9.10 Found: C, 67.24; H, 6.08; N, 8.54
82	H	-NH-	phenyl	mp 196-198°C, Mass: m/z 342.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{25}H_{25}N_3O_4$: C, 69.59; H, 5.84; N, 9.74 Found: C, 67.57; H, 6.06; N, 8.84
83	5-methoxy	-NH-	benzyl	mp 203-205°C, Mass: m/z 386.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{27}H_{29}N_3O_5$: C, 68.20; H, 6.15; N, 8.84 Found: C, 67.46; H, 6.14; N, 8.79
84	H	-NH-	benzyl	mp 204-206°C, Mass: m/z 356.3 (M^+), Anal. Calcd for $C_{26}H_{27}N_3O_4$: C, 70.10; H, 6.11; N, 9.43. Found: C, 68.48; H, 5.95; N, 9.26.
85	5-methoxy	-O-	H	mp 126-128°C, Mass: m/z 297.5 (M^+), Anal. Calcd for $C_{18}H_{20}N_2O_2$: C, 72.94; H, 6.80; N, 9.45. Found: C, 71.78; H, 6.71; N, 9.20. (isolated as the base)
86	H	-O-	H	mp 143-145°C, Mass: m/z 267.3 (M^+), Anal. Calcd for $C_{17}H_{18}N_2O$: C, 76.66; H, 6.81; N, 10.51. Found: C, 75.11; H, 6.61; N, 10.22 (isolated as the base)
87	5-fluoro	-O-	phenyl	mp 204-206°C, Mass: m/z 361.1 (M^+), Anal. Calcd for $C_{25}H_{23}FN_2O_5$: C, 66.66; H, 5.15; N, 6.22. Found: C, 66.83; H, 5.17; N, 6.30.

88	5-methoxy	-O-	naphth-1-yl	mp 196-198°C, Mass: m/z 423.1 (M^+), Anal. Calcd for $C_{30}H_{26}N_2O_6$: C, 70.30; H, 5.51; N, 5.47. Found: C, 68.11; H, 5.56; N, 5.52.
89	H	-O-	naphth-1-yl	mp 210-212°C, Mass: m/z 393.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{29}H_{24}N_2O_5$: C, 72.19; H, 5.43; N, 5.81. Found: C, 72.10; H, 5.40; N, 6.66.
90	5-methoxy	-O-	3-fluoro phenyl	mp 186-188°C, Mass: m/z 391.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{26}H_{23}FN_2O_6$: C, 64.99; H, 5.24; N, 5.83. Found: C, 63.10; H, 5.11; N, 5.67.
91	H	-O-	3-fluoro phenyl	mp 217-219°C in 75% yield, RMN consistent, Mass: m/z 361.1 (M^+), Anal. Calcd for $C_{25}H_{21}FN_2O_5$: C, 66.66; H, 5.15; N, 6.22. Found: C, 66.12; H, 5.22; N, 6.34.
92	5-methoxy	-O-	2-fluoro phenyl	mp 184-186°C, Mass: m/z 391.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{26}H_{23}FN_2O_6$: C, 64.99; H, 5.24; N, 5.83. Found: C, 65.06; H, 5.23; N, 5.85.
93	H	-O-	2-fluoro phenyl	mp 206-208°C, Mass: m/z 361.1 (M^+), Anal. Calcd for $C_{25}H_{23}FN_2O_5$: C, 66.66; H, 5.15; N, 6.22. Found: C, 66.30; H, 4.97; N, 6.21.
94	5-methoxy	-O-	4-fluoro phenyl	mp 184-186°C, Mass: m/z 391.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{26}H_{23}FN_2O_6$: C, 64.99; H, 5.24; N, 5.83. Found: C, 63.99; H, 4.95; N, 5.75.
95	H	-O-	4-fluoro phenyl	mp 222-224°C, Mass: m/z 361.1 (M^+), Anal. Calcd for $C_{25}H_{23}FN_2O_5$: C, 66.66; H, 5.15; N, 6.22. Found: C, 65.74; H, 4.81; N, 6.13.
96	5-methoxy	-O-	naphth-2-yl	mp 198-200°C, Mass: m/z 423.1 (M^+), Anal. Calcd for $C_{30}H_{26}N_2O_6$: C, 70.30; H, 5.51; N, 5.47. Found: C, 68.97; H, 5.43; N, 5.44.
97	H	-O-	naphth-2-yl	mp 219-221°C, Mass: m/z 393.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{29}H_{24}N_2O_5$: C, 72.19; H, 5.43; N, 5.81. Found: C, 71.65; H, 5.32; N, 5.91.
98	5-methoxy	-O-	benzyl	mp 204-206°C, Mass: m/z 387.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{27}H_{26}N_2O_6$: C, 68.05; H, 5.92; N, 5.87. Found: C, 67.26; H, 5.80; N, 5.86.

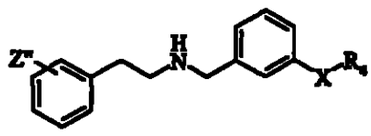
99	H	-O-	benzyl	mp 211-213°C, Mass: m/z 357.3 (M^+), Anal. Calcd for $C_{26}H_{26}N_2O_5$: C, 69.94; H, 5.86; N, 6.27. Found: C, 69.46; H, 5.75; N, 6.16.
100	5-hydroxy	-O-	phenyl	mp 188-190°C, Mass: m/z 359.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{25}H_{24}N_2O_6$: C, 66.95; H, 5.39; N, 6.24. Found: C, 63.56; H, 5.01; N, 5.86.
101	5-methoxy	-O-	pyrimid-5-yl	mp 191-193°C, Mass: m/z 375.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{24}H_{24}N_4O_6$: C, 62.06; H, 5.20; N, 12.06. Found: C, 61.66; H, 5.41; N, 10.87.
102	H	-O-	pyrimid-5-yl	mp 188-190°C, Mass: m/z 345.1 (M^+), Anal. Calcd for $C_{23}H_{22}N_4O_5$: C, 63.58; H, 5.10; N, 12.89. Found: C, 62.52; H, 5.28; N, 11.58.
103	5-methoxy	-O-	pyrid-4-yl	mp 124-126°C, Mass: m/z 374.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{23}H_{25}Cl_2N_3O_2$: C, 61.88; H, 5.64; N, 9.41. Found: C, 61.26; H, 5.70; N, 9.14. (isolated as the hydrochloride)
104	H	-O-	pyrid-4-yl	mp 147-149°C, Mass: m/z 344.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{22}H_{23}Cl_2N_3O$: C, 63.46; H, 5.56; N, 10.09. Found: C, 61.47; H, 5.33; N, 9.43. (isolated as the hydrochloride)
105	6-chloro	-O-	pyrid-4-yl	mp 150-152°C, Mass: m/z 378.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{22}H_{21}Cl_3N_3O$: C, 58.61; H, 4.91; N, 9.32. Found: C, 57.28; H, 4.61; N, 8.85.
106	5-methoxy	-O-	pyrid-3-yl	mp 178-180°C, Mass: m/z 374.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{23}H_{25}N_3O_6$: C, 64.78; H, 5.43; N, 9.06. Found: C, 63.02; H, 5.30; N, 8.87.
107	H	-O-	pyrid-3-yl	mp 190-192°C, Mass: m/z 344.1 (M^+), Anal. Calcd for $C_{24}H_{23}N_3O_5$: C, 66.50; H, 5.34; N, 9.69. Found: C, 65.69; H, 5.21; N, 9.20.
108	5-fluoro	-O-	pyrid-3-yl	mp 135-137°C, Mass: m/z 362.3 (M^+), Anal. Calcd for $C_{22}H_{22}Cl_2FN_3O$: C, 60.83; H, 5.10; N, 9.67. Found: C, 61.49; H, 5.31; N, 9.70. (isolated as the hydrochloride)

109	6-chloro	-O-	pyrid-3-yl	mp 160-162°C, Mass: m/z 378.1 (M^+), Anal. Calcd for $C_{22}H_{22}Cl_3N_3O$: C, 58.61; H, 4.91; N, 9.32. Found: C, 58.18; H, 4.89; N, 9.01. (isolated as the hydrochloride)
110	5-methoxy	-O-	pyrid-2-yl	mp 202-204°C, Mass: m/z 374.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{23}H_{25}Cl_2N_3O_2$: C, 61.88; H, 5.64; N, 9.41. Found: C, 60.57; H, 6.35; N, 10.89. (isolated as the hydrochloride)
111	H	-O-	pyrid-2-yl	mp 196-198°C, Mass: m/z 344.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{22}H_{23}Cl_2N_3O$: C, 63.46; H, 5.56; N, 10.09. Found: C, 63.69; H, 6.09; N, 11.62. (isolated as the hydrochloride)
112	6-chloro	-O-	pyrid-2-yl	mp 149-151°C, Mass: m/z 378.1 (M^+), Anal. Calcd for $C_{22}H_{22}Cl_3N_3O$: C, 58.61; H, 4.91; N, 9.32. Found: C, 61.96; H, 4.91; N, 9.73. (isolated as the hydrochloride)
113	5-methoxy	-O-	thiazol-2-yl	mp 180-182°C, Mass: m/z 380.3 (M^+), Anal. Calcd for $C_{23}H_{23}N_3O_6S$: C, 58.83; H, 4.93; N, 8.94. Found: C, 58.11; H, 4.79; N, 8.84.
114	H	-O-	thiazol-2-yl	mp 203-205°C, Mass: m/z 350.3 (M^+), Anal. Calcd for $C_{22}H_{21}N_3O_5S$: C, 60.12; H, 4.81; N, 9.56. Found: C, 59.73; H, 4.83; N, 9.36.
115	5-methoxy	-O-	2,6-difluoro phenylsulfon-yl	mp 137-139°C, Mass: m/z 473.1 (M^+), Anal. Calcd for $C_{26}H_{24}F_2N_2O_8S$: C, 55.51; H, 4.30; N, 4.97. Found: C, 55.90; H, 4.47; N, 5.12.
116	H	-O-	2,6-difluoro phenylsulfon-yl	mp 185-187°C, Mass: m/z 443.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{25}H_{22}F_2N_2O_7S$: C, 56.38; H, 4.16; N, 5.26. Found: C, 56.96; H, 4.39; N, 5.31.
117	5-methoxy	-NH-	pyrid-2-yl	mp 174-176°C, Mass: m/z 373.1 (M^+), Anal. Calcd for $C_{23}H_{26}Cl_2N_4O_6$: C, 62.02; H, 5.88; N, 12.57. Found: C, 61.45; H, 5.91; N, 12.22. (isolated as the hydrochloride)

118	H	-NH-	pyrid-2-yl	mp 168-170°C, Mass: m/z 343.1 (M^+), Anal. Calcd for $C_{22}H_{24}Cl_2N_4$: C, 63.61; H, 5.82; N, 13.48. Found: C, 62.18; H, 6.12; N, 12.11. (isolated as the hydrochloride)
119	6-chloro	-NH-	pyrid-2-yl	mp 164-166°C, Mass: m/z 377.1 (M^+), Anal. Calcd for $C_{22}H_{23}Cl_3N_4$: C, 58.74; H, 5.15; N, 12.45. Found: C, 57.75; H, 5.07; N, 11.94. (isolated as the hydrochloride)
120	5-methoxy	-NH-	pyrid-3-yl	mp 150-154°C, Mass: m/z 373.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{23}H_{26}Cl_2N_4O_6$: C, 62.02; H, 5.88; N, 12.57. Found: C, 61.30; H, 6.58; N, 10.87. (isolated as the hydrochloride)
121	H	-NH-	pyrid-3-yl	mp 140-142°C, Mass: m/z 343.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{22}H_{22}N_4$: C, 77.16; H, 6.47; N, 16.36. Found: C, 75.73; H, 6.54; N, 15.58. (isolated as the base)
122	6-chloro	-NH-	pyrid-3-yl	mp 172-174°C, Mass: m/z 377.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{22}H_{23}Cl_3N_4$: C, 58.74; H, 5.15; N, 12.45. Found: C, 57.05; H, 5.16; N, 11.84. (isolated as the hydrochloride)
123	5-methoxy	-NH-	pyrid-4-yl	mp 170-172°C, Mass: m/z 373.3 (M^+), Anal. Calcd for $C_{23}H_{26}Cl_2N_4O_6$: C, 62.02; H, 5.88; N, 12.57. Found: C, 61.05; H, 6.08; N, 11.97. (isolated as the hydrochloride)
124	H	-NH-	pyrid-4-yl	mp 174-176°C, Mass: m/z 343.4 (M^+), Anal. Calcd for $C_{22}H_{24}Cl_2N_4$: C, 63.61; H, 5.82; N, 13.48. Found: C, 62.32; H, 6.20; N, 12.44. (isolated as the hydrochloride)
125	6-chloro	-NH-	pyrid-4-yl	mp 158-160°C, Mass: m/z 377.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{22}H_{23}Cl_3N_4$: C, 58.74; H, 5.15; N, 12.45. Found: C, 57.17; H, 5.19; N, 11.69. (isolated as the hydrochloride)
126	5-methoxy-6-fluoro	-NH-	2,2,2-trifluoroethyl	mp 151-153°C, Mass: m/z 397.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{24}H_{24}F_4N_2O_6$: C, 56.25; H, 4.72; N, 5.46. Found: C, 56.38; H, 4.76; N, 5.53. (isolated as the maleate)

127	5-methoxy-6-fluoro	-NH-	2,2,3,3,3-pentafluoro propyl	mp 145-147°C, Mass: m/z 447.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{25}H_{24}F_6N_2O_6$: C, 53.38; H, 4.30; N, 4.98. Found: C, 53.36; H, 4.29; N, 5.00. (isolated as the maleate)
128	5-methoxy-6-fluoro	-O-	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	mp 143-145°C, Mass: m/z 429.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{25}H_{25}F_5N_2O_6$: C, 55.14; H, 4.62; N, 5.14. Found: C, 55.10; H, 4.62; N, 5.18. (isolated as the maleate)
129	5-methoxy	-C(O)-	phenyl	mp 163-166°, Mass: m/z 385.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{27}H_{26}N_2O_6$: C, 68.34; H, 5.52; N, 5.90. Found: C, 66.64; H, 5.56; N, 5.90.
130	H	-C(O)-	phenyl	mp 168-170°C, Mass: m/z 355.3 (M^+), Anal. Calcd for $C_{26}H_{24}N_2O_5$: C, 70.26; H, 5.44; N, 6.30. Found: C, 69.51; H, 5.52; N, 6.22.
130 A	6-fluoro	-O-	pyrid-4-yl	mp: 123.4-124.9°C. Mass (ES+): m/z 363.0 (M+1). Anal. Calcd. for $C_{22}H_{20}FN_3O$: C, 73.11; H, 5.58; N, 11.63. Found: C, 73.36; H, 5.41; N, 11.57. (isolated as the free base)
130 B	6-fluoro	-O-	pyrid-3-yl	mp 169.0-170.8°C. Mass (APCI): m/z 362.1 (M+1). Anal. Calcd for $C_{22}H_{20}F_1N_3O \cdot 1.0\ C_4H_4O_4$: C, 65.40; H, 5.07; N, 8.80. Found: C, 65.45; H, 5.12; N, 8.70. (isolated as the maleate salt)
130 C	5-methoxy 6-fluoro	-O-	2,2,2 trifluoro ethyl	mp 151-153°C Mass: m/z 397.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{24}H_{24}F_4N_2O_6$: C, 56.25; H, 4.72; N, 5.46. Found: C, 56.38; H, 4.76; N, 5.53. (isolated as the maleate salt)

By the method of Example 67 the following compounds were prepared, isolated as the oxalate except where noted:



No.	Z'	X	R_4	Data
131	3-chloro	-O-	phenyl	mp 222-224°C, Mass: m/z 338.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{23}H_{22}ClNO_5$: C, 64.56; H, 5.18; N, 3.27. Found: C, 64.24; H, 5.02; N, 3.89.
132	3-trifluoro methyl	-O-	phenyl	mp 220-222°C, Mass: m/z 372.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{24}H_{22}F_3NO_5$: C, 62.47; H, 4.81; N, 3.04. Found: C, 62.69; H, 4.78; N, 3.10.
133	4-methoxy	-O-	phenyl	mp 221-223°C, Mass: m/z 334.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{24}H_{25}NO_6$: C, 68.07; H, 5.95; N, 3.31. Found: C, 67.98; H, 5.92; N, 3.29.
134	3,4-dimethoxy	-O-	phenyl	Mp 209-211°C, Mass: m/z 364.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{25}H_{27}NO_7$: C, 66.21; H, 6.00; N, 3.09. Found: C, 66.28; H, 6.07; N, 3.27.
135	3-methoxy	-O-	phenyl	Mp 210-212°C, Mass: m/z 334.1 (M^+), Anal. Calcd for $C_{24}H_{25}NO_6$: C, 68.07; H, 5.95; N, 3.31. Found: C, 68.31; H, 5.78; N, 3.36.
136	3,4-dichloro	-O-	phenyl	mp 219-221°C, Mass: m/z 372.1 (M^+), Anal. Calcd for $C_{23}H_{21}Cl_2NO_5$: C, 59.75; H, 4.58; N, 3.03. Found: C, 58.98; H, 4.63; N, 3.66.
137	3-chloro	-O-	3-trifluoromethyl phenyl	mp 214-216°C, Mass: m/z 406.4 (M^+), Anal. Calcd for $C_{24}H_{21}ClF_3NO_5$: C, 58.13; H, 4.27; N, 2.82. Found: C, 58.28; H, 4.53; N, 2.86.
138	3-chloro	-O-	4-t-butyl phenyl	mp 221-223°C, Mass: m/z 394.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{27}H_{30}ClNO_5$: C, 67.00; H, 6.25; N, 2.89. Found: C, 66.36; H, 5.83; N, 2.94.
139	3-chloro	-O-	4-chloro phenyl	mp 212-214°C, Mass: m/z 372.1 (M^+), Anal. Calcd for $C_{23}H_{21}Cl_2NO_5$: C, 59.75; H, 4.58; N, 3.03. Found: C, 61.50; H, 4.77; N, 3.20.
140	3-chloro	-O-	4-methoxy phenyl	mp 207-209°C, Mass: m/z 368.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{24}H_{24}ClNO_6$: C, 62.95; H, 5.28; N, 3.06. Found: C, 63.17; H, 5.32; N, 3.19.

141	3-chloro	-O-	4-methyl phenyl	mp 206-208°C, Mass: m/z 352.4 (M^+), Anal. Calcd for $C_{24}H_{24}ClNO_5$: C, 65.23; H, 5.47; N, 3.17. Found: C, 67.52; H, 5.68; N, 3.30.
142	3-chloro	-O-	3,5-dichloro phenyl	mp 223-225°C, Mass: m/z 406.3 (M^+), Anal. Calcd for $C_{23}H_{20}Cl_3NO_5$: C, 55.61; H, 4.06; N, 2.82. Found: C, 56.08; H, 3.83; N, 2.26.
143	3-chloro	-O-	3,4-dichloro phenyl	mp 217-219°C, Mass: m/z 406.4 (M^+), Anal. Calcd for $C_{23}H_{20}Cl_3NO_5$: C, 55.61; H, 4.06; N, 2.82. Found: C, 55.73; H, 4.38; N, 3.02.
144	H	-O-	phenyl	mp 162-164°C, Mass: m/z 304.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{23}H_{23}NO_5$: C, 70.22; H, 5.89; N, 3.56. Found: C, 70.70; H, 5.38; N, 3.78.
145	4-chloro	-O-	phenyl	mp 222-224°C, Mass: m/z 338.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{23}H_{22}ClNO_5$: C, 64.56; H, 5.18; N, 3.27. Found: C, 63.65; H, 5.18; N, 3.25.
146	3-chloro	-S-	phenyl	mp 122-124°C, Mass: m/z 354.3 (M^+), Anal. Calcd for $C_{23}H_{22}ClNO_4S$: C, 62.23; H, 4.99; N, 3.15. Found: C, 63.08; H, 5.09; N, 3.15.
147	3-chloro	$-SO_2-$	phenyl	mp 110-112°C, Mass: m/z 386.1 (M^+), Anal. Calcd for $C_{23}H_{22}ClNO_6S$: C, 58.04; H, 4.66; N, 2.94. Found: C, 58.91; H, 4.78; N, 3.05.
148	H	-S-	phenyl	mp 111-113°C, Mass: m/z 320.1 (M^+), Anal. Calcd for $C_{23}H_{23}NO_4S$: C, 67.46; H, 5.66; N, 3.42. Found: C, 67.66; H, 5.77; N, 3.41.
149	H	$-SO_2-$	phenyl	mp 127-129°C, Mass: m/z 352.4 (M^+), Anal. Calcd for $C_{23}H_{23}NO_6S$: C, 62.57; H, 5.25; N, 3.17. Found: C, 62.75; H, 5.16; N, 3.26.
150	3-chloro	-S-	4-methyl phenyl	mp 222-224°C, Mass: m/z 368.1 (M^+), Anal. Calcd for $C_{24}H_{24}ClNO_4S$: C, 62.94; H, 5.28; N, 3.06. Found: C, 63.11; H, 5.35; N, 3.11.

151	3-chloro	$-SO_2-$	4-methyl phenyl	mp 226-228°C, Mass: m/z 400.1 (M^+), Anal. Calcd for $C_{24}H_{24}ClNO_6S$: C, 58.83; H, 4.94; N, 2.86. Found: C, 58.79; H, 4.94; N, 2.93.
152	3-chloro	-NH-	benzyl	mp 206-208°C, Mass: m/z 351.5 (M^+), Anal. Calcd for $C_{24}H_{25}ClN_2O_4$: C, 65.38; H, 5.72; N, 6.35. Found: C, 65.23; H, 5.86; N, 6.29.
153	3-chloro	-NH-	phenyl	mp 196-198°C, Mass: m/z 337.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{23}H_{23}ClN_2O_4$: C, 64.71; H, 5.43; N, 6.56. Found: C, 56.60; H, 4.90; N, 5.64.
154	3-chloro	-CH(OH)-	phenyl	mp 193-195°C, Mass: m/z 352.4 (M^+), Anal. Calcd for $C_{24}H_{24}ClN_2O_5$: C, 65.23; H, 5.47; N, 3.17. Found: C, 64.96; H, 5.60; N, 3.32.
155	3-chloro	$-CH_2-$	phenyl	mp 220-222°C, Mass: m/z 336.1 (M^+), Anal. Calcd for $C_{24}H_{24}ClNO_4$: C, 67.68; H, 5.68; N, 3.29. Found: C, 67.65; H, 5.83; N, 3.42.
156	3-chloro	-CH(F)-	phenyl	mp 182-184°C, Mass: m/z 354.3 (M^+), Anal. Calcd for $C_{24}H_{23}ClFNO_4$: C, 64.94; H, 5.22; N, 3.16. Found: C, 65.21; H, 5.26; N, 3.09.
157	3-chloro	-O-	4-fluoro phenyl	mp 218-220°C, Mass: m/z 356.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{23}H_{21}ClFNO_5$: C, 61.96; H, 4.75; N, 3.14. Found: C, 60.56; H, 4.67; N, 3.17.
158	3-trifluroro methyl	-O-	4-fluoro phenyl	mp 221-223°C, Mass: m/z 390.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{24}H_{21}F_4NO_5$: C, 60.13; H, 4.42; N, 2.92. Found: C, 59.18; H, 4.30; N, 2.91.
159	3-chloro	-O-	2-fluoro phenyl	mp 214-216°C, Mass: m/z 356.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{23}H_{21}ClFNO_5$: C, 61.96; H, 4.75; N, 3.14. Found: C, 61.42; H, 4.68; N, 3.21.
160	3-trifluroro methyl	-O-	2-fluoro phenyl	mp 218-220°C, Mass: m/z 390.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{24}H_{21}F_4NO_5$: C, 60.13; H, 4.42; N, 2.92. Found: C, 59.83; H, 4.34; N, 2.96.

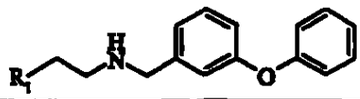
161	3-chloro	-O-	3-fluoro phenyl	mp 219-221°C, Mass: m/z 356.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{23}H_{21}ClFNO_5$: C, 61.96; H, 4.75; N, 3.14. Found: C, 61.26; H, 4.74; N, 3.11.
162	3-trifluroro methyl	-O-	3-fluoro phenyl	mp 221-223°C, Mass: m/z 390.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{24}H_{21}F_4NO_5$: C, 60.13; H, 4.42; N, 2.92. Found: C, 58.79; H, 4.28; N, 2.88.
163	3-chloro	-O-	naphth-2-yl	mp 229-231°C, Mass: m/z 388.1 (M^+), Anal. Calcd for $C_{27}H_{24}ClNO_5$: C, 67.85; H, 5.06; N, 2.93. Found: C, 67.71; H, 5.02; N, 3.03.
164	3-trifluroro methyl	-O-	naphth-2-yl	mp 225-227°C, Mass: m/z 422.0 (M^+), Anal. Calcd for $C_{28}H_{24}F_3NO_5$: C, 65.75; H, 4.73; N, 2.74. Found: C, 65.72; H, 4.84; N, 2.88.
165	3-chloro	-O-	naphth-1-yl	mp 208-210°C, Mass: m/z 388.1 (M^+), Anal. Calcd for $C_{27}H_{24}ClNO_5$: C, 67.85; H, 5.06; N, 2.93. Found: C, 66.71; H, 5.11; N, 3.26.
166	3-trifluroro methyl	-O-	naphth-1-yl	mp 211-213°C, Mass: m/z 422.0 (M^+), Anal. Calcd for $C_{28}H_{24}F_3NO_5$: C, 65.75; H, 4.73; N, 2.74. Found: C, 64.30; H, 4.76; N, 2.90.
167	3-chloro	-O-	H	mp 96-98°C, Mass: m/z 262.0 (M^+), Anal. Calcd for $C_{15}H_{15}ClNO$: C, 68.83; H, 6.16; N, 5.35. Found: C, 68.59; H, 5.99; N, 5.37. (isolated as the base)
168	3-trifluroro methyl	-O-	H	mp 101-103°C, Mass: m/z 296.3 (M^+), Anal. Calcd for $C_{16}H_{16}F_3NO$: C, 65.07; H, 5.46; N, 4.74. Found: C, 65.06; H, 5.42; N, 4.80. (isolated as the base)
169	3-trifluroro methyl	-O-	benzyl	mp 223-225°C, Mass: m/z 386.1 (M^+), Anal. Calcd for $C_{25}H_{24}F_3NO_5$: C, 63.15; H, 5.08; N, 2.94. Found: C, 63.22; H, 4.97; N, 3.02.
170	3-chloro	-O-	2,4-difluoro phenylsulfonyl	mp 201-203°C, Mass: m/z 438.0 (M^+), Anal. Calcd for $C_{23}H_{20}ClF_2NO_7S$: C, 52.32; H, 3.81; N, 2.65. Found: C, 52.26; H, 3.80; N, 2.71.

171	3-trifluroro methyl	-O-	2,4-difluoro phenylsulfon-yl	mp 202-204°C, Mass: m/z 472.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{24}H_{20}F_5NO_7S$: C, 51.34; H, 3.59; N, 2.49. Found: C, 51.61; H, 3.65; N, 2.54.
172	3-chloro	-O-	thiazol-2-yl	mp 216-218°C, Mass: m/z 345.0 (M^+), Anal. Calcd for $C_{20}H_{19}ClN_2O_5S$: C, 55.23; H, 4.40; N, 6.44. Found: C, 55.15; H, 4.16; N, 6.43.
173	3-trifluroro methyl	-O-	thiazol-2-yl	mp 222-224°C, Mass: m/z 379.4 (M^+), Anal. Calcd for $C_{21}H_{19}F_3N_2O_5S$: C, 53.84; H, 4.08; N, 5.98. Found: C, 53.71; H, 3.95; N, 5.96.
174	3-chloro	-O-	pyrid-3-yl	mp 213-215°C, Mass: m/z 339.1 (M^+), Anal. Calcd for $C_{22}H_{21}ClN_2O_5$: C, 61.61; H, 4.93; N, 6.53. Found: C, 60.40; H, 4.89; N, 6.74.
175	3-trifluroro methyl	-O-	pyrid-3-yl	mp 221-223°C, Mass: m/z 373.1 (M^+), Anal. Calcd for $C_{23}H_{21}F_3N_2O_5$: C, 59.74; H, 4.57; N, 6.05. Found: C, 59.17; H, 4.47; N, 6.93.
176	3-methoxy	-O-	pyrid-3-yl	mp 101-103°C, Mass: m/z 335.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{21}H_{24}Cl_2N_2O_2$: C, 61.92; H, 5.93; N, 6.87. Found: C, 61.43; H, 6.07; N, 6.25. (isolated as the hydrochloride)
177	3-chloro	-O-	pyrid-4-yl	mp 154-156°C, Mass: m/z 339.1 (M^+), Anal. Calcd for $C_{20}H_{21}Cl_3N_2O$: C, 58.34; H, 5.14; N, 6.80. Found: C, 58.35; H, 5.18; N, 6.69. (isolated as the hydrochloride)
178	3-trifluoro methyl	-O-	pyrid-4-yl	mp 208-210°C,, Mass: m/z 373.1 (M^+), Anal. Calcd for $C_{21}H_{21}Cl_2F_3N_2O$: C, 56.64; H, 4.75; N, 6.29. Found: C, 56.57; H, 4.68; N, 6.20. (isolated as the hydrochloride)
179	3-chloro	-O-	pyrimid-5-yl	mp 205-207°C, Mass: m/z 340.1 (M^+), Anal. Calcd for $C_{21}H_{20}ClN_3O_5$: C, 58.67; H, 4.68; N, 9.77. Found: C, 57.66; H, 4.70; N, 8.17.

180	3-trifluoro methyl	-O-	pyrimid-5-yl	mp 218-220°C, Mass: m/z 374.1 (M^+), Anal. Calcd for $C_{22}H_{20}F_3N_3O_5$: C, 57.02; H, 4.35; N, 9.06. Found: C, 56.55; H, 4.44; N, 8.89.
181	3-chloro	-O-	pyrid-2-yl	mp 93-95°C, Mass: m/z 339.1 (M^+), Anal. Calcd for $C_{20}H_{21}Cl_3N_2O$: C, 58.34; H, 5.14; N, 6.80. Found: C, 62.31; H, 5.30; N, 7.36. (isolated as the hydrochloride)
182	3-trifluoro methyl	-O-	pyrid-2-yl	mp 86-88°C, Mass: m/z 373.1 (M^+), Anal. Calcd for $C_{21}H_{21}Cl_2F_3N_2O$: C, 56.64; H, 4.75; N, 6.29. Found: C, 60.00; H, 4.92; N, 6.76. (isolated as the hydrochloride)
183	3-chloro	-NH-	pyrid-3-yl	mp 158-160°C, Mass: m/z 338.3 (M^+), Anal. Calcd for $C_{22}H_{22}ClN_3O_4$: C, 61.75; H, 5.18; N, 9.82. Found: C, 58.90; H, 4.64; N, 8.87.
184	3-trifluroro methyl	-NH-	pyrid-3-yl	mp 182-184°C, Mass: m/z 372.3 (M^+), Anal. Calcd for $C_{23}H_{22}F_3N_3O_4$: C, 59.86; H, 4.80; N, 9.10. Found: C, 58.33; H, 4.44; N, 8.60.
185	3-chloro	-NH-	pyrid-4-yl	mp 156-158°C, Mass: m/z 338.3 (M^+), Anal. Calcd for $C_{20}H_{22}Cl_3N_3$: C, 58.48; H, 5.39; N, 10.22. Found: C, 57.13; H, 5.49; N, 9.80. (isolated as the hydrochloride)
186	3-trifluroro methyl	-NH-	pyrid-4-yl	mp 142-144°C, Mass: m/z 372.3 (M^+), Anal. Calcd for $C_{21}H_{22}Cl_2F_3N_3$: C, 56.76; H, 4.99; N, 9.45. Found: C, 55.05; H, 4.88; N, 9.33. (isolated as the hydrochloride)
187	3-chloro	-NH-	pyrid-2-yl	mp 142-144°C, Mass: m/z 338.0 (M^+), Anal. Calcd for $C_{20}H_{22}Cl_3N_3$: C, 58.48; H, 5.39; N, 10.22. Found: C, 58.12; H, 5.39; N, 10.08. (isolated as the hydrochloride)
188	3-trifluroro methyl	-NH-	pyrid-2-yl	mp 144-146°C, Mass: m/z 372.1 (M^+), Anal. Calcd for $C_{21}H_{22}Cl_2F_3N_3$: C, 56.76; H, 4.99; N, 9.45. Found: C, 56.60; H, 5.04; N, 9.32. (isolated as the hydrochloride)

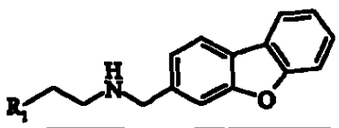
189	3-chloro	-O-	benzyl	MS m/e 351.9 (m+1)
190	3-trifluroro methyl	-NH-	phenyl	mp = 205-207°C; ms:m+1=371.1

By the method of Example 67 the following compounds were prepared, isolated as the oxalate except where noted:



No.	R_1	Data
191	pyrid-4-yl	mp 176-178°C, Mass: m/z 305.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{22}H_{22}N_2O_5$: C, 66.99; H, 5.62; N, 7.10. Found: C, 67.55; H, 5.70; N, 7.24.
192	pyrid-3-yl	mp 198-200°C, Mass: m/z 305.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{22}H_{22}N_2O_5$: C, 66.99; H, 5.62; N, 7.10. Found: C, 64.98; H, 5.43; N, 6.86.
193	thien-2-yl	mp 234-236°C, Mass: m/z 310.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{21}H_{21}NO_5S$: C, 63.14; H, 5.29; N, 3.50. Found: C, 62.25; H, 5.18; N, 3.53.
194	imidazol -4-yl	mp 194-196°C, Mass: m/z 294.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{20}H_{20}N_3O_5$: C, 62.65; H, 5.52; N, 10.95. Found: C, 59.94; H, 5.30; N, 10.12.
195	naphth-2-yl	mp 223-225°C, Mass: m/z 354.4 (M^+), Anal. Calcd for $C_{27}H_{25}NO_5$: C, 73.12; H, 5.68; N, 3.16. Found: C, 73.38; H, 5.94; N, 3.40.
196	naphth-1-yl	mp 223-225°C, Mass: m/z 354.4 (M^+), Anal. Calcd for $C_{27}H_{25}NO_5$: C, 73.12; H, 5.68; N, 3.16. Found: C, 73.18; H, 5.52; N, 3.23.

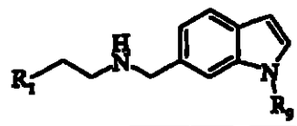
By the method of Example 67 the following compounds were prepared, isolated as the oxalate except where noted:



No.	R_1	Data
197	3-chlorophenyl	mp 240-242°C, Mass: m/z 336.0 (M^+), Anal. Calcd for $C_{23}H_{20}ClNO_5$: C, 55.23; H, 4.40; N, 6.44. Found: C, 55.15; H, 4.16; N, 6.43.
198	3-trifluoromethyl phenyl	mp 255-257°C, Mass: m/z 370.0 (M^+), Anal. Calcd for $C_{24}H_{20}F_3NO_5$: C, 62.74; H, 4.38; N, 3.04. Found: C, 62.95; H, 4.27; N, 3.08.
199	5-methoxy-1H-indol-3-yl	mp 232-234°C, Mass: m/z 371.1 (M^+), Anal. Calcd for $C_{26}H_{24}N_2O_6$: C, 67.81; H, 5.25; N, 6.08. Found: C, 67.46; H, 4.44; N, 5.44.

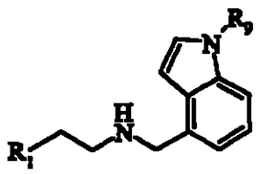
200	1H-indol-3-yl	mp 221-223°C, Mass: m/z 341.1 (M^+), Anal. Calcd for $C_{25}H_{22}N_2O_5$: C, 69.75; H, 5.15; N, 6.50. Found: C, 71.99; H, 4.48; N, 6.40.

By the method of Example 67 the following compounds were prepared, isolated as the oxalate except where noted:



No.	R_1	R_9	Data
201	3-chlorophenyl	phenyl	mp 225-227°C, Mass: m/z 361.1 (M+), Anal. Calcd for $C_{25}H_{23}ClN_2O_4$: C, 66.59; H, 5.14; N, 6.21. Found: C, 66.21; H, 5.02; N, 6.14.
202	3-trifluoromethyl phenyl	phenyl	mp 216-218°C, Mass: m/z 395.1 (M+), Anal. Calcd for $C_{25}H_{25}F_3N_2O_4$: C, 64.45; H, 4.78; N, 5.78. Found: C, 63.98; H, 4.67; N, 5.76.
203	5-methoxy-1H-indol-3-yl	phenyl	mp 208-210°C, Mass: m/z 394.2 (M+), Anal. Calcd for $C_{28}H_{27}N_3O_5$: C, 69.26; H, 5.60; N, 8.62. Found: C, 67.78; H, 5.29; N, 8.42.
204	1H-indol-3-yl	phenyl	mp 227-229°C, Mass: m/z 364.3 (M+), Anal. Calcd for $C_{27}H_{25}N_3O_4$: C, 71.19; H, 5.53; N, 9.22. Found: C, 70.02; H, 5.33; N, 8.95.
205	5-methoxy-1H-indol-3-yl	H	mp 170-172°C, Mass: m/z 318.2 (M+), Anal. Calcd for $C_{22}H_{23}N_3O_5$: C, 64.53; H, 5.62; N, 10.26. Found: C, 56.16; H, 4.98; N, 8.75.

By the method of Example 67 the following compounds were prepared, isolated as the oxalate except where noted:

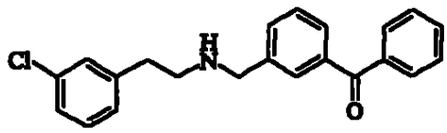


No.	R_1	R_9	Data
206	3-chlorophenyl	phenyl	mp 237-239°C, Mass: m/z 361.1 (M^+), Anal. Calcd for $C_{25}H_{23}ClN_2O_4$: C, 66.59; H, 5.14; N, 6.21. Found: C, 66.55; H, 5.16; N, 6.20.
207	3-trifluoromethyl phenyl	phenyl	mp 239-241°C, Mass: m/z 395.1 (M^+), Anal. Calcd for $C_{25}H_{25}F_3N_2O_4$: C, 64.45; H, 4.78; N, 5.78. Found: C, 64.59; H, 4.83; N, 5.83.
208	5-methoxy-1H-indol-3-yl	phenyl	mp 194-196°C, Mass: m/z 396.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{28}H_{27}N_3O_5$: C, 69.26; H, 5.60; N, 8.62. Found: C, 68.33; H, 5.37; N, 8.52.

209	1H-indol-3-yl	phenyl	mp 206-208°C, Mass: m/z 366.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{27}H_{25}N_3O_4$: C, 71.19; H, 5.53; N, 9.22. Found: C, 69.23; H, 5.42; N, 8.86.
210	5-methoxy-1H-indol-3-yl	H	mp 186-188°C, Mass: m/z 318.2 (M^+), Anal. Calcd for $C_{22}H_{23}N_3O_5$: C, 64.53; H, 5.66; N, 10.26. Found: C, 62.88; H, 4.61; N, 9.27.

Example 220

N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-benzoylbenzylamine

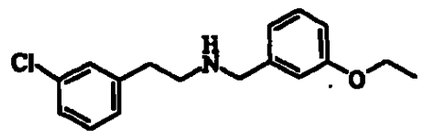


Combine 3-benzoylbenzaldehyde (0.45 g, 2.1 mmol), and (3-chlorophenyl)ethylamine (0.3 ml, 2.1 mmol) and 3Å molecular sieves (1.0 g) in MeOH (30 ml). Heat to reflux. After 3 hours, cool, filter, and concentrate to give a residue. Dissolve the residue in dichloroethane (20 ml), add acetic acid (0.12 ml, 2.1 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (0.6 g, 2.94 mmol) and stir at ambient temperature. After 2 hours, concentrate the reaction mixture and add dichloromethane (90 ml) and extract sequentially with distilled water (50 ml) and then brine (50 ml). Dry the organic layer over Na_2SO_4 and give a residue. Chromatograph the residue on silica gel eluting with EtOAc to give the title compound as the base.

The oxalate using the method of Example 67 to give the title compound: mp 196-198°C, Mass: m/z 350.4 (M+), Anal. Calcd for $C_{24}H_{22}ClNO_5$: C, 65.53; H, 5.04; N, 3.18. Found: C, 65.27; H, 5.20; N, 3.13.

Example 221

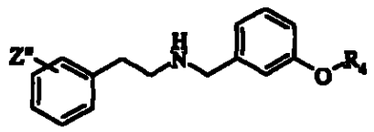
N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-ethoxybenzylamine



Combine 3-ethoxybenzaldehyde (3.38 g, 22.5 mmol), 2-(3-chlorophenyl)ethylamine (2.33 g, 15.0 mol), and 3Å molecular sieves (2.88 g) in ethanol (230 ml). Stir the reaction mixture at reflux for 4 hours. Filter to remove the molecular sieves and then slowly add sodium borohydride (1.70 g, 45.0 mmol) to the filtrate and stir at ambient temperature. After 15 hours, concentrate the reaction mixture to a residue, dissolve the residue in 1 N NaOH, and extract with dichloromethane. Combine organic extracts, wash with brine, dry over Na_2SO_4, and concentrate to a residue. Chromatograph

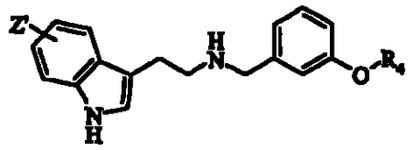
the residue on silica gel eluting with ethyl acetate to give the title compound. The HCl salt was prepared in ethyl acetate to give the title compound: mp 178-180 °C; MS (ACPI): m/e 290.1 (M+1); Analysis for $C_{17}H_{21}Cl_2NO$: Calcd: C, 62.58; H, 6.49; N, 4.29; Found: C, 62.65; H, 6.53; N, 4.32.

By the method of Example 221 the following compounds were prepared, isolated as the maleate except where noted:



No.	Z"	R_4	Data
222	3-chloro	propyl	mp 138-140 °C. MS (ACPI): m/e 304.1 (M+1). Analysis for $C_{18}H_{23}Cl_2NO$: Calcd: C, 63.53; H, 6.81; N, 4.12; found: C, 63.74; H, 6.81; N, 4.22. (isolated as the hydrochloride)
223	3-trifluoro methyl	propyl	mp 145-147 °C. MS (ACPI): m/e 338.1 (M+1). Analysis for $C_{23}H_{26}F_3NO_5$: Calcd: C, 60.92; H, 5.78; N, 3.09; found: C, 60.77; H, 5.60; N, 3.12.
224	3-trifluoro methyl	ethyl	mp 164-166 °C. MS (ACPI): m/e 324.2 (M+1). Analysis for $C_{18}H_{21}ClF_3NO$: Calcd: C, 60.09; H, 5.88; N, 3.89; found: C, 60.42; H, 5.80; N, 3.93. (isolated as the hydrochloride)
225	2-phenyl	2,2,2-trifluoro ethyl	mp 181-183 °C. MS (ACPI): m/e 386.2 (M+1). Analysis for $C_{27}H_{26}F_3NO_5$: Calcd: C, 64.67; H, 5.23; N, 2.79; found: C, 64.52; H, 5.01; N, 2.85.
226	4-phenyl	2,2,2-trifluoro ethyl	mp 39 °C. MS (ACPI): m/e 386.2 (M+1). (Exception- one equivalent of triethylamine in the reaction) (isolated as the free base)

By the method of Example 221 the following compounds were prepared, isolated as the maleate except where noted:



No.	Z'	R_4	Data
227	5-chloro	ethyl	mp 153-156 °C, MS (ACPI): m/e 329.1 (M+1). Analysis for $C_{23}H_{25}ClN_2O_5$: Calcd: C, 62.09; H, 5.66; N, 6.30; found: C, 62.27; H, 5.38; N, 6.19
228	5-chloro	propyl	mp 163-166 °C. MS (ACPI): m/e 343.1 (M+1). Analysis for $C_{24}H_{27}ClN_2O_5$: Calcd: C, 62.81; H, 5.93; N, 6.10; found: C, 63.07; H, 5.80; N, 6.07.

229	5-chloro	2,2,2-trifluoroethyl	mp 178-181 °C, MS (ACPI): m/e 383.1 (M+1). Analysis for $C_{23}H_{22}ClF_3N_2O_3$: Calcd: C, 55.37; H, 4.44; N, 5.62; found: C, 55.71; H, 4.39; N, 5.66.
230	5-chloro	3-fluoropropyl	mp 167-170 °C, MS (ACPI): m/e 361.1 (M+1). Analysis for $C_{24}H_{26}ClFN_2O_5$: Calcd: C, 60.44; H, 5.49; N, 5.87; found: C, 60.30; H, 5.25; N, 5.78.
231	5-chloro	2,2,3,3,3-pentafluoro propyl	mp 170-173 °CMS (ACPI): m/e 433.1 (M+1). Analysis for $C_{24}H_{22}ClF_3N_2O_5$: Calcd: C, 52.52; H, 4..04; N, 5.10; found: C, 52.49; H, 4.06; N, 5.16.
232	5-chloro	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	mp 163-167 °C, MS (ACPI): m/e 415.1 (M+1). Analysis for $C_{24}H_{23}ClF_4N_2O_5$: Calcd: C, 54.30; H, 4.37; N, 5.28; found: C, 54.47; H, 4.36; N, 5.33.
233	5-methoxy	2,2,2-trifluoroethyl	mp 179-182 °C, MS (ACPI): m/e 379.1 (M+1). Analysis for $C_{24}H_{25}F_3N_2O_6$: Calcd: C, 58.30; H, 5.10; N, 5.67; found: C, 58.26; H, 5.09; N, 5.69.
234	6-chloro	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	mp 156-160 °C, MS (ACPI): m/e 415.1 (M+1). Analysis for $C_{24}H_{23}ClF_4N_2O_5$: Calcd: C, 54.30; H, 4.37; N, 5.28; found: C, 54.31; H, 4.34; N, 5.31.
235	5-cyano	2,2,2-trifluoroethyl	mp 176-178 °C. MS (ACPI): m/e 374.0 (M+1). Analysis for $C_{20}H_{19}ClF_3N_3O$: Calcd: C, 58.61; H, 4.67; N, 10.25; found: C, 58.52; H, 4.61; N, 10.17. (isolated as the hydrochloride)
236	5-methyl sulfonyl	2,2,2-trifluoro ethyl	mp 193-195 °C. MS (ACPI): m/e 429.9 (M+1). Analysis for $C_{24}H_{25}F_3N_2O_7S$: Calcd: C, 53.13; H, 4.64; N, 5.16; found: C, 53.12; H, 4.58; N, 5.20.
237	5-cyano	3,3,3-trifluoro propyl	mp 150-154 °C. MS (ACPI): m/e 387.9 (M+1). Analysis for $C_{25}H_{24}F_3N_3O_5$: Calcd: C, 59.64; H, 4.80; N, 8.35; found: C, 59.55; H, 4.77; N, 8.38.
238	5-methyl sulfonyl	3,3,3-trifluoro propyl	mp 178-181 °C. MS (ACPI): m/e 440.9 (M+1). Analysis for $C_{25}H_{27}F_3N_2O_7S$: Calcd: C, 53.95; H, 4.89; N, 5.03; found: C, 53.87; H, 4.86; N, 5.04.
239	4-fluoro	2,2,2-trifluoro ethyl	mp 199-202 °C. MS (ACPI): m/e 367.2 (M+1). Analysis for $C_{19}H_{19}ClF_4N_2O$: calcd: C, 56.65; H, 4.75; N, 6.95; found: C, 56.82; H, 4.65; N, 6.84. (isolated as the hydrochloride)
240	4-fluoro	2,2,3,3,3-pentafluoro propyl	mp 118-121 °C. MS (ACPI): m/e 417.2 (M+1). Analysis for $C_{24}H_{22}F_6N_2O_5$: Calcd: C, 54.14; H, 4.16; N, 5.26; found: C, 54.39; H, 4.25; N, 5.30.
241	4-fluoro	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	mp 188-191 °C. MS (ACPI): m/e 399.0 (M+1). Analysis for $C_{20}H_{20}ClF_5N_2O$: Calcd: C, 55.24; H, 4.64; N, 6.44; found: C, 55.03; H, 4.53; N, 6.34. (isolated as the hydrochloride)
242	7-fluoro	2,2,2-trifluoro ethyl	mp 157-160 °C. MS (ACPI): m/e 367.2 (M+1). Analysis for $C_{23}H_{22}F_4N_2O_5$: Calcd: C, 57.26; H, 4.60; N, 5.81; found: C, 57.34; H, 4.39; N, 6.11.

243	7-fluoro	2,2,3,3,3-pentafluoro propyl	mp 166-168 °C. MS (ACPI): m/e 417.2 (M+1). Analysis for $C_{24}H_{22}F_6N_2O_5$: Calcd: C, 54.14; H, 4.16; N, 5.26; found: C, 53.99; H, 3.98; N, 5.61.
244	7-fluoro	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	mp 170-173 °C. MS (ACPI): m/e 399.2 (M+1). Analysis for $C_{24}H_{24}F_5N_2O_5$: Calcd: C, 56.03; H, 4.51; N, 5.45; found: C, 55.73; H, 4.30; N, 5.66.
245	5-amido	3,3,3-trifluoro propyl	mp 143-147 °C. MS (ACPI): m/e 406.1 (M+1). Analysis for $C_{21}H_{22}F_3N_3O_2$: Calcd: C, 62.22; H, 5.47; N, 10.36; found: C, 61.96; H, 5.42; N, 10.13. (isolated as the base)
246	5-amido	2,2,2-trifluoro ethyl	mp 125-130 °C. MS (ACPI): m/e 392.1 (M+1). Analysis for $C_{20}H_{21}ClF_3N_3O_2$: Calcd: C, 56.15; H, 4.95; N, 9.82; found: C, 55.80; H, 4.93; N, 9.71. (isolated as the hydrochloride)
247	6-phenyl	2,2,2-trifluoro ethyl	mp 117-120 °C. MS (ACPI): m/e 425.1 (M+1). Analysis for $C_{26}H_{23}F_3N_2O$: Calcd: C, 70.74; H, 5.46; N, 6.60; found: C, 70.75; H, 5.42; N, 6.66. (isolated as the base)
248	6-methyl	2,2,3,3,3-pentafluoro propyl	m.p. 168-170°C. MS (ACPI): m/e 413.2 (M+1). Analysis for $C_{21}H_{22}F_5N_2O$: Calcd: C, 56.82; H, 4.77; N, 5.30; found: C, 57.21; H, 4.46; N, 5.33
249	6-phenyl	2,2,3,3,3-pentafluoro propyl	mp 110.5-113.5 °C. MS (ACPI): m/e 475.1 (M+1). Analysis for $C_{26}H_{23}F_5N_2O$: Calcd: C, 65.82; H, 4.89; N, 5.90; found: C, 65.70; H, 4.84; N, 5.93. (isolated as the base)
250	6-phenyl	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	mp 94-98 °C. MS (ACPI): m/e 457.1 (M+1). Analysis for $C_{26}H_{24}F_4N_2O$: calcd: C, 68.41; H, 5.30; N, 6.14; found: C, 68.18; H, 5.28; N, 6.06 (isolated as the base)
251	6-methyl	2,2,2-trifluoro ethyl	mp 176-178 °C. MS (ACPI): m/e 363.1 (M+1). Analysis for $C_{20}H_{22}ClF_3N_2O$: Calcd: C, 60.23; H, 5.56; N, 7.02; found: C, 60.16; H, 5.43; N, 6.98. (isolated as the hydrochloride)
252	6-methyl	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	mp 156-158 °C. MS (ACPI): m/e 395.1 (M+1). Analysis for $C_{21}H_{23}ClF_4N_2O$: Calcd: C, 58.54; H, 5.38; N, 6.50; found: C, 58.60; H, 5.32; N, 6.55. (isolated as the hydrochloride).
253	6-ethoxy carbonyl	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	mp 166-168 °C. MS (ACPI): m/e 453.1 (M+1). Analysis for $C_{23}H_{25}ClF_4N_2O_3$: Calcd: C, 56.50; H, 5.15; N, 5.73; found: C, 56.18; H, 5.00; N, 5.66. (isolated as the hydrochloride)
254	6-ethoxy carbonyl	2,2,2-trifluoro ethyl	mp 169.5-171.5 °C. MS (ACPI): m/e 421.2 (M+1). Analysis for $C_{26}H_{27}F_3N_2O_7$: Calcd: C, 58.21; H, 5.07; N, 5.22; found: C, 58.43; H, 4.85; N, 5.27.
255	6-cyano	2,2,2-trifluoro ethyl	mp 175-177 °C. MS (ACPI): m/e 374.1 (M+1). Analysis for $C_{24}H_{22}F_3N_3O_2$: Calcd: C, 58.90; H, 4.53; N, 8.59; found: C, 58.62; H, 4.48; N, 8.50.

256	6-cyano	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	mp 167-169 °C. MS (ACPI): m/e 406.1 (M+1). Analysis for $C_{25}H_{23}F_4N_3O_5$: Calcd: C, 57.58; H, 4.45; N, 8.06; found: C, 57.31; H, 4.35; N, 8.08.
257	6-amido	2,2,2-tetrafluoro ethyl	mp 102 °C. MS (ACPI): m/e 392.2 (M+1). Analysis for $C_{20}H_{20}F_3N_3O_2$: Calcd: C, 61.38; H, 5.15; N, 10.74; found: C, 61.68; H, 5.11; N, 10.65. (isolated as the base)
258	6-amido	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	mp 120 °C. MS (ACPI): m/e 424.3 (M+1). Analysis for $C_{21}H_{21}F_4N_3O_2$: Calcd: C, 59.57; H, 5.00; N, 9.92; found: C, 59.33; H, 4.82; N, 9.79. (isolated as the base)
259	6-trifluoro methoxy	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	mp 132-134 °C. MS (ACPI): m/e 465.1 (M+1). Analysis for $C_{21}H_{20}ClF_7N_2O_2$: Calcd: C, 50.36; H, 4.03; N, 5.59; found: C, 50.25; H, 3.96; N, 5.58. (isolated as the hydrochloride)
260	6-trifluoro methoxy	2,2,2-trifluoro ethyl	mp 160-164 °C. MS (ACPI): m/e 433.1 (M+1). Analysis for $C_{20}H_{19}ClF_6N_2O_2$: Calcd: C, 51.24; H, 4.08; N, 5.98; found: C, 51.26; H, 3.99; N, 5.96. (isolated as the hydrochloride)
260 A	7-chloro	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	mp 153.6-154.4 °C. MS (APCI): m/e 415.1 (M+1). Anal. Calcd. for $C_{20}H_{19}ClF_4N_2O \cdot 1.0HCl$: C, 53.23; H, 4.47; N, 6.21. Found: C, 52.89; H, 4.40; N, 6.18. (isolated as the hydrochloride)
260 B	7-chloro	2,2,2-trifluoroethyl	mp 193.4-194.9 °C. Mass (ES+): m/z 383.17 (M+1). Anal. Calcd. for $C_{19}H_{18}ClF_3N_2O \cdot 1.0HCl$: C, 54.43; H, 4.57; N, 6.68. Found: C, 54.66; H, 4.39; N, 6.66. (isolated as the hydrochloride)

Example 261

N-(2-(7-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine hydrochloride

Add acetyl chloride (2.4 mL, 33.8 mmol) dropwise to anhydrous ethanol (50 mL) and stir the solution for 10 min at ambient temperature and add to a solution of N-(2-(7-fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine (12.0 g, 30.1 mmol) in ethyl acetate. Concentrate the resulting solution under reduced pressure to give a yellow solid. Recrystallize the yellow solid from ethyl acetate/ethanol/diethyl ether to give the title compound: mp 142-143 °C. MS(m/e): 399 (M+1), 397 (M-1). Calculated for $C_{20}H_{19}F_5N_2O \cdot HCl$: Calcd: C, 55.24; H, 4.64; N, 6.44. Found: C, 55.44; H, 4.66; N, 6.46.

Example 262

(N-(2-(7-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine hydrochloride L(+)tartrate

Add L-(+)-tartaric acid (49 mg, 0.33 mmol) and methanol to a solution of (N-(2-(7-fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine (130 mg, 0.33 mmol) in ethyl acetate. Evaporate the solvent to give a gum. Crystallize the gum from diethyl ether/ethyl acetate to give the title compound: mp 192-194 °C.

Example 263

N-(2-(7-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2 -trifluoroethoxy)benzylamine hydrochloride

Add dropwise acetyl chloride (2.3 mL, 32.4 mmol) to anhydrous ethanol (50 mL) and stir the solution for 10 min at ambient temperature and add to a solution N-(2-(7-fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2 -trifluoroethoxy)benzylamine (10.7 g, 29.2 mmol) in diethyl ether. Concentrate the resulting solution under reduced pressure to give a yellow solid. Recrystallize the yellow solid from ethyl acetate/methanol to give the title compound: mp 163-164 °C; MS(m/e): 367 (M+1), 365 (M-1); Calculated for $C_{19}H_{18}F_4N_2O$ HCl: Calcd: C, 56.65; H, 4.75; N, 6.95. Found: C, 56.45; H, 4.54; N, 6.90.

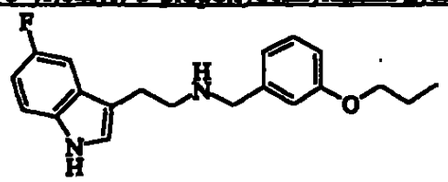
Example 264

N-(2-(7-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2 -trifluoroethoxy)benzylamine L(+)tartrate

Add L-(+)-tartaric acid (295 mg, 1.96 mmol) in methanol to a solution of N-(2-(7-fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2 -trifluoroethoxy)benzylamine (720 mg, 1.96 mmol) in ethyl acetate. Concentrate under reduced pressure the resulting solution to give a clear colorless oil. Crystallize the oil from diethyl ether to give the title compound: mp 118-119 °C. MS(m/e): 367 (M+1), 365 (M-1). Calculated for $C_{19}H_{18}F_4N_2O \cdot C_4H_6O_6$: Calcd: C, 53.49; H, 4.68; N, 5.42. Found: C, 53.21; H, 4.55; N, 5.41.

Example 270

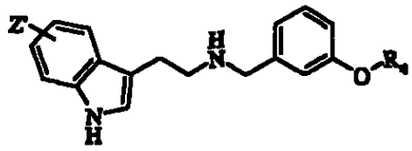
N-(2-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-propoxybenzylamine hydrochloride



Combine 3-propoxybenzaldehyde (2.96 g, 18.0 mmol), 5-fluorotryptamine hydrochloride (2.58 g, 12.0 mol), triethylamine (1.15 g), and 3Å molecular sieves (2.27 g) in ethanol (200 ml). Stir the reaction mixture at reflux for 4 hours. Filter to remove the

molecular sieves and then slowly add sodium borohydride (1.36 g, 36.0 mmol) to the filtrate and stir at ambient temperature. After 15 hours, concentrate the reaction mixture to a residue, dissolve the residue in 1 N NaOH, and extract with dichloromethane. Combine organic extracts, wash with brine, dry over Na_2SO_4, and concentrate to a residue. Chromatograph the residue on silica gel eluting with ethyl acetate yielded 3.31 g of an oil. The HCl salt was prepared in diethyl ether: mp 197-199°C; MS (ACPI): m/e 327.2 (M+1); Analysis for $C_{20}H_{24}ClFN_2O$: Calcd: C, 66.20; H, 6.67; N, 7.72; found: C, 66.06; H, 6.63; N, 7.76.

By the method of Example 270 the following compounds were prepared, isolated as the maleate except where noted:

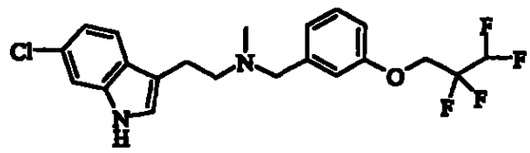


No.	Z'	R_4	Data
271	5-fluoro	ethyl	mp 196-198 °C, MS (ACPI): m/e 313.1 (M+1). Analysis for $C_{19}H_{22}ClFN_2O$: Calcd: C, 65.42; H, 6.36; N, 8.03; found: C, 65.48; H, 6.30; N, 8.04. (isolated as the hydrochloride)
272	5-trifluoro methyl	ethyl	mp 156-160 °C, MS (ACPI): m/e 363.1 (M+1). Analysis for $C_{24}H_{25}F_3N_2O_5$: Calcd: C, 60.25; H, 5.27; N, 5.85; found: C, 60.47; H, 5.26; N, 5.79.
273	5-trifluoro methyl	propyl	mp 169-172 °C, MS (ACPI): m/e 377.1 (M+1). Analysis for $C_{25}H_{27}F_3N_2O_5$: Calcd: C, 60.97; H, 5.53; N, 5.69; found: C, 60.95; H, 5.54; N, 5.70
274	5-trifluoro methyl	2,2,2-trifluoro ethyl	mp 180-184 °C. MS (ACPI): m/e 417.1 (M+1). Analysis for $C_{24}H_{22}F_6N_2O_5$: Calcd: C, 54.14; H, 4.16; N, 5.26; found: C, 53.99; H, 4.07; N, 5.61.
275	5-trifluoro methyl	3,3,3-trifluoro propyl	mp 158-161 °C, MS (ACPI): m/e 431.1 (M+1). Analysis for $C_{25}H_{24}F_6N_2O_5$: Calcd: C, 54.95; H, 4.43; N, 5.13; found: C, 54.84; H, 4.46; N, 5.03.
276	4-methoxy	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	mp 144-147 °C. MS (ACPI): m/e 411.1 (M+1). Analysis for $C_{25}H_{26}F_4N_2O_6$: Calcd: C, 57.03; H, 4.98; N, 5.32; found: C, 56.84; H, 4.94; N, 5.34.
277	5-cyano	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	mp 172-174 °C. MS (ACPI): m/e 406.2 (M+1). Analysis for $C_{25}H_{23}F_4N_3O_5$: Calcd: C, 57.58; H, 4.45; N, 8.06; found: C, 57.91; H, 4.13; N, 8.34.
278	5-cyano	2,2,3,3,3-pentafluoro propoxy	mp 168-170 °C. MS (ACPI): m/e 424.1 (M+1). Analysis for $C_{25}H_{22}F_5N_3O_5$: Calcd: C, 55.66; H, 4.11; N, 7.79; found: C, 55.54; H, 4.16; N, 7.71.

279	5-(4-fluorophenyl)	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	p 161-165 °C. MS (ACPI): m/e 475.1 (M+1). Analysis for $C_{26}H_{24}ClF_5N_2O$: Calcd: C, 61.12; H, 4.73; N, 5.48; found: C, 61.18; H, 4.64; N, 5.50. (isolated as the hydrochloride)
280	5-(4-fluorophenyl)	2,2,3,3,3-pentafluoro propoxy	(isolated as the hydrochloride) mp 168-171 °C. MS (ACPI): m/e 493.1 (M+1). Analysis for $C_{26}H_{23}ClF_6N_2O$: Calcd: C, 59.04; H, 4.38; N, 5.30; found: C, 59.15; H, 4.28; N, 5.30. (isolated as the hydrochloride)
281	5-phenyl	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	mp 148-151 °C. MS (ACPI): m/e 457.1 (M+1). Analysis for $C_{26}H_{25}ClF_4N_2O$: Calcd: C, 63.35; H, 5.11; N, 5.68; found: C, 63.16; H, 4.99; N, 5.67. (isolated as the hydrochloride)
282	5-phenyl	2,2,3,3,3-pentafluoro prop	mp 65-70 °C, dec. MS (ACPI): m/e 475.1 (M+1). Analysis for $C_{26}H_{24}ClF_5N_2O$: Calcd: C, 61.12; H, 4.73; N, 5.48; found: C, 60.98; H, 4.66; N, 5.41. (isolated as the hydrochloride)
283	5-(4-fluorophenyl)	2,2,2-trifluoro ethyl	mp 214-216 °C. MS (ACPI): m/e 443.1 (M+1). Analysis for $C_{25}H_{23}ClF_4N_2O$: Calcd: C, 62.70; H, 4.84; N, 5.85; found: C, 62.47; H, 4.71; N, 5.79. (isolated as the hydrochloride)
284	5-phenyl	2,2,2-trifluoro ethyl	mp 171-174 °C, dec. MS (ACPI): m/e 425.1 (M+1). Analysis for $C_{25}H_{24}ClF_3N_2O$: Calcd: C, 65.15; H, 5.25; N, 6.08; found: C, 65.46; H, 5.17; N, 6.10. (isolated as the hydrochloride)
285	4-phenyl	2,2,3,3,3-pentafluoro propyl	mp 55 °C, dec. MS (ACPI): m/e 475.1 (M+1). Analysis for $C_{26}H_{24}ClF_5N_2O$: Calcd: C, 61.12; H, 4.73; N, 5.48; found: C, 61.11; H, 4.83; N, 5.40. (isolated as the hydrochloride)
286	4-phenyl	2,2,2-trifluoro ethyl	mp 60 °C, dec. MS (ACPI): m/e 425.1 (M+1). Analysis for $C_{25}H_{24}ClF_3N_2O$: Calcd: C, 65.15; H, 5.25; N, 6.08; found: C, 65.08; H, 5.42; N, 5.93. (isolated as the hydrochloride)
287	4-phenyl	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	mp 56 °C, dec. MS (ACPI): m/e 457.1 (M+1). Analysis for $C_{26}H_{25}ClF_4N_2O$: Calcd: C, 63.35; H, 5.11; N, 5.68; found: C, 63.60; H, 5.35; N, 5.48. (isolated as the hydrochloride)
288	7-fluoro	pyrid-4-yl	mp 212-214 °C. MS (ACPI): m/e 362.2 (M+1). (isolated as the oxalate)
289	7-fluoro	pyrid-3-yl	mp 167-169 °C. MS (ACPI): m/e 362.3 (M+1). (isolated as the oxalate)
299	7-phenyl	2,2,2-trifluoro ethyl	mp 116-120 °C. MS (ACPI): m/e 425.3 (M+1). Analysis for $C_{29}H_{27}F_3N_2O_5$: Calcd: C, 64.44; H, 5.03; N, 5.18; found: C, 64.47; H, 4.96; N, 5.24.
300	7-phenyl	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	mp 108-111 °C. MS (ACPI): m/e 457.3 (M+1). Analysis for $C_{30}H_{28}F_4N_2O_5$: Calcd: C, 62.93; H, 4.93; N, 4.89; found: C, 63.02; H, 4.91; N, 4.96.

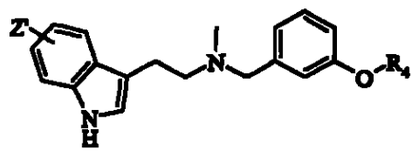
Example 301

N-(2-(6-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-N-methyl-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine maleate



Add 3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzaldehyde (232.6 mg, 0.98 mmol) to a solution of N-(2-(6-chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-N-methylamine (205.6 mg, 0.98 mmol) and sodium triacetoxy borohydride (305.3 mg, 1.37 mmol) in dichloroethane (50 ml). Stir at ambient temperature. After 24 hours, evaporate to residue and dissolve the residue in 1N NaOH then extract with dichloromethane. Combine the organic extracts, washed with brine, dry (Na_2SO_4), filter, and evaporate to a residue. Chromatograph the residue on silica gel eluting with ethyl acetate to give the title compound. The maleate salt was prepared in diethyl ether: mp 125-128 °C. MS (ACPI): m/e 429.3 (M+1). Analysis for $C_{25}H_{25}ClF_4N_2O_5$: Calcd: C, 55.10; H, 4.62; N, 5.14; found: C, 55.13; H, 4.59; N, 5.09.

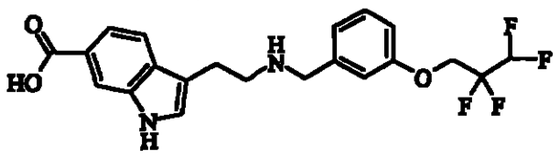
By the method of Example 301 the following compounds were prepared:



No.	Z'	R_4	Data
302	5-methoxy	2,2,2-trifluoro ethyl	mp 144-147 °C. MS (ACPI): m/e 393.1 (M+1). Analysis for $C_{23}H_{25}F_3N_2O_6$: Calcd: C, 57.26; H, 5.22; N, 5.81; found: C, 56.89; H, 5.16; N, 5.82. (isolated as the oxalate)
303	4-methoxy	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	mp 104-109 °C. MS (ACPI): m/e 425.2 (M+1). Analysis for $C_{24}H_{26}F_4N_2O_6$: Calcd: C, 56.03; H, 5.09; N, 5.45; found: C, 55.85; H, 5.05; N, 5.43. (isolated as the oxalate)
304	4-fluoro	2,2,2-trifluoro ethyl	mp 199-202 °C. MS (ACPI): m/e 367.2 (M+1). Analysis for $C_{19}H_{19}ClF_4N_2O$: Calcd: C, 56.65; H, 4.75; N, 6.95; found: C, 56.82; H, 4.65; N, 6.84. (isolated as the hydrochloride)
305	6-phenyl	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	mp 94-98 °C. MS (ACPI): m/e 457.1 (M+1). Analysis for $C_{26}H_{24}F_4N_2O$: Calcd: C, 68.41; H, 5.30; N, 6.14; found: C, 68.18; H, 5.28; N, 6.06. (isolated as the base)

Example 306

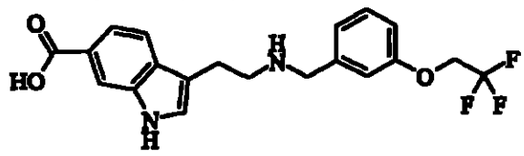
N-(2-(6-Carboxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine



Combine N-(2-(6-ethoxycarbonyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-N-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxybenzyl)amine (1.09 g, 2.4 mmol) and 2N NaOH (4.8 ml) in ethanol (4.8 ml). Heat to reflux. After 2 hours, cool to ambient temperature, evaporate under vacuum to remove the ethanol, and then neutralize with 5N HCl (1.92 ml) to give a solid. Collect the solid by filtration and dry under vacuum to give the title compound as a white powder: mp 186 °C, dec, MS (ACPI): m/e 425.1 (M+1).

Example 307

N-(2-(6-Carboxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine



The method of Example 306 gives the title compound: mp 232-235 °C. MS (ACPI): m/e 393.2 (M+1).

Example 310

5-Phenoxy-1H-indole

Combine potassium hydroxide (3 g, 0.054 mol) and phenol (15 g, 0.16 mol), and heat to 110 °C until the potassium hydroxide is dissolved. Cool the mixture to room temperature and add 5-fluoro-2-nitrotoluene (7.75 g, 0.05 mol) in one aliquot. Heat the reaction mixture to 130 °C for 30 min, cool to room temperature, and then pour into 10% NaOH (200 mL). Extract the aqueous solution with ether (2 X 100 mL), combine the organic layers and wash with 10% NaOH (2 X 100 mL), water (2 X 100 mL), dry over Na_2SO_4 and concentrate *in vacuo*. Chromatograph on silica gel eluting with hexanes / ethyl acetate to give 2-nitro-5-phenoxytoluene as a solid: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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).

Combine 2-nitro-5-phenoxytoluene (1.15 g, 5.0 mmol) and tris(dimethylamino)methane (0.87 g, 6.0 mmol) in 10 mL dry toluene and heat to reflux under nitrogen. After 2 hours, cool the reaction mixture to room temperature and

evaporate the toluene under reduced pressure to form a residue. Dissolve the residue in 15 mL EtOAc, mix with Pd/C (10%, 100 mg), stir at room temperature under 1 atmosphere of hydrogen for 1.5 days. Filter off catalyst and concentrate the filtrate. Chromatograph on silica gel eluting with hexanes / EtOAc give the title compound as a solid: ^{1}H NMR (300MHz, $CDCl_3$) 6.49-6.50 (m, 1H), 6.93-7.03 (m, 4H), 7.22-7.27 (m, 5H), 8.15 (br, 1H).

By the method of Example 310 the following compounds were prepared: a) 4-(p-Tolyloxy)-2-methylnitrobenzene: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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-Tolyloxy-1H-indole: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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 (br, 1H);

c) 4-(o-Tolyloxy)-2-methylnitrobenzene: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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);

d) 5-o-Tolyloxy-1H-indole: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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 (br, 1H);

e) 4-(m-Tolyloxy)-2-methylnitrobenzene: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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);

f) 5-m-Tolyloxy-1H-indole: 6.0 g (54%) was obtained (red oil). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 2.25 (s, 3H), 6.51-6.52 (m, 1H), 6.76-6.98 (m, 4H), 7.14-7.39 (m, 4H), 8.17 (br, 1H);

g) 4-(4-Fluorophenoxy)-2-methylnitrobenzene: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 2.60 (s, 3H), 6.80-6.82 (m, 2H), 7.03-7.12 (m, 4H), 8.03-8.06 (m, 1H); and

h) 5-(4-Fluorophenoxy)-1H-indole: 2.68 g (26%) was obtained (red oil). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 6.50-6.52 (m, 1H), 6.91-7.01 (m, 5H), 7.24-7.38 (m, 3H), 8.18 (br, 1H).a) 5-*p*-tolyloxy-1H-indole.

Example 311

2-Oxo-(5-phenoxy-1H-indol-3-yl)acetyl chloride

Combine 5-phenoxy-indole (1.57 g, 7.5 mmol) and anhydrous ether (35 mL) and add oxalyl chloride (1.07 g, 8.25 mmol) in 8 mL ether. A precipitate forms. Stir the reaction over night. Collect the precipitate, dry *in vacuo*, to give the title compound: ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 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, (br, 1H).

By the method of Example 311 the following compounds were prepared: a) 2-Oxo-(5-*p*-tolyloxy-1H-indol-3-yl)acetyl chloride;

b) 2-Oxo-(5-*o*-tolyloxy-1H-indol-3-yl)acetyl chloride: ^{1}H NMR (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 (br, 1H);

c) 2-Oxo-(5-*m*-tolyloxy-1H-indol-3-yl)acetyl chloride; and

d) 2-Oxo-((4-fluorophenoxy)-1H-indol-3-yl)acetyl chloride.

Example 312

2-Oxo-2-(5-phenoxy-1H-indol-3-yl)acetamide

Combine 2-oxo-(5-phenoxy-1H-indol-3-yl)acetyl chloride (2.15 g, 7.18 mmol), and ammonium hydroxide (28-30%, 32ml, 680 mmol) and stir for 2 hours. Pour the reaction mixture into 10% (aq.) HCl, extract with dichloromethane, combine the organic layers and dry over Na_2SO_4, evaporate solvent *in vacuo* to give 1.94 g (96%) of title compound: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 4.87 (s, 2H), 7.51-7.91 (m, 7H), 8.13-8.24 (m, 3H).

By the method of Example 312 the following compounds were prepared: a) 2-Oxo-2-(5-p-tolyloxy-1H-indol-3-yl)acetamide;

b) 2-Oxo-2-(5-o-tolyloxy-1H-indol-3-yl)acetamide; and

c) 2-Oxo-2-(5-m-tolyloxy-1H-indol-3-yl)acetamide.

Example 314

5-Phenoxytryptamine oxalate

Add 2-oxo-2-(5-phenoxy-1H-indol-3-yl)acetamide (1.9 g, 6.86 mmol) in THF (60 mL) dropwise to a solution of $LiAlH_4$-THF (1.0 M, 41 mL, 41.0 mmol) in THF at room temperature. Heat the reaction mixture to reflux for 4 hours and cool to room temperature. Quench the reaction mixture with water (6 mL), followed by NaOH (2N, 3 mL). Collect the precipitate by filtration, and wash with ether (3 x 50 mL). Dry the filtrate over Na_2SO_4, concentrate *in vacuo*, purify the residue by flash chromatography (dichloromethane/MeOH/NH_4OH) to obtain 1.0 g (59%) of free amine of the title compound. The oxalic salt of the title compound gives: m.p. 156-157 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 2.94 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 3.00 (t, 2H, J= 7.3 Hz), 5.00 (br, 2H), 6.83-7.04 (m, 4H), 7.26-7.41 (m, 5H), 11.05 (br, 1H); MS (ELECTROSPRAY), m/e: 341.1 (M-1); Anal. Calcd. $C_{18}H_{18}N_2O_5$: C, 63.15; H, 5.30; N, 8.18. Found: C, 62.97; H, 5.25; N, 8.20.

By the method of Example 314 the following compounds were prepared and isolated as the oxalate, unless otherwise noted: a) 5-p-Tolyloxytryptamine: ^{1}H NMR (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 (br, 1H) (isolated as the base);

b) 5-o-Tolyloxytryptamine: m.p. 187-188 °C. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 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 (br, 2H), 11.05 (br, 1H); MS (ELECTROSPRAY) m/e: 265.1 (M-1-$C_2H_2O_4$); Anal. Calcd. $C_{19}H_{22}N_2O_5$: C, 64.04; H, 5.66; N, 7.86. Found: C, 63.90; H, 5.72; N, 7.83; and

c) 5-m-Tolyloxytryptamine: m.p. 164-165 °C; ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) 2.26 (s, 3H), 2.89-3.07 (m, 4H), 4.52 (br, 2H), 6.68-6.72 (m, 2H), 6.82-6.86 (m, 2H), 7.17-7.42 (m, 4H), 11.06 (br, 1H); MS (ELECTROSPRAY) m/e: 265.1 (M-1-$C_2H_2O_4$).

Example 315

6-Chloro-7-fluoro-1H-indole

Combine boron trichloride (36.0 mL, 1.0 M solution in heptane, 36 mmol) and 1,2-dichloroethane (40 mL) and cool to 5°C. Add dropwise a solution of 2-fluoro-3-chloroaniline (4.36 g, 30.0 mmol) in 20 mL 1.2-dichloroethane. Warm the reaction mixture to room temperature and stir for 30 min. Add to the reaction mixture, chloroacetonitrile (2.71 g, 36.0 mmol), followed by $TiCl_4$ (6.83 g, 3.84 mL, 36.0 mmol). Heat the reaction mixture to reflux overnight. Cool the reaction mixture to room temperature, add 55.0 mL of 2.5 N HCl, heat to 85 °C for 30 min. Cool to room temperature, extract with dichloromethane (3 x 25 mL), combine the organic layers, wash with brine, dry over Na_2SO_4, concentrate *in vacuo* to give 5.1 g of 1-(2-amino-2-fluoro-3-chlorophenyl)-2-chloroethanone: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 4.63 (s, 2H), 6.49 (br, 2H), 6,62-6.69 (m, 1H), 7.36-7.39 (m, 1H).

Dissolve 1-(2-amino-2-fluoro-3-chlorophenyl)-2-chloroethanone in 50 mL (10% water in 1,4-dioxane, v/v) and add $NaBH_4$ (0.86 g, 22.8 mmol) cautiously at room temperature. Reflux the reaction mixture for about 4 hour, cool to room temperature. Add 35 mL of 1N HCl and stir at room temperature for half an hour, extract with dichloromethane (20 mL X 3), combine the organic layers and wash with H_2O and brine, dry over Na_2SO_4, and concentrate *in vacuo*. Chromatograph on silica gel eluting with EtOAc / hexanes to give the title compound 0.94 g (24%): ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 6.55-6.58(m, 1H), 7.04-7.10 (m, 1H), 7.22-7.33 (m, 2H), 8.38 (br, 1H).

By the method of Example 315 the following compounds were prepared: a) 5,7-Difluoro-1H-indole : ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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 (br, 1H);

b) 6,7-Difluoro-1H-indole: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 6.53-6.56 (m, 1H), 6.90-6.99 (m, 1H), 7.22-7.31 (m, 2H), 8.39 (br, 1H);

c) 5,6,7-Trifluoro-1H-indole: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 6.52-6.55 (m, 1H), 7.13-7.20 (m, 1H), 7.26-7.27 (m, 1H), 8.35 (br, 1H); and

d) 4,5,7-Trifluoro-1H-indole: ^{1}H NMR (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 (br, 1H); MS (electrospray) m/e: 170.0 (M-1).

e) 4,7-Difluoro-1H-indole: ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): 11.91 (br s, 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 (ES-): m/e 152.0 (M-1).

Example 316

3-Formyl-6-chloro-7-fluoro-1H-indole

Add phosphorus oxychloride (0.94 g, 6.16 mmol) to DMF (12 mL, cooled in an ice bath) with vigorous stirring. After about 10 minutes, add 6-chloro-7-fluoro indole (0.93 g, 5.6 mmol) in anhydrous DMF (4 mL), stir at 0°C for 1 hour, warm to room temperature and stir overnight at room temperature (~16 hrs). Treat with 14.0 mL of 2N NaOH (4 eq.) with vigorous stirring. Heat the reaction to 80°C for half an hour then cool. Pour the reaction into cold water with vigorous stirring to give a solid. Collect the solid by filtration and dry overnight in a vacuum oven at room temperature, to give the title compound: ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3COCD_3/$CDCl_3$) 7.09 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.83-7.86 (m, 2H), 9.89 (s, 1H). By the method of Example 316 the following compounds were prepared: a) 3-Formyl-5,7-difluoro-1H-indole: ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3COCD_3) 6.98-7.06 (m, 1H), 7.71-7.75 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 10.04 (s, 1H);

b) 3-Formyl-6,7-difluoro-1H-indole: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 7.10-7.19 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 1H), 7.98-8.03 (m, 1H), 8.95 (br, 1H), 10.06 (s, 1H);

c) 3-Formyl-5,6,7-trifluoro-1H-indole: ^{1}H NMR (300 MHz, CD_3COCD_3) 7.87-7.93 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 10.07 (s, 1H); and

d) 3-Formyl-4,5,7-trifluoro-1H-indole: ^{1}H NMR (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 (br, 1H).

e) 3-Formyl-4,7-difluoro-1H-indole: ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): δ 13.03 (br s, 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-Formyl-4,5,6,7-tetrafluoro-1H-indole: ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): δ 13.33 (br s, 1H), 9.94 (d, 1H, J=4.4 Hz), 8.49 (s, 1H); MS (ES-): m/e 216.0 (M-1).

Example 317

3-(2-Nitrovinyl)-6-chloro-7-fluoro-1H-indole

Combine 3-formyl-6-chloro-7-fluoro-1H-indole (1.00 g, 5.06 mmol), ammonium acetate (292 mg, 3.8 mmol, 0.75 eq.) (dry by treating with toluene and remove the toluene *in vacuo*), and nitromethane (6.17 g, 101.2 mmol, 20 eq.). Warm to 65°C. When the reaction is complete (by TLC), add silica gel and remove the nitromethane in *vacuo*. Load the silica gel on top of short column of silica gel and elute with 25% acetone in hexanes to give, after evaporation, the title compound.

By the method of Example 317 the following compounds were prepared: a) 3-(2-Nitrovinyl)-5,7-difluoro-1H-indole: ^{1}H NMR (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 (br, 1H);

b) 3-(2-Nitrovinyl)-6,7-difluoro-1H-indole: ^{1}H NMR (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 (br, 1H): MS (electrospray) m/e: 225 (M+1), 223 (M-1);

c) 3-(2-Nitrovinyl)-5,6,7-trifluoro-1H-indole.

d) 3-(2-Nitrovinyl)-4,5,7-trifluoro-1H-indole.

e) 3-(2-Nitrovinyl)-4,7-difluoro-1H-indole: MS (ES-): m/e 223.0 (M-1).

f) 3-(2-Nitrovinyl)-4,5,6,7-tetrafluoro-1H-indole: MS(ES-): m/e 259.0 (M-1).

Example 318

6-Chloro-7-fluorotryptamine

Add dropwise 3-(2-nitrovinyl)-6-chloro-7-fluoro-1H-indole (1.20 g, 5.06 mmol) in anhydrous THF to a solution of lithium aluminum hydride (30 .0 mL, 30.0 mmol, 1.0 M solution in THF). Heat to reflux for 2 hour and then cool to room temperature. Quench by carefully adding 1N NaOH to give a suspension. Filter the suspension through celite and rinse repeatedly with ether. Evaporate the filtrate in *vacuo* to give a residue. Chromatograph the residue on silica gel eluting with dichloromethane, methanol, and ammonium hydroxide (10:1:01) to give, after evaporation, the title compound: ^{1}H NMR (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 (br, 1H).

By the method of Example 318 the following compounds were prepared: a) 5,7-Difluorotryptamine: ^{1}H NMR (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 (br, 1H);

b) 6,7-Difluorotryptamine: ^{1}H NMR (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 (br, 1H);

c) 5,6,7-Trifluorotryptamine: ^{1}H NMR (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 (br, 1H); MS (electrospray), m/e: 215.0 (M+1); and

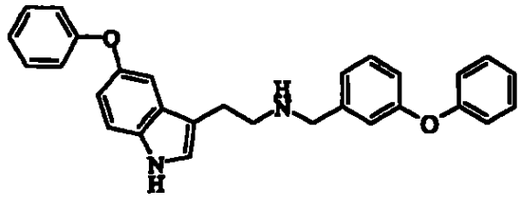
d)4,5,7-Trifluorotryptamine: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 2.93 (t, 2H, J = 6.6 Hz), 3.03 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 6.73-6.82 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 8.58 (br, 1H); MS (electrospray), m/e: 215.0 (M+1), 213.0 (M-1).

f) 4,7-Difluorotryptamine: ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): 11.57 (br s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.80-6.85 (m, 1H), 6.61-6.67 (m, 1H), 2.79 (s, 4H). MS (ES+): m/e 197.0 (M+1) 180.0 (M-NH_2).

g) .4,5,6,7-Tetrafluorotryptamine: ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): δ 7.31 (s, 1H), 2.78 (s, 4H); MS (ES+): m/e 233.0 (M+1) 216.0 (M-16).

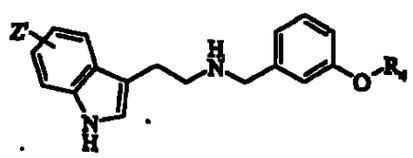
Example 319

N-(2-(5-Phenoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine



Combine 5-phenoxytryptamine (0.400 g, 1.59 mmol), 3-phenoxybenzaldehyde (0.377 g, 1.90 mmol) and molecular sieves 4Å (0.40 g) in methanol (15 mL) and stir for 4h. Filter and wash the molecular sieves several times with MeOH. Add $NaBH_4$ (61.5 mg, 1.59 mmol) in portions to the filtrate and stir at room temperature for 1h. Remove the MeOH under vacuum to give a residue, dilute the residue with dichloromethane/water, separate the layers, extract the aqueous layer with dichloromethane, combine the organic layers, and dry over Na_2SO_4. Concentrate *in vacuo* and chromatograph on silica gel eluting with dichloromethane / MeOH the title compound. Form the oxalate salt of the title compound: m.p. 196-198 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 2.95-3.15 (m, 4H), 4.15 (s, 2H), 6.85-7.46 (m, 18H), 11.06 (br, 1H); MS (ELECTROSPRAY) m/e: 435.3 (M+1); HRMS (ES+) calcd for $C_{29}H_{27}N_2O_2$ (M+H) 435.2084 found 435.2073.

By the method of Example 319 the following compounds were prepared, isolated as the oxalate except where noted:



No.	Z'	R_4	Data
320	5-*p*-tolyloxy	phenyl	m.p. 204-206 °C; ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) 2.25 (s, 3H), 2.97-3.12 (m, 4H), 4.01 (br, 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 (br, 1H); MS (ELECTROSPRAY) m/e: 449.1 (M+1-$C_2H_2O_4$); Analysis calcd: $C_{32}H_{30}N_2O_6$: C, 71.36; H, 5.61; N, 5.20. Found: C, 71.22; H, 5.59; N, 5.28
321	5-*o*-tolyloxy	phenyl	m.p. 191-192 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 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 (br, 2H), 11.05 (br, 1H); MS(ELECTROSPRAY) m/e: 449.1 (M+1-$C_2H_2O_4$); Anal. calcd. $C_{32}H_{30}N_2O_6$: C, 71.36; H, 5.61; N, 5.20. Found C, 71.11; H, 5.59; N, 5.18
322	5-m-tolyloxy	phenyl	m.p. 174-175 °C. ^{1}H NMR (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 (br, 1H): MS (ELECTROSPRAY) m/e: 449.1 (M+1-$C_2H_2O_4$)
323	6-chloro-7-fluoro	2,2,2-trifluoro ethyl	mp 186-187 °C. ^{1}H NMR (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 (br, 1H), 11.72(br, 1H): ms (electrospray) m/e: 401.2 (M+1-HCl), 399.2 (M-1-HCl): Anal. calcd. $C_{19}H_{17}ClF_4N_2O$·HCl: C, 52.19; H, 4.15; N, 6.41. Found: C, 52.15; H, 4.14; N, 6.38 (isolated as the hydrochloride)
324	6-chloro-7-fluoro	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	mp. 155-156 °C; 1H NMR (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 (br, 1H), 11.72(br, 1H); MS (electrospray) m/e: 433.2 (M+1-HCl), 431.2 (M-1-HCl); Anal. calcd. $C_{20}H_{18}ClF_5N_2O$·HCl: C, 51.19; H, 4.08; N, 5.97. Found: C, 51.27; H, 4.10; N, 6.07 (isolated as the hydrochloride)
325	5,7-difluoro	2,2,2-trifluoro ethyl	m.p.: 179-180 °C; ^{1}H NMR (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 (br, 1H), 11.61 (br, 1H); ms (electrospray) m/e: 385.2 (M+1-HCl), 383.0 (M-1-HCl); Anal. calcd. $C_{19}H_{17}F_3N_2O$·HCl·0.1H_2O: C, 54.00; H, 4.34; N, 6.63. Found: C, 53.71; H, 4.24; N, 6.70 (isolated as the hydrochloride)

326	5,7-difluoro	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	mp. 109-110 °C; ^{1}H NMR (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 (br, 1H); MS (electrospray) m/e: 417.0 (M+1), 415.0 (M-1); Anal. calcd. $C_{20}H_{18}F_6N_2O \cdot 0.1H_2O$: C, 57.45; H, 4.39; N, 6.70. Found: C, 57.24; H, 4.08; N, 6.68
327	6,7-difluoro	2,2,2-trifluoro ethyl	m.p.: 164-165 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 3.13 (s, 4H), 4.16 (s, 2H), 4.77 (q, 2H, J = 9.1 Hz), 7.00-7.13 (m, 2H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.33-7.43 (m, 4H), 9.36 (br, 1H), 11.57 (br, 1H); MS (electrospray) m/e: 385.2 (M+1-HCl), 383.3 (M-1-HCl); Anal. calcd. $C_{19}H_{17}F_5N_2O \cdot HCl$: C, 54.23; H, 4.31; N, 6.66. Found: C, 53.86; H, 4.28; N, 6.58 (isolated as the hydrochloride)
328	6,7-difluoro	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	m.p.: 214-215 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 3.02-3.17 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 4.59 (t, 2H, J = 13.5 Hz), 6.68 (tt, 1H, J = 51.9 Hz, J = 5.5 Hz), 7.00-7.17 (m, 5H), 7.21-7.42 (m, 4H), 11.65(br, 1H); MS (electrospray) m/e: 417.0 (M+1-$C_4H_4O_4$), 415.0 (M-1-$C_4H_4O_4$); Anal. calcd. $C_{20}H_{18}F_6N_2O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.9H_2O$: C, 52.54; H, 4.37; N, 5.11. Found: C, 52.14; H, 3.95; N, 5.49 (isolated as the maleate)
329	5,6,7-trifluoro	2,2,2-trifluoro ethyl	m.p.: 111-112 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 2.72-2.81 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 4.68 (q, 2H, J = 8.8 Hz), 6.87-7.00 (m, 3H), 7.22-7.40 (m, 3H), 11.58 (br, 1H); MS (electrospray) m/e: 403.1 (M+1), 401.2 (M-1). Anal. calcd. $C_{19}H_{16}F_6N_2O$: C, 56.72; H, 4.01; N, 6.96. Found: C, 56.61; H, 3.92; N, 6.96 (isolated as the base)
330	5,6,7-trifluoro	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	m.p.: 223-224 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 3.11 (s, 4H), 4.15 (s, 2H), 4.61 (t, 2H, J = 13.5 Hz), 6.70 (tt, 1H, J = 51.9 Hz, J = 5.5 Hz), 7.08-7.12 (m, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.36-7.43 (m, 3H), 7.52-7.58 (m, 1H), 9.50 (br, 1H), 11.78 (br, 1H); MS (electrospray) m/e: 435.1 (M+1-HCl), 433.1 (M-1-HCl); Anal. calcd. $C_{20}H_{18}F_6N_2O \cdot HCl \cdot 0.1H_2O$: C, 50.83; H, 3.88; N, 5.93. Found: C, 50.60; H, 3.74; N, 6.07 (isolated as the hydrochloride)

331	4,5,7-trifluoro	2,2,2-trifluoro ethyl	m.p.: 243-244 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 3.16-3.21 (m, 4H), 4.18 (s, 2H), 4.75 (q, 2H, J = 8.8 Hz), 7.11-7.25 (m, 3H), 7.39-7.45 (m, 3H), 9.37 (br, 1H), 11.90 (br, 1H); MS (electrospray) m/e: 403.1 (M+1-HCl), 401.0 (M-1-HCl); Anal. calcd. $C_{19}H_{16}F_6N_2O$·HCl: C, 52.00; H, 3.91; N, 6.38. Found: C, 51.83; H, 3.62; N, 6.55 (isolated as the hydrochloride)
332	4,5,7-trifluoro	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	m.p.: 261-262 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 3.18 (s, 4H), 4.17 (s, 2H), 4.61 (t, 2H, J = 13.5 Hz), 6.69 (tt, 1H, J = 51.9 Hz, J = 5.5 Hz), 7.09-7.13 (m, 1H), 7.17-7.26 (m, 2H), 7.32-7.42 (m, 3H), 9.37 (br, 1H), 11.92 (br, 1H); MS (electrospray) m/e: 435.1 (M+1-HCl), 433.1 (M-1-HCl); Anal. calcd. $C_{20}H_{17}F_7N_2O$ · HCl, C, 51.02; H, 3.85; N, 5.95. Found: C, 50.62; H, 3.79; N, 6.00 (isolated as the hydrochloride)
333	7-cyano	2,2,2-trifluoro ethyl	mp. 241-242 °C ; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 3.15 (s, 4H), 4.17 (s, 2H), 4.78 (q, 2H, J = 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 (br, 2H), 11.90 (br, 1H); MS (electrospray) m/e: 374.2 (M+1-HCl), 372.0 (M-1-HCl); Anal. calcd. $C_{20}H_{18}F_3N_3O$·HCl·0.2 H_2O: C, 58.10; H, 4.73; N, 10.16. Found: C, 57.91; H, 4.56; N, 10.08.
334	7-cyano	2,2,3,3-tetrafluoro ethyl	mp. 212-213 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) 3.16 (s, 4H), 4.16 (s, 2H), 4.61 (t, 2H, J = 13.6 Hz), 6.69 (tt, 1H, J = 51.9 Hz, J = 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 (br, 2H), 11.92 (br, 1H); MS (electrospray) m/e: 406.2 (M+1-HCl), 404.0 (M-1-HCl); Anal. calcd. $C_{21}H_{19}F_4N_3O$ · HCl, C, 57.08; H, 4.56; N, 9.51. Found: C, 57.12; H, 4.61; N, 9.53.

Example 335

2-Fluoro-3-phenoxybenzaldehyde

Cool a solution of 2,2,6,6-tetramethylpiperidine (5.1 mL, 30.0 mmol) in THF (40 mL) to -78 °C. Add dropwise n-Butyllithium (18.7 mL, 30.0 mmol, 1.6M in hexanes) and stir for 10 min at -78 °C. Add dropwise 2-fluorophenyl phenyl ether (4.7 g, 25.0 mmol), stir 2 h at -78 °C. Add *N,N*-dimethylformamide (2.3 mL, 30.0 mmol) dropwise over 15 min. Stir the resulting mixture for 3 h at -78 °C and allow to warm to ambient temperature

over 16 h. Quench the reaction mixture with water (50 mL), extract with ethyl acetate, dry over Na_2SO_4, filter and concentrate under reduced preasure to give an oil. Crystallize the oil with hexanes to give a solid, collect and recrystallize from hexanes/ethyl acetate/methylene chloride to give the title compound: mp 75-77 °C; MS(m/e): 216 (M^+); Calculated for $C_{13}H_9FO_2$: Calcd: C, 72.22; H, 4.20. Found: C, 72.41; H, 4.23. Purification of the mother liquors by silica gel chromatography (2-3% ethyl acetate/hexanes) gives an additional amount of the title compound: MS(m/e): 216 (M^+).

By the method of Example 335 the following compound was prepared: a) 6-Fluoro-3-phenoxybenzaldehyde: MS(m/e): 216 (M^+).

Example 336

3-Ethoxybenzaldehyde

Combine 3-hydroxybenzaldehyde (5.6 g, 46 mmol) and 1-iodoethane (10.7 g, 69 mmol) in DMSO (25 mL) and warm to 80°C. Treat with of cesium carbonate (22.4 g, 69 mmol) in portions. During the addition the temperature begin to rise so the bath is removed. Stir the reaction at 80°C for 1 hour, pour into 200 mL brine and extract twice with 150 mL diethyl ether. Wash the combine extracts twice with 200 mL brine, dry over $MgSO_4$ and concentrate under vacuum to give an oil. Purification by chromatography (SiO_2; 2.5% EtOAc in hexanes) affords 5.73 g (38 mmol; 83%) of the title compound as an oil: ^1H NMR (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).

By the method of Example 336 the following compounds were prepared: a) 3-Propoxybenzaldehyde: ^1H NMR ($CDCl_3$) 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).

Example 337

p-Toluene-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)tosylate

Add pyridine (1.9 L) (dried over molecular sieves 4 Å) to a round-bottomed flask (5 L), under inert atmosphere and equipped with a mechanical agitator and add 2,2,3,3-tetrafluoro-1-propanol (604.5 g, 4.58 mol). Cool the mixture to 0°C with an ice-bath. Add *p*-toluenesulfonyl chloride (960 g, 5.04 mol) over 20 min in 4 portions to the reaction mixture and stir. After 20 min., cooling on an ice-bath), a precipitate is formed. Stir the reaction mixture for 1 h at 0°C and 2 h at 20°C. Pour the reaction mixture, with agitation, over an ice-water mixture (1.44 L) and leave overnight (18 h) at 20°C. The crude tosylate derivative separates from the aqueous mixture as an oily material (1.34 kg) containing 14% w/w pyridine which corresponds to 1.15 kg of the tosylate (87.8%). The crude

material is carried to the next reaction step without further purification: ^{1}H-RMN is consistent.

Example 338

3-(2,2,3,3,3-Pentafluoropropoxy)benzaldehyde

Combine 3-hydroxybenzaldehyde (137.6 g, 1.127 mol), p-toluene-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy) tosylate (243 g, 0.799 mol), potassium carbonate (220 g, 1.597 mol) and dimethylformamide (2451 mL) in a double-wall 4 L reactor equipped with a reflux condenser and a mechanical agitator, and heat at 110°C for 46.5 h under argon atmosphere. Cool the reaction mixture to room temperature and filter through a bed of 400 g of silica gel. Elute silica gel bed with 2.451 mL of ethyl acetate. Pour the combined organic layers over 7.3 L of ice-water. Add 10 N sodium hydroxide (500 mL) to this mixture and stir for 1 h. Separate the aqueous phase and extract with ethyl acetate (1000 mL). Pool the organic phase, wash with water (1000 mL) and brine (750 mL). Evaporation of the organic solvents under reduced pressure provides 159.79 g of a brown oily material containing the crude title compound. Purification by fractional distillation (two successive cycles) under reduced pressure (2 mm Hg) using a distillation apparatus equipped with a 30 cm length adiabatic column to gives a fraction of 52.4 g of the expected product (96.2% area by HPLC).

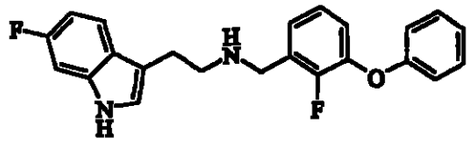
Example 339

3-(3,3,3-Trifluoropropoxy)benzaldehyde

Combine 3-hydroxybenzaldehyde (130.2 g, 1.066 mol), 3,3,3-trifluoropropoxy tosylate (143 g, 0.533 mol), potassium carbonate (147.35 g, 1,066 mol) and absolute ethanol (1430 mL) in a three-necked round-bottomed flask equipped with a reflux condenser and a magnetic stirred and reflux for 4 h under argon atmosphere. Concentrate the reaction mixture under reduced pressure. Pour the concentrated mixture over 1N sodium hydroxide (2145 mL), stir for 30 min and extract with dichloromethane (2145 mL). Decant the organic layer wash with 1N sodium hydroxide (2145 mL). After separation, wash the organic layer successively twice by 1 L water (pH aqueous phase = 7), dry over 30 g magnesium sulfate, evaporate the dichloromethane organic layer to dryness under reduced pressure to yield 55.4 g of the title compound (0.254 mol, 47.6% yield) as a slightly yellow oily material.

Example 340

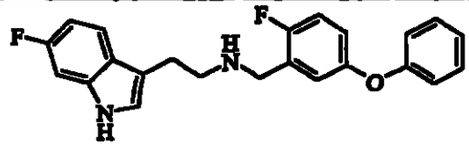
N-(2-(6-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-2-fluoro-3-phenoxy-benzylamine



Combine 6-fluorotryptamine (419 mg, 2.35 mmol) and 2-fluoro-3-phenoxybenzaldehyde (610 mg, 2.82 mmol) in absolute ethanol (6 mL). Heat the mixture to 65 °C to give a homogeneous solution. Add 3 Å molecular sieves (400 mg) to the mixture and heat to reflux temperatures for 5 h. Cool the reaction mixture to ambient temperature and add sodium borohydride (267 mg, 7.1 mmol). Stir the mixture for 18 h at ambient temperature. Cool the reaction mixture on a water bath, quench with acetone, dilute with ethanol and acetone, and filter the molecular sieves. Concentrate the filtrate under reduced pressure, dilute with 1N NaOH, extract with ethyl acetate, wash with brine, dry (Na_2SO_4), filter and concentrate under reduced pressure to give 1.0 g of an oil. Chromatograph on silica gel eluting with 1%, 4% 2N ammonia in methanol/methylene chloride gives a clear colorless oil. Formation of the hydrochloride salt in ethyl acetate/methanol gives the hydrochloride of the title compound: mp 173-174.5 °C; MS(m/e): 379 (M+1), 377 (M-1); Calculated for $C_{23}H_{20}F_2N_2O \cdot HCl$: Calcd: C, 66.59; H, 5.10; N, 6.75. Found: C, 66.50; H, 5.09; N, 6.73.

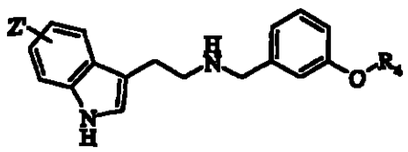
Example 341

N-(2-(6-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-6-fluoro-3-phenoxy-benzylamine



The method of Example 340 gives the hydrochloride of the title compound: mp 183.5 - 185.5 °C; MS(m/e): 379 (M+1), 377 (M-1); Calculated for $C_{23}H_{20}F_2N_2O \cdot HCl$: Calcd: C, 66.59; H, 5.10; N, 6.75. Found: C, 66.54; H, 5.11; N, 6.68.

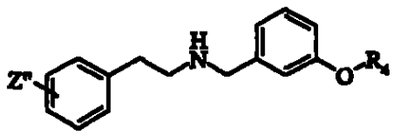
By the method of Example 340 the following compounds were prepared, isolated as the hydrochloride except where noted:



No.	Z'	R_4	Data
342	5-methoxy	ethyl	ISMS 325 (M+1); Analysis for $C_{20}H_{25}ClN_2O_2$ 0.2EtOH 0.1H_2O: calcd: C, 65.88; H, 7.16; N, 9.53; found: C, 65.90; H, 6.97; N, 7.16; ^1H NMR (DMSO-d6) 10.85 (s, 1H), 9.43 (bs, 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-methoxy	propyl	ISMS 339 (M+1);Analysis for $C_{21}H_{27}ClN_2O_2$: calcd: C, 67.28; H, 7.23; N, 7.47; found: C, 67.28; H, 7.30; N, 7.13; ^1H NMR (DMSO-d6) 10.85 (s, 1H), 9.43 (bs, 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 ethyl	ISMS 367 (M+1); Analysis for $C_{19}H_{19}ClF_4N_2O$: calcd: C, 56.65; H, 4.75; N, 6.95; found: C, 56.37; H, 4.83; N, 6.81 (base)
345	5-methoxy	2,2,2-trifluoro ethyl	Analysis for $C_{20}H_{22}ClF_3N_2O_2$: calcd: C, 57.91; H, 5.34; N, 6.75; found: C, 57.72; H, 5.17; N, 6.61; ISMS 379 (M+1)
346	5-fluoro	2,2,3,3,3-pentafluoro propyl	ISMS 417 (M+1); Analysis for $C_{20}H_{18}F_6N_2O$ $C_2H_2O_4$: calcd: C, 51.18; H, 3.98; N, 5.53; found: C, 51.18; H, 3.91; N, 5.51 (isolated as the oxalate)
347	5-methoxy	2,2,3,3,3-pentafluoro propyl	ISMS 429 (M+1); Analysis for $C_{21}H_{21}F_5N_2O_2$ 1.2$C_2H_2O_4$ 0.8H_2O: calcd: C, 51.02; H, 4.57; N, 5.09; found: C, 50.64; H, 4.23; N, 5.15 (isolated as the oxalate)
348	5-methoxy	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	ISMS 411 (M+1)Analysis for $C_{21}H_{22}F_4N_2O_2$ $C_2H_2O_4$ 0.1H_2O: calcd: C, 55.0; H, 4.86; N, 5.58; found: C, 54.74; H, 4.74; N, 5.58 (isolated as the oxalate)
349	5-methoxy	3,3,3-trifluoro propyl	Analysis for $C_{21}H_{23}F_3N_2O_2$ HCl: calcd: C, 58.81; H, 5.64; N, 6.53; found: C, 58.42; H, 5.44; N, 6.51; ISMS 393 (M+1)
350	5-fluoro	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	Analysis for $C_{20}H_{20}F_4N_2O$ HCl: calcd: C, 57.63; H, 5.08; N, 6.72; found: C, 57.49; H, 5.04; N, 6.76; ISMS 381 (M+1)
351	4-chloro-5-methoxy	2,2,2-trifluoro ethyl	Analysis for $C_{20}H_{20}ClF_3N_2O_2$ HCl: calcd: C, 53.47; H, 4.71; N, 6.24; found: C, 53.33; H, 4.65; N, 6.21; ISMS 413 (M+1)
352	4-chloro-5-methoxy	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	Analysis for $C_{21}H_{21}ClF_4N_2O_2$ HCl: calcd: C, 52.40; H, 4.61; N, 5.82; found: C, 52.25; H, 4.50; N, 5.80; ISMS 445 (M+1)

353	4-chloro-5-methoxy	3,3,3-trifluoro propyl	Analysis for $C_{21}H_{22}ClF_3N_2O_2$ HCl: calcd: C, 54.4; H, 5.00; N, 6.05; found: C, 54.18; H, 4.86; N, 6.06; ISMS 427 (M+1)

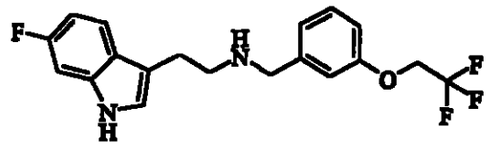
By the method of Example 340 the following compounds were prepared, isolated as the hydrochloride except where noted:



No.	Z'	R_4	Data
360	3-chloro	2,2,2-trifluoro ethyl	ISMS 344 (M+1); Analysis for $C_{17}H_{18}ClF_3NO$ calcd: C, 53.70; H, 4.77; N, 3.68; found: C, 53.61; H, 4.96; N, 3.66
361	3-trifluoro methyl	2,2,2-trifluoro ethyl	ISMS 378 (M+1); Analysis for $C_{20}H_{19}F_6NO5$: calcd: C, 51.40; H, 4.10; N, 3.0; found: C, 51.26; H, 4.06; N, 3.07 (isolated as the oxalate)
362	3-chloro	2,2,3,3,3-pentafluoro propyl	ISMS 394 (M+1); Analysis for $C_{18}H_{18}C_{12}F_5NO$: calcd: C, 50.25; H, 4.22; N, 3.26; found: C, 50.38; H, 4.03; N, 3.45
363	3-trifluoro methyl	2,2,3,3,3-pentafluoro propyl	ISMS 428 (M+1); Analysis for $C_{19}H_{17}F_8NO$ $C_2H_2O_4$: calcd: C, 48.75; H, 3.70; N, 2.70; found: C, 48.76; H, 3.67; N, 2.79 (isolated as the oxalate)
364	3-chloro	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	Analysis for $C_{18}H_{18}ClF_4NO$ $C_2H_2O_4$: calcd: C, 51.57; H, 4.33; N, 3.01; found: C, 51.92; H, 4.29; N, 3.08; ISMS 376 (M+1)
365	3-trifluoro methyl	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	Analysis for $C_{19}H_{18}F_7NO$ $C_2H_2O_4$: calcd: C, 50.51; H, 4.04; N, 2.81; found: C, 50.48; H, 4.02; N, 2.85; ISMS 410 (M+1) (isolated as the oxalate)
366	3-trifluoro methyl	3,3,3-trifluoro propyl	Analysis for $C_{19}H_{19}F_6NO$ HCl: calcd: C, 53.34; H, 4.71; N, 3.27; found: C, 53.23; H, 4.73; N, 3.28; ISMS 392 (M+1)
367	3-chloro	3,3,3-trifluoro propyl	Analysis for $C_{18}H_{19}ClF_3NO$ HCl: calcd: C, 54.84; H, 5.11; N, 3.55; found: C, 54.74; H, 5.02; N, 3.11; ISMS 358 (M+1)

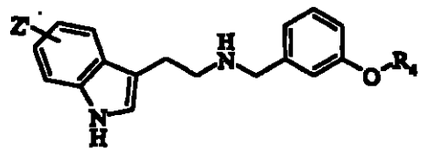
Example 370

N-(2-(6-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine



Combine 6-fluorotryptamine oxalate (350 mg, 1.3 mmol), N,N-diisopropylethylamine(506 mg, 3.9 mmol), 3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzaldehyde (266 mg, 1.3 mmol), and 4Å molecular sieves (4g) in EtOH (30 mL) and reflux for 7 hours. Decant the liquid into a separate flask and treat with $NaBH_4$ (148 mg, 3.9 mmol). Stir 1 hour, concentrate the mixture in vacuo to give a residue. Partition the residue between 25 mL 5 N NaOH and 25 mL dichloromethane. Extract the aqueous layer with 25 mL dichloromethane, combine the organic layers, dry over $MgSO_4$, and concentrate to approximately a 20 mL volume. Chromatograph on silica gel eluting with 1% MeOH in $CHCl_3$ mixed with conc. NH_4OH to give the title compound. Combine an EtOAc solution of the title compound with an EtOAc solution of one equivalent of oxalic acid to give a solid, filter, and dry under vacuum to give the oxalate salt of the title compound: ISMS 367 (M+1); Analysis for $C_{19}H_{19}ClF_4N_2O$: calcd: C, 55.27; H, 4.42; N, 6.14; found: C, 55.17; H, 4.38; N, 6.09.

By the method of Example 370 the following compounds were prepared, isolated as the hydrochloride except where noted:



No.	Z'	R_4	Data
372	5-fluoro	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	ISMS 399 (M+1); Analysis for $C_{19}H_{17}F_8NO$ $C_2H_2O_4$ H_2O: calcd: C, 53.51; H, 4.41; N, 5.67; found: C, 53.12; H, 4.21; N, 5.63 (isolated as the oxalate)
373	6-fluoro	2,2,3,3,3-pentafluoro propyl	Analysis for $C_{20}H_{18}F_6N_2O$ HCl: calcd: C, 53.05; H, 4.23; N, 6.19; found: C, 52.88; H, 4.05; N, 6.12; ISMS 417 (M+1)
374	6-chloro-5-methoxy	2,2,2-trifluoro ethyl	Analysis for $C_{20}H_{20}ClF_3N_2O_2$ HCl: calcd: C, 53.47; H, 4.71; N, 6.24; found: C, 53.65; H, 4.85; N, 6.45; ISMS 413 (M+1) (Form the salt in 50 mL 50/50 THF/EtOH using polyvinyl pyridine hydrochloride)

No.	Z'	R_4	Data
375	6-chloro-5-methoxy	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	Analysis for $C_{21}H_{21}ClF_4N_2O_2$ HCl: calcd: C, 52.40; H, 4.61; N, 5.82; found: C, 52.15; H, 4.51; N, 5.69; ISMS 445 (M+1)
376	6-fluoro	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	Analysis for $C_{20}H_{19}F_5N_2O$ HCl: calcd: C, 55.24; H, 4.64; N, 6.44; found: C, 55.06; H, 4.63; N, 6.44; ISMS 399 (M+1)
377	6-fluoro	3,3,3-trifluoro propyl	Analysis for $C_{20}H_{20}F_4N_2O$ HCl: calcd: C, 54.83; H, 5.11; N, 3.55; found: C, 54.74; H, 5.02; N, 3.11; ISMS 381 (M+1)
378	5-trifluoro methoxy	2,2,3,3,3-pentafluoro propyl	Analysis for $C_{21}H_{18}F_8N_2O_2$ HCl: calcd: C, 48.62; H, 3.69; N, 5.40; found: C, 48.55; H, 3.48; N, 5.33; ISMS 483 (M+1)
379	5-trifluoro methoxy	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	Analysis for $C_{21}H_{19}F_7N_2O_2$ HCl: calcd: C, 50.36; H, 4.02; N, 5.59; found: C, 50.27; H, 3.92; N, 5.63; ISMS 465 (M+1)
380	5-trifluoro methoxy	2,2,2-trifluoro ethyl	Analysis for $C_{20}H_{18}F_6N_2O_2$ HCl: calcd: C, 51.24; H, 4.08; N, 5.98; found: C, 51.33; H, 4.09; N, 6.26; ISMS 433 (M+1)

Example 381

N-t-Butoxycarbonyl-2-(5-*m*-tolyloxy-1H-indol-3-yl)ethylamine

The method of Example 20 gives the title compound: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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 (br, 1H).

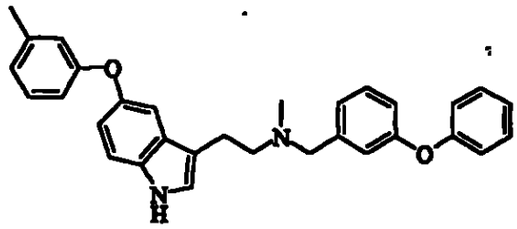
Example 382

N-Methyl-2-(5-*m*-tolyl)tryptamine

The method of Example 21 gives the title compound and formation of the oxalate salt gave: m.p. 182-183 °C; ^{1}H NMR (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 (br, 1H); MS (ELECTROSPRAY) m/e: 281.2 (M+1-$C_2H_2O_4$); Anal. calcd. $C_{20}H_{22}N_2O_5$: C, 64.85; H, 5.99; N, 7.56. Found: C, 65.01; H, 5.74; N, 7.71.

Example 383

N-Methyl-N-(2-(5-*m*-tolyloxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine



The method of Example 301 gives the title compound and formation of the oxalate salt gave: m.p. 142-144 °C; ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d6) 2.24 (s, 3H), 2.634 (s, 3H), 3.01-3.12 (m, 4H), 3.92 (br, 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 (br, 1H); MS (ELECTROSPRAY) m/e: 463.4 (M+1-$C_2H_2O_4$); Anal. calcd. $C_{33}H_{32}N_2O_6$: C, 71.72; H, 5.84; N, 5.07. Found: C, 71.44; H, 5.89; N, 4.99.

Example 384

5-Nitrotryptamine

Warm mixture of 5-nitroindole (10 g, 62 mmol) and 200 mL glacial acetic acid to 70°C and treat with Eschenmoser's salt (12 g, 65 mmol). Concentrate after 1 hour the reaction under vacuum to dryness. Mix the residue with 200 mL toluene, reconcentrate to dryness then partition between 200 mL concentrated ammonium hydroxide and 200 mL EtOAc. When all solids dissolved, Separate the layers and extract the aqueous layer 200 mL EtOAc. Dry the combined organic layer over $MgSO_4$ and concentrate to give N,N-dimethyl-5-nitrotryptamine as a solid.

Dissolve the N,N-dimethyl-5-nitrotryptamine obtained above in 200 mL dry DMSO, treat with iodomethane (7.7 mL, 17.5 g, 124 mmol), and stir for 1 hour at ambient temperature. Add KCN (40 g, 621 mmol) and 18-crown-6 (0.5 g). Warm the reaction to 110°C for 45 minutes, cool, poured onto ice then saturate with NaCl. Extract the quenched reaction mixture with EtOAc, combine the extracts, and wash 3 times with brine. Dry over $MgSO_4$ and concentrate under vacuum. chromatograph on silica gel eluting with 1% MeOH in $CHCl_3$ to give (5-nitro-1H-indol-3-yl)acetonitrile as a solid: FDMS 201 (M+); Analysis for $C_{10}H_7N_3O_2$: calcd: C, 59.70; H, 3.51; N, 20.89; found: C, 59.32; H, 3.52; N, 20.56.

Dissolve (5-nitro-1H-indol-3-yl)-acetonitrile (9 g, 44.7 mmol) in 250 mL dry THF and treat with 90 mL 1 M BH_3 in THF at ambient temperature. Stir overnight and quench the reaction cautiously by the dropwise addition of 10 mL water. Concentrate to dryness under vacuum and partition the residue between 5 N

HCl and EtOAc. Extract the aqueous layer with EtOAc and combine with the original EtOAc layer. Treat the aqueous layer with 5 N NaOH and extract 3 times with 10 % MeOH in EtOAc. Purify by flushing the extracts through a pad of 100 g SCX ion exchange resin, rinsing with 2 liters of MeOH which was discarded, and then eluting with the 2 M NH_3 in MeOH and concentrating to give the title compound as a dark solid: ISMS 206 (M+1); Analysis for $C_{20}H_{18}F_6N_2O_2$ $0.3H_2O$ $0.1C_7H_8$: calcd: C, 57.34; H, 5.74; N, 19.29; found: C, 57.30; H, 5.38; N, 19.08; ^1H NMR (DMSO-d6) 11.9-11.2 (bs, 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 (bs, 2H).

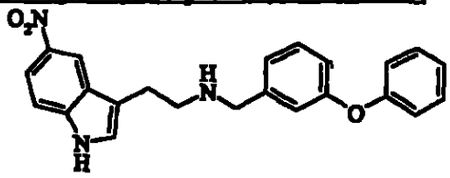
Example 385

6-Nitrotryptamine

The method of Example 384 gives (6-nitro-1H-indol-3-yl)-acetonitrile: ISMS 200 (M-1); Analysis for $C_{10}H_7N_3O_2$ $0.1H_2O$: calcd: C, 59.17; H, 3.58; N, 20.70; found: C, 59.04; H, 3.28; N, 20.39 which gives the title compound: ISMS 206 (M+1); ^1H NMR (DMSO-d6) 11.5 (bs, 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) (indole N-H not observable).

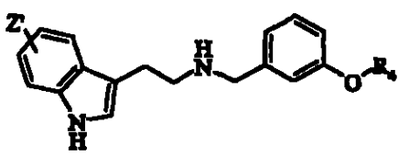
Example 390

N-(2-(5-Nitro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine



The method of Example 340 gives the title compound, salt formation in 10 mL EtOH with 0.25 mL 5 N HCl and 40 mL toluene then concentrating to a solid give the hydrochloride of the title compound: Analysis for $C_{23}H_{21}N_3O_3$ HCl 0.2 EtOH: calcd: C, 64.62; H, 5.17; N, 9.75; found: C, 64.89; H, 5.40; N, 9.75; ISMS 388 (M+1).

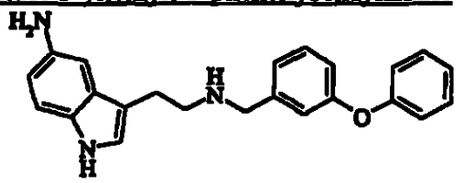
By the method of Example 390 the following compounds were prepared, isolated as the hydrochloride except where noted:



No.	Z'	R_4	Data
391	5-nitro	2,2,2-trifluoro ethyl	ISMS 444 (M+1); Analysis for $C_{20}H_{20}ClF_4N_3O_3$·0.1 H2O: calcd: C, 52.87; H, 4.48; N, 9.74; found: C, 52.63; H, 4.34; N, 9.67
392	5-nitro	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	ISMS 444 (M+1); Analysis for $C_{20}H_{20}ClF_4N_3O_3$: calcd: C, 52.01; H, 4.36; N, 9.10; found: C, 51.94; H, 4.19; N, 8.93
393	6-nitro	2,2,2-trifluoro ethyl	ISMS 394 (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$-freebase) 8.47 (bs, 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-tetrafluoro propyl	ISMS 426 (M+1); Analysis for $C_{20}H_{19}F_4N_3O_3$: calcd: C, 52.01; H, 4.36; N, 9.10; found: C, 51.96; H, 4.16; N, 8.76
395	6-nitro	2,2,3,3,3-pentafluoro propyl	ISMS 444 (M+1); Analysis for $C_{20}H_{18}F_5N_3O_3$: calcd: C, 50.06; H, 3.99; N, 8.76; found: C, 49.76; H, 3.86; N, 8.67

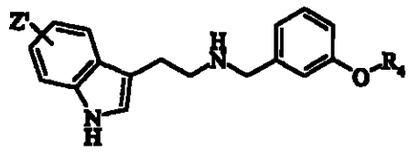
Example 396

N-(2-(5-Amino-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine



Combine N-(2-(5-nitro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine hydrochloride (250 mg, 0.64 mmol) and $NiCl_2$-$6H_2O$ (460 mg, 1.9 mmol) in 30 mL MeOH and treat with $NaBH_4$ (73 mg, 1.9 mmol). After 1 hour concentrate to dryness, partition between EtOAc and concentrated NH_4OH. Extract the aqueous layer with EtOAc, combine the organic layer, dry over $MgSO_4$ and concentrate to dryness. Chromatograph on silica gel eluting with a stepwise gradient 20/75/5 THF/hexanes/Et_3N then 40/55/5 THF/hexanes/Et_3N gives the title compound as an oil. Additional chromatograph on silica gel eluting with 1% MeOH in $CHCl_3$ mixed with conc. NH_4OH gives the title compound as an oil. Treatment with in 10 mL EtOH with 0.25 mL 5 N HCl and 40 mL toluene then concentrating give the title compound as the hydrochloride: Analysis for $C_{23}H_{23}N_3O$ 2.6 HCl 0.6 EtOH: calcd: C, 59.66; H, 5.83; N, 9.07; found: C, 59.30; H, 5.48; N, 8.82; ISMS 358 (M+1).

By the method of Example 396 the following compounds were prepared, isolated as the hydrochloride except where noted:



No.	Z'	R_4	Data
397	5-amino	2,2,2-trifluoro ethyl	Analysis for $C_{19}H_{20}F_3N_3O$ 2HCl 0.2 $CHCl_3$ 0.3 CH_3OH: calcd: C, 49.85; H, 5.02; N, 8.94; found: C, 50.05; H, 4.99; N, 8.73; ISMS 364 (M+1)
398	5-amino	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	^1H NMR (DMSO-d6) 11.3 (bs, 1H), 10.25 (bs, 3H), 9.6 (bs, 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); Analysis for $C_{20}H_{21}F_4N_3O$ 2HCl: calcd: C, 51.29; H, 4.95; N, 8.97; found: C, 51.26; H, 4.98; N, 8.26
399	6-amino	2,2,2-trifluoro ethyl	ISMS 363 (M+); $C_{19}H_{22}Cl_2F_3N_3O$·0.4 H2O: calcd: C, 51.45; H, 5.18; N, 9.48; found: C, 51.45; H, 5.10; N, 9.63
400	6-amino	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	ISMS 393 (M+); $C_{20}H_{23}Cl_2F_4N_3O$·0.2 H2O: calcd: C, 50.90; H, 5.00; N, 8.90; found: C, 50.73; H, 4.82; N, 8.65

Example 401

6-Fluorotryptamine

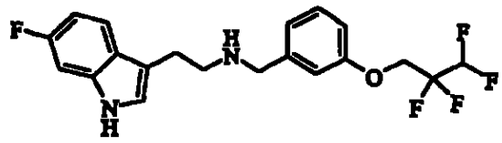
Combine 6-fluoroindole (108 g, 0.8 mol) and dichloromethane (324 ml). Cool in an ice bath. Add trifluoroacetic acid (308 ml) over a few minutes (exothermic). Add a solution of Z-1-dimethylamino-2-nitroethylene (94.7 g, 0.816 mol) in dichloromethane (600 ml) during 40 minutes while maintaining the temperature at about 0-5°C. After 45 minutes, warm to about 20°C. After 2 hours, pour over 1.2 L ice water and stirring overnight with seeding to give a solid. Collect the solid by filtration, wash first with 100 ml of a mixture dichloromethane-cyclohexane 1/1, then with 750 ml of water and dry at 40°C to give 3-(2-nitrovinyl)-6-fluoroindole.

Combine $LiAlH_4$ (48.8 g, 1.286 moles, 5 equiv.) and THF (848 ml) and cool in an ice-water bath to about 6 °C while keeping the temperature below 32°C. Add a solution of 3-(2-nitrovinyl)-6-fluoroindole (53 g, 0.257 mol, 1 equiv.) in THF (694 ml) while keeping the temperature below about 31°C. Allow to stir at ambient temperature. After 2.5 hours, quench with a mixture of 49 ml of water and 49 ml of THF, then with 49 ml of

NaOH 15% and finally with 49 ml of water. Keep the temperature below ~32 °C during the quench. Stir for 1.5 hours, filter through a celite bed and wash with THF. Evaporate to residue, dissolve in 750 ml of diethyl ether and cool in an ice-water bath. Add a solution of HCl/diethyl ether to give a solid. Stir for 1 hour, collect the solid by filtration, wash with diethyl ether, and dry under reduced pressure at 45°C to give the hydrochloride of the title compound.

Example 402

N-(2-(6-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine



Combine 6-fluorotryptamine hydrochloride (90 g, 0.419 mol) and water (900 ml). Add an aqueous solution of NaOH (2N, 230 ml) and dichloromethane (900 ml). After 1 hour, separate the organic layer, extract the aqueous layer with dichloromethane, combine the organic layers, wash water, dry over $MgSO_4$, and evaporate to a residue. Combine the residue and toluene (200 ml) and evaporate to give 78.45 g of a brown oil. Combine the above 78.45 g with another 41.4 g batch to provide 6-fluorotryptamine. Combine 6-fluorotryptamine (119.85) and ethanol (3.325 L), add 2,2,3,3-tetrafluoropropylbenzaldehyde (176 g, 0.745 moles, 1.2 equiv.) and 150 g of molecular sieve 3Å. Heat to reflux. After 2 hours, cool to RT room temperature and add $NaBH_4$ (35.2 g, 0.93 mol, 1.5 equiv.). After 1 hour, filter through celite and wash with 500 ml of ethanol. Evaporate the filtrate under reduced pressure to give an oily residue. Partition the residue between water and dichloromethane. Separate the layers, extract the aqueous later with dichloromethane, combine organic layers, wash with brine and dry over $MgSO_4$. Filter and evaporate under reduced pressure to give the title compound.

The HCl salt is formed as follows: Combine N-(2-(6-fluror-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropyl)benzylamine (387 g, 0.97 moles) and diethyl ether (3.95 L) of at room temperature. Add dropwise a solution of HCl/Et_2O (298 ml) over 15 minutes until the pH is about 3 to give a solid. Stir for 1 hour and collect the solid, wash with ether, and dry under reduced pressure for at 40°C to give the title compound as the hydrochloride.

Example 410

(5-Bromo-1H-indol-3-yl)acetonitrile

The method of Example 384 using 5-bromoindole gives the title compound: ISMS 234 (M-1); Analysis for $C_{10}H_7BrN_2$ $0.1H_2O$: calcd: C, 50.70; H, 3.06; N, 11.83; found: C, 50.69; H, 2.90; N, 11.64; ^1H NMR ($CDCl_3$) 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).

Example 411

5-Bromotryptamine

Dissolve 5-bromo-1H-indole-3-carbonitrile (9.5 g, 40.4 mmol) in 200 mL dry THF and treat with 80 mL 1 M BH_3 in THF at ambient temperature. Stir overnight, the reaction and cautiously quench by dropwise addition of 5 mL water. Concentrate to dryness under vacuum and the residue. Partition between 1 N HCl and EtOAc. Extract the organic layer with 1 N HCl which was combined with the original aqueous layer. The Treat the aqueous layer with 5 N NaOH and extract with EtOAc. Saturate with NaCl and extract again with EtOAc. Combine the extracts dry over $MgSO_4$ and concentrate to dryness to give 4.72 g (19.7 mmol, 49%) of an oil which crystallized.

Conversion to the oxalate salt by treating an EtOAc solution of the compound with a solution of one equivalent of oxalic acid. Filter the resulting solid and dry under vacuum: Analysis for $C_{10}H_{11}BrN_2$ $C_2H_2O_2$ H_2O: calcd: C, 43.08; H, 4.10; N, 8.37; found: C, 43.26; H, 3.91; N, 8.20; ISMS 240 (M+1).

Example 413

5-Methoxycarbonyl-1H-indole

Combine 5-carboxyindole (7.2 g, 44.7 mmol) in 400 mL dichloromethane and 100 mL MeOH and treat dropwise with 35 mL 2 M TMS diazomethane in hexanes. Stir overnight at ambient temperature. Concentration under vacuum to give the title compound as a solid: Analysis for $C_{10}H_9NO_2$ $0.1H_2O$: calcd: C, 67.86; H, 5.24; N, 7.91; found: C, 68.03; H, 5.15; N, 7.98; ^1H NMR ($CDCl_3$) 8.44 (bs, 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).

Example 414

3-Formyl-5-methoxycarbonyl-1H-indole

Place anhydrous DMF (25 mL) in a flask under an atmosphere of nitrogen, cool to 10°C and treat dropwise with $POCl_3$ (8.22 g, 54 mmol) while keeping the

temperature below 15°C. Add a solution of 5-methoxycarbonyl-1H-indole in 30 mL DMF portionwise keeping the temperature below 20°C. Remove the cooling bath and stir the mixture at ambient temperature for 1 hour then pour onto ice. Addition of 50 mL 5 N NaOH precipitated a solid which is filtered and rinsed with water and EtOAc to give the title compound: ^{1}H NMR (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).

Example 415

3-(2-Nitroethyl)-5-methoxycarbonyl-1H-indole

The method of Example 317 to give the title compound: ^{1}H NMR (DMSO-d6) 12.5 (bs, 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).

Example 416

3-(2-Nitroethyl)-5-methoxycarbonyl-1H-indole

Treat a solution of 3-(2-nitrovinyl)-5-methoxycarbonyl-1H-indole (57 mg, 0.23 mmol) in 9 mL THF and 2 mL MeOH with $NaBH_4$ (26 mg, 0.69 mmol). Stir at ambient temperature overnight, concentrate to dryness and partition between conc. NH_4OH (10 mL) and dichloromethane. Extract the aqueous layer with dichloromethane, acidify with conc. HCl and extract twice with dichloromethane. Combine the organic layers, concentrate, and chromatograph on silica gel eluting with 1% MeOH in $CHCl_3$ to give the title compound as a solid: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 8.35 (bs, 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+).

Example 417

5-Methoxycarbonyltryptamine

Combine 3-(2-nitroethyl)-5-methoxycarbonyl-1H-indole (280 mg, 1.1 mmol), PtO_2 (200 mg) and 15 mL MeOH and hydrogenate at atmospheric pressure overnight. Filter reaction mixture through a pad of celite, concentrate the filtrate, and chromatograph on silica gel eluting with 5% MeOH in $CHCl_3$ mixed with conc. NH_4OH to give the title compound as an oil: ISMS 219 (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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 (bs, 2H).

Example 418

2-(2-(5-Benzyloxy-1H-indol-3-yl)ethyl)isoindole-1,3-dione

Combine 5-benzyloxytryptamine hydrochloride (1 g, 3.3 mmol), phthalic anhydride (.56 g, 4.0 mmol) and N,N-diisopropylethylamine (0.86 g, 6.6 mmol) in 25 mL anhydrous pyridine and reflux for 1 hour, cool to room temperature and treat with 4 g 3Å molecular sieves. Refluxing was continued for 60 hours then the mixture was filtered. Concentrate under vacuum to give a residue which is mixed with 25 mL $CHCl_3$ and filtered to give a solid. Purification of the filtrate by chromatography on silica gel eluting with 1% MeOH in $CHCl_3$ to give an additional amount of title compound: ISMS 397 (M+1); Analysis for $C_{25}H_{20}N_2O_3$ $0.3H_2O$ C_7H_8: calcd: C, 75.09; H, 5.25; N, 6.82; found: C, 75.00; H, 5.22; N, 6.96.

By the method of Example 418 the following compounds were prepared: a) 2-(2-(5-Hydroxy-1H-indol-3-yl)ethyl)isoindole-1,3-dione: (4.5 mmol, 95%); ^1H NMR (DMSO-d6) 10.47 (s, 1H), 8.59 (bs, 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).

Example 419

2-(2-(5-Hydroxy-1-triisopropylsilanyl-1H-indol-3-yl)ethyl)isoindole-1,3-dione

Combine a mixture of an oil dispersion of KH (40%, 1 g) in 30 mL anhydrous THF and a suspension of 2-(2-(5-benzyloxy-1H-indol-3-yl)ethyl)isoindole-1,3-dione (1.2 g, 3 mmol) in 30 mL THF portionwise. Stir for 1 hour at ambient temperature, cooled to 0°C, add triisopropylsilyltrifluoromethanesulfonate (1.85 g, 6 mmol) and stir an additional 1 hour at ambient temperature. Pour the reaction into a rapidly stirring solution of saturated $NaHCO_3$ and extract with 2 x 50 mL EtOAc. Combine the organic layer, dry over $MgSO_4$ and concentrate to dryness and chromatograph on silica gel eluting with 1% MeOH in $CHCl_3$ to give 2-(2-(5-benzyloxy-1-triisopropylsilanyl-1H-indol-3-yl)ethyl)isoindole-1,3-dione as an oil.

Combine 2-(2-(5-benzyloxy-1-triisopropylsilanyl-1H-indol-3-yl)ethyl)isoindole-1,3-dione and EtOAc (40 mL) and hydrogenated overnight with 1 g 5% Pd/C at atmospheric preasure. Filter through celite, concentrate to dryness, and chromatograph on silica gel eluting stepwise with a gradient 10% EtOAc in hexanes to 30% EtOAc in hexanes to give the title compound as a solid: FDMS 462 (M+1) Analysis for $C_{27}H_{24}N_2O_3Si$ H_2O: calcd: C, 69.55; H, 7.44; N, 6.01; Found: C, 69.44; H, 7.17; N, 6.00.

Example 420

2-(2-(5-Propoxy-1-triisopropylsilanyl-1H-indol-3-yl)ethyl)isoindole-1,3-dione

Combine 2-(2-(5-hydroxy-1-triisopropylsilanyl-1H-indol-3-yl)ethyl)isoindole-1,3-dione (0.7g, 1.5 mmol), cesium carbonate (1 g,3 mmol) and 1-iodopropane (.4 g, 2.3 mmol) in DMF (25 mL) and stir at ambient temperature overnight. Pour the reaction mixture into 50% EtOAc in hexanes and wash three times with brine. Dry the organic layer over $MgSO_4$ and concentrate under vacuum to give an oil. Chromatograph the oil on silica gel eluting with 5% EtOAc in hexanes to give the title compound: ISMS 505 (M+1); ^1H NMR ($CDCl_3$) 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).

Example 421

5-Propoxy-1-triisopropylsilanyltryptamine

Combine 2-(2-(5-propoxy-1-triisopropylsilanyl-1H-indol-3-yl)ethyl)isoindole-1,3-dione (416 mg, 0.8 mmol)in 20 mL EtOH and 1 mL hydrazine hydrate. Reflux for 3 hours, filter through celite and concentrate to residue. Dissolve the residue in 10 mL MeOH and load onto a 12 g SCX ion exchange cartridge and rinse sequentially with MeOH, DMF, then MeOH. Elute the product with 2 M NH_3 in MeOH to give the title compound as an oil: ISMS 375 (M+1); ^1H NMR ($CDCl_3$) 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 (bs, 2H), 1.14-1.08 (m, 18H), 1.06-1.02 (t, 3H).

Example 422

6-Benzyloxytryptamine

Add to a mixture of LAH (6.2 g, 163.1 mmol) and 300 mL dry THF a solution of 3-(2-nitrovinyl)-6-benzyloxy-1H-indole (9 g, 30.6 mmol) in 200 mL THF. Reflux the mixture overnight and then cool to 0°C and quench sequentially with 6.2 mL water, 6.2 mL 15% aqueous NaOH and 18.6 mL water. After stirring 2 hours, filter through celite and concentrate to give 7.9 g (96%) of the title compound as an oil: ^1H NMR ($CDCl_3$) 8.06 (bs, 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 (bs, 2H).

Example 423

N-t-Butoxycarbonyl-2-(6-benzyloxy-1H-indol-3-yl)ethylamine

The method of Example 20 gives the title compound: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 7.84 (bs, 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).

Example 425

N-t-Butoxycarbonyl-2-(6-hydroxy-1H-indol-3-yl)ethylamine

The method of Example 471 gives the title compound.

Example 428

2-(2-(5-Ethoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)isoindole-1,3-dione

Combine 2-(2-(5-hydroxy-1H-indol-3-yl)ethyl)isoindole-1,3-dione (900 mg, 2.9 mmol), cesium carbonate (960 mg, 2.9 mmol) and 1-iodoethane (920 mg, 5.9 mmol) in N-methylpyrrolidinone (5 mL) and stir at ambient temperature for 4 hours, pour into brine and extract twice with EtOAc. Wash the combined extracts three times with brine, dry over $MgSO_4$, and concentrate under vacuum to give an oil. Chromatograph the oil on silica gel eluting with 20% EtOAc in hexanes to give the title compound as a white solid: ISMS 335 (M+1); Analysis for $C_{20}H_{18}N_2O_3$: calcd: C, 71.84; H, 5.43; N, 8.38; found: C, 71.97; H, 5.47; N, 8.36.

By the method of Example 428 the following compounds were prepared:

a) 2-(2-(5-Isopropoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)isoindole-1,3-dione: ISMS 348 (M+) ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 7.94 (bs, 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-Trifluoroethoxy)-1H-indol-3-yl)ethyl)isoindole-1,3-dione: ISMS 389 (M+1); Analysis for $C_{20}H_{15}F_3N_2O_3$: calcd: C, 61.86; H, 3.89; N, 7.21; found: C, 61.77; H, 3.83; N, 7.20;

c) 2-(2-(5-Butoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)isoindole-1,3-dione: ISMS 363 (M+1); Analysis for $C_{22}H_{22}N_2O_3$: calcd: C, 72.91; H, 6.11; N, 7.73; found: C, 72.76; H, 6.09; N, 7.42; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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), 1.56-148 (m, 2H), 1.01-0.98 (t, 3H);

d) 2-(2-(5-Nitro-1H-indol-3-yl)ethyl)isoindole-1,3-dione: ISMS 334 (M-1); Analysis for $C_{18}H_{13}N_3O_4$ $0.1H_2O$: calcd: C, 64.13; H, 3.95; N, 12.47; found: C, 64.05; H, 3.82; N, 12.27.

By the method of Example 421 the following compounds were prepared:

a) 5-Ethoxytryptamine: ISMS 205 (M+1); Analysis for $C_{12}H_{16}N_2O$ H_2O: calcd: C, 69.33; H, 7.95; N, 13.48; found: C, 69.62; H, 7.75; N, 13.30;

b) 5-Isopropoxytryptamine: ISMS 219 (M+1); ^1H NMR ($CDCl_3$) 8.57 (bs, 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 (bs, 2H), 1.35-1.33 (d, 6H);

c) 5-(2,2,2-Trifluoroethoxy)tryptamine: ISMS 258 (M+); ^1H NMR ($CDCl_3$) 8.33 (bs, 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 (bs, 2H);

d) 5-Butyloxytryptamine: ^1H NMR ($CDCl_3$) 8.08 (bs, 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 (bs, 2H), 1.00-0.96 (t, 3H);

Example 429

5-Benzenesulfonyl-1H-indole

Place a 35% oil dispersion of KH (6 g) in a flask under nitrogen, rinse with 50 mL hexanes and dry under vacuum. Cool the solid suspension in 100 mL anhydrous DMF to 0°C. Add dropwise over 10 minutes a solution of 5-bromoindole (10.3 g, 52.5 mmol) in 25 mL DMF. Stir the mixture 1 hour at 0°C then treat with triisopropylsilyltrifluoromethane sulfonate (32.2 g, 105.1 mmol). Remove the cooling bath and stir the reaction 72 hours before pouring into 500 mL water and extracting with EtOAc. Dilute the combined extracts with hexanes, wash with brine then dry over $MgSO_4$. Concentration under vacuum and chromatograph on silica gel eluting with 1% EtOAc in hexanes to give 5-Bromo-1-triisopropylsilanyl-1H-indole as a colorless oil: ^1H NMR ($CDCl_3$) 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).

Cool a solution of 5-bromo-1-triisopropylsilanyl-1H-indole (9 g, 25.5 mmol) in 550 mL anhydrous THF to –75°C under argon and treat with 1.7 M t-butyl lithium (33mL, 56.2 mmol) while keeping the temperature below –60°C. After the addition, recool the reaction mixture to about –73°C before adding a solution of phenylsulfonyl fluoride (4.6 g, 28.7 mmol) in 30 mL THF. Stir the

reaction at –78°C for 1 hour then quench with saturated $NaHCO_3$ followed by brine. Separate the layers and extract the aqueous layer with EtOAc. Treat the combined organic layers with 1 M tetrabutylammonium fluoride (35 mL) in THF for 1 hour at ambient temperature, then concentrate to dryness. Combine the residue with EtOAc, wash twice with 1 N HCl, dry over $MgSO_4$, and concentrate to an oil. Chromatograph the oil on silica get eluting stepwise with 50% $CHCl_3$ in hexanes followed by 50% $CHCl_3$ in MeOH give an oily solid. Triturate the oily solid with $CHCl_3$ to give the title compound as a solid: Analysis for $C_{14}H_{11}NO_2S$ H_2O: calcd: C, 64.89; H, 4.36; N, 5.41; found: C, 64.76; H, 4.45; N, 5.33; ISMS 257 (M+).

Example 430

2-(2-(5-Amino-1H-indol-3-yl)ethyl)isoindole-1,3-dione

Combine a mixture of 2-(2-(5-nitro-1H-indol-3-yl)ethyl)isoindole-1,3-dione (1.8 g, 5.4 mmol), PtO_2 (500 mg), 100 mL MeOH and 100 mL THF and hydrogenate at atmospheric pressure overnight. Filter the reaction through a pad of celite and concentrate to dryness. Redissolve the residue in 50/50 chloroform/dichloromethane and refilter through a pad of celite. Concentration under vacuum give the title compound as a dark solid: ISMS 306 (M+1); Analysis for $C_{18}H_{13}N_3O_4$ $0.1C_7H_8$ 0.2 dichloromethane: calcd: C, 68.70; H, 4.89; N, 12.58; found: C, 69.08; H, 4.75; N, 12.69; ^1H NMR ($CDCl_3$) 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 (bs, 2H), 3.1-3.0 (m, 2H).

Example 431

2-(2-(5-Benzoylamino-1H-indol-3-yl)ethyl)isoindole-1,3-dione

Combine 2-(2-(5-amino-1H-indol-3-yl)ethyl)isoindole-1,3-dione (0.5 g, 1.64 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (0.3 g, 2.5 mmol) and dissolve in 30 mL dichloromethane and cool to 0°C. Treat the reaction mixture with benzoyl chloride (276 mg, 1.96 mmol) and stir overnight during which the temperature was allowed to warm to room temperature. Concentrate to residue and chromatograph the residue on silica gel eluting with 0.5% MeOH in $CHCl_3$ to give the title compound as a solid: ISMS 410 (M+1); ^1H NMR ($CDCl_3$) 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).

By the method of Example 431 the following compounds were prepared:

a) 2-(2-(5-Methanesulfonylamino-1H-indol-3-yl)ethyl)isoindole-1,3-dione: ISMS 384 (M+1); ^1H NMR ($CDCl_3$) 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).

By the method of Example 421 the following compounds were prepared:

a) 5-Benzoylaminotryptamine: ^{1}H NMR (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); and

b) 5-Methanesulfonylaminotryptamine: ISMS 253 (M+); ^{1}H NMR (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).

Example 432

5-Ethoxycarbonyl-1H-indole

Combine 5-carboxyindole (4.8 g, 29.8 mmol) in 150 mL THF and carbonyldiimidazole (9.7 g, 59.6 mmol) and stir overnight at ambient temperature. Treat the reaction mixture with 25 mL EtOH and 1.2 g (29.8 mmol) of a 60% oil dispersion of NaH and stir for 2 hours. Concentration under vacuum gives a residue. Partition the residue between 150 mL EtOAc and 100 mL brine. Separate the layers, dry the organic layer over $MgSO_4$, filter, and concentrated to an oil. Chromatograph on silica gel eluting with 1% MeOH in $CHCl_3$ to give 7.2 g of an oil. Crystallize the oil from toluene gives the title compound: Analysis for $C_{11}H_{11}NO_2$: calcd: C, 69.83; H, 5.86; N, 7.40; found: C, 69.82; H, 5.90; N, 7.38; ISMS 190 (M+1).

Example 433

5-(N-Butylamido)-1H-indole

Dissolve mixture of 5-carboxyindole (5 g, 31 mmol) in 150 mL THF and treat with carbonyldiimidazole (5 g, 31 mmol) and stir overnight at ambient temperature. Treat the reaction mixture with n-butylamine 4.5 g (62 mmol) and reflux for 1 hour. Concentration under vacuum gives a residue which is dissolved in EtOAc. Wash sequentially with 5 N HCl, 5 N NaOH, and then brine. Dry the organic layer over $MgSO_4$ and concentrated to give the title compound as an oil: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 8.54 (bs, 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 (bs, 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).

Example 434

5-(N-Propylamido)-1H-indole

The method of Example 433 gives the title compound: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 8.07 (bs, 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 (bs, 1H), 3.46-3.41 (m, 2H), 1.69-1.60 (m, 2H), 1.00-0.96 (m, 3H); EIMS 203 (M+1).

By the method of Example 414 the following compounds were prepared:

a) 3-Formyl-5-benzenesulfonyl-1H-indole: ISMS 286 (M+1); ^{1}H NMR (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).

b) 3-Formyl-5-ethoxycarbonyl-1H-indole: Analysis for $C_{12}H_{11}NO_3$: calcd: C, 66.35; H, 5.10; N; 6.45; found: C, 65.97; H, 5.17; N, 6.46;
ISMS 218 (M+1);

c) 3-Formyl-N-butylamido-1H-indole: Analysis for $C_{14}H_{16}N_2O_2$ $0.1H_2O$: calcd: C, 68.33; H, 6.64; N, 11.38; found: C, 68.35; H, 6.24; N, 11.30; ISMS 245 (M+1);

d) 3-Formyl-5-(N-propylamido)-1H-indole: Analysis for $C_{13}H_{14}N_2O_2$: calcd: C, 67.81; H, 6.13; N, 12.16; found: C, 67.42; H, 6.04; N, 12.10; ^{1}H NMR (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 (bs, 1H), 3.24-3.19 (m, 2H), 1.58-1.48 (m, 2H), 0.90-0.86 (m, 3H); EIMS 230 (M+);

e) 3-Formyl-6-benzyloxy-1H-indole: ^{1}H NMR (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).

By the method of Example 415 the following compounds were prepared: a) 5-Benzenesulfonyl-3-(2-nitrovinyl)-1H-indole: Analysis for $C_{16}H_{12}N_2O_4S$ $0.1H_2O$: calcd: C, 58.42; H, 3.83; N, 8.31; found: C, 58.63; H, 3.52; N, 8.02; ISMS 229 (M+1);

b) 3-(2-Nitrovinyl)-5-ethoxycarbonyl-1H-indole: Analysis for $C_{16}H_{12}N_2O_4S$ $0.1H_2O$: calcd: C, 58.42; H, 3.83; N, 8.31; found: C, 58.63; H, 3.52; N, 8.02; ISMS 229 (M+1);

c) 3-(2-Nitro-vinyl)-N-butylamido-1H-indole: Analysis for $C_{15}H_{17}N_3O_3$: calcd: C, 62.71; H, 5.96; N, 14.62; found: C, 62.46; H, 5.81; N, 14.38; ISMS 288 (M+1);

d) 3-(2-Nitro-vinyl)-N-propylamido 1H-indole:: ISMS 273 M(+1); ^{1}H NMR (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); Analysis for $C_{14}H_{15}N_3O_3$ 0.1H_2O: calcd: C, 61.12; H, 5.57; N, 15.28; found: C, 61.06; H, 5.38; N, 15.05;

e) 3-(2-Nitro-vinyl)-6-benzyloxy-1H-indole: ^{1}H NMR (DMSO-d6) 11.85 (bs, 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).

By the method of Example 416 the following compounds were prepared:

a) 5-Benzenesulfonyl-3-(2-nitroethyl)-1H-indole: Analysis for $C_{16}H_{14}N_2O_4S$ 0.1H_2O: calcd: C, 57.85; H, 4.31; N, 8.43; found: C, 57.72; H, 4.22; N, 8.25; ISMS 329 (M-1);

b) 3-(2-Nitroethyl)-5-ethoxycarbonyl-1H-indole: Analysis for $C_{13}H_{14}N_2O_4$: calcd: C, 59.54; H, 5.38; N, 10.68; found: C, 59.23; H, 5.25; N, 10.53; ISMS 263 (M+1);

c) 3-(2-Nitroethyl)-N-butylamido-1H-indole: Analysis for $C_{15}H_{19}N_3O_3$: calcd: C, 62.27; H, 6.62; N, 14.52; found: C, 61.98; H, 6.39; N, 14.42: ISMS 290 (M+1); and

d) 3-(2-Nitroethyl)-N-propylamido-1H-indole:: ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 8.52 (bs, 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 (bs, 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); Analysis for $C_{14}H_{17}N_3O_3$ 0.1H_2O: calcd: C, 60.68; H, 6.26; N, 15.16; found: C, 60.88; H, 6.05; N, 15.07.

By the method of Example 421 the following compounds were prepared:

a) 5-Benzenesulfonyltryptamine: ISMS 301 (M+1); lH NMR (HCl-DMSO-d6) (s, 1H), 8.3 (s, 1 H), 8.2 (bs, 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);

b) 5-Ethoxycarbonyltryptamine (isolated as the oxalate salt): Analysis for $C_{13}H_{16}N_2O_2$ $C_2H_2O_4$: calcd: C, 55.90; H, 5.63; N, 8.69; found: C, 56.07; H, 5.54; N, 8.29; ISMS 233 (M+1); and

c) 5-N-Butylamidotryptamine: Analysis for $C_{15}H_{21}N_3O$ 0.3 H_2O: calcd: C, 68.05; H, 8.22; N, 15.87; found: C, 68.36; H, 8.11; N, 15.49; ISMS 260 (M+1); and

d) 5-N-Propylamidotryptamine:(isolated as the oxalate salt): Analysis for $C_{14}H_{19}N_3O$ $C_2H_2O_4$ 0.1EtOAc: calcd: C, 57.23; H, 6.38; N, 12.21; found: C, 57.48; H, 6.53; N, 12.12; ^{1}H NMR (DMSO-d6) 11.2 (s, 1H), 8.4 (t, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.75-7.65 (m, 1H),7.6 (bs, 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).

Example 435

N-t-Butoxycarbonyl-2-(6-butoxy-1H-indol-3-yl)ethylamine

Combine N-t-butoxycarbonyl-2-(6-hydroxy-1H-indol-3-yl)ethylamine (250 mg, 0.9 mmol), cesium carbonate (295 mg, 0.9 mmol) and 1-iodobutane (200 mg, 1.1 mmol) and N-methylpyrrolidinone (10 mL) and stir at ambient temperature for 2 hours and pour into 75 mL brine. Extract the mixture twice with 25 mL EtOAc. Wash the combined extracts with brine 2X50 mL, dry over $MgSO_4$, and concentrate under vacuum to give an oil. Chromatograph the oil on silica gel eluting with 30% EtOAc in hexanes to give the title compound as a solid: ISMS 333 (M+1) ; Analysis for $C_{19}H_{28}N_2O_3$: calcd: C, 68.65; H, 8.49; N, 8.43; found: C, 68.83; H, 8.18; N, 8.33.

By the method of Example 435 the following compounds were prepared: a) N-t-Butoxycarbonyl-2-(6-ethoxy-1H-indol-3-yl)ethylamine: ISMS 305 (M+1); Analysis for $C_{17}H_{24}N_2O_3$: calcd: C, 67.08; H, 7.95; N, 9.20; found: C, 66.85; H, 7.79; N, 9.14.

Example 436

6-Butoxytryptamine

Combine N-t-butoxycarbonyl-2-(6-butoxy-1H-indol-3-yl)ethylamine (430 mg, 1.3 mmol), 1 mL anisole and 5 mL trifluoroacetic acid and stir at room temperature for 2 hours. Concentrate the reaction to dryness under vacuum, mix with 10 mL concentrated NH_4OH and extract with 20 mL dichloromethane. Dry the extract over $MgSO_4$ and concentrated to 300 mg oil (1.3 mmol, 100%).

By the method of Example 436 the following compounds were prepared: a) 6-Ethoxytryptamine: ISMS 305 (M+1); Analysis for $C_{17}H_{24}N_2O_3$: calcd: C, 67.08; H, 7.95; N, 9.20; found: C, 66.85; H, 7.79; N, 9.14

Example 437

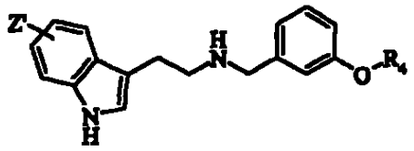
N-t-Butoxycarbonyl-2-(6-phenylsulfonate-1H-indol-3-yl)ethylamine

Combine N-t-butoxycarbonyl-2-(6-hydroxy-1H-indol-3-yl)ethylamine (750 mg, 2.7 mmol) and pyridine (430 mg, 5.4 mmol)in dichloromethane (30 mL) and cool to 0°C and treat with benzene sulfonyl chloride(480 mg, 2.7 mmol). Allow the reaction to warm to room temperature and stir overnight. Concentrate to dryness

the mixture under vacuum, mix with dichloromethane and chromatograph on silica gel eluting with 30% EtOAc in hexanes to give N-t-butoxycarbonyl-2-(6-phenylsulfonate-1H-indol-3-yl)ethylamine as an oil: ISMS 415 (M-1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 8.14 (bs, 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 (bs, 1H), 3.40-3.80 (m, 2H), 2.89-2.86 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

Place N-t-butoxycarbonyl-2-(6-phenylsulfonate-1H-indol-3-yl)ethylamine (0.5 g, 1.2 mmol) in a flask with a stream of N_2 passing through it and heat to 200 °C overnight and cool to room temperature. Dissolve the residue in dichloromethane and chromatography on silica gel eluting with 2% MeOH in $CHCl_3$-NH_4OH to give the title compound as an oil.

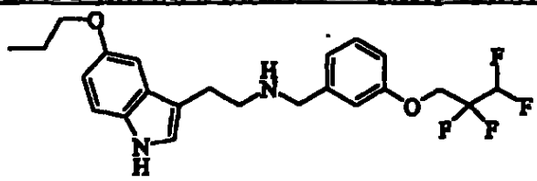
By the method of Example 425 the following compounds were prepared and isolated as the hydrochloride except where noted:



No.	Z'	R_4	Data
438	5-propoxy	phenyl	ISMS 401 (M+1);Analysis for $C_{20}H_{18}N_2O_3$ $0.1H_2O$: calcd: C, 71.17; H, 6.71; N, 6.38; found: C, 71.02; H, 6.54; N, 6.33;^{1}H NMR (Free base-$CDCl_3$) 7.93 (bs, 1H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.12-707 (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 (bs, 1H), 1.07-1.04 (t, 3H)

Example 440

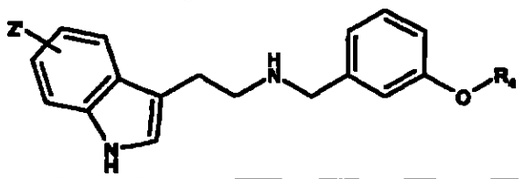
N-(2-(5-Propoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine



Combine 2-(5-propoxy-1-triisopropylsilanyltryptamine (138 mg, 0.37 mmol), 3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzaldehyde (87 mg , 1.8 mmol) and 1 g 3Å molecular sieves in 25 mL EtOH and reflux overnight. Decant the liquid into a separate flask, cool to 0°C and treat with 42 mg (1.1 mmol) $NaBH_4$. Stir the reaction at ambient temperature for 1 hour, treat with 0.74 mmol of tetrabutylammonium fluoride and stir for an additional

hour. Concentrate under vacuum to give a residue. Chromatograph the residue on silica gel eluting with 10% MeOH in $CHCl_3$ to give the title compound. Treat the title compound with 10 mL EtOH with 0.25 mL 5 N HCl and 40 mL toluene then concentrating gives the hydrochloride of the title compound: ISMS 439 (M+1); ^1H NMR (Free base-$CDCl_3$) 7.89 (bs, 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).

By the method of Example 440 the following compounds were prepared and isolated as the hydrochloride except where noted:



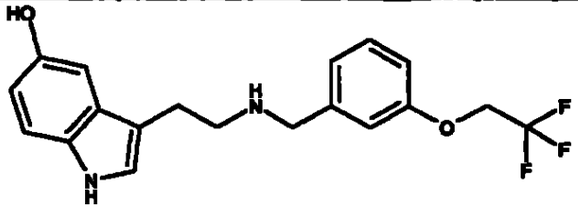
No.	Z'	R_4	Data
441	5-n-propyl amido	2,2,2-trifluoro ethyl	ISMS 434 (M+1); $C_{23}H_{26}F_3N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0.8H_2O \cdot 0.1C_7H_8$: calcd: C, 57.67; H, 6.00; N, 8.51; found: C, 57.55; H, 5.77; N, 8.43
442	5-ethoxy carbonyl	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	ISMS 453 (M+1); $C_{23}H_{27}ClF_3N_3O_2$: calcd: C, 56.50; H, 5.15; N, 5.73; found: C, 56.26; H, 5.04; N, 5.76
443	5-ethoxy carbonyl	phenyl	ISMS 415 (M+1); $C_{26}H_{27}ClN_2O_3 \cdot 0.1H_2O$: calcd: C, 68.97; H, 6.06; N, 6.19; found: C, 68.78; H, 5.87; N, 6.19
445	5-phenoxy	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	ISMS 473 (M+1); $C_{26}H_{25}ClF_4N_2O_2 \cdot 0.5H_2O$: calcd: C, 60.29; H, 5.06; N, 5.41; found: C, 60.27; H, 4.81; N, 5.33 (isolated as the base)
456	H	2,2,2-trifluoro ethyl	ISMS 349 (M+1); $C_{19}H_{20}ClF_3N_2O \cdot 0.2H_2O$: calcd: C, 58.75; H, 5.29; N, 7.21; found: C, 58.62; H, 5.04; N, 7.08
457	H	2,2,3,3,3-pentafluoro propyl	ISMS 385 (M+1); $C_{19}H_{18}ClF_5N_2O \cdot 0.2H_2O$: calcd: C, 53.77; H, 4.37; N, 6.60; found: C, 53.81; H, 4.19; N, 6.59
458	5-phenyl	phenyl	Analysis for $C_{29}H_{26}N_2O \cdot HCl \cdot 0.2H_2O$: calcd: C, 75.95; H, 6.02; N, 6.11; found: C, 76.01; H, 5.92; N, 5.97 ISMS 419 (M+1)

No.	Z'	R_4	Data
459	5-(4-fluorophenyl)	phenyl	Analysis for $C_{29}H_{25}FN_2O \cdot HCl \cdot 0.2H_2O$: calcd: C, 73.08; H, 5.58; N, 5.88; found: C, 72.99; H, 5.38; N, 5.83 ISMS 437 (M+1)
460	5-(N-butylamido)	2,2,2-trifluoro ethyl	Analysis for $C_{24}H_{28}F_3N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0.7H_2O$: calcd: C, 58.05; H, 6.17; N, 8.46; found: C, 57.86; H, 5.98; N, 8.39 ISMS 448 (M+1)
461	5-hydroxy	2,2,2-trifluoro ethyl	ISMS 365 (M+1) ^{1}H NMR (DMSO-d6) 10.6 (bs, 1H), 9.4 (bs, 2H), 8.75 (s, 1H), 7.45-6.6 (m,7H), 4.9-4.7 (m, 2H), 4.2 (bs, 2H), 3.2-2.9 (m, 4H);
462	5-benzyloxy	2,2,3,3,3-pentafluoro propyl	Analysis for $C_{27}H_{25}F_5N_2O_2 \cdot HCl$: calcd: C, 58.87; H, 4.95; N, 5.09; found: C, 59.02; H, 4.76; N, 5.1 ISMS 505 (M+1)4
463	6-benzyloxy	2,2,2-trifluoro ethyl	ISMS 455 (M+1) ^{1}H NMR ($CDCl_3$-freebase) 7.88 (bs, 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 (bs, 1H)
464	6-benzyloxy	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	ISMS 487 (M+1) Analysis for $C_{27}H_{27}F_4N_2O_2 \cdot HCl$: calcd: C, 62.01; H, 5.20; N, 5.36; found: C, 61.69; H, 5.07; N, 5.33
465	6-butyloxy	2,2,2-trifluoro ethyl	^{1}H NMR ($CDCl_3$-freebase) 7.86 (bs, 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); Analysis for $C_{23}H_{27}F_3N_2O_2$ HCl: calcd: C, 60.46; H, 6.18; N, 6.13; found: C, 60.23; H, 5.99; N, 6.01
466	5-butyloxy	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	Analysis for $C_{24}H_{28}F_4N_2O_2 \cdot HCl$: calcd: C, 58.96; H, 5.98; N, 5.73; found: C, 58.62; H, 5.96; N, 5.77 ISMS 453 (M+1)

No.	Z'	R_4	Data
467	6-ethoxy	2,2,2-trifluoro ethyl	ISMS 393 (M+1); Analysis for $C_{21}H_{23}F_3N_2O_2$ HCl: calcd: C, 58.81; H, 5.64; N, 6.53; found: C, 58.94; H, 5.58; N, 6.55
468	6-phenyl sulfonate	2,2,2-trifluoro ethyl	ISMS 505 (M+1); Analysis for $C_{25}H_{23}F_3N_2O_4S$ HCl: calcd: C, 55.51; H, 4.47; N, 5.18; found: C, 55.27; H, 4.41; N, 5.15
469	6-phenyl sulfonate	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	ISMS 536 (M+1); Analysis for $C_{26}H_{24}F_4N_2O_4S$ HCl: calcd: C, 54.50; H, 4.40; N, 4.89; found: C, 54.63; H, 4.41; N, 4.86
470	6-phenyl	phenyl	ISMS 419 (M+1); Analysis for $C_{26}H_{24}F_4N_2O_4S$ HCl $0.3H_2O$: calcd: C, 75.65; H, 6.04; N, 6.08; found: C, 75.63; H, 5.89; N, 6.07
470 A	6-butyloxy	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	Analysis for $C_{23}H_{27}F_3N_2O_2$.HCl.HCl:Cald:C, 58.52; H,6.02; N,5.69; found: C, 58.15; H, 5.64; N, 5.58.

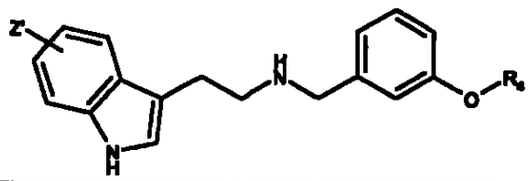
Example 471

N-(2-(5-Hydroxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine



Combine N-(2-(5-benzyloxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine hydrochloride (295 mg,0.6 mmol) and 25 mL EtOH and treat with 0.3 mL 5 N HCl and 300 mg 5% Pd/C and hydrogenate at atmospheric pressure overnight. Filter the reaction through a pad of celite and concentrate to dryness then chromatograph on silica gel to give the title compound: ISMS 365 (M+1); ^{1}H NMR (DMSO-d6) 10.6 (bs, 1H), 9.4 (bs, 2H), 8.75 (s, 1H), 7.45-6.6 (m,7H), 4.9-4.7 (m, 2H), 4.2 (bs, 2H), 3.2-2.9 (m, 4H).

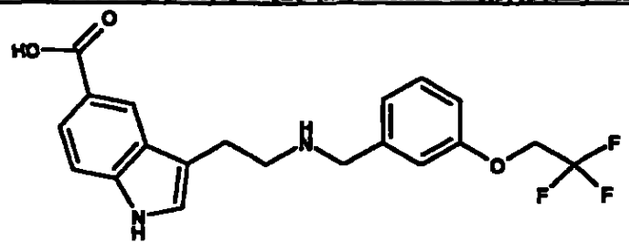
By the method of Example 471 the following compounds were prepared and isolated as the hydrochloride except where noted:



No.	Z'	R_4	Data
472	5-hydroxy	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	ISMS 397 (M+1); Analysis for $C_{20}H_{30}F_4N_2O_2$ HCl H_20: calcd: C, 53.28; H, 5.14; N, 6.21; found: C, 53.31; H, 4.91; N, 6.33
473	6-hydroxy	2,2,2-trifluoro ethyl	ISMS 487 (M+1); ^{1}H NMR (DMSO-d6) δ10.52 (bs, 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)
474	6-hydroxy	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	ISMS 397 (M+1); Analysis for $C_{20}H_{20}F_4N_2O_2$ HCl H_2O: calcd: C, 53.28; H, 5.14; N, 6.21; found: C, 53.33; H, 4.76; N, 6.12

Example 475

N-(2-(5-Carboxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine



Combine N-(2-(5-methoxycarbonyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine (200 mg, 0.5 mmol) in 50 mL THF and 1 mL 3 N NaOH. Reflux the mixture overnight, treat with 0.7 mL 5 N HCl and concentrate to dryness. Chromatograph to give the title compound: ISMS 393 (M+1); Analysis for $C_{20}H_{19}F_3N_2O_3$ CF_3COOH $1.2C_7H_8$ $2.1H_2O$: calcd: C, 55.76; H, 5.20; N, 4.28; found: C, 55.51; H, 5.47; N, 4.50.

Example 480

3-(3-Fluoropropoxy)benzaldehyde

Combine 1-bromo-3-fluoropropane (10.0 g, 77.1 mmol) and 3-hydroxybenzaldehyde (10.4 g, 92.5 mmol) in dimethylformamide (220 mL) and stir at room temperature. Treat with potassium carbonate in portions (21.3 g, 144.2 mmol). Heat the reaction mixture at 100°C for 36 hours, then pour into a 1:1 mixture of ice water and dichloromethane. Separate the phases and extract the aqueous layer with additional dichloromethane. Wash the combined organic extracts sequentially with 1.0 N sodium hydroxide, saturated sodium bicarbonate, brine, and then dry over sodium sulfate. Filtration and removal of the solvent *in vacuo* provides a residue. Chromatograph the residue on silica gel eluting with 40% ethyl acetate in hexanes to give the title compound as a yellow oil: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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 quintuplets, 2H, J = 26.0, 6.0 Hz); MS (APCI): m/e 183.1 (M+1).

Example 481

2,2-Difluoroethyltosylate

Combine *p*-toluenesulfonyl chloride (12.9 g, 67.4 mmol) in pyridine (15 mL) at room temperature and treat dropwise with 2,2-difluoroethanol (5.0 g, 60.9 mmol) via syringe. Stir the reaction mixture under nitrogen for 72 hours, partition between water (20 mL) and dichloromethane (20 mL). Separate the aqueous phase and extract with additional dichloromethane (2x 40 mL). Combine the organic extracts and wash sequentially with 1 N hydrochloric acid (2x 50 mL), sodium bicarbonate (2x 50 mL), and brine (2x 50 mL). Dry the organic layer over sodium sulfate and concentrate *in vacuo* to give the title compound as a yellowish oil: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): 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).

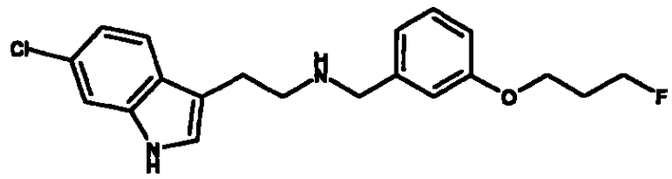
Example 482

3-(2,2-Difluoroethoxy)benzaldehyde

The method of Example 480 gives the title compound as a yellow oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 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).

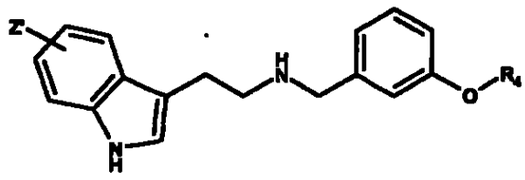
Example 483

N-[2-(6-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(3-fluoropropoxy)benzylamine



Combine 6-chlorotryptamine (1.4 g, 7.2 mmol), 3-(3-fluoropropoxy)benzaldehyde (1.3 g, 7.2 mmol), and molecular sieves in ethanol (150 mL), and heat at 78°C overnight. Filter the reaction mixture through a plug of celite, and treat the resulting filtrate with sodium borohydride (817 mg, 21.6 mmol) and stir overnight at room temperature. Evaporate the solvent *in vacuo* to give a residue. Chromatograph the residue on silica gel eluting with 9:1 mixture of dichloromethane and 1N ammonia in methanol to give a residue. Chromatograph that residue on 10 g SCX column (wash column with methanol then elute with 1 N ammonia in methanol) and concentrate *in vacuo* to give a light yellow oil. Dissolve the oil in methanol and treated with a methanolic solution of ammonium chloride (112 mg, 2.1 mmol). Sonicate the resulting mixture for 10 minutes, remove the solvent *in vacuo*, and triturate the resulting residue with ether containing a few drops of acetonitrile to give a solid. Collect the solid by filtration to give the title compound as the hydrochloride: mp 177.8-178.9°C; ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): 11.15 (br s, 1H), 9.41 (br s, 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 (br s, 2H), 4.08 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.10 (br s, 4H), 2.11 (d quintuplets, 2H, J = 26.0, 6.0 Hz); MS (ES+): m/e 361.3 (M+1); CHN (for $C_{20}H_{22}ClFN_2O$•HCl) calcd: C 60.46, H 5.83, N 7.05; found: C 60.48, H 5.86, N 7.16.

By the method of Example 483 the following compounds were prepared and isolated as the hydrochloride except where noted:

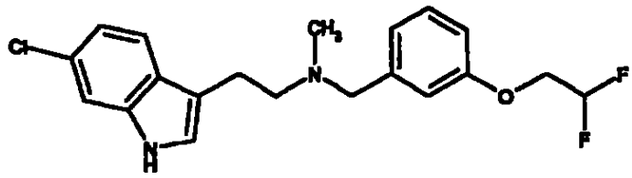


No.	Z'	R_4	Data
484	6-fluoro	3-fluoro propyl	mp: 174.8-176.0°C; ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): 11.03 (br s, 1H), 9.35 (br s, 2H), 7.52 (dd, 1H, J = 8.8, 5.2 Hz), 7.30 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.22-7.17 (m, 2H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.95 (dd, 1H, J = 7.8, 2.2 Hz), 6.83 (ddd, 1H, J = 9.6, 8.8, 2.4 Hz), 4.58 (dt, 2H, J = 47.2, 5.8 Hz), 4.11 (s, 2H), 4.06 (t, 2H, J = 6.2 Hz), 3.08 (br s, 4H), 2.08 (d quintuplets, 2H, J = 26.0, 6.0 Hz); MS (ES+): m/e 345.3 (M+1); CHN (for $C_{20}H_{22}F_2N_2O$ HCl) calcd: C 63.07, H 6.09, N 7.36; found: C 62.82, H 6.13, N 7.57
485	6-fluoro	2,2-difluoro ethyl	mp 165.0-166.5°C. ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): 11.08 (br s, 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: (ES+): m/e 349.0 (M+1)
486	6-chloro	2,2-difluoro ethyl	mp 131.6-133°C: ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): 11.15 (br s, 1H), 9.50 (br s, 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 (br s, 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 (br s, 2H), 3.11 (br s, 4H); MS (ES+): m/e 365.3 (M+1); CHN (for $C_{19}H_{19}F_2ClN_2O$•HCl•0.3 H_2O) calcd: C 56.11; H 5.11; N 6.89; found: C 56.03; H 4.95; N 7.18
487	6-chloro	2,2,3,3,3-pentafluoro propyl	mp 199.8-201.1°C; ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): 11.15 (br s, 1H), 9.35 (br s, 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 (br s, 4H); MS (ES+): m/e 433.0 (M+1); CHN (for $C_{20}H_{18}ClF_5N_2O$•0.97HCl) calcd: C 51.31, H 4.08, N 5.98; found: C 51.61, H 4.07, N 6.00
488	5-isopropyl	2,2,3,3,3-pentafluoro propyl	mp 168.5-171.0°C; MS (ES+): m/e 441.1 (M+1); CHN (for $C_{23}H_{23}F_5N_2O$•HCl •0.3H_2O) calcd: C 57.28, H 5.56, N 5.81; found: C 57.10, H 5.21, N 6.03

489	5-isopropyl	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	mp 167.0-168.2 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): 10.72 (br s, 1H), 7.44 (t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.34 (br s, 1H), 7.22-7.15 (m, 2H), 7.14 (br s, 1H Hz), 7.06 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.01 (dd, 1H, J = 8.4, 1.6 Hz), 6.69 (tt, 1H, J = 51.6, 5.6 Hz), 5.86 (s, 1H), 4.70-4.50 (m, 2H), 3.50-3.25 (m, 4H, overlapping with H_2O), 3.17-3.05 (m, 1H), 3.05-2.91 (m, 2H), 1.24 (d, 6H, J = 6.8 Hz); MS (ES+): m/e 422.1 (M+1)

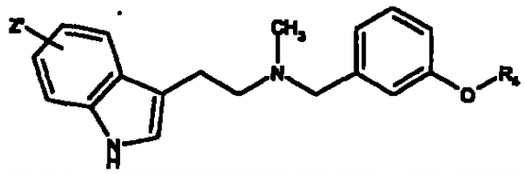
Example 490

N-(2-(6-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-N-methyl-3-(2,2-difluoroethoxy)benzylamine



Combine N-(2-(6-chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2-difluoroethoxy)benzylamine (276 mg, 0.76 mmol) and formaldehyde (55.5 µL of a 38% aqueous solution, 0.76 mmol) in dichloroethane (15 mL) and stir at room temperature for 10 minutes; then add in two portions over 10 minutes sodium triacetoxyborohydride (321 mg, 1.51 mmol). Stir the reaction mixture at room temperature overnight and dilute with methanol (10 mL) and quench with one drop of glacial acetic acid. Remove the solvent *in vacuo*, to give a residue, redissolve the crude residue in methanol and directly load onto a 10 g SCX column. After washing the column thoroughly with methanol, elute with 2 N ammonia in methanol. Concentrate *in vacuo* to give the title compound as an oil. Dissolve the oil (239 mg, 0.64 mmol) in methanol (20 mL) and treat with a solution of ammonium chloride (36 mg, 0.67 mmol) in methanol (5 mL). Sonicate the mixture for 10 minutes before removal of the solvent *in vacuo* to give the title compound as the hydrochloride salt. Dissolve the salt in 10 mL of 1:1 acetonitrile-water and lyophilize overnight, providing a fluffy white solid. Triturate the solid with diethyl ether (10 mL) and acetonitrile (2 drops), filter, and dry to give the title compound as the hydrochloride salt: mp: 63.8-65.8°C; ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): 11.10 (br s, 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 (br d, 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 (br m, 2H), 4.30 (td, 2H, J = 14.4, 3.2 Hz), 3.15 (br s, 4H), 2.68 (br s, 3H); MS (ES+): m/e 378.9 (M+1.

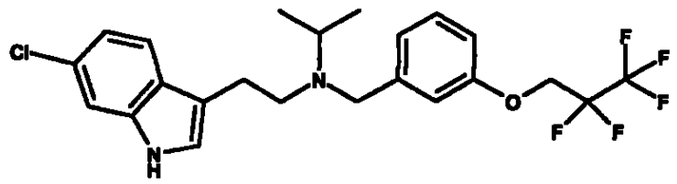
By the method of Example 490 the following compounds were prepared and isolated as the hydrochloride except where noted:



No.	Z'	R_4	Data
491	6-fluoro	2,2-difluoro ethyl	mp: 70.8-73.0°C; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 9.01 (br s, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.35 (dd, 1H, J = 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, J = 9.2, 2.0 Hz), 6.05 (tt, 1H, J = 54.8, 4.0 Hz), 4.21 (td, 2H, J = 13. 0, 4.0 Hz), 4.08 (br s, 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 propyl	mp: 66.4-69.3 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, dmso-d_6): 11.04 (s, 1H), 11.20-10.70 (br s, 1H), 7.52 (dd, 1H, J = 8.8, 5.5 Hz), 7.34 (t, 1H, J = 7.9 Hz), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.20 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.12 (AB_q, 2H, J_{AB} = 2.4 Hz, ΔJ_{AB} = 9.8 Hz), 7.00 (br d, 1H, J = 8.4 Hz), 6.84 (ddd, 1H, J = 9.9, 8.8, 2.2 Hz), 4.61 (dt, 2H, J = 47.2, 5.9 Hz), 4.44-4.03 (br m, 2H), 4.08 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.17 (br s, 4H), 2.68 (br s, 3H), 2.11 (dquintuplets, 2H, J = 25.6, 6.1 Hz); MS (ES+): m/e 358.9 (M+1)
493	6-chloro	3-fluoro propyl	mp: 61.4-63.4°C; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 11.14 (s, 1H), 7.54 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.40 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 7.35 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 7.32-7.23 (m, 2H), 7.13 (br d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.07-7.00 (m, 1H), 6.99 (dd, 1H, J = 8.6, 1.8 Hz), 4.60 (dt, 2H, J = 46.8, 5.8 Hz), 4.50-4.15 (br m, 2H), 4.08 (t, 2H, J = 6.4 Hz), 3.18 (br s, 4H), 2.72 (br s, 3H), 2.11 (dquintuplets, 2H, J = 26.0, 6.4 Hz); MS (APCI): m/e 375.1 (M+1)
494	6-chloro	2,2,3,3,3-pentafluoro propyl	mp 206.6-207.5 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-d_4): 7.97 (d, 1H, J = 8.0 Hz 7.93-7.85 (m, 2H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.65 (br d, 1H, J = 7.2 Hz), 7.58 (br d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.47 (br d, 1H, J = 9.2 Hz), 5.21 (t, 2H, J = 13.0 Hz), 4.60 (br s, 2H), 3.61 (br s, 4H), 3.14 (br s, 3H); MS (ES+): m/e 447.1 (M+1); CHN (for $C_{21}H_{20}ClF_5N_2O$•HCl) calcd: C 52.19; H 4.38; N 5.80; found: C 52.16; H 4.29; N 5.82

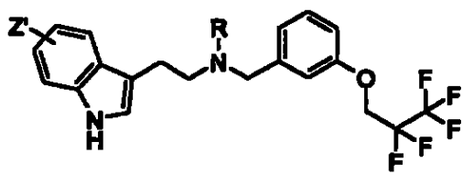
Example 495

N-(2-(6-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-N-isopropyl-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)benzylamine



Combine N-(2-(6-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)benzylamine (254 mg, 0.59 mmol) in 20 mL of 95:5 methanol-acetic acid, treat with acetone (441 μL, 5.9 mmol) followed by sodium cyanoborohydride in portions (148 mg, 2.3 mmol). Stir the reaction mixture at 50°C overnight; then at room temperature for an additional 2 days. Remove the solvent *in vacuo* to give a residue. Chromatograph the residue on silica gel eluting with 4% methanol in dichloromethane to give the title compound as a colorless oil. Dissolve the oil (237 mg, 0.49 mmol) in methanol (15 mL) and treat with a solution of ammonium chloride (27 mg, 0.49 mmol) in methanol (5 mL). Sonicate the mixture for 10 minutes before concentrating it to a tacky white solid. Dissolve the tacky solid in 10 mL of 1:1 acetonitrile-water and lyophilize to give 241 mg (96%) of the title compound as the hydrochloride: mp: 77.0-80.2°C; ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-d_4): 7.31 (br t, 1H, J = 7.8 Hz), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.16 (br d, 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 (br s, 2H), 3.53 (br s, 1H), 3.11 (br s, 2H), 2.89 (br s, 2H), 1.27 (br s, 6H); MS (APCI): m/e 475.1 (M+1).

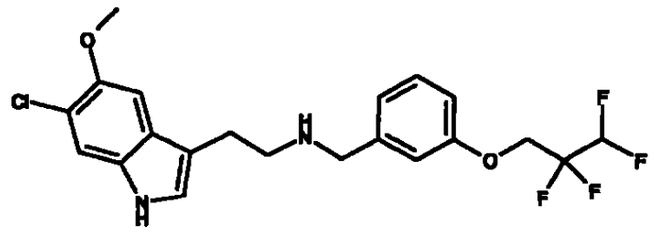
By the method of Example 495 the following compounds were prepared and isolated as the maleate:



No.	Z'	R	Data
496	6-chloro	propyl	mp 92.4-94.6 °C. Mass (ES+): m/z 475.0 (M+1). Elemental Analysis Calculated for $C_{23}H_{24}ClF_5N_2O \cdot 1.0C_4H_4O_4 \cdot 0.5H_2O$: C, 53.30; H, 4.93; N, 4.57. Found: C, 53.00; H, 4.55; N, 4.86.
497	6-chloro	ethyl	mp 101.0-1-104.0 °C. Mass (ES+): m/z 461.0 (M+1).

Example 500

N-(2-(6-Chloro-5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxybenzylamine



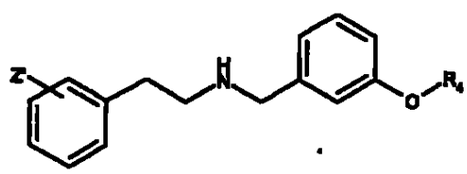
Combine 5-methoxy-6-chlorotrypatamine (0.2 mmol) in dichloromethane (1 mL) and 3-(2,2,3,3-tetrapropylfluororpropoxy)benzaldehyde (0.32 mmol) in dichloromethane (1 mL) and rotate. After 2h, add sodium borohydride (37.83 mg, 1.0 mmol) as a stock solution in dichloromethane (1 mL). After overnight rotation, dilute the reaction mixture with 1 mL of methanol, and apply the resulting solution directly to a 2 g SCX column. Thoroughly wash the column with methanol, elute with 2 M ammonia-methanol and concentrate to a residue. If a TLC of eluent, indicates that the reaction was not complete. Dilute the residue with dichloromethane (1 mL) and add a second stock solution of sodium borohydride (37.83 mg, 1.0 mmol) in 1-methyl-2-pyrrolidinone (1mL). After rotation for 2 h, dilute the reaction mixture with 1 mL of methanol, and directly apply the resulting solution to a 2 g SCX column. Thoroughly wash the column with methanol, elute with 2 M ammonia-methanol and concentrate to a residue. Further purification on a SI column. Elution with straight ethyl acetate. Compound was characterized using LC method 1 or 2. LCMS R_t 2.749 min at 254 nm, 2.800 min at 220 nm; m/e 445 (M+1).

General LC Methods:

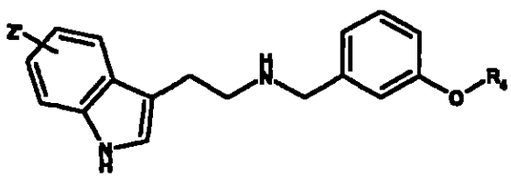
Method 1: (Shimadzu QP8000) 10 – 90 in 4.5 min. Solvent A: water 0.1% trifluoroacetic acid, Solvent B: acetonitrile 0.1% trifluoroacetic acid. Column: C18 Metachem, monochrom 3 micron, 2.5x25.

Method 2: (Shimadzu) 10 – 80 in 9 min. Solvent A: water 0.1% trifluoroacetic acid, Solvent B: acetonitrile 0.08% trifluoroacetic acid. Column: C18 Metachem, monochrom 5 micron, 4.6x50.

The following compounds were prepared in a manner similar to Example 500 and isolate as the base unless otherwise indicated:



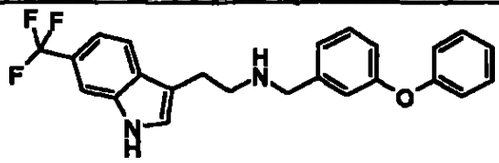
No.	Z'	R_4	Data
501	3-CF_3	2,2,2-trifluoroethyl	Method 2: LC Rf 3.90 min at 220nm, 3.908 min at 264 nm.
502	3,5-dimethoxy	2,2,2-trifluoroethyl	Method 2: LC Rf 3.620 min at 254 nm, 3.62 min at 220 nm, m/e 367 (M+1).
503	3-chloro	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	Method 1: LCMS Rf 2.800 min at 220 nm, m/e 376 (M+1).
504	3-CF_3	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	Method 1: LCMS Rf 2.885 min at 254 nm, m/e 410 (M+1).
506	3-chloro	2-fluoroethyl	Method 2: LC Rf 3.420 min at 254 nm, 3.42 min at 220 nm.
507	3-trifluoromethyl	2-fluoroethyl	Method 2: LC Rf 3.580 min at 254 nm, 3.58 min at 220 nm.
508	3,5-dimethoxy	2-fluoroethyl	Method 2: LC Rf 3.212 min at 254 nm, 3.22 min at 220 nm.
509	3-trifluoromethyl	propyl	Method 2: LC Rf 3.892 min at 254 nm, 3.89 min at 220 nm.
510	2-chloro	phenyl	Method 1: LCMS Rf 2.479 min at 2854 nm, m/e 338 (M+1).
511	3-trifluoromethyl	phenyl	Method 1: LCMS Rf 2.969 min at 254 nm, m/e 372 (M+1).



No.	Z'	R_4	Data
512	5-methoxy 6-chloro	2,2,2-trifluoroethyl	Method 1: LCMS Rf 2.651 min at 220 nm, m/e 413 (M+1).
513	6-fluoro	2,2,2-trifluoroethyl	Method 1: LCMS Rf 2.618 min at 254 nm , 2.700 min at 220 nm, m/e 367 (M+1).
514	4- chloro 5-methoxy	2,2,2-trifluoroethyl	Method 1: LCMS Rf 2.683 min at 254 nm, 2.661 min at 220 nm, m/e 399 (M+1).
515	5-methoxy 6-chloro	2,2,3,3-tetrafluoropropyl	Method 1: LCMS Rt 2.749 min at 254 nm, 2.800 min at 220 nm, m/e 445 (M+1).
516	6-fluoro	2,2,3,3-tetrafluoropropyl	Method 1: LCMS Rf 2.683 min at 254 nm, 2.661 min at 220 nm, m/e 399 (M+1).
517	4-chloro 5-methoxy	2,2,3,3-tetrafluoropropyl	Method 1: LCMS Rf 2.682 min at 254 nm , 2.663 min at 220 nm, m/e 445 (M+1).
522	5-methoxy	2-fluoroethyl	Method 2: LC Rf 3.19 min at 220 nm.

Example 523

N-(2-(6-Trifluoromethyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine

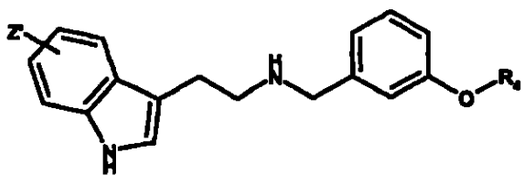


Combine 5-trifluoromethyltryptamine (0.1 mmol)in methanol (1 mL) and 3-phenoxybenzaldehyde (0.2 mmol) in methanol (1 mL) and rotate. After 3 h, add sodium borohydride (18 mg, 0.5 mmol) as a stock solution in 1-methyl-2-pyrrolidinone (0.5 mL). After overnight rotation, dilute the reaction mixture with 1 mL of methanol, directly apply the resulting solution to a 2 g SCX column. Wash thoroughly the column with methanol, and elute with 2 M ammonia-methanol and concentrate the eluent. Further purification on SI column eluting with ethyl acetate affords the desired compound. Characterization of the compound is achieve by using method 1. LCMS R_f 2.954 min at 254 nm, 2.954 min at 220 nm, m/e 411 (M+1).

LC method:

Method 1: (Shimadzu QP8000) 10 – 90 in 4.5 min. Solvent A: water 0.1% trifluoroacetic acid, Solvent B: acetonitrile 0.1% trifluoroacetic acid. Column: C18 Metachem, monochrom 3 micron, 2.5x25.

The following compounds were prepared following a similar procedure as in Example 523 and isolated as the base unless otherwise indicated:

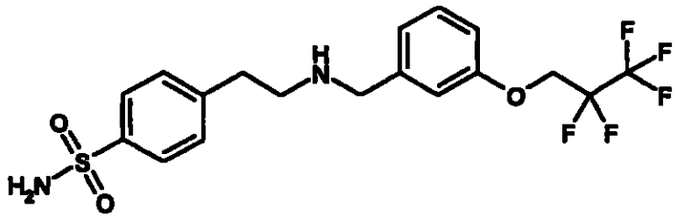


No.	Z'	R_4	Data
524	6-trifluoro methyl	phenyl	Method 1: LCMS Rf 2.954 min at 254 nm, 2.954 min at 220 nm, m/e 411 (M+1).
525	6-fluoro	phenyl	Method 1: LCMS Rf 2.712 min at 254 nm, 2.712 min at 220 nm, m/e 361 (M+1).
526	5-methoxy 6-chloro	phenyl	Method 1: LCMS Rf 2.757 min at 254 nm, 2.757min at 220 nm, m/e 407 (M+1).
527	4-chloro 5-methoxy	propyl	Method 1: LCMS Rf 2.578 min at 254 nm, 2.577 min at 220 nm, m/e 373 (M+1).
528	6-trifluoro methyl	propyl	Method 1: LCMS Rf 2.850 min at 254 nm, 2.849 min at 220 nm, m/e 377 (M+1).
529	6-fluoro	propyl	Method 1: LCMS Rf 2.576 min at 254 nm, 2.576 min at 220 nm, m/e 327 (M+1).

530	5-methoxy 6-chloro	propyl	Method 1: LCMS Rf 2.637 min at 220 nm, m/e 373 (M+1).

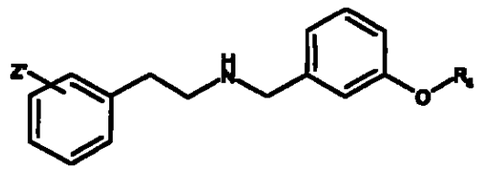
Example 531

N-(2-(4-Sulfonamidophenyl)ethyl)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxybenzylamine



Combine 4-sulfonamidophenylethylamine (0.2 mmol) in methanol (1 mL) and 3-(2,2,3,3,3-pentapropylfluororpropoxy)benzaldehyde (0.32 mmol) in methanol (1 mL) and rotate. After 1 hour add sodium borohydride (18 mg, 1.0 mmol) as a stock solution in 1-methyl-2-pyrrolidinone (1 mL). After overnight rotation, dilute the reaction mixture with 1 mL of methanol, and directly apply the resulting solution to a 2 g SCX column. After thoroughly washing with methanol, elute the column with 2 M ammonia-methanol and concentrate the eluent to a residue. Further purification by Gilson UV prep system afforded the desired compound and the compound was characterized using method 1. LCMS R_f 2.345 min at 254 nm, 2.347 min at 220 nm, m/e 439 (M+1) 461 (M+22).
LC method:
Method 1: (Shimadzu QP8000) 10 – 90 in 4.5 min. Solvent A: water 0.1% trifluoroacetic acid, Solvent B: acetonitrile 0.1% trifluoroacetic acid. Column: C18 Metachem, monochrom 3 micron, 2.5x25.

The following compounds were prepared using a similar procedure as in Example 531 and isolated as the base unless otherwise indicated:

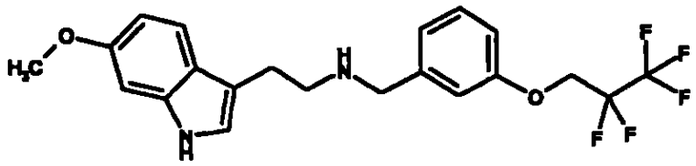


No.	Z'	R_4	Data
532	2,5-dimethoxy	2,2,3,3,3-pentafluoropropyl	Method 1: LCMS Rf 2.816 min at 254 nm, 2.815 min at 220 nm, m/e 420 (M+1).
533	3,4-dimethoxy	2,2,3,3,3-pentafluoropropyl	Method 1: LCMS Rf 2.634 min at 254 nm, 2.637 min at 220 nm, m/e 420 (M+1).
534	4-sulfonamide	2,2,3,3-tetrafluorpropyl	Method 1: LCMS Rf 2.155 min at 254 nm, 2.156 min at 220 nm, m/e 421 (M+1).

535	4-sulfonamide	3-fluoropropyl	Method 1: LCMS Rf 1.816 min at 254 nm, 1.818 min at 220 nm, m/e 367 (M+1), 389 (M+22).
537	4-sulfonamide	2-fluoroethyl	Method 1: LCMS Rf 1.606 min at 254 nm, 1.606 min at 220 nm, m/e 375 (M+22).
538	3,4-dimethoxy	phenyl	Method 1: LCMS Rf 2.511 min at 254 nm, 2.511 min at 220 nm, m/e 364 (M+1).
539	4-sulfonamide	2,2-difluoroethyl	Method 1: LCMS Rf 1.782 min at 254 nm, 1.782 min at 220 nm, m/e 371 (M+1), 393 (M+22).
540	2,5-dimethoxy	2,2-difluoroethyl	Method 1: LCMS Rf 2.359 min at 254 nm, m/e 352 (M+1).
541	3,4-dimethoxy	2,2-difluoroethyl	Method 1: LCMS Rf 2.085 min at 254 nm, 2.070 min at 220 nm, m/e 335 (M+1), 352 (M+22).
542	4-sulfonamide	2,2-difluoroethyl	Method 1: LCMS Rf 1.816 min at 254 nm, 1.818 min at 220 nm, m/e 367 (M+1), 389 (M+22).
543	2,5-dimethoxy	3-fluoropropyl	Method 1: LCMS Rf 2.387 min at 254 nm, 2.381 min at 220 nm, m/e 348 (M+1).

Example 545

N-(2-(6-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)benzylamine

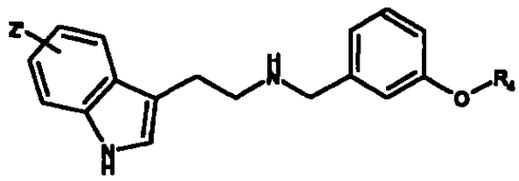


Combine amine (0.2 mmol) in 1-methyl-2-pyrrolidinone (1 mL) and aldehyde (0.32 mmol) in dichloromethane (1 mL) and rotate. After 1 h, add sodium borohydride (18 mg, 1.0 mmol) as a stock solution in 1-methyl-2-pyrrolidinone (1 mL). After rotation overnight, dilute the reaction mixture with 1 mL of 10% acetic acid/methanol, and directly apply the resulting solution to a 2 g SCX column. Thoroughly wash with methanol, elute the column with 2 M ammonia-methanol and concentrate the eluent to a residue, which was further purified by Gilson UV prep system. Characterize the compound using method 1. LCMS Rf 3.752 min at 254 nm, 3.753 min at 220 nm, m/e 429 (M+1).

LC method:

Method 1: (Shimadzu QP8000) 10 – 90 in 4.5 min. Solvent A: water 0.1% trifluoroacetic acid, Solvent B: acetonitrile 0.1% trifluoroacetic acid. Column: C18 Metachem, monochrom 3 micron, 2.5x25.

The following compounds were prepared by following a similar procedure to Example 545:

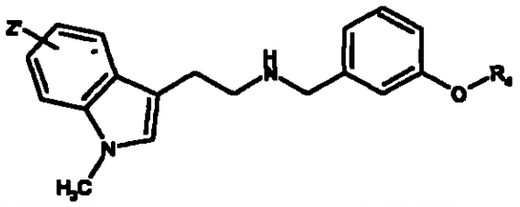


No.	Z'	R_4	Data
546	4-chloro	2,2,3,3,3-pentafluoro propyl	Method 1: LCMS Rf 3.873 min at 254 nm, 3.877 min at 220 nm, m/e 433 (M+1).
547	4-methoxy	2,2,3,3,3-pentafluoro propyl	Method 1: LCMS Rf 3.828 min at 254 nm, 3.833 min at 220 nm, m/e 429 (M+1).
548	5-methoxy 2-methyl	2,2,3,3,3-pentafluoro propyl	Method 1: LCMS Rf 3.802 min at 254 nm, 3.805 min at 220 nm, m/e 433 (M+1).
549	7-methoxy	2,2,3,3,3-pentafluoro propyl	Method 1: LCMS Rf 3.800 min at 254 nm, 3.806 min at 220 nm, m/e 429 (M+1).
550	6-chloro	2,2,3,3,3-pentafluoro propyl	Method 1: LCMS Rf 3.947 min at 254 nm, 3.952 min at 220 nm, m/e 433 (M+1).
551	4-methoxy	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	Method 1: LCMS Rf 3.695 min at 254 nm, 3.695 min at 220 nm, m/e 411 (M+1).
552	5-methoxy 2-methyl	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	Method 1: LCMS Rf 3.654 min at 254 nm, 3.654 min at 220 nm, m/e 425 (M+1).
553	7-methoxy	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	Method 1: LCMS Rf 3.659 min at 254 nm, 3.661 min at 220 nm, m/e 411 (M+1).
554	6-chloro	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	Method 1: LCMS Rf 3.821 min at 254 nm, 3.821 min at 220 nm, m/e 415 (M+1).
555	6-methoxy	2-fluoroethyl	Method 1: LCMS Rf 3.169 min at 254 nm, 3.169 min at 220 nm, m/e 345 (M+1).
556	4-chloro	2-fluoroethyl	Method 1: LCMS Rf 3.411 min at 254 nm, 3.412 min at 220 nm, m/e 347 (M+1).
557	4-methoxy	2-fluoroethyl	Method 1: LCMS Rf 3.303 min at 254 nm, 3.304 min at 220 nm, m/e 343 (M+1).
558	5-methoxy 2-methyl	2-fluoroethyl	Method 1: LCMS Rf 3.236 min at 254 nm, 3.236 min at 220 nm, m/e 357 (M+1).
559	7-methoxy	2-fluoroethyl	Method 1: LCMS Rf 3.263 min at 254 nm, 3.264 min at 220 nm, m/e 343 (M+1).

560	6-chloro	2-fluoroethyl	Method 1: LCMS Rf 3..465 min at 254 nm, 3.466 min at 220 nm, m/e 347 (M+1).
561	6-methoxy	2,2-difluorethyl	Method 1: LCMS Rf 3.190 min at 254 nm, 3.190 min at 220 nm.
562	6-chloro	phenyl	Method 1: LCMS Rf 3.795 min at 254 nm, 3.795 min at 220 nm, m/e 377 (M+1).
563	6-fluoro	2-fluoroethyl	Method 1: LCMS Rf 3.305 min at 254 nm, 3.306 min at 220 nm, m/e 331 (M+1).
571	4-chloro	propyl	Method 1: LCMS Rf 3.668 min at 254 nm, 3.668 min at 220 nm, m/e 343 (M+1).
572	4-methoxy	propyl	Method 1: LCMS Rf 3.581 min at 254 nm, 3.582 min at 220 nm, m/e 339 (M+1).
573	5-methoxy 2-methyl	propyl	Method 1: LCMS Rf 3.524 min at 254 nm, 3.524 min at 220 nm, m/e 353 (M+1).
574	7-methoxy	propyl	Method 1: LCMS Rf 3.553 min at 254 nm, 3.554 min at 220 nm, m/e 339 (M+1).
575	6-chloro	propyl	Method 1: LCMS Rf 3.736 min at 254 nm, 3.736 min at 220 nm, m/e 343 (M+1).
576	4,6-difluoro 5-methoxy	phenyl	Method 1: LCMS Rf 3.830 min at 254 nm, 3.832 min at 220 nm, m/e 423 (M+1).
577	6-methoxy	phenyl	Method 1: LCMS Rf 3.527 min at 254 nm, 3.531 min at 220 nm, m/e 373 (M+1).
578	4-chloro	phenyl	Method 1: LCMS Rf 3.749 min at 254 nm, 3.749 min at 220 nm, m/e 377 (M+1).
579	4-methoxy	phenyl	Method 1: LCMS Rf 3.657 min at 254 nm, 3.658 min at 220 nm, m/e 373 (M+1).
580	5-methoxy -2-methyl	phenyl	Method 1: LCMS Rf 3.609 min at 254 nm, 3.609 min at 220 nm, m/e 3387 (M+1).
581	7-methoxy	phenyl	Method 1: LCMS Rf 3.622 min at 254 nm, 3.622 min at 220 nm, m/e 373 (M+1).
582	6-chloro	phenyl	Method 1: LCMS Rf 3.795 min at 254 nm, 3.795 min at 220 nm, m/e 377 (M+1).
583	4,6-difluoro 5-methoxy	2,2-difluoro ethyl	Method 1: LCMS Rf 3.514 min at 254 nm, 3.519 min at 220 nm, m/e 411 (M+1).
585	4-chloro	2,2-difluoro ethyl	Method 1: LCMS Rf 3.418 min at 254 nm, 3.419 min at 220 nm, m/e 365 (M+1).
586	4-methoxy	2,2-difluoro ethyl	Method 1: LCMS Rf 3.301 min at 254 nm, 3.305 min at 220 nm, m/e 361 (M+1).
587	5-methoxy -2-methyl	2,2-difluoro ethyl	Method 1: LCMS Rf 3.269 min at 254 nm, 3.269 min at 220 nm, m/e 375 (M+1).
588	7-methoxy	2,2-difluoro ethyl	Method 1: LCMS Rf 3.265 min at 254 nm, 3.271 min at 220 nm, m/e 361 (M+1).
589	6-chloro	2,2-difluoro ethyl	Method 1: LCMS Rf 3.476 min at 254 nm, 3.476 min at 220 nm, m/e 365 (M+1).

590	6-fluoro	2,2-difluoro ethyl	Method 1: LCMS Rf 3.326 min at 254 nm, 3.326 min at 220 nm, m/e 349 (M+1).
592	6-methoxy	3-fluoropropyl	Method 1: LCMS Rf 3.170 min at 254 nm, 3.176 min at 220 nm, m/e 357 (M+1).
593	4-chloro	3-fluoropropyl	Method 1: LCMS Rf 3.400 min at 254 nm, 3.407 min at 220 nm, m/e 361 (M+1).
594	4-methoxy	3-fluoropropyl	Method 1: LCMS Rf 3.326 min at 254 nm, 3.327 min at 220 nm, m/e 357 (M+1).
595	5-methoxy -2-methyl	3-fluoropropyl	Method 1: LCMS Rf 3.277 min at 254 nm, 3.277 min at 220 nm, m/e 371 (M+1).
596	7-methoxy	3-fluoropropyl	Method 1: LCMS Rf 3.290 min at 254 nm, 3.291 min at 220 nm, m/e 357 (M+1).
597	6-chloro	3-fluoropropyl	Method 1: LCMS Rf 3.498 min at 254 nm, 3.499 min at 220 nm, m/e 361 (M+1).
598	6-fluoro	3-fluoropropyl	Method 1: LCMS Rf 3.329 min at 254 nm, 3.330 min at 220 nm, m/e 345 (M+1).
600	6-methoxy	2,2,2-trifluoroethyl	Method 1: LCMS Rf 3.288 min at 254 nm, 3.228 min at 220 nm, m/e 379 (M+1).
601	4-chloro	2,2,2-trifluoroethyl	Method 1: LCMS Rf 3.518 min at 254 nm, 3.518 min at 220 nm, m/e 383 (M+1).
602	4-methoxy	2,2,2-trifluoroethyl	Method 1: LCMS Rf 3.427 min at 254 nm, 3.428 min at 220 nm, m/e 379 (M+1).
603	5-methoxy -2-methyl	2,2,2-trifluoroethyl	Method 1: LCMS Rf 3.378 min at 254 nm, 3.378 min at 220 nm, m/e 393 (M+1).
604	7-methoxy	2,2,2-trifluoroethyl	Method 1: LCMS Rf 3.234 min at 254 nm, 3.255 min at 220 nm, m/e 379 (M+1).
605	6-chloro	2,2,2-trifluoroethyl	Method 1: LCMS Rf 3.587 min at 254 nm, 3.587 min at 220 nm, m/e 383 (M+1).

The following compounds were prepared by following a similar procedure to Example 545:

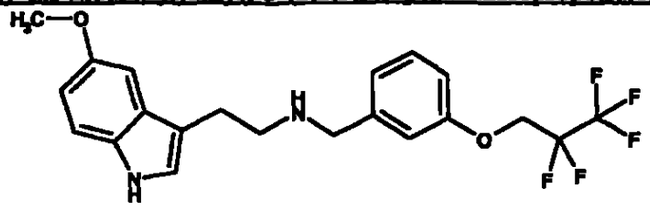


No.	Z'	R_4	Data
606	6-methoxy	2,2-difluoro-ethyl	Method 1: LCMS Rf 3.190 min at 254 nm, 3.190 min at 220 nm.
607	4-fluoro 5-methoxy 6-fluoro	3-fluoropropyl	Method 1: LCMS Rf 3.390 min at 254 nm, 3.395 min at 220 nm, m/e 401 (M+1).

608	4-fluoro 6-fluoro 5-methoxy	2,2,2-trifluoroethyl	Method 1: LCMS Rf 3.442 min at 254 nm, 3.453 min at 220 nm, m/e 429 (M+1).

Example 620

N-(2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)benzylamine

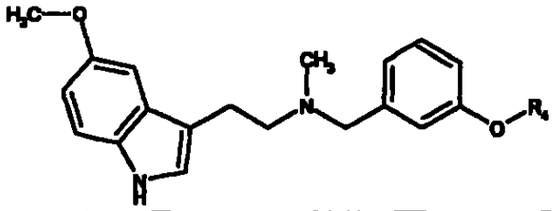


Combine amine (0.2 mmol) in dichloromethane (0.5 mL) and aldehyde (0.4 mmol) in dichloromethane (1 mL) and rotate. After 1h, add sodium triacetoxyborohydride (82 mg, 0.8 mmol) as a stock solution in 1-methyl-2-pyrrolidinone (1 mL) and rotate. After overnight rotation, dilute the reaction mixture with 1 mL of methanol and directly apply to a 2 g SCX column. After thoroughly washing with methanol, elute the column with 2 M ammonia-methanol and concentrate the eluent to a residue, which was further purified by Gilson UV prep system. Compound was characterized using method 3. LCMS R_f 4.823 min at 254 nm, 4.823 min at 220 nm, m/e 443 (M+1).

LC Method:

Method 3: (Shimadzu QP8000) 5 – 90 in 4.5 min. Solvent A: water 0.1% trifluoroacetic acid, Solvent B: acetonitrile 0.1% trifluoroacetic acid. Column: C18 Metachem, monochrom 3 micron, 2.5x25.

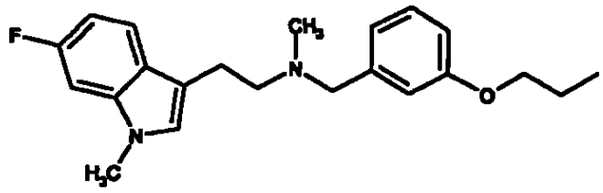
The following compounds were prepared using a similar procedure as in Example 620:



No.	R^4	Data
622	2,2,3,3-tetrafluoropropyl	Method 3: LCMS Rf 4.681 min at 254 nm, 4.692 min at 220 nm, m/e 425 (M+1).
623	2,2,2-trifluoroethyl	Method 3: LCMS Rf 4.639 min at 254 nm, 4.643 min at 220 nm, m/e 393 (M+1).

Example 624

N-(2-(6-Fluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-N-methyl-3-propoxybenzylamine

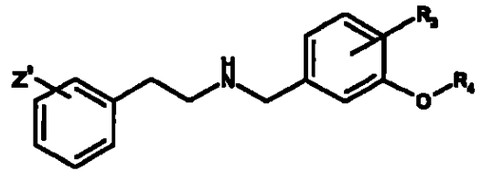


Combine N-methyl-N-(2-(6-fluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)ethylamine (0.2 mmol) in 1-methyl-2-pyrrolidinone (0.5 mL) and 3-propyloxybenzaldehyde (0.32 mmol) in dichloromethane (1 mL) and rotate. After overnight rotation, add sodium borohydride (1.0 mmol) as a stock solution in 1-methyl-2-pyrrolidinone (0.5 mL) and rotate. After rotation for 3 h, dilute the reaction mixture with 1 mL of 10% acetic acid/methanol, and directly apply the resulting solution to a 2 g SCX column. After thoroughly washing with methanol, elute the column with 2 M ammonia-methanol and concentrate the eluent to a residue, which was further purified by Gilson UV prep system.

LC method:

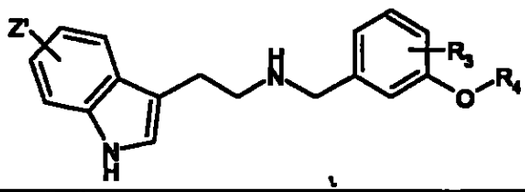
Method 1: (Shimadzu QP8000) 10 – 90 in 4.5 min. Solvent A: water 0.1% trifluoroacetic acid, Solvent B: acetonitrile 0.1% trifluoroacetic acid. Column: C18 Metachem, monochrom 3 micron, 2.5x25.

The following compounds were prepared following a similar procedure as found in Example 624:



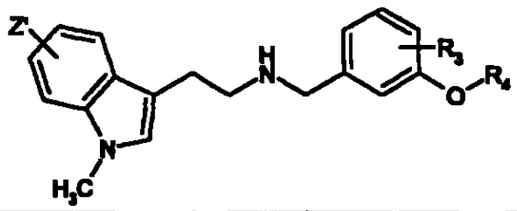
	Z'	R_3	R_4	Data
625	3-trifluoromethyl 4-fluoro	4-CH_3	propyl	Method 1: LCMS Rf 3.214 min at 254 nm, 3.213 min at 220 nm, m/e 371 (M+1).
626	3-trifluoromethyl 4-fluoro	H	3,3,3-trifluoropropyl	Method 1: LCMS Rf 3.042 min at 254 nm, 3.042 min at 220 nm, m/e 410 (M+1).
627	3-trifluoromethyl 4-fluoro	H	2,2-difluoro ethyl	Method 1: LCMS Rf 2.828 min at 254 nm, 2.828 min at 220 nm, m/e 378 (M+1).
628	3-trifluoromethyl 4-fluoro	H	2,2,3,3,3penta fluoro propyl	Method 1: LCMS Rf 3.196 min at 254 nm, 3.196 min at 220 nm, m/e 446 (M+1).

629	3-trifluoromethyl 4-fluoro	H	2,2,2-trifluoroethyl	Method 1: LCMS Rf 2.984 min at 254 nm, 2.984 min at 220 nm, m/e 396 (M+1).
630	3-trifluoromethyl 4-fluoro	H	3-fluoro propyl	Method 1: LCMS Rf 2.855 min at 254 nm, 2.855 min at 220 nm, m/e 374 (M+1).



No.	Z'	R_3	R_4	Data
632	5-fluoro 6-chloro	4-methyl	propyl	Method 1: LCMS Rf 3.141 min at 254 nm, 3.140 min at 220 nm, m/e 375 (M+1).
633	6-trifluoro methyl	H	3,3,3-trifluoro propyl	Method 1: LCMS Rf 3.065 min at 254 nm, 3..066 min at 220 nm, m/e 431 (M+1).
634	5-fluoro 6-chloro	H	3,3,3-trifluoro propyl	Method 1: LCMS Rf 2.977 min at 254 nm, 2.977 min at 220 nm, m/e 415 (M+1).
635	5,6-difluoro	H	3,3,3-trifluoro propyl	Method 1: LCMS Rf 2.871 min at 254 nm, 2.872 min at 220 nm, m/e 399 (M+1).
636	6-trifluoro methyl	H	3,3,3-trifluoro propyl	Method 1: LCMS Rf 3.065 min at 254 nm, 3..066 min at 220 nm, m/e 431 (M+1).
637	5-fluoro 6-chloro	H	2,2-difluoro ethyl	Method 1: LCMS Rf 2.782 min at 254 nm, 2.782 min at 220 nm, m/e 383 (M+1).
638	5,6-difluoro	H	2,2-difluoro ethyl	Method 1: LCMS Rf 2.655 min at 254 nm, 2.655 min at 220 nm, m/e 367 (M+1).
639	6-trifluoro methyl	H	2,2-difluoro ethyl	Method 1: LCMS Rf 2.876 min at 254 nm, 2.875 min at 220 nm, m/e 399 (M+1).
640	6-trifluoro methyl	H	2,2,2 trifluoro ethyl	Method 1: LCMS Rf 3.009 min at 254 nm, 3.009 min at 220 nm, m/e 417 (M+1).
641	5-fluoro 6-chloro	H	2,2,3,3,3-pentafluoro propyl	Method 1: LCMS Rf 3.135 min at 254 nm, 3.135 min at 220 nm, m/e 451 (M+1).
642	5,6-difluoro	H	2,2,3,3,3-pentafluoro propyl	Method 1: LCMS Rf 3.027 min at 254 nm, 3.027 min at 220 nm, m/e 435 (M+1).
643	6-trifluoro methyl	H	2,2,3,3,3-pentafluoro propyl	Method 1: LCMS Rf 3.202 min at 254 nm, 3.202 min at 220 nm, m/e 467 (M+1).
645	5,6-difluoro	H	2,2,2-trifluoro ethyl	Method 1: LCMS Rf 2.982 min at 254 nm, 2.982 min at 220 nm, m/e 396 (M+1).

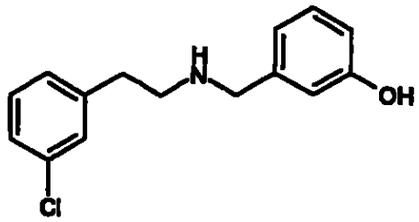
646	6-trifluoro methyl	H	2,2,2-trifluoroethyl	Method 1: LCMS Rf 3.009 min at 254 nm, 3.009 min at 220 nm, m/e 417 (M+1).
647	5-fluoro 6-chloro	H	3-fluoro propyl	Method 1: LCMS Rf 2.796 min at 254 nm, 2.796 min at 220 nm, m/e 379 (M+1).
648	5,6-difluoro	H	3-fluoro propyl	Method 1: LCMS Rf 2.644 min at 254 nm, 2.646 min at 220 nm, m/e 363 (M+1).
649 A	6-trifluoro methyl	H	3-fluoro propyl	Method 1: LCMS Rf 2.900 min at 254 nm, 2.900 min at 220 nm, m/e 395 (M+1).



No.	Z'	R_3	R_4	Data
631	6-fluoro	4-methyl	propyl	Method 1: LCMS Rf 3.152 min at 220 nm, m/e 355 (M+1).
633 A	6-fluoro	H	3,3,3-trifluoro propyl	Method 1: LCMS Rf 2.949 min at 254 nm, 2.953 min at 220 nm, m/e 395 (M+1).
640 A	6-fluoro	H	2,2,3,3,3-pentafluoro propyl	Method 1: LCMS Rf 3.112 min at 254 nm, 3.117 min at 220 nm, m/e 431 (M+1).
649	6-fluoro	H	2,2,2-trifluoro ethyl	Method 1: LCMS Rf 2.895 min at 254 nm, 2.898 min at 220 nm, m/e 381 (M+1).

Example 650

N-2-(3-chlorophenyl)ethyl-3-hydroxybenzylamine



Combine 2-(3-chlorophenyl)ethylamine (1.866 gm; 15.28 mmol) and 3-hydroxybenzaldehyde (1.567 gm; 10.07 mmol) in 40 mL of methanol and stir at room temperature for 20 min and treat with sodium borohydride (0.950 gm; 25.1 mmol) in one portion. Stir the mixture at room temperature. After 15 h, add water (10 mL), and remove

the methanol by rotary evaporation. Add to this slurry water (25 mL) and dichloromethane (50 mL), separate the layers and extract the aqueous layer with dichloromethane (50 mL). Wash the combined organic layers with saturated brine (3x), dry over $MgSO_4$, and concentrate to give the title compound.

Example 650A

N-t-Butoxycarbonyl-N-2-(3-chlorophenyl)ethyl-3-hydroxybenzylamine

Combine N-2-(3-chlorophenyl)ethyl-3-hydroxybenzylamine, dichloromethane (40 mL), and di-*tert*-butyl dicarbonate (1.556 gm; 7.131 mmol) and triethylamine (1.0 mL; 7.2 mmol). After 18 hours, pour into water (50 mL), separate the layers, and extract the aqueous layer with dichloromethane. Wash combined organic layers with water, dry over $MgSO_4$, and concentrate. Chromatograph on silica gel eluting with 5% ethyl acetate in hexanes to give the title compound.

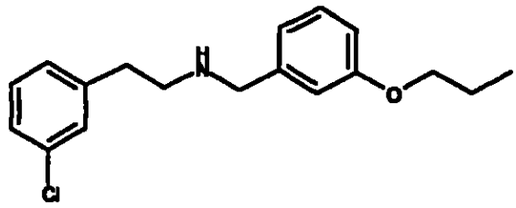
Example 651

N-t-Butoxycarbonyl-N-2-(3-chlorophenyl)ethyl-3-propoxybenzylamine

Add a solution of 50% sodium hydroxide in water (0.8 mL) to a solution of N-t-butoxycarbonyl-N-2-(3-chlorophenyl)ethyl-3-hydroxybenzylamine (46.7 mg, 0.129 mmol), n-propyl iodide (0.17 gm. 1.00 mmol), and tetrabutylammonium bromide (18 mg, 0.057 mmol) in toluene (1 mL). Stir the mixture at 1200 rpm and heat at 50-54 °C. After 64.5 hour pour the mixture into 5 mL of water, separate the phases and extract the aqueous phase twice with dichloromethane. Combine the organic phases and wash with saturated sodium bicarbonate solution, and then saturated brine, dry ($MgSO_4$), and concentrate to give a residue. Chromatograph the residue on silica gel to give the title compound: MS (ES+): m/e (M+1) 404. TLC (20% EtOAc in hexanes, R_f 0.54).

Example 652

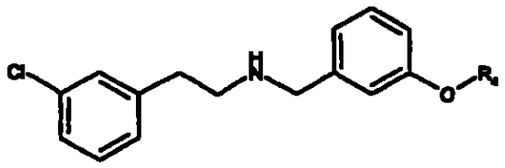
N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-propoxybenzylamine



Add methanesulfonic acid (70 uL) to a solution of N-t-Butoxycarbonyl-N-2-(3-chlorophenyl)ethyl-3-propoxybenzylamine in dichloromethane (4 mL) and agitate the mixture for 3 hours at room temperature. Add 10% aqueous Na_2CO_3 (2 mL), separate

the layers, and concentrate the organic layer in a nitrogen stream to give a residue. Dissolve the residue in 4 mL of 5% acetic acid in methanol and pass through a 1 gm SCX column, eluting with 1 M ammonia in methanol to give the title compound: MS (ES+): m/e (M+1). HPLC (10-90% water/acetonitrile over 7.5 min, Tr = 4.490 min).

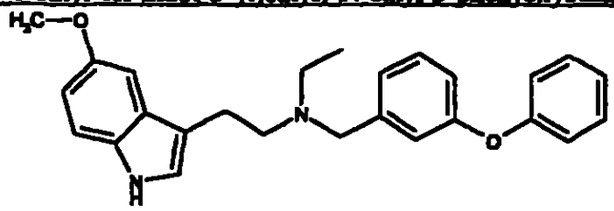
The following compounds were prepared by a similar procedure to Examples 651 and 652:



No.	R_4	Data
654	ethyl	Method 1: LCMS Rf 4.223 min at 254/220 nm; m/e 298.9 (M+1)
655	butyl	Method 1: LCMS Rf 4.715 min at 254/220 nm; m/e 317.9 (M+1)
656	hexyl	Method 1: LCMS Rf 5.137 min at 254/220 nm; m/e 345.9 (M+1)
658	allyl	Method 1: LCMS Rf 4.373 min at 254/220 nm; m/e 301.9(M+1)
660	pyridin-2-ylmethyl	Method 1: LCMS Rf 3.547 min at 254/220 nm; m/e 352.9 (M+1)
661	pyridin-3-ylmethyl	Method 1: LCMS Rf 3.487 min at 254/220 nm; m/e 352.9 (M+1)
662	pyridin-4-ylmethyl	Method 1: LCMS Rf 3.455 min at 254/220 nm; m/e 352.9 (M+1)

Example 665

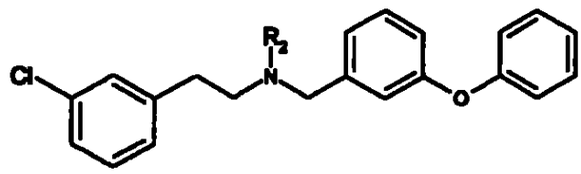
N-(2-(5-Methoxy-1-ethyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-N-ethyl-3-phenyoxybenzylamine



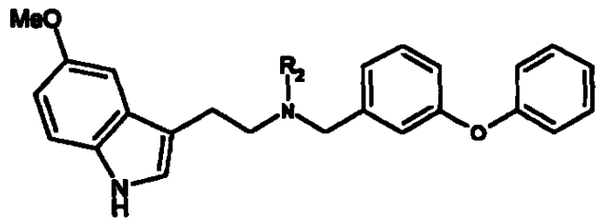
Add acetaldehyde (0.080 mL; 0.77 mmol) to a solution of N-(2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-phenyoxybenzylamine (free base, 55.5 mg, 0.149 mmol) in dichloromethane (1 mL) followed by a suspension of sodium triacetoxyborohydride (64 mg; 0.30 mmol) in dichloromethane (1 mL). After 44 hours, quench by the addition of methanol (0.5 mL) and concentrate in a stream of nitrogen to give a residue. Dissolve the residue in 4 mL of 5% acetic acid in methanol and partially purify by passage through a 1 gm SCX column, eluting with 1 M ammonia in methanol to give a residue. Chromatograph the residue by preparative HPLC (C-18 column, flow rate of 20 ml/min, 5-90 % water/acetonitrile

over 12 min) to give the title compound: MS (ES+): m/e (M+1); HPLC: (10-90% water/acetonitrile over 10 min, Tr = 5.25 min).

The following compounds were prepared following a similar procedure in Example 665:



No.	R_2	Data
666	methyl	LC Method 2: Rf 5.12 min at 254/220 nm; m/e 351.9 (M+1)
667	ethyl	LC Method 2: Rf 5.25 min at 254/220 nm; m/e 365.9 (M+1)



No.	R_2	Data
668	ethyl	LC Method 2: Rf 4.98 min at 254/220 nm; m/e 401.09 (M+1)

Example 670

3-Propoxybenzaldehyde

Combine 3-hydroxybenzaldehyde (7.50 gm; 61.4 mmol), n-propyl iodide (17.3 gm; 102 mmol), and potassium carbonate (16.90 gm; 122 mmol) in 2-butanone (100 mL) and reflux. After 17 h, allow the mixture to cool to room temperature, decant the solution and concentrate by rotary evaporation. Partition the residue between diethyl ether (150 mL) and water (150 mL), separate the layers and extract the aqueous layer with diethyl ether (2 x 100 mL). Combine organic layers and wash with water, 1 N NaOH, and then water, dry over $MgSO_4$, and concentrate to give a residue. Distill the residue to give the title compound: bp: 122-125 °C (15 mm); TLC (10% Et_2O/hexanes; R_f 0.35).

Example 671

3-(3,3,3-Trifluoropropoxy)benzaldehyde

Cool a mixture of toluenesulfonyl chloride (7.43 gm; 39.0 mmol) and pyridine (50 mL) to 0 °C, add 3,3,3-3,3,3-trifluoropropanol (2.23 gm; 19.5 mmol) and store the mixture at 3 °C. After 48 hour pour the reaction mixture into 350 mL of ice water and

extract with diethyl ether (3 x 125 mL). Combine the organic layers and wash with 5 N HCl, water, saturated sodium bicarbonate solution, and brine, dry over $MgSO_4$, and concentrate to give 3,3,3-trifluoropropyl tosylate. The material was carried into the next step without purification.

Combine 3,3,3-trifluoropropyl tosylate (4.057 gm; 15.12 mmol), 3-hydroxybenzaldehyde (1.85 gm; 15.12 mmol), and K_2CO_3 (4.15 gm; 30.0 mmol) in DMF (80 mL) and heat at 100 °C. After 18 hours, cool to room temperature, dilute with water (200 mL) and extract with dichloromethane (2 x 200 mL). Combine organic extracts and wash sequentially with water (100 mL), 0.1 M NaOH (2 x 100 mL), saturated sodium bicarbonate (100 mL) and saturated brine (100 mL), dry ($MgSO_4$), and concentrate. Chromatography on silica gel (0-20% ethyl acetate in hexane) to give the title product.

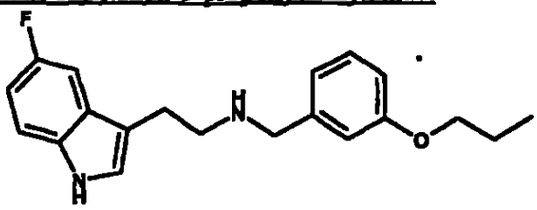
Example 672

3-(2-Fluoroethoxy)benzaldehyde

Combine 1-bromo-2-fluoroethane (4.575 g; 36.0 mmol), 3-hydroxybenzaldehyde (4.103 gm; 33.60 mmol), and K_2CO_3 (7.05 gm; 51.0 mmol) in 2-butanone (100 mL) and reflux. After 18 hour cool the mixture to ambient temperature, concentrate, and partition between 100 mL of water and 100 mL of dichloromethane. Separate the layers and extract the aqueous layer with dichloromethane (2 x 75 mL). Combine the organic layers and wash sequentially with brine (2 x 150 mL), 1 M NaOH (2 x 100 mL), $NaHCO_3$ (saturated, 100 mL), and brine (150 mL), dried ($MgSO_4$), concentrate, and chromatograph on silica gel (0-25% diethyl ether in hexanes) to give the title compound.

Example 673

N-(2-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-propoxybenzylamine



Combine 3-propoxybenzaldehyde (29.6 mg; 0.18 mmol) and 5-fluorotryptamine (14.2 mg; 0.080 mmol) in methanol (2 mL). Add a solution of sodium borohydride in diglyme (1 ml of a 0.5 M solution; 0.50 mmol)and agitate. After 63 h at room temperature concentrate in a stream of nitrogen. Dissolve the residue in methanol and add to a 1 gm SCX column previously rinsed with 5% acetic acid in methanol. Elute the product from the SCX column with 1 M ammonia in methanol to give the title compound: MS (ES+): m/e (M+1); HPLC (10-90% water/acetonitrile over 10 min, Tr = 4.08 min.

General LC Methods:

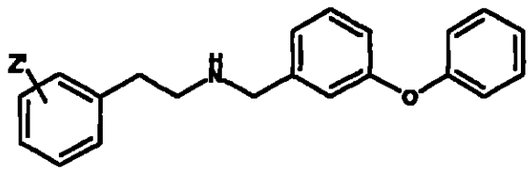
Method 1: (Shimadzu Class VP HPLC and Micromass Platform LC with HP1100 LC system) 10 – 90 in 7.5 min. Solvent A: water 0.1% trifluoroacetic acid, Solvent B: acetonitrile 0.1% trifluoroacetic acid. Column: C18 Metachem, monochrom 3 micron, 2.5x25.

Method 2: (Shimadzu Class VP HPLC and Micromass Platform LC with HP1100 LC system) 10 – 90 in 10 min. Solvent A: water 0.1% trifluoroacetic acid, Solvent B: acetonitrile 0.1% trifluoroacetic acid. Column: C18 Metachem, monochrom 3 micron, 2.5x25.

Method 3: (Waters Millennium HPLC and Micromass Platform LC with HP1100 LC system) 10-100 in 10 min. Solvent A: 0.1% trifluoroacetic acid, Solvent B: acetonitrile 0.08% trifluoroacetic acid. Column:YMC, 5 micron, 2.5x25.

Method 4: (Shimadzu QP8000) 10 – 90 in 4.5 min. Solvent A: water 0.1% trifluoroacetic acid, Solvent B: acetonitrile 0.1% trifluoroacetic acid. Column: C18 Metachem, monochrom 3 micron, 2.5x25.

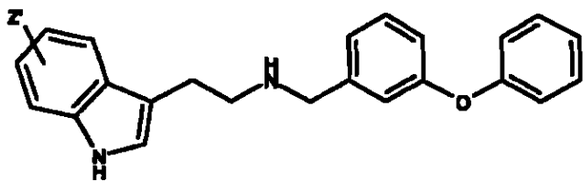
The following compounds were prepared following a procedure following Example 673:



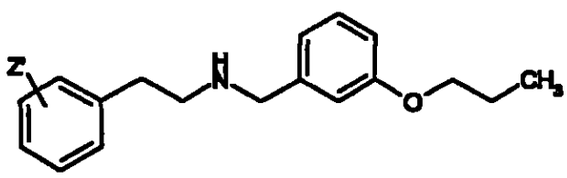
No.	Z'	Data
675	2-fluoro	LC Method 3: Rf 4.18 min at 254/220 nm; m/e 322.0 (M+1)
676	3-fluoro	LC Method 3: Rf 4.23 min at 254/220 nm; m/e 322.0 (M+1)
677	4-chloro	LC Method 3: Rf 4.48 min at 254/220 nm; m/e 337.9 (M+1)
678	4-hydroxy	LC Method 3: Rf 3.62 min at 254/220 nm; m/e 320.0 (M+1)
679	2-methoxy	LC Method 3: Rf 4.30 min at 254/220 nm; m/e 334.0 (M+1)
680	4-bromo 3-methoxy	LC Method 3: Rf 4.50 min at 254/220 nm; m/e 411.9 (M+1)
681	4-fluoro	LC Method 3: Rf 4.22 min at 254/220 nm; m/e 322.0 (M+1)
682	2-chloro	LC Method 3: Rf 4.36 min at 254/220 nm; m/e 338.0 (M+1)
683	4-bromo	LC Method 3: Rf 4.55 min at 254/220 nm; m/e 383.91 (M+1)
684	4-methyl	LC Method 3: Rf 4.42 min at 254/220 nm; m/e 318.0 (M+1)
685	3-methoxy	LC Method 3: Rf 4.19 min at 254/220 nm; m/e 334.0 (M+1)
686	4-methoxy	LC Method 3: Rf 4.15 min at 254/220 nm; m/e 334.0 (M+1)
687	2-ethoxy	LC Method 3: Rf 4.55 min at 254/220 nm; m/e 348.0 (M+1)
688	4-ethoxy	LC Method 3: Rf 4.43 min at 254/220 nm; m/e 348.0 (M+1)
689	4-phenoxy	LC Method 3: Rf 5.00 min at 254/220 nm; m/e 396.0 (M+1)

690	4-sulfonamide	LC Method 3: Rf 3.46 min at 254/220 nm; m/e 383.0 (M+1)
691	3,4-dichloro	LC Method 3: Rf 4.74 min at 254/220 nm; m/e 372.0 (M+1)
692	2,5-dichloro	LC Method 3: Rf 4.74 min at 254/220 nm; m/e 372.0 (M+1)
693	2,6-dichloro	LC Method 3: Rf 4.51 min at 254/220 nm; m/e 372.0 (M+1)
694	2,5-dimethoxy	LC Method 3: Rf 4.31 min at 254/220 nm; m/e 364.0 (M+1)
695	2,3-dimethoxy	LC Method 3: Rf 4.24 min at 254/220 nm; m/e 364.0 (M+1)
696	3,5-dimethoxy	LC Method 3: Rf 4.26 min at 254/220 nm; m/e 364.0 (M+1)
697	3-ethoxy-4-methoxy	LC Method 3: Rf 4.14 min at 254/220 nm; m/e 378.0 (M+1)

The following compounds were prepared following a procedure following Example 673:



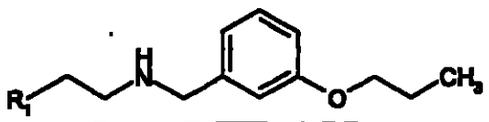
No.	Z'	Data
698	5-methyl	LC Method 4: Rf 2.852 min at 254/220 nm; m/e 357 (M+1)
699	5-chloro	LC Method 4: Rf 2.893 min at 254/220 nm; m/e 377 (M+1)



No.	Z'	Data
700	2-fluoro	LC Method 3: Rf 3.90 min at 254/220 nm; m/e 288.0 (M+1)
701	3-fluoro	LC Method 3: Rf 3.95 min at 254/220 nm; m/e 288.0 (M+1)
702	4-fluoro	LC Method 3: Rf 3.96 min at 254/220 nm; m/e 288.0 (M+1)
703	2-chloro	LC Method 3: Rf 4.23 min at 254/220 nm; m/e 303.9 (M+1)
704	4-chloro	LC Method 3: Rf 4.12 min at 254/220 nm; m/e 303.9 (M+1)
705	4-bromo	LC Method 3: Rf 4.33 min at 254/220 nm; m/e 347.9 (M+1)
706	4-methyl	LC Method 3: Rf 4.17 min at 254/220 nm; m/e 284.0 (M+1)
707	4-hydroxy	LC Method 3: Rf 3.26 min at 254/220 nm; m/e 286.0 (M+1)
708	2-methoxy	LC Method 3: Rf 4.03 min at 254/220 nm; m/e 300.0 (M+1)
709	3-methoxy	LC Method 3: Rf 3.91 min at 254/220 nm; m/e 300.0 (M+1)
710	4-methoxy	LC Method 3: Rf 3.91 min at 254/220 nm; m/e 300.0 (M+1)
711	3-ethoxy	LC Method 3: Rf 4.31 min at 254/220 nm; m/e 314.0 (M+1)

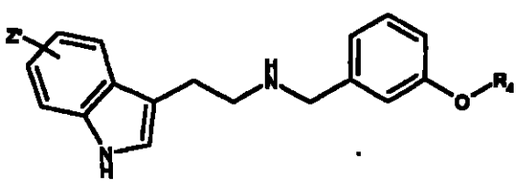
712	4-ethoxy	LC Method 3: Rf 4.14 min at 254/220 nm; m/e 314.0 (M+1)
713	4-phenoxy	LC Method 3: Rf 4.77 min at 254/220 nm; m/e 362.0 (M+1)
714	4-sulfonamide	LC Method 3: Rf 3.06 min at 254/220 nm; m/e 349.0 (M+1)
715	3,4-dichloro	LC Method 3: Rf 4.52 min at 254/220 nm; m/e 337.9 (M+1)
716	2,5-dichloro	LC Method 3: Rf 4.51 min at 254/220 nm; m/e 337.9 (M+1)
717	2,6-dichloro	LC Method 3: Rf 4.28 min at 254/220 nm; m/e 337.9 (M+1)
718	3,4-dimethoxy	LC Method 3: Rf 3.59 min at 254/220 nm; m/e 330.0 (M+1)
719	2,5-dimethoxy	LC Method 3: Rf 4.04 min at 254/220 nm; m/e 330.0 (M+1)
720	2,3-dimethoxy	LC Method 3: Rf 3.96 min at 254/220 nm; m/e 330.0 (M+1)
721	3,5-dimethoxy	LC Method 3: Rf 3.99 min at 254/220 nm; m/e 330.0 (M+1)
722	3-bromo 4-methoxy	LC Method 3: Rf 4.22 min at 254/220 nm; m/e 379.9 (M+1)
723	4-ethoxy-3-methoxy	LC Method 3: Rf 3.88 min at 254/220 nm; m/e 344.0 (M+1)
724	3-ethoxy-4-methoxy	LC Method 3: Rf 3.84 min at 254/220 nm; m/e 344.0 (M+1)

The following compounds were prepared following a procedure following Example 673:



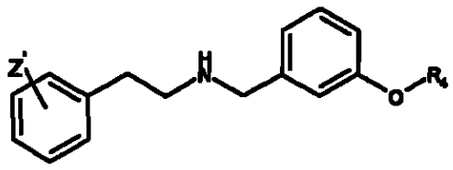
No.	R_1	Data
725	pyridine-2-yl	LC Method 3: Rf 2.38 min at 254/220 nm; m/e 271.0 (M+1)
726	pyridin-3-yl	LC Method 3: Rf 2.25 min at 254/220 nm; m/e 271.0 (M+1)
727	pyridin-4-yl	LC Method 3: Rf 2.21 min at 254/220 nm; m/e 271.0 (M+1)
729	7-methyl-1H-indol-3-yl	LC Method 3: Rf 4.19 min at 254/220 nm; m/e 323.0 (M+1)
730	6-methoxy-1H-indol-3-yl	LC Method 3: Rf 3.90 min at 254/220 nm; m/e 339.0 (M+1)
731	thiophen-3-yl	LC Method 3: Rf 3.70 min at 254/220 nm; m/e 275.9 (M+1)
732	5-methyl-1H-indol-3-yl	LC Method 4: Rf 2.680 min at 254/220 nm; m/e 323 (M+1)
733	5-chloro-1H-indol-3-yl	LC Method 4: Rf 4.019 min at 254/220 nm; m/e 344 (M+1)

The following compounds were prepared following a procedure following Example 673:



No.	Z'	R_4	Data
734	5-methyl	2-fluoroethyl	LC Method 4: Rf 2.381 min at 254/220 nm; m/e 327 (M+1)
735	5-fluoro	2-fluoroethyl	LC Method 4: Rf 2.300 min at 254/220 nm; m/e 331 (M+1)
736	5-methyl	2,2-difluoroethyl	LC Method 4: Rf 2.520 min at 254/220 nm; m/e 345 (M+1)
737	5-fluoro	2,2difluoroethyl	LC Method 4: Rf 2.445 min at 254/220 nm; m/e 349 (M+1)
738	5-chloro	2,2-difluoroethyl	LC Method 4: Rf 2.598 min at 254/220 nm; m/e 365 (M+1)
739	5-fluoro	4,4,4-trifluorobutyl	LC Method 4: Rf 3.017 min at 254/220 nm; m/e 395 (M+1)
740	5-fluoro	2,2,2-trifluoroethyl	LC Method 4: Rf 2.787 min at 254/220 nm; m/e 367 (M+1)
741	5-methoxy	2,2,2-trifluoroethyl	LC Method 4: Rf 2.681 min at 254/220 nm; m/e 379 (M+1)
742	5-chloro	4,4,4-trifluorobutyl	LC Method 4: Rf 3.151 min at 254/220 nm; m/e 411 (M+1)
743	5-fluoro	3-fluoropropyl	LC Method 4: Rf 2.475 min at 254/220 nm; m/e 345 (M+1)
744	5-methoxy	3,3,3-trifluoropropyl	LC Method 4: Rf 2.889 min at 254/220 nm; m/e 393 (M+1)
745	5-chloro	3-fluoropropyl	LC Method 4: Rf 2.628 min at 254/220 nm; m/e 361 (M+1)
746	5-fluoro	2,2,3,3-tetrafluoropropyl	LC Method 4: Rf 2.680 min at 254/220 nm; m/e 399 (M+1)
747	5-methyl	2,2,3,3-tetrafluoropropyl	LC Method 4: Rf 2.756 min at 254/220 nm; m/e 397 (M+1)
748	5-chloro	2,2,3,3-tetrafluoropropyl	LC Method 4: Rf 2.820 min at 254/220 nm; m/e 417 (M+1)
750	5-fluoro	2,2,3,3,3-pentafluoropropyl	LC Method 4: Rf 2.833 min at 254/220 nm; m/e 417 (M+1)
751	5-methyl	2,2,3,3,3-pentafluoropropyl	LC Method 4: Rf 2.908 min at 254/220 nm; m/e 415 (M+1)
752	5-chloro	2,2,3,3,3-pentafluoropropyl	LC Method 4: Rf 2.784 min at 254/220 nm; m/e 433 (M+1)
754	5-methyl	3-fluoropropyl	LC Method 4: Rf 2.457 min at 254/220 nm; m/e 341 (M+1)
755	5-methoxy	4,4,4-trifluorobutyl	LC Method 4: Rf 2.931 min at 254/220 nm; m/e 406 (M+1)
756	5-methoxy	2,2,3,3-tetrafluoropropyl	LC Method 4: Rf 2.795 min at 254/220 nm; m/e 411 (M+1)
757	5-chloro	2-fluoroethyl	LC Method 4: Rf 2.477 min at 254/220 nm; m/e 347 (M+1)

The following compounds were prepared following a procedure following Example 673:



No.	Z'	R_4	Data
758	3-trifluoro methyl	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	LC Method 4: Rf 2.650 min at 254/220 nm; m/e 410 (M+1)
759	3-trifluoro methyl	4,4,4-trifluoro butyl	LC Method 4: Rf 2.761 min at 254/220 nm; m/e 406 (M+1)

Example 760

3-Trifluoromethoxyphenethylamine

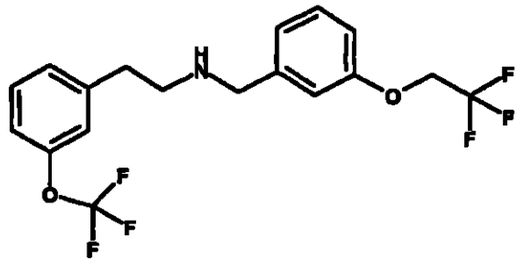
Combine nitromethane (1.8 g, 30 mmol), ethanol (4 mL) and 10 N NaOH (0.1 mL). Add 3-trifluoromethoxybenzaldehyde (5.0 g, 28.6 mmol) and stir. After 20 hours, pour into ethyl acetate, wash with water, dried over Na_2SO_4, filter, and concentrate to give a residue. Chromatograph the residue on silica gel to give 2-nitro-1-(3-trifluoroethoxyphenyl)ethanol: MS (M-1) 250; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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 and 4.0 Hz), 4.62-4.51 (2 H, m).

Combine 2-nitro-1-(3-trifluoroethoxyphenyl)ethanol (6.1 g, 24.2 mmol) and methanesulfonyl chloride (2.02 mL) in dichloromethane (50 mL) and cool in an ice-bath. Add dropwise, triethylamine (7.28 mL) while maintaining the temperature near 0°C. After 2 hours, pour into ethyl acetate, wash with water, dry with Na_2SO_4, filter, and then concentrate to residue. Chromatograph the residue on silica gel to give 3-(2-nitrovinyl)-1-trifluoroethoxybenzene: MS (MH^+) 234; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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).

Combine 3-(2-nitrovinyl)-1-trifluoroethoxybenzene (3.0 g, 12.88 mmol) and methanol (50 mL) and concentrated HCl (5 mL) and hydrogenate at ambient temperature and 50 psi (340 kPa) in the presence of PtO_2 (0.6 g). After 5 hours, filter to the catalyst, dilute the filtrate with 1N HCl (50 mL) and wash with ethyl acetate. Separate the aqueous layer, neutralize with 2N NaOH (100 mL), extract with ether, dry with Na2SO4, filter and then concentrated to give the title compound which can be used without further purification. MS (MH+) 206; ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 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).

Example 761

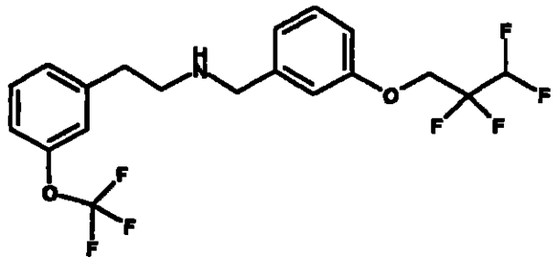
N-(2-(3-Trifluoromethoxyphenyl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethyl)benzylamine



Combine trifluoromethoxyphenethylamine (400 mg, 1.95 mmol), and 3-(2-trifluoroethoxy)benzaldehyde (596 mg, 2.92 mmol), and 4Å molecular sieve (4.0 g) in ethanol (30 mL) and reflux. after 4.5 hours, decant and treat of $NaBH_4$ (221 mg, 5.85 mmol). After 1 hour, evaporate and partition between 5N NaOH and dichloromethane. Separate the organic layer, dry over Na_2SO_4, filter, and concentrate to give a residue. Chromatograph the residue by HPLC to give the title compound. The HCl salt of the title compound gives a white solid: MS (MH^+) 394; ^1H (DMSO-d6) 9.48 (2 H, br s), 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 and 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).

Example 762

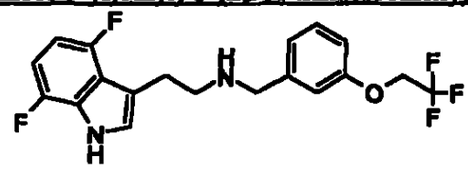
N-(2-(3-Trifluoromethoxyphenyl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropyl)benzylamine



The method of Example 761 gives the title compound. The HCl salt of the title compound gives a white solid: MS (MH^+) 426; ^1H (DMSO-d6) 9.42 (2 H, br s), 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 and 2.8 Hz), 6.70 (1 H, tt, J =52 and 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).

Example 763

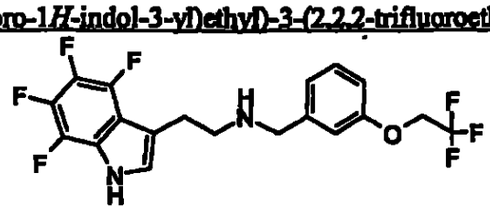
N-(2-(4,7-Difluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine



Combine 2-(4,7-difluoro-1H-indol-3-yl)ethylamine (483 mg, 2.46 mmol) and ethanol (45mL) and stir. After 10 minutes treat with 3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzaldehyde (502 mg, 2.46 mmol) and anhydrous sodium sulfate (3.5 g)and stir under nitrogen and heat at 70° C. After 2h., cool the reaction vacuum filter to remove the sodium sulfate and treat with sodium borohydride (279 mg, 7.38 mmol) in a 500 mL round bottom flask equipped with magnetic stirring. Allow the solution to stir for 2 hours at room temperature and then carefully treat with three drops of glacial acetic acid to quench the excess hydride. Remove the solvent *in vacuo* and re-dissolve the crude material in methanol. Purify by a 10 g SCX column by washing thoroughly with methanol, eluting with 2N ammonia in methanol, and concentrating *in vacuo* to give the title compound as a straw colored oil. Prepare the hydrochloride salt by dissolving the free base (800 mg, 2.08 mmol) in methanol (15 mL) and treating with a solution of ammonium chloride (111 mg, 2.08 mmol) in methanol (5 mL). Sonicate the mixture for 10 minutes before concentrating *in vacuo* to give a white solid. Recrystallize from ethyl acetate to obtain the hydrochloride salt of the title compound: mp 208.5-210.0 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): 11.79 (br s, 1H), 9.21 (br s, 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 (for $C_{19}H_{17}F_5N_2O$•HCl) calcd: C 54.23, H 4.31, N 6.66; found: C 54.20, H 4.30, N 6.66.

Example 764

N-(2-(4,5,6,7-Tetrafluoro-1*H*-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine



By a method similar to Example 763, using 2-(4,5,6,7-tetrafluoro-1H-indol-3-yl)ethylamine (484 mg, 2.08 mmol), ethanol (45 mL), 3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzaldehyde (425 mg, 2.08 mmol), anhydrous sodium sulfate (3.5 g)

sodium borohydride (236 mg, 6.24 mmol) to give the free base of the title compound as a straw colored solid. Recrystallize from methylene chloride to obtain the title compound: mp 107.2-108.2 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): 11.92 (br s, 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 (ES+): m/e 421.1 (M+1). CHN (for $C_{19}H_{15}F_7N_2O$•1HCl•0.20 H_2O) calcd: C 53.83, H 3.66, N 6.61; found: C 53.75, H 3.33, N 6.

Example 765

5-Trifluoromethyltryptamine

Combine 4-trifluoromethylaniline (32.2 g, 199.8 mmol) and dichloromethane (600 ml) in a 2L round bottomed flask under nitrogen and cool to –70°C. Add tert-butylhypochlorite (protected from the light) (22.8 g, 210 mmol) in dichloromethane (150 ml) stir for a total of 45 min at about -65 to -70°C. At 35 min, add a solution of methylthioacetaldehyde dimethylacetal (30 g, 220.2 mmol) in dichloromethane (150 ml) is added. At 45 min at -70°C, add a solution of triethylamine (31.2 ml, 22.78 g, 225.1 mmol) in dichloromethane (80 ml). Bring the reaction mixture to room temperature. Wash with water and evaporate to dryness to give 72 g an oil.

Dissolve the oil in toluene (600 ml) and add triethylamine (60 ml). Heat to reflux. After 24 hours, evaporate the solvent and dry the residue under vacuum to yield 7a residue. Combine the residue, diethyl ether (600 ml), and 2N HCl (500 ml) and stir 24 hours at room temperature. Separate the aqueous layer and wash the organic layer successively with water and saturated $NaHCO_3$, dry over $MgSO_4$, filter, and evaporate to give a residue. Chromatograph on silica gel by eluting with cyclohexane –ethyl acetate (8/2, v/v), and pool the fractions containing the expected and evaporate to give 33.8g of 2-methylthio-5-trifluoromethyl-1H-indole.

Combine moist Raney nickel (330 g), 2-methylthio-5-trifluoromethyl-1H-indole (33.8 g, 146.2 mmol) and absolute ethanol (850 ml) and stir. After 1.5 hours, filter the mixture through celite and wash the celite with ethanol (500 ml). Evaporate the filtrate to dryness, add toluene (20 ml) and evaporate and dry to give 5-trifluoromethylindole: mp=55—60°C

Dissolve 5-trifluoromethylindole (24 g, 130 mmol) in anhydrous diethyl ether (288 ml) and cool to 10°C and add dropwise oxalyl chloride (12 ml) over 10 min. (exothermic reaction) and stir at room temperature for 4 h. Add and additional amount of oxalyl chloride (3 ml) and stir overnight at room temperature to give a solid. Collect the solid, wash with anhydrous diethyl ether (20 ml), and dry to give 2-(5-(trifluoromethyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-acetyl chloride.

Combine 2-(5-(trifluoromethyl-1H-indol-3-yl)-2-oxo-acetyl chloride an NH_4OH 1N (700 ml) and stir the suspension intensely. After 3 hours, collect the 2-(5-(trifluoromethyl)-1H-indol-3-yl)-2-oxo-acetamide.

Add $LiAlH_4$ (37.95 g, 1.00 mol) to THF (650 mL) under ice-bath cooling. Prepare a solution of $AlCl_3$ (50 g, 375 mmol) in THF (600 ml) and add dropwise to the $LiAlH_4$ solution over 45 min at 5-10°C. While maintaining the temperature at about 5°C, add a solution of 2-(5-(trifluoromethyl)-1H-indol-3-yl)-2-oxo-acetamide (21.4 g, 83.5 mmol) in THF (600 ml) and stir overnight with warming to ambient temperature. Cool the mixture with ice water and treat with 30% NaOH (100 ml) while maintaining the temperature at less than about 30°C. After stirring for about 30 minutes, filter, wash with THF (2 L), and evaporate the filtrate to give the title compound. Form of the HCl salt by dissolving the title compound in diethyl ether and adding of a solution of HCl in diethyl ether (until acidic). Collect the solid by filtration, wash with diethyl ether, and dry under reduced preasure to give the hydrochloride salt of the title compound.

The title compound can be further purified by basic extraction of the hydrochloride salt into ethyl acetate, drying over $MgSO_4$, filter, and evaporate to dryness followed by hydrochloride salt formation in diethyl ether.

Example 766

3-Propoxybenzaldehyde

Combine 3-hydroxybenzaldehyde (790 g), K_2CO_3, (1627 g) and DMF (8 L). Add 1-iodopropane (1000 g) and heat to 105°C and stir for 4h. Cool to about 50°C and add water (15 L), continue cooling to about room temperature and add toluene (10 L). Separate the organic layer and extract the aqueous phase with toluene (2 x 10 L), combine organic phases and wash with NaOH 1N (2 x 5.8 L), concentrate the combined organic layers *in vacuo* to afford the title compound.

Example 777

N-(2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-propoxybenzylamine

Combine 3-propoxybenzaldehyde (14.05 g, 0.0856 mole) and 5-methoxytryptamine (13.64 g, 0.0717 mole) in 390 mL absolute EtOH. Add molecular sieves(19.2 g) and heat the suspension to reflux. After 4 hours, cool to room temperature and add $NaBH_4$ (37.32 g, 0.2146 mole) in 3 portions. Stir the mixture for 1 hour at room temperature, filter, evaporate the filtrate to a mass of about 100g, add water and dichloromethane. After separation, wash the aqueous phase with dichloromethane, combine the organic layers, dry over $MgSO_4$, filter, evaporate the solvent in vacuo to afford the title compound.

Combine the title compound and isopropanol (250 mL) and slowly add a solution of HCl in EtOH (33 ml, 2.5N). Heat to reflux and stir for 30 min. Cool to room temperature and stir for 2h to give a solid. collect the solid by filtration, wash isopropanol, and dry to give the hydrochloride salt of the title compound.

Example 778

2,2,3,3,3-Pentafluoropropyl tosylate

Combine 2,2,3,3,3-pentafluoropropan-1-ol (9.7 ml) and pyridine. Cool to between 0°C and 10 °C and add portion-wise the p-toluenesulfonylchloride (6.2g) and stir with warming to room temperature. After 3 hours at room temperature, pour the reaction mixture into ice water and stir for 30 min to give a solid. Filter the solid, wash with water, and dry to give of the title compound.

Example 779

3,3,3-Trifluoro-propyl tosylate

Add 3,3,3-trifluoropropan-1-ol (61.8 ml) and pyridine (224 ml). Cool to between 0°C and 10°C and add portion-wise p-toluenesulfonylchloride (147 g). Allow to warm to ambient temperature and stir overnight. Add HCl 0.5N (1.6L), extract with ethyl acetate, combine the organic layers, dry over $MgSO_4$, filter, and evaporate to give the title compound.

Example 780

6-Fluorotryptamine

Add dropwise 422 mL of glacial acetic acid to 40% aqueous dimethylamine (408 mL) over 40 minutes while maintaining the temperature below about 15°C. Cool to 0°C. After stirring for 20 minutes at 0°C, slowly add 37% aqueous formaldehyde (289 mL, 1.3 eq.) over about 15 minutes. Add 6-fluoroindole (400 g, 2.96 mol, 1eq.) in four portions over about 15 minutes. After 30 minutes, divide the reaction mixture into two portions. To one portion, slowly 1149g (75% of total mass) over 30 minutes to 3 L of 10% NaOH and stir at room temperature. After 18 hours, collect the solid that forms, wash three times with 200 mL of water, dry by suction to give wet 3-(N,N-dimethylaminomethyl)-6-fluoroindole.

Dilute another portion of the reaction mixture (383g, 25% of total mass) with aqueous NaOH till pH 12-13 to give a solid. After 30 minutes, collect the solid by filtration, wash with water, dry at 50°C overnight to give 3-(N,N-dimethylaminomethyl)-6-fluoroindole.

Combine KCN (50.8 g,0.78 mol), 3-(N,N-dimethylaminomethyl)-6-fluoroindole (100 g, 0.52 mol), DMF (400 mL) and water (200 mL). Heat to reflux. Evolution of gas

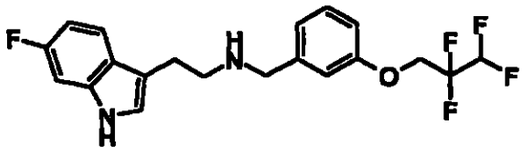
begins at about 70°C. Maintain the reflux for 4 hours. Cool the reaction mixture to room temperature, dilute with water and toluene and stir for 10 minutes. Decant the organic layer and wash successively with of saturated aqueous sodium bicarbonate and of 2M aqueous hydrochloric acid. Concentrate to dryness the organic layer to give 2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)acetonitrile.

Combine 2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)acetonitrile (165 g, 0.925 mol) and THF (1.32 L). Slowly add 1M solution of BH_3 (2.042 L, 1,832 Kg, 0.131 mol) in THF over about 40 minutes. When the addition is complete, heat to reflux within 1 hour. After 1 hour at reflux, cool to room temperature and the reaction mixture, over about 25 minutes, to a well-stirred 15% aqueous solution of NaOH (1.9 L, 9.5 mol). After addition, slowly and gradually heat to 50°C. After 1 hour, heat 60°C. After 30 minutes, heat to reflux for 1 hour. Cool to room temperature and stir overnight, decant the alkaline aqueous layer and replace by water. Heat to 30°C under a pressure of 200 mbars in order to distill the THF until about 2.5 kg of distilate is removed. Extract the mixture with dichloromethane. Slowly add to the combined organic layers over a 25 minutes a mixture of 37% aqueous HCl (143 g) and water (220g) and stir to give a solid. After 1 hour, collect the solid by filtration, wash with of dichloromethane, and dry overnight to afford of the hydrochloride salt of the title compound.

Combine 6-fluorotrytamine hydrochloride (100 g, 0.437 mol), 2% w/w NaOH (2.5 kg), and dichloromethane (1.5 L) and stir. After 15 minutes, decant the organic layer, extract the aqueous layer with dichloromethane, combine organic layers, and concentrate to give a residue. Combine the residue and isopropanol and evaporate *in vacuo* to give the title compound.

Example 782

N-(2-(6-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropyl)benzylamine



Combine isopropanol (500 g), 2,2,3,3-tetrafluoropropylbenzaldehyde (116.8 g), and 6-fluorotryptamine (1.15 equiv.). Heat to reflux over about 1.5 hour. After 30 minutes at the reflux, distill and over 30 minutes collect about 380g of distillate. Cool the reaction mixture to 50°C and add $NaBH_4$ (19.71 g) in one portion. After 1 hour at 50°C, slowly add water over 15 minutes and allow the resulting solution to cool to room temperature overnight. Distill the isopropanol under reduced pressure to give a residue and extract with dichloromethane, combine organic layers, and treat with 1N aqueous HCl (650 mL)

to give a solid. Stir the heavy suspension for 2 hours at 20-25°C. Collect the solid by filtration, wash with dichloromethane and dry at 50°C under vacuum overnight to afford title compound.

Example 783A

3-(2,2,2-Trifluoroethoxy)benzaldehyde

Combine 3-hydroxybenzaldehyde (134.3 g), potassium carbonate (304.0 g), 2,2,2-trifluoroethyl *p*-toluenesulfonate (293.6 g) and dimethylformamide (2 L). Heat the mixture at 90°C. After 15 hours, cool to room temperature, pour on ice-water, and extract with dichloromethane. Combine the organic layers, wash with 1N sodium hydroxide, and then with water. Dry the organic phase over magnesium sulfate, filter, and concentrate to a residue. Dissolve residue in toluene (200 ml), Chromatograph on silica gel eluting sequentailly with toluene and then ethyl acetate to give a residue. Distill the reside under reduced pressure using a Claisen flask equipped with a Vigreux column gives title compound: bp 0.8 mm Hg, 84-85°C. Redistilling some fractions using a Claisen flask equipped with a Vigreux column and subsequently an adiabatic column filled with Rasching rings gives title compound: bp 0.9-1.0 mm Hg, 74-76°C.

Example 783B

3-(2,2,3,3-Tetrafluoropropoxy)benzaldehyde

Combine 3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)tosylate (200 g, 0.664 mol), 3-hydroxybenzaldehyde (101.7 g, 0.833 mol), dimethylformamide (1.5 L) and powdered potassium carbonate (192 g). Heat under stirring at 92°C for about 22 h. Cool the reaction mixture to 40°C, pour over ice-water and extract with ethyl acetate. Combine organic phases, wash with 1 N sodium hydroxide (1 L and 0.5 L) and then a solution of saturated sodium hydrogen carbonate, dry over magnesium sulfate, filter, evaporate to dryness to provide a oily residue. Distill the oily residue under reduced pressure in a Claisen flask to give a first fraction of the title compound: bp 108-110°C under 0.4-0.5 mmHg and a second fraction at 110-111°C under 0.4-0.5 mmHg.

Example 784

3-(2,2,3,3-Tetrafluoropropoxy)benzaldehyde

Combine 3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)tosylate (5.72 g, 17.2 mmol), 3-hydroxybenzaldehyde (2.44 g, 20.0 mmol), dimethylformamide (36 ml) and powdered potassium carbonate (3.03 g) and heat at 110°C for 10 h. Cool to 20°C. Pass through a bed of aluminium-oxide-90 (57.2 g, 70-230 mesh, grade II-III, Brockmann: Merck # 1.01097) and elute with toluene (120 ml). Wash the eluted organic phase with 1N HCl

(36 ml) and then water. Evaporate the organic layer under reduced pressure to give the title compound.

Example 785

2-(5-Chloro-1*H*-Indol-3-yl)-2-oxo-acetyl chloride

Combine 5-chloroindole (20 g, 0.13 mole) and dibutyl ether (230 mL) and cool to 5°C and slowly add the oxalyl chloride (20.08 g, 0.16 mole) over 15 min while maintaining the temperature between 5°C and 10°C. Warm to room temperature and stir for 1 hour to give a solid. Cool to 5°C and stir for 15 minutes, collect the solid by filtration, wash with dibutyl ether, and dry under vacuum to give the title compound.

Example 786

(2-(5-Chloro-1*H*-Indol-3-yl)-2-oxoacetamide

Combine 2-(5-chloro-1H-indol-3-yl)-oxo-acetyl chloride (28.9 g, 0.12 mole) and NH_4OH 1N solution (720 ml) to give a suspension. After 18 hours, filter, wash with water, and dry under vacuum to give the title compound.

Example 787

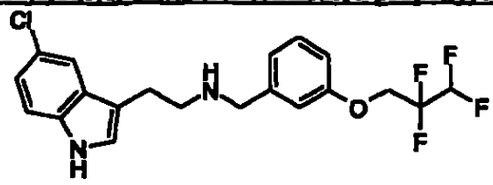
5-Chlorotryptamine

Cool to 5°C, a suspension of $LiAlH_4$ (40.97 g) in THF (700 ml). Add a solution of $AlCl_3$ (53.9 g, 0.40 mole) to THF (645 ml) over about 30 minutes while maintaining the temperature at about 5°C and 10°C. Add (2-(5-chloro-1*H*-Indol-3-yl)-2-oxo-acetamide (20 g, 0.09 mole) in THF (900 ml) while maintaining the temperature at between 5°C and 7.5°C. When the addition is complete warm to room temperature. Stir overnight and then cool to 7°C and slowly add a solution of NaOH 50% (342 g, 4.28 mol). After stirring for about 1 hour, add anhydrous Na_2SO_4 (30 g) and filter the suspension on a celite bed. Evaporate the filtrate to dryness to give an oil. Combine the and Et_2O (500 mL) and add a solution of Et_2O/HCl 4.5N (15 mL) at room temperature to give a solid. Stir the suspension at room temperature for 1 hour, filter, and wash with 50 mL Et_2O, dry under vacuum at 50°C to give the hydrochloride of the title compound.

Add 5-chlorotrypamine hydrochloride (15 g, 0.06 mole) water (150 ml), NaOH 1N (75 ml), and dichloromethane (350 mL). Stir the mixture at room temperature for 30 minutes, and separate the phases. Wash the aqueous phase with dichloromethane, combine the organic phases, dry over $MgSO_4$, filter, and evaporate to dryness under vacuum to give the title compound.

Example 789

N-(5-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoro-propoxy)benzylamine



Combine 5-chlorotryptamine (12.1 g, 0.0621 mol) and 3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxybenzaldehyde (17.6 g, 0.0621 mole) in EtOH (340 mL). Add molecular sieves and heat to reflux and stir for 4h. Cool the mixture to room temperature and add $NaBH_4$ (7g, 0.1876 mol) in 3 portions. Stir the for 1h at room temperature. Filter the solid and evaporate the filtrate to a weight of about 90 g, add water, and extract with dichloromethane. Dry the combined organic layers over $MgSO_4$, filter, and remove the solvent under reduced pressure to afford the title compound.

Combine the title compound (27.6 g) and isopropanol (300 mL). Add a solution of oxalic acid (6 g) in isopropanol (60 mL) to give a suspension. Heat the suspension to reflux and stir for 30 min and then cool to room temperature. Stir for 1 hour at room temperature. collect the solid by filtration, wash with isopropanol, and dry under vacuum to afford the oxalate of the title compound.

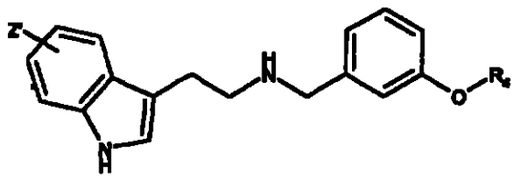
Example 790

N-2-(5-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3,-tetrafluoro-propoxy)benzylamine L-tartaric salt

Combine N-2-(5-chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-(3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine oxalic acid salt and dichloromethane (700 mL) and add NaOH 1N(150 mL), water (450 mL) and MeOH (190 mL). Stir the mixture for 1 h at room temperature. Separate the layers. Add water (200 mL) to the aqueous phase and extract with dichloromethane, combine the organic layers, dry over $MgSO_4$, filter, and evaporate under vacuum to afford 19.4g of N-2-(5-chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine.

Combine N-2-(5-chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine (19.4g) in isopropanol (125 mL) and warm to dissolve. Add a solution of L-tartaric acid (7.02 g) in isopropanol (70 mL). Add seeding crystals and stir to give a solid. After 2.5 hours, collect the solid by filtration, wash with isopropanol, and dry under vacuum at 45°C to afford the title compound.

By the method of Example 221 the following compounds were prepared, isolated as the maleate except where noted:



No.	Z'	R_4	Data
791	6-bromo	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	mp 162-164 °C. Analysis for $C_{24}H_{23}BrF_4N_2O_5$: Calcd: C, 50.10; H, 4.03; N, 4.87; found: C, 50.24; H, 4.02; N, 4.87.
792	6-bromo	2,2,2-trifluoro ethyl	mp 168-171 °C. Analysis for $C_{23}H_{22}BrF_3N_2O_5$: Calcd: C, 50.84; H, 4.08; N, 5.16; found: C, 51.02; H, 4.13; N, 5.21.
793	6- methane sulfonyl	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	mp 233-235 °C. MS (ACPI): m/e 459.1 (M+1). Analysis for $C_{21}H_{23}ClF_4N_2O_3S$: Calcd: C, 50.96; H, 4.68; N, 5.66; found: C, 50.87; H, 4.65; N, 5.64. (isolated as the hydrochloride)
794	6- methane sulfonyl	2,2,2-trifluoro ethyl	mp 234-236 °C. MS (ACPI): m/e 427.0 (M+1). Analysis for $C_{20}H_{22}ClF_3N_2O_3S$: Calcd: C, 51.89; H, 4.79; N, 6.05; found: C, 51.84; H, 4.79; N, 6.10. (isolated as the hydrochloride)
795	6-benzene sulfonyl	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	mp 213-215 °C. MS (ACPI): m/e 521.0 (M+1). Analysis for $C_{26}H_{25}ClF_4N_2O_3S$: Calcd: C, 56.07; H, 4.52; N, 5.03; found: C, 55.81; H, 4.66; N, 4.96. (isolated as the hydrochloride)
796	6-benzene sulfonyl	2,2,2-trifluoro ethyl	mp 231-233.5 °C. MS (ACPI): m/e 489.0 (M+1). Analysis for $C_{25}H_{24}ClF_3N_2O_3S$: Calcd: C, 57.20; H, 4.61; N, 5.34; found: C, 56.98; H, 4.63; N, 5.21. (isolated as the hydrochloride)

Example 799

6-Methanesulfonyl-1H-indole

Dissolve 6-Methanesulfonyl-indol-1-ol (5.0 g, 23.7 mmol) in triethyl phosphite (35 ml) and heat at 160° for 5 hours. Cool the solution to ambient temperature and dilute with diethyl ether. Wash the ether solution with brine and water followed by drying (sodium sulfate) and reducing to residue. Crystallize the residue from warm ethyl acetate to give the title compound as colorless cubes: mp 149-152 °C. MS (ACPI): m/e 196.0 (M+1). Analysis for $C_9H_9NO_2S$: Calcd: C, 55.37; H, 4.65; N, 7.17; found: C, 55.14; H, 4.71; N, 7.20.

Example 800

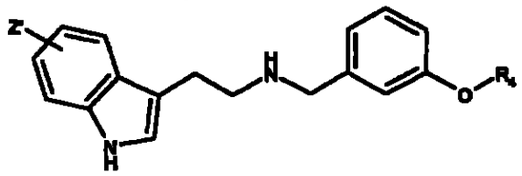
6-Benzenesulfonyl-1H-indole

Dissolve 6-Bromoindole (6.0 g, 30.6 mmol) in THF (100 ml) and cool the mixture to -10°. Slowly add 60% NaH in mineral oil (3.67 g). After 1 hour, add triisopropylsilyltrifluoromethane sulfonate (9.9 ml, 36.7 mmol) slowly, remove the cooling bath, and stir for 24 hours. Quench excess NaH with ice and remove the THF under vacuum. Dilute the remaining residue with water and extract with dichloromethane. Combine, wash (brine), dry (sodium sulfate), and reduce the extracts to residue. Purify the residue on silica gel using 60% hexanes/dichloromethane to give a yellow oil.

Cool a solution of 6-bromo-1-triisopropylsilanyl-1H-indole (5.5 g, 15.7 mmol) in 100 mL anhydrous THF to –78°C under nitrogen and treat with 1.7 M t-butyl lithium (20.5 mL, 34.5 mmol) while keeping the temperature at –78°C. After the addition, slowly add phenylsulfonyl fluoride (2.1 ml, 17.3 mmol) and stir for 30 minutes at –78°C. Warm the mixture to ambient temperature and stir for 1 hour. Quench excess t-butyl lithium with ice and dilute the mixture with water followed by extraction with ethyl acetate. Combine, wash (brine), dry (sodium sulfate), and reduce the extracts to residue. Purify the residue on silica gel using 50% hexanes/dichloromethane to give the product as a white solid.

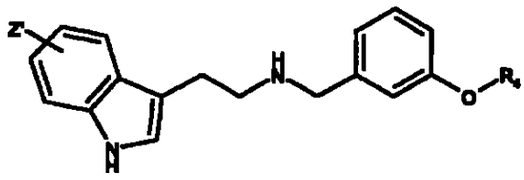
Dissolve the resulting white solid in THF (50 ml) and treat the solution with 1 M tetrabutylammonium fluoride (18.1 mL) and 1 M boric acid (18.1 ml). After stirring for 1.5 hours at ambient temperature, dilute the mixture with water and extract with ethyl acetate. Combine, wash (brine), dry (sodium sulfate), and reduce the extracts to residue. Purify the residue on silica gel using 1% methanol/dichloromethane to give the title compound as a white solid: mp 141-144 °C. MS (ACPI): m/e 258.0 (M+1). Analysis for $C_{14}H_{11}NO_2S$: Calcd: C, 65.35; H, 4.31; N, 5.44; found: C, 64.99; H, 4.31; N, 5.39.

By the method of Example 440 the following compounds were prepared and isolated as the hydrochloride except where noted:



No.	Z'	R_4	Data
802	7-Chloro	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	ISMS 415 (M+1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6-HCl salt) 11.3 (bs, 1H), 9.4 (bs, 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 (bs, 2H), 3.25 (bs, 4H)
803	6-Methoxy	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	^{1}H NMR ($CDCl_3$-freebase) 7.99 (bs, 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 N-H observed

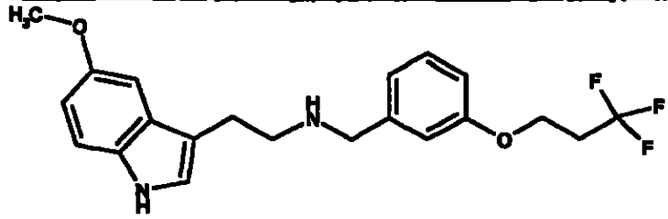
By the method of Example 270 the following compounds were prepared, isolated as the maleate except where noted:



809	5-(4-fluoro phenyl)	phenyl	ISMS 437 (M+1); $C_{29}H_{26}FCl\,N_2O\cdot 0.2\,H2O$: calcd: C, 73.08; H, 5.58; N, 5.88; found: C, 72.99; H, 5.38; N, 5.83

Example 811

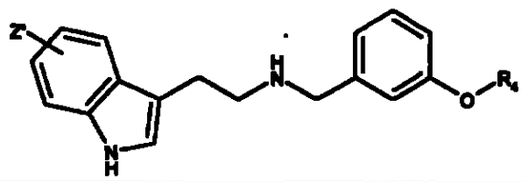
N-(2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)-ethyl)-(3-(3,3,3-trifluoropropoxy)benzyl)amine



Combine 350 mg (1.8 mmol) 5-methoxytryptamine, 401 mg 3-trifluoropropoxybenzaldehyde (1.8 mmol) and 4g 4A molecular sieves in 35 mL EtOH and reflux overnight. Decant the liquid into a separate flask and treat with 209 mg (5.5 mmol) $NaBH_4$. Stir the reaction at ambient temperature for 1 hour. Concentrate under vacuum, and partition between 50 mL 1 N NaOH and 25 mL dichloromethane. Extract the aqueous layer with 25 ml dichloromethane and combine the organic layers and concentrate to dryness. Purify the resulting oil by radial chromatography (SiO_2; 1% MeOH in $CHCl_3$ mixed with conc. NH_4OH) to afford 705 mg (1.8 mmol; 100%) of the desired compound as an oil. Conversion

to it's HCl salt by stirring a solution of the compound in 50 mL 50/50 THF/EtOH with 1 g polyvinyl pyridine hydrochloride overnight, filtering and concentrating to a solid. Recrystallize the product from EtOAc: Analysis for $C_{21}H_{23}F_3N_2O_2$·HCl: calcd: C, 58.81; H, 5.64; N, 6.53; found: C, 58.42; H, 5.44; N, 6.51; ISMS 393 (M+1).

By the method of Example 811 the following compounds were prepared, isolated as the hydrochloride except where noted:

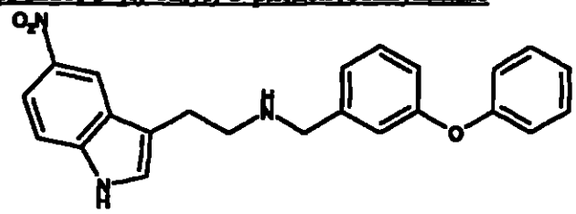


No.	Z'	R_4	Data
812	5-fluoro	3,3,3-trifluoro propyl	Analysis for $C_{20}H_{20}F_4N_2O$•HCl: calcd: C, 57.63; H, 5.08; N, 6.72; found: C, 57.49; H, 5.04; N, 6.76; ISMS 381 (M+1)
814	5-bromo	phenyl	Analysis for $C_{23}H_{21}BrN_2O$• HCl•0.5H_2O: calcd: C, 59.18; H, 4.97; N, 6.00; found: C, 59.18; H, 4.80; N, 5.92 ISMS 422 (M+1)
815	5-bromo	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	Analysis for $C_{20}H_{19}BrF_4N_2O$•HCl: calcd: C, 48.46; H, 4.07; N, 5.65; found: C, 48.39; H, 3.95; N, 5.55; ISMS 459 (M+)
816	5-bromo	2,2,3,3,3-pentafluoro propyl	Analysis for $C_{20}H_{18}BrF_5N_2O$•HCl: calcd: C, 46.76; H, 3.73; N, 5.45; found: C, 46.47; H, 3.67; N, 5.46; ISMS 478 (M+1)
817	5-SO_2CH_3	phenyl	Analysis for $C_{20}H_{18}BrF_5N_2O$•HCl •0.5H_2O•0.4C_7H_8: calcd: C, 64.01; H, 5.85; N, 5.57; found: C, 64.09; H, 5.64; N, 5.48 ISMS 421 (M+1)
818	5-cyano	phenyl	Analysis for $C_{24}H_{21}N_3O$• HCl•0.3H_2O: calcd: C, 70.42; H, 5.57; N, 10.27; found: C, 70.55; H, 5.41; N, 10.25 ISMS 368 (M+1)
819	5-carboxylic acid methyl ester	phenyl	Analysis for $C_{25}H_{24}N_2O_3$•HCl• 0.3H_2O: calcd: C, 68.04; H, 5.62; N, 6.35; found: C, 68.06; H, 5.64; N, 6.43 ISMS 401 (M+1)
820	5-carboxylic acid methyl ester	2,2,2-trifluoroethyl	Analysis for $C_{21}H_{21}F_3N_2O_3$•HCl• 0.1H_2O: calcd: C, 56.72; H, 5.03; N, 6.30; found: C, 56.46; H, 4.77; N, 6.04 ISMS 407 (M+1)

821	5-carboxylic acid amide	phenyl	ISMS 385 (M+); Analysis for $C_{24}H_{23}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0.9H_2O \cdot 0.1C_7H_8$: calcd: C, 66.32; H, 5.99; N, 9.39; found: C, 66.07; H, 5.68; N, 9.01; ^{1}H NMR (Free base $CDCl_3$) 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 (bs, 1H), 5.8 (bs, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.99-2.94 (m, 4H), 1.7 (bs, 1H)

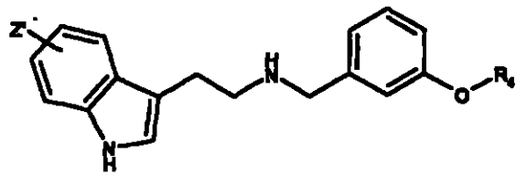
Example 825

N-2-(5-Nitro-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-phenoxybenzylamine



Combine 5-nitrotryptamine(500 mg, 2.4 mmol), 3-phenoxybenzaldehyde (480 mg, 2.4 mmol) and 4g 4A molecular sieves in 30 mL EtOH and reflux overnight. Decant the liquid into a separate flask and treat with $NaBH_4$ (280 mg, 7.2 mmol) at ambient temperature. After 1 hour concentrate under vacuum and partition the residue between 25 mL 1 N NaOH and 25 mL dichloromethane. Extract the aqueous layer with 25 ml dichloromethane and dry the combined organic layers over $MgSO_4$ and concentrate to dryness. Purify the resulting oil by radial chromatography (SiO_2; 2% MeOH in $CHCl_3$) to afford the desired compound as an oil. Convert to the HCl salt by treating a solution of the compound in 10 mL EtOH with 0.25 mL 5 N HCl and 40 mL toluene then concentrating to a solid. Analysis for $C_{23}H_{21}N_3O_3 \cdot HCl \cdot 0.2$ EtOH: calcd: C, 64.62; H, 5.17; N, 9.75; found: C, 64.89; H, 5.40; N, 9.75; ISMS 388 (M+1).

By the method of Example 825 the following compounds were prepared, isolated as the hydrochloride except where noted:



No.	Z'	R_4	Data
826	5-butoxy	phenyl	Analysis for $C_{27}H_{30}N_2O_2 \bullet HCl \bullet 0.4H_2O$: calcd: C, 70.77; H, 7.00; N, 6.11; found: C, 70.87; H, 6.84; N, 6.14; ISMS 415 (M+1)
827	5-benzamide	phenyl	Analysis for $C_{30}H_{27}N_3O_2 \bullet HCl \bullet 0.2H_2O$: calcd: C, 71.83; H, 5.71; N, 8.38; found: C, 71.63; H, 5.35; N, 8.09; ISMS 462 (M+1)
828	5-benzamide	2,2,2-trifluoro ethyl	Analysis for $C_{26}H_{24}F_3N_3O_2 \bullet HCl$: calcd: C, 61.97; H, 5.00; N, 8.33; found: C, 61.78; H, 5.16; N, 7.97; ISMS 468 (M+1)
829	5-benzamide	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	Analysis for $C_{27}H_{25}F_4N_3O_2 \bullet HCl$: calcd: C, 60.51; H, 4.89; N, 7.84; found: C, 60.47; H, 4.95; N, 7.49; ISMS 500 (M+1)
830	5-methane sulfonamide	phenyl	Analysis for $C_{24}H_{25}N_3O_3S \bullet HCl \bullet 0.5H_2O \bullet 0.5\ C_7H_8$: calcd: C, 63.53; H, 5.86; N, 8.08; found: C, 63.57; H, 5.77; N, 7.81; ISMS 436 (M+1)
831	5-methane sulfonamide	2,2,2-trifluoro ethyl	Analysis for $C_{20}H_{22}F_3N_3O_3S \bullet HCl \bullet 0.1H_2O \bullet 0.5\ C_7H_8$: calcd: C, 53.68; H, 5.21; N, 7.99; found: C, 53.48; H, 5.19; N, 7.72;ISMS 442 (M+1)
832	5-methane sulfonamide	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	Analysis for $C_{21}H_{23}F_4N_3O_3S \bullet HCl \bullet 0.1EtOH \bullet 0.8C_7H_8$: calcd: C, 54.72; H, 5.31; N, 7.14; found: C, 54.63; H, 5.25; N, 6.99;ISMS 474 (M+1)
833	5-isopropoxy	phenyl	Analysis for $C_{26}H_{28}N_2O_2 \bullet 1.1HCl \bullet 0.1H_2O$: calcd: C, 70.58; H, 6.68; N, 6.33; found: C, 70.37; H, 6.31; N, 6.35;ISMS 401 (M+1)
834	5-isopropoxy	2,2,2-trifluoro ethyl	Analysis for $C_{22}H_{25}F_3N_2O_2 \bullet HCl \bullet 0.3H_2O$: calcd: C, 58.94; H, 5.98; N, 6.25; found: C, 59.08; H, 5.78; N, 6.25;ISMS 407 (M+1)
835	5-isopropoxy	2,2,3,3-tetrafluoro propyl	Analysis for $C_{23}H_{25}F_4N_2O_2 \bullet HCl \bullet 0.3H_2O$: calcd: C, 57.51; H, 5.79; N, 5.83; found: C, 57.66; H, 5.55; N, 5.80; ISMS 439 (M+1)
836	5-ethoxy	phenyl	Analysis for $C_{25}H_{26}N_2O_2 \bullet HCl \bullet 0.2H_2O$: calcd: C, 70.39; H, 6.47; N, 6.57; found: C, 70.40; H, 6.32; N, 6.68; ISMS 387 (M+1)

837	5-ethoxy	2,2,2-tri fluoroethyl	Analysis for $C_{21}H_{23}F_3N_2O_2$•HCl: calcd: C, 58.81; H, 5.64; N, 6.53; found: C, 58.61; H, 5.61; N, 6.52;ISMS 393 (M+1)
838	5-ethoxy	2,2,3,3-tetra fluoropropyl	Analysis for $C_{22}H_{24}F_4N_2O_2$• HCl: calcd: C, 57.33; H, 5.47; N, 6.08; found: C, 57.01; H, 5.35; N, 6.03;ISMS 425 (M+1)
839	2,2,2-trifluoro-ethoxy	phenyl	Analysis for $C_{25}H_{23}F_3N_2O_2$•HCl: calcd: C, 62.96; H, 5.07; N, 5.87; found: C, 62.76; H, 4.93; N, 5.88;ISMS 441 (M+1)
840	2,2,2-trifluoro-ethoxy	2,2,2-trifluoro ethyl	Analysis for $C_{21}H_{20}F_6N_2O_2$•HCl: calcd: C, 52.24; H, 4.38; N, 5.80; found: C, 52.21; H, 4.28; N, 6.18;ISMS 447 (M+1)
841	2,2,2-trifluoro-ethoxy	2,2,3,3-tetra fluoropropyl	Analysis for $C_{22}H_{21}F_7N_2O_2$ • HCl• $0.2H_2O$•$0.2C_7H_8$: calcd: C, 52.35; H, 4.51; N, 5.22; found: C, 52.15; H, 4.30; N, 5.58;ISMS 479 (M+1)
842	5-butyloxy	pyridin-2-yl	Analysis for $C_{26}H_{29}N_3O_2$• 2HCl •0.5EtOH •$0.3C_7H_8$: calcd: C, 64.83; H, 6.81; N, 7.79; found: C, 64.99; H, 6.48; N, 7.47;ISMS 416 (M+1)
843	5-isopropyl	2,2,2-tri fluoroethyl	Analysis for $C_{22}H_{25}F_3N_2O$•HCl: calcd: C, 61.90; H, 6.14; N, 6.56; found: C, 61.72; H, 6.14; N, 6.42;ISMS 391 (M+1)
844	5-isopropyl	phenyl	Analysis for $C_{26}H_{28}N_2O$• HCl: calcd: C, 74.18; H, 6.94; N, 6.65; found: C, 73.82; H, 6.79; N, 6.65;ISMS 385 (M+1)
845	5-benzene sulfonyl	phenyl	Analysis for $C_{29}H_{26}N_2O_3S$• 2HCl: calcd: C, 67.11; H, 5.24; N, 5.40; found: C, 67.46; H, 5.37; N, 5.09;ISMS 483 (M+1)
846	5-benzene sulfonyl	2,2,3,3-tetra fluoropropyl	Analysis for $C_{26}H_{24}F_4N_2O_3S$•HCl •0.3EtOH•$0.2C_7H_8$: calcd: C, 57.07; H, 4.86; N, 4.75; found: C, 56.95; H, 4.68; N, 4.77ISMS 521 (M+1)
847	5-benzene sulfonyl	2,2,2-tri fluoroethyl	Analysis for $C_{26}H_{29}N_3O_2$ •HCl•$0.6H_2O$: calcd: C, 56.04; H, 4.74; N, 5.23; found: C, 56.05; H, 4.71; N, 5.12;ISMS 489 (M+1)

848	5-carboxylic acid ethyl ester	2,2,2-tri fluoroethyl	Analysis for $C_{22}H_{23}F_3N_2O_3 \cdot HCl$: calcd: C, 57.84; H, 5.30; N, 6.13; found: C, 57.85; H, 5.17; N, 6.09;ISMS 421 (M+1)
849	5-carboxylic acid propylamide	2,2,3,3-tetra fluoropropyl	Analysis for $C_{23}H_{26}F_3N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0.6H_2O \cdot 0.1C_7H_8$: calcd: C, 56.84; H, 5.79; N, 8.05; found: C, 56.65; H, 5.63; N, 7.71;ISMS 466 (M+1)
850	5-carboxylic acid propylamide	phenyl	Analysis for $C_{27}H_{29}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0.4H_2O \cdot 0.2C_7H_8$: calcd: C, 69.66; H, 6.67; N, 8.58; found: C, 69.75; H, 6.57; N, 8.38;ISMS 428 (M+1)
851	5-carboxylic acid propylamide	2,2,2-tri fluoroethyl	Analysis for $C_{23}H_{26}F_3N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0.8H_2O \cdot 0.1C_7H_8$: calcd: C, 57.67; H, 6.00; N, 8.51; found: C, 57.55; H, 5.77; N, 8.43;ISMS 434 (M+1)
852	5-carboxylic acid butylamide	phenyl	Analysis for $C_{28}H_{31}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0.7H_2O$: calcd: C, 68.54; H, 6.86; N, 8.56; found: C, 68.41; H, 6.60; N, 8.37;ISMS 442 (M+1)
853	5-carboxylic acid butylamide	2,2,3,3-tetra fluoropropyl	Analysis for $C_{25}H_{29}F_4N_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$: calcd: C, 56.23; H, 6.04; N, 7.87; found: C, 56.23; H, 5.79; N, 7.84;ISMS 480 (M+1)
854	H	2,2,3,3-tetra fluoro propyl	Analysis for $C_{20}H_{20}F_4N_2O \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$: calcd: C, 56.41; H, 5.21; N, 6.58; found: C, 56.98; H, 4.93; N, 6.53;ISMS 381 (M+1)
855	5-benzyloxy	2,2,2-tri fluoroethyl	Analysis for $C_{26}H_{25}F_3N_2O_2 \cdot HCl$: calcd: C, 63.61; H, 5.34; N, 5.71; found: C, 63.46; H, 5.53; N, 5.72;ISMS 455 (M+1)
856	5-benzyloxy	2,2,3,3 tetra fluoropropyl	Analysis for $C_{27}H_{26}F_4N_2O_2 \cdot HCl$: calcd: C, 62.01; H, 5.20; N, 5.36; found: C, 62.04; H, 5.16; N, 5.36;ISMS 487 (M+1)
857	6-phenoxy	phenoxy	ISMS 435 (M+1); $C_{29}H_{27}ClN_2O_2 \cdot 0.1\ H_2O$: calcd: C, 73.67; H, 5.80; N, 5.93; found: C, 73.49; H, 5.49; N, 5.82
858	6-Phenoxy	2,2,3,3-tetra fluoropropyl	ISMS 473 (M+1); $C_{16}H_{25}F_4ClN_2O_2$: calcd: C, 61.36; H, 4.95; N, 5.50; found: C, 61.02; H, 4.67; N, 5.42
859	6-Phenoxy	2,2,2-tri fluoroethyl	ISMS 441 (M+1); $C_{26}H_{25}F_4ClN_2O_2 \cdot 0.2\ H_2O$: calcd: C, 62.49; H, 5.12; N, 5.83; found: C, 62.27; H, 4.78; N, 5.74

860	5(3-pyridyloxy)	2,2,3,3-tetra fluoropropyl	ISMS 474 (M+1); $C_{25}H_{25}F_4Cl_2N_3O_2 \cdot 0.5\ H_2O$: calcd: C, 54.06; H, 4.72; N, 7.57; found: C, 53.97; H, 4.76; N, 7.29
861	5-(Pyridinyl-3-oxy)	2,2,2-tri fluoroethyl	ISMS 442 (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 8.37-8.36 (m, 1H), 8.27-8.26 (m, 1H), 8.01 (bs, 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). Isolated as dihydrochloride salt

Example 863

6-Phenoxytryptamine

By using a method similar to Example 422,the title compound was prepared: ISMS 253 (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 8.1 (bs, 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 (bs, 2H).

Example 864

2-(5-(Pyridin-3-yloxy)-1H-indol-3-yl)-ethylamine

By using a method similar to Example 422,the title compound was prepared: ISMS 254 (M+1); $C_{15}H_{15}N_3O$·1.1 $C_2H_2O_4$·0.2 H_2O: calcd: C, 58.04; H, 4.98; N, 11.81; found: C, 58.17; H, 4.62; N, 11.45.

Example 865

6-Phenoxy-1H-indole-3-carbaldehyde

By using a method similar to Example 414, the title compound was prepared: ISMS 238 (M+1); ^{1}H NMR ($CDCl_3$) 10.78 (bs, 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).

Example 866

5-(Pyridin-3-yloxy)-1H-indole-3-carbaldehyde

By using a method similar to Example 414, the title compound was prepared: ISMS 239 (M+1); $C_{14}H_{10}N_2O_2$·0.3 H_2O: calcd: C, 69.01; H, 4.39; N, 11.50; found: C, 68.91; H, 4.16; N, 11.39.

Example 867

3-(3-Methyl-4-nitrophenoxy)pyridine

Rinse 35% oil dispersion of KH (12g, 11 mmol) with 100 mL hexanes twice and dry under vacuum before cooling in an ice bath. Add 100 mL dry DMF then a solution of 3-hydroxypyridine (10 g, 105 mmol)in 100 mL DMF dropwise. Treat with a solution of 5-fluoro-2-nitrotoluene (16.3 g, 105 mmol) in 50 mL DMF to obtain a dark solution. Stir at ambient temperature for 1 hour, pour the mixture into 1 liter of brine and extract twice with 200 mL of EtOAc. Combine the extracts and wash twice with 500 mL brine, dry over $MgSO_4$ and concentrate to 24 g of a dark oil. Purification by chromatography 20% EtOAc in hexanes give the title compound as an oil: ISMS 231 (M+1); $C_{12}H_{10}N_2O_3$: calcd: C, 62.61; H, 4.38; N, 12.17; found: C, 62.63; H, 4.58; N, 12.06.

Example 869

3-Ethoxybenzaldehyde

Combine 5.6 g of 3-hydroxybenzaldehyde (46 mmol) and 10.7 g of 1-iodoethane (69 mmol) in DMSO (25 mL) and warm to 80°C and treat with 22.4 g of cesium carbonate (69 mmol) portionwise and stir. After 1 hour, pour into 200 mL brine and extract twice with 150 mL diethyl ether. Combine the extracts and wash twice with 200 mL brine, dry over $MgSO_4$ and concentrate under vacuum to give an oil. Purification by chromatography (SiO_2; 2.5% EtOAc in Hexanes) affords 5.73 g (38 mmol; 83%) of the desired compound as an oil: ^1H NMR ($CDCl_3$) 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).

Example 870

3-Propoxybenzaldehyde

By using a method similar to Example 869, the title compound was prepared: ^1H NMR ($CDCl_3$) 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).

Example 872

4-Phenoxy-1-methyl-2-nitrobenzene

Combine phenyl boronic acid (7.32 g, 60 mmol), 4-methyl-3-nitrophenol (4.5 g, 30 mmol), and $Cu(oAC)_2$-H_2O (6 g, 30 mmol) in 30 mL CH_2Cl_2 and treat with 6 g 4A molecular sieves powder. Add Et_3N (15.18 g, 150 mmol) dropwise, and stir the reaction at ambient temperature for 8 days. Dilute with 100 mL CH_2Cl_2 and filter through celite and

concentrate to dryness. Purification by chromatography using 2% EtOAc in hexanes gave the desired product as a yellow oil.

Example 873

6-Phenoxy-1H-indole

Combine 4-phenoxy-1-methyl-2-nitro-benzene (6 g, 26.2 mmol) and DMF dimethylacetal (15.6 g, 131 mmol) in 60 mL dry DMF and heat at 170 °C for 16 hours. Cool to room temperature and concentrate to dryness. Dissolve residue in 50 mL EtOAc and hydrogenate with 2 g 5% Pd/C and hydrogen for 3 hours at atmospheric pressure. Filter through celite and concentragte to an oil. Purify by chromatography using Hex/EtoAC to obtain a tan solid: ISMS 210 (M+1)
^{1}H NMR ($CDCl_3$) 8.08 (bs, 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).

Example 874

5-Pyridin-3-yl-1-methyl-2-nitro-benzene

By a method similar to Example 872, the title compound was prepared.

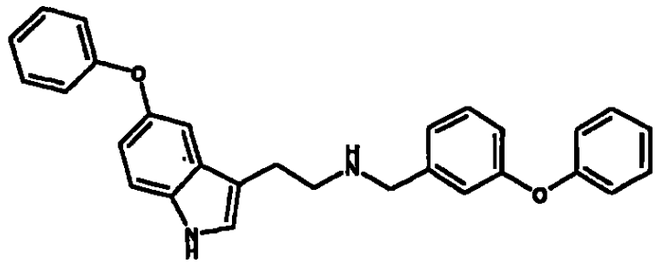
Example 875

5-(Pyridin-3-yloxy)-1H-indole

By a method similar to Example 873,the title compound was prepared: ISMS 211 (M+1); $C_{13}H_{10}N_2O$·0.1 H_2O: calcd: C, 73.64; H, 4.85; N, 13.21; found: C, 73.76; H, 4.80; N, 13.09.

Example 877

N-2-(5-Phenoxy-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-phenoxybenzylamine



Combine 2-(5-phenoxy-1H-indol-3-yl)ethylamine (0.400 g, 1,59 mmol), 3-phenoxybenzaldehyde (0.377 g, 1.90 mmol) and molecular sieves 4A (0.40 g) and stir in methanol (15 mL) After 4h, filter the molecular sieves and wash several times with MeOH. To this MeOH solution, add portionwise $NaBH_4$ (61.5 mg, 1.59 mmol), stir the

resulting mixture at room temperature for 1h. Remove MeOH under vacuum, dilute the residue with CH_2Cl_2 / water, extract with CH_2Cl_2, the combine the organic layers and dry over Na_2SO_4. Concentrate *in vacuo* the solvent, purification on silica gel (CH_2Cl_2 / MeOH) to give the free base of the title compound. React free base with oxalic acid to form the salt: m.p. 196-198 °C; ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) 2.95-3.15 (m, 4H), 4.15 (s, 2H), 6.85-7.46 (m, 18H), 11.06 (br, 1H); MS (ELECTROSPRAY) m/e: 435.3 (M+1); HRMS (ES+) calcd for $C_{29}H_{27}N_2O_2$ (M+H) 435.2084 found 435.2073.

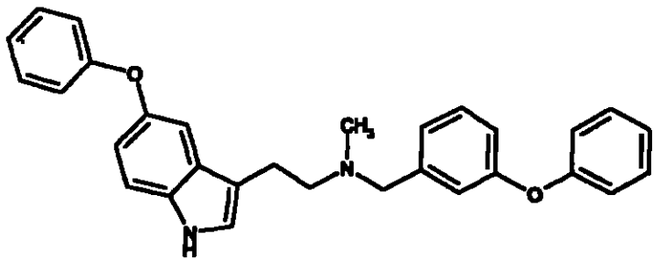
Example 878

(3-Phenoxybenzyl)-(2-(5-phenoxy-1H-indol-3-yl)-ethyl)-carbamic acid tert butyl ester

Combine (3-phenoxy-benzyl)-(2-(5-phenoxy-1H-indol-3-yl)-ethyl)-amine (0.96 g, 2.2 mmol) and NaOH (87.7 mg, 2.2 mmol) and dissolve in THF (10 mL), stir at room temperature for 15 min. Add di-*tert*-butyl dicarbonate (0.58 g, 2.64 mmol) in THF (10 mL) and stir. After 2h, dilute the reaction with water, extract with EtOAc (3 x 15 mL), dry over Na_2SO_4. Concentrate the organic solvent on *vacuum* to give the title compound as an oil: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 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 (ELECTROSPRAY) m/e 534.9 (M+1).

Example 879

N-Methyl-N-2-(5-Phenoxy-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-phenoxybenzylamine

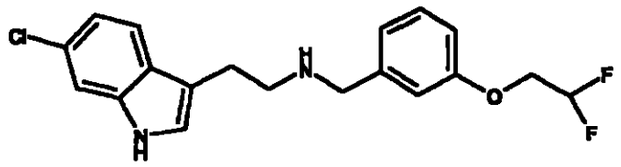


Add slowly 1.0 M solution of $LiAlH_4$-THF (5.5 mL, 5.5 mmol) to a solution of(3-phenoxy-benzyl)-(2-(5-phenoxy-1H-indol-3-yl)-ethyl)-carbamic acid tert butyl ester (0.60g, 1.12 mmol) in 10 mL dry THF. After addition, heat to reflux the reaction mixture. After 2h, cool to room temperature, quench the reaction by adding water 1.5 mL cautiously, followed by 2N NaOH (1.0 mL). Filter the suspension and wash repeatedly with ether, dry the organic solution over Na_2SO_4 and concentrate *in vacuo*. Purification on silica gel using CH_2Cl_2 / MeOH as eluent gives the free base of the title compound and further reaction with oxalic acid to form the salt: m.p. 174-175 °C; ^{1}H NMR (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 (br, 1H); MS (ELECTROSPRAY) m/e: 449.1 (M+1-$C_2H_2O_4$).

Example 880

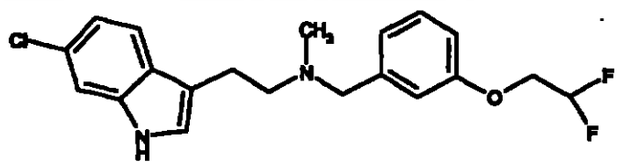
N-(2-(6-Chloro-1*H*-indol-3-yl)ethyl)-(3-(2,2-difluoro ethoxy)benzyl)amine



Combine 2-(6-chloro-1*H*-indol-3-yl)ethylamine hydrochloride(1.0 g, 4.3 mmol) and ethyldiisopropylamine (900 µL, 5.2 mmol) in ethanol (150 mL) and stir at room temperature and treat with 3-(2,2-difluoroethoxy)benzaldehyde (856 mg, 4.6 mmol) and anhydrous sodium sulfate (12 g) and heat at 78°C overnight. Cool to room temperature and filter. Treat the resulting filtrate with sodium borohydride (488 mg, 12.9 mmol) and stir the milky-white mixture at room temperature overnight. Remove *in vacuo* the solvent, and purification of the crude on silica gel eluting with 10% methanol in dichloromethane gives the free base of the title compound as a light yellow oil. Dissolve a portion of the oil (651 mg, 1.78 mmol) in methanol (15 mL) and treat with a homogenous solution of ammonium chloride (95 mg, 1.78 mmol) in methanol (3 mL). Sonicate the resulting solution for 10 minutes before removal of the solvent *in vacuo* to provide an off-white solid. Triturate with diethyl ether containing a few drops of acetonitrile. Filtration and drying of the precipitate afforded the title hydrochloride as a white solid: mp 131.6-133°C; ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): 11.15 (br s, 1H), 9.50 (br s, 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 (br s, 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 (br s, 2H), 3.11 (br s, 4H); MS (ES+): m/e 365.3 (M+1); CHN (for $C_{19}H_{19}F_2ClN_2O$•HCl•0.3 H_2O) calcd: C 56.11; H 5.11; N 6.89; found: C 56.03; H 4.95; N 7.18.

Example 881

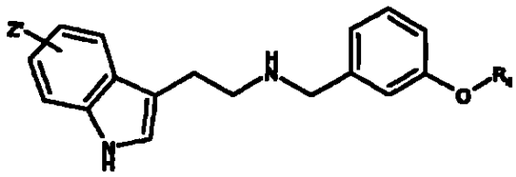
N-Methyl-N-(2-(6-Chloro-1*H*-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2-difluoroethoxy)benzylamine



1443
193

Combine (2-(6-chloro-1*H*-indol-3-yl)ethyl)-(3-(2,2-difluoroethoxy)benzyl)amine (276 mg, 0.76 mmol) and formaldehyde (55.5 μL of a 38% aqueous solution, 0.76 mmol) in dichloroethane (15 mL) and stir at room temperature for 10 minutes; add in two portions sodium triacetoxyborohydride (321 mg, 1.51 mmol) over 10 minutes and stir at room temperature overnight before diluting with methanol (10 mL) and quenching with one drop of glacial acetic acid. Remove *in vacuo* the solvent, and redissolve the crude residue in methanol and directly load onto a 10 g SCX column. After washing thoroughly with methanol, elute the column with 2 N ammonia in methanol. Concentrate *in vacuo* the eluant to give the free base of the title compound as a straw-colored oil. Dissolve the free base (239 mg, 0.64 mmol) in methanol (20 mL) and treat with a solution of ammonium chloride (36 mg, 0.67 mmol) in methanol (5 mL). Sonicate the mixture for 10 minutes before removal of the solvent *in vacuo* to give the hydrochloride salt as a tacky yellow oil. Dissolve the oil in 10 mL of 1:1 acetonitrile-water and lyophilize overnight, providing a fluffy white solid and triturate with diethyl ether (10 mL) and acetonitrile(2 drops). Filtration and drying of the resulting precipitate afforded the desired hydrochloride as a white amorphous solid: mp: 63.8-65.8°C; ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): 11.10 (br s, 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 (br d, 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 (br m, 2H), 4.30 (td, 2H, J = 14.4, 3.2 Hz), 3.15 (br s, 4H), 2.68 (br s, 3H); MS (ES+): m/e 378.9 (M+1); CHN (for $C_{20}H_{21}ClF_2N_2O \cdot HCl \cdot 0.7H_2O$) calcd: C 56.14, H 5.51, N 6.55; found: C 55.72, H 5.32, N 7.07.

By the method of Example 319 the following compounds were prepared, isolated as the oxalate except where noted:



No.	Z'	R_4	Data
883	4,7-difluoro	2,2,2-trifluoro ethyl	mp 208.5-210.0 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): 11.79 (br s, 1H), 9.21 (br s, 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 (for $C_{19}H_{17}F_5N_2O$•1HCl) calcd: C 54.23, H 4.31, N 6.66; found: C 54.20, H 4.30, N 6.66.
884	4,5,6,7-tetrafluoro	2,2,2-trifluoro ethyl	mp 107.2-108.2°C; ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): 11.92 (br s, 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 (ES+): m/e 421.1 (M+1). CHN (for $C_{19}H_{15}F_7N_2O$•1HCl•0.20 H_2O) calcd: C 53.83, H 3.66, N 6.61; found: C 53.75, H 3.33, N 6.54.
885	4,7-difluoro	2,2,3,3 tetrafluoro propyl	mp 171.8-173.0 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): 11.80 (br s, 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 (for $C_{20}H_{18}F_6N_2O$•1HCl•0.25 H_2O) calcd: C 52.53, H 4.30, N 6.13; found: C 52.75, H 4.24, N 5.76.
886	4,5,6,7-tetrafluoro	2,2,3,3-tetra fluoropropyl	mp 262.5-263.8 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): 12.16 (br s, 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 (for $C_{20}H_{16}F_8N_2O$•1HCl•0.10 H_2O) calcd: C 48.96, H 3.53, N 5.71; found: C 48.74, H 3.33, N 5.61.
887	7-trifluoro methyl	2,2,2-trifluoroethyl	mp 173.8-175.6 °C. ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): 11.36 (br s, 1H), 9.07 (br s, 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 (for $C_{20}H_{18}F_6N_2O$•1HCl•0.20 H_2O) calcd: C 52.63, H 4.28, N 6.14; found: C 52.56, H 4.05, N 5.79.

888	7-trifluoro methyl	2,2,3,3-tetra fluoropropyl	mp 154.0-155.8 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): 11.35 (br s, 1H), 9.51 (br s, 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 (ES+): m/e 449.0 (M+1). CHN (for $C_{21}H_{19}F_7N_2O$ • 1HCl • 0.10 H_2O) calcd: C 51.83, H 4.18, N 5.76; found: C 51.54, H 3.97, N 5.68.
889	7-nitro	2,2,2-trifluoroethyl	mp 133.0-134.8 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): 11.81 (s, 1H), 9.46 (br s, 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 (for $C_{19}H_{18}F_3N_3O_3$•1HCl • 0.80 H_2O) calcd: C 51.37, H 4.67, N 9.46; found: C 51.02, H 4.43, N 10.19.
890	7-nitro	2,2,3,3-tetra fluoropropyl	mp 175.0-176.8 °C; ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): 11.81 (br s, 1H), 9.32 (br s, 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 (for $C_{20}H_{19}F_4N_3O_3$•1HCl • 0.90 H_2O) calcd: C 50.25, H 4.60, N 8.79; found: C 49.98, H 4.38, N 9.47.

Example 892

2-(7-Trifluoromethyl-1H-indol-3-yl)-ethylamine

Combine in a 500 mL round bottom flask equipped with magnetic stirring, (2-trifluoromethyl-phenyl)-hydrazine (5.0 g, 28.4 mmol) and 4-aminobutyraldehyde dimethyl acetal (4.54 g, 34.1 mmol) and stir. After 5 minutes, slowly add 1N HCl (200 mL) and heat the reaction to 85° C for 2 hours forming an orange-red colored solution. Increase the temperature to 100° C for 10 minutes and cool to room temperature. Pour the reaction mixture over ice and stir for 10 minutes followed by adjustment to pH ~10 with ammonium hydroxide. Extract the mixture with methylene chloride, pool the organic phases, dry over sodium sulfate, and concentrate *in vacuo* to give a dark orange-brown oil. Purification on a pre-packed, HMDS treated silica column using a step gradient of 9% to 17 % methanol in methylene chloride gives the pure title compound as an orange oil: ^{1}H

NMR (400 MHz, dmso-d_6): 11.18 (br s, 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-NH_2).

Example 893

(7-Nitro-1H-indol-3-yl)-acetonitrile

Dissolve in a 500 mL round bottom flask equipped with magnetic stirring, 7-nitro indole (4.55 g, 28.1 mmol) in 130 mL of glacial acetic acid and heat to 70° C. Add di-methyl-methylene ammonium iodide (Eschenmoser's salt) and stir the mixture at 70° C. After 45 minutes, cool the reaction mixture and remove the solvent *in vacuo* to give a crude yellow solid. Treat the crude material with 200 mL ammonium hydroxide and extract with ethyl acetate. Pool the organic phases and dry over magnesium sulphate and concentrate *in vacuo* to give the amine intermediate as a yellow crystalline solid. Immediately dissolve the intermediate in 200 mL of dimethyl sulphoxide, treat with methyl iodide (4.55 mL, 56.2 mmole), and stir overnight at room temperature. Add potassium cyanide (18.30 g,281 mmol), and 18-crown-6 (226 mg) and stir the mixture at 50°C for 25 minutes. Pour the resulting brown-yellow suspension over ice, stir for 10 minutes, saturate with sodium chloride, and extracte with ethyl acetate. Wash the pooled extracts once with water, twice with brine, dry over sodium sulfate, and concentrate *in vacuo* to give the title compound as a yellow-brown solid. No further purification was necessary. ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): 11.92 (br s, 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 (ES-):m/e 200.0 (M-1).

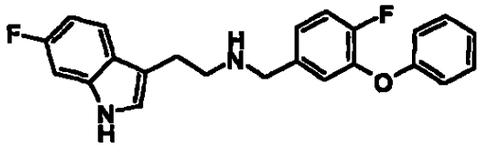
Example 894

2-(7-Nitro-1H-indol-3-yl)ethylamine

Dissolve in a 500 mL round bottom flask equipped with magnetic stirring, and a nitrogen inlet, (7-nitro-1H-indol-3-yl)-acetonitrile (5.27 g, 26 mmol) in dry tetrahydrofuran (150 mL). Treat the solution with 1M BH_3:THF (55mL, 55 mmol) and stir at room temperature. After 20 hours, quench the reaction by the cautious dropwise addition of water(9 mL) and stir until foaming and gas evolution has stopped. Concentrate the mixture to dryness *in vacuo*, redissolve in 1 N HCl (300 ml) and extracte with ethyl acetate. Basify the aqueous phase 5 N NaOH and extract with ethyl acetate. Pool the ethyl acetate extracts and dry over sodium sulfate and concentrate *in vacuo* to give the title compound as an orange-brown solid: ^{1}H NMR (400 MHz, dmso-d_6): 11.66 (br s, 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-NH_2).

Example 895

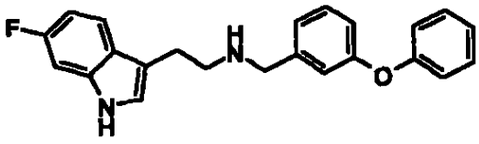
N-(2-(6-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-fluoro-3-phenoxy-benzylamine



The method of Example 340 gives the hydrochloride of the title compound: mp 173 - 175 °C; MS(m/e): 379 (M+1), 377 (M-1); Calculated for $C_{23}H_{20}F_2N_2O$·HCl: Calcd: C, 66.59; H, 5.10; N, 6.75. Found: C, 66.39; H, 5.05; N, 6.57.

Example 896

N-(2-(6-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine



The method of Example 340 gives the hydrochloride of the title compound: mp 196 - 199 °C; MS(m/e): 361 (M+1), 359 (M-1); Calculated for $C_{23}H_{21}FN_2O$·HCl: Calcd: C, 69.60; H, 5.59; N, 7.06. Found: C, 69.23; H, 5.58; N, 7.00.

Example 897

4-Fluoro-1-methyl-3-phenoxybenzene

Add triethylamine (28.6 mL, 205 mmol) dropwise to a mixture of 2-fluoro-5-methylphenol (5.18 g, 41.1 mmol), copper(II) acetate (7.46 g, 41.1 mmol), phenylboronic acid (10.0 g, 82.1 mmol), powdered 4Å sieves (7 g), and methylene chloride (400 mL). Stir at ambient temperature. After 22 h, filter and concentrate the filtrate. Purify the residue by silica gel chromatography (50% methylene chloride/hexanes), concentrate and purify again by silica gel chromatography (100% hexanes) to give 2.4 g (29%) of the title compound: MS(m/e): 202 (M^+).

Example 898

4-Fluoro-3-phenoxybenzaldehyde

Combine 4-fluoro-1-methyl-3-phenoxybenzene (2.43 g, 12.0 mmol), *N*-bromosuccinimide (4.92 g, 27.6 mmol), benzoyl peroxide (408 mg, 1.68 mmol), and carbon tetrachloride (55 mL). Heat the mixture at reflux temperature for 6.5 h and cool to

0 °C for 64 h. Filter the solids and concentrate the filtrate. Dissolve the residue in chloroform and wash with ice cold sodium carbonate solution. Dry the chloroform solution over sodium sulfate, filter and concentrate under reduced pressure. Dissolve the residue in acetonitrile (50 mL) and add 4-methylmorpholine-4-oxide (4.6 g, 39.1 mmol) and powdered 4Å sieves (200 mg). Stir at ambient temperature for 20 h, filter and concentrate. Purify by silica gel chromatography (5%, 30% ethyl acetate/hexanes) to give 220 mg (8%) of the title compound: MS(m/e): 216 (M^+).

Example 899

7-Fluorotryptamine

Combine lithium aluminum hydride (12.8 g; 336.1 mmol) and 0 °C anhydrous tetrahydrofuran (160 mL). Cool resulting exotherm to 0 °C. Add 7-fluoro-3-(2-nitrovinyl)-1H-indole (11.55 g, 56.0 mmol) in anhydrous THF (200 mL) dropwise. After 30 min, warm to ambient temperature. After 4 hours, cool to 0 °C and add saturated sodium sulfate solution (35 mL) dropwise. Filter the solids and wash with THF and ethyl acetate. Concentrate the filtrate and dissolve the residue in methylene chloride. Filter the precipitate to give 1.26 g of product as brown crystals. Concentrate the filtrate and chromatograph on silica gel eluting with 5%, 7%, 10% 2N ammonia in methanol/methylene chloride to give product: MS(m/e): 179 (M+1), 177 (M-1); Calculated for $C_{10}H_{11}FN_2$: Calcd: C, 67.40; H, 6.22; N, 15.72. Found: C, 67.06; H, 6.11; N, 15.48.

Example 900

3-(2-Nitrovinyl)-6-methanesulfonyl-1H-indole

Combine 1-dimethylamino-2-nitroethylene (892.1 mg, 7.68 mmol) and TFA (9.0 ml) and stir until dissolved. Add 6-methanesulfonyl-1H-indole (1.5 g, 7.68 mmol) and stir at ambient temperature. After 24 hours, pour the reaction mixture into ice/water, extract with ethyl acetate, then wash ethyl acetate with brine and saturated sodium bicarbonate. Filter, wash, and dry the precipitate to give the title compound as a yellow powder: mp >250 °C. MS (ACPI): m/e 267.0 (M+1). Analysis for $C_{11}H_{10}N_2O_4S$: Calcd: C, 49.62; H, 3.79; N, 10.52; found: C, 49.86; H, 3.97; N, 10.25.

Example 901

3-(2-Nitrovinyl)-6-benzenesulfonyl-1H-indole

Combine 1-dimethylamino-2-nitroethylene (676.9 mg, 5.83 mmol) and TFA (9.0 ml) and stir until dissolved. Add 6-benzenesulfonyl-1H-indole (1.5 g, 5.83 mmol) and stir at

ambient temperature. After 24 hours, pour the reaction mixture into ice/water and adjust to pH 8. After stirring, filter the precipitate, wash with water, and dry to give the title compound as a yellow powder: mp 110 °C, dec. MS (ACPI): m/e 329.0 (M+1). Analysis for $C_{16}H_{12}N_2O_4S$: Calcd: C, 58.53; H, 3.68; N, 8.53; found: C, 58.54; H, 3.83; N, 7.85.

Example 902

(3-Phenoxybenzyl)-(2-pyridin-2-yl-ethyl)amine oxalic acid salt

Combine 2-pyridin-2-yl-ethylamine (Aldrich, 0.36 mL, 3.0 mmol), 3-phenoxybenzaldehyde (Aldrich, 0.58 mL, 3.66 mmol), 3A molecular sieves (0.5 g), and methanol (30 mL) and heat to reflux for 4 hours. Remove the molecular sieves by filtration. Add sodium borohydride (0.35 g, 9.0 mmol) slowly and stir the reaction at room temperature. After 1 hour, concentrate the reaction and dissolve the residue in a mixture of 1N NaOH solution and methylene chloride and extract the mixture with methylene chloride. Wash the organic extract with water, dry (Na_2SO_4) and concentrated to give a pale yellow oil. Form the salt with oxalic acid and crystallize from ethyl acetate to give a white solid: mp = 183 – 185°C; ms: ion at 305.2.

Example 903

(3-[1,3]Dioxolan-2-yl-phenyl)-pyridin-2-ylamine

Combine 2-aminopyridine (8.25g, 95mmol), 2-(3-bromo-phenyl)-[1,3]dioxolane (13.8 mL, 90mmol), sodium t-butoxide (12.2g, 126mmol), BINAP (210mg, 0.62mmol), Pd2(dbu)3 (630mg, 0.21mmol) and toluene (100mL)and heat to reflux for 48 hours. Cool the reaction to room temperature, dissolve in ether and filter and concentrate the resulting solution. Purification by flash chromatography (hexanes/EtOAc (8.5:1.5) and then hexanes/EtOAc (7:3)) provides the title compound as a yellow oil.

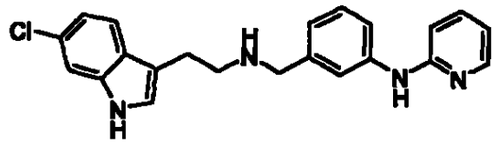
Example 904

3-(Pyridin-2-ylamino)-benzaldehyde

Dissolve (3-[1,3]dioxolan-2-yl-phenyl)-pyridin-2-yl-amine (10.32g, 42.6 mmol) in THF (150 mL). Add concentrated HCl solution (37.5 mL) and stir the solution at room temperature overnight. Concentrate the reaction, treat with water, and extract with CH_2Cl_2. Wash the organic extract with water, dry (Na_2SO_4) and concentrate to give the crude product. Purification by flash chromatography (hexanes/EtOAc (7:3)) provides the title compound as a yellow solid.

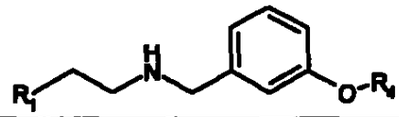
Example 905

N-(3-(2-(6-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(pyrid-2-ylamino)benzylamine



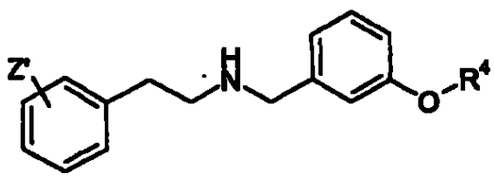
Combine 6-chlorotryptamine (0.22 g, 1.1 mmol), 3-(pyridin-2-ylamino)benzaldehyde (0.22 g, 1.1 mmol), 3A molecular sieves (0.5 g), and methanol (25 mL) are and heat to reflux for 4 hours. Remove the molecular sieves by filtration. Add sodium borohydride (0.16g, 3.3 mmol) slowly and stir the reaction at room temperature. After 1 hour, concentrate the reaction and dissolve the residue in a mixture of 1N NaOH solution and methylene chloride and extract the mixture with methylene chloride. Wash the organic extract with water, dry (Na_2SO_4) and concentrate to give the crude product. Purification by flash chromatography (EtOAc/MeOH (9:1) with 2% concentrated NH_4OH solution) provides the desired product as a colorless oil. Form the dihydrochloride salt and crystallize from EtOAc to give the desired product: mp = 164 - 166°C; ms: ion at 377.1.

The following compounds were prepared following a procedure following Example 673:



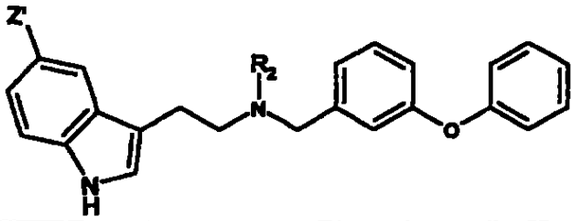
No:	R_1	R_4	Data
906	pyrid-2-yl	phenyl	LC Method 3: Rf 2.83 min at 54/220nm; m/e 305.0 (M+1)
907	thien-2-yl	phenyl	LC Method 3: Rf 4.00 min at 254/220 nm; m/e 3309.9 (M+1)

The following compounds were prepared following a procedure following Example 673:



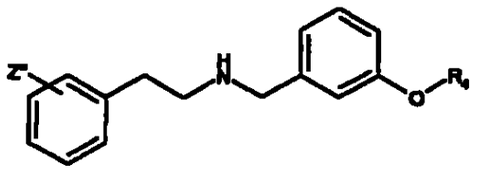
No.:	Z'	R_4	Data
908	3-Br	propyl	LC Method 3: Rf 4.48 min at 254/220 nm; m/e 349.9 (M+1)
908a	3-$COOCH_3$	phenyl	MS=362 (m+1), IR; 1718.51, 1584.26, 1489.84, 1445.78, 1285.67, 1253.07, 1199.51 cm^{-1}

The following compounds were prepared following a similar procedure in Example 665:



No.:	Z'	R_2	Data
909	H	isopropyl	LC Method 3: Rf 5.43 min at 254/220 nm; m/e 385.0(M+1)
910	methoxy	methyl	LC Method 2: Rf 4.86 min at 254/220 nm; m/e 385.0(M+1)

By the method of Example 221 the following compounds were prepared, isolated as the maleate except where noted:



No.	Z"	R_4	Data
911	3-chloro	2-fluoro-benzyl	LC Method 3: Rf 4.61 min at 254/220 nm; m/e 369.9(M+1)
912	3-chloro	4-fluoro-benzyl	LC Method 3: Rf 4.62 min at 254/220 nm; m/e 369.9(M+1)
913	3-chloro	2,3-difluoro-benzyl	LC Method 3: Rf 4.76 min at 254/220 nm; m/e 387.9(M+1)

Example 914

3-Propoxybenzonitrile

Combine 3-hydroxybenzonitrile (11.052 gm; 92.8 mmol), n-propyl bromide (24.4 gm; 198 mmol), and potassium carbonate (38.65 gm; 280 mmol) in 2-butanone (175 mL) and heat and reflux. After 17 h., cool the mixture to room temperature, and decant the solution and concentrate by rotary evaporation. Partition the residue between diethyl ether

(150 mL) and water (150 mL), separate the layers and extract the aqueous layer with diethyl ether (2 x 100 mL). Combine the organic layers and wash with water, 1 N NaOH, and water, dry over $MgSO_4$, and concentrate. Distill the residue to give the title compound.

Example 915

3-Propoxybenzylamine hydrochloride

Combine 100 mL of lithium aluminum hydride (1 M in THF) and 50 mL of THF and add sulfuric acid (100%) dropwise at 10 °C. Allow the mixture to warm to room temperature and stir. After a 1 h period, remove the solids by filtration through diatomaceous earth using nitrogen pressure, and to the clear solution add dropwise a solution of nitrile in 50 mL of THF at 0 °C. Allow the reaction to stir. After 1 h at 0 °C, allow to warm to ambient temperature and stir over a 2.5 h period. Cool the reaction to 0 °C and add dropwise 16 mL of a 1:1 solution of water/THF, and add dropwise addition of 2 M NaOH (60 mL). Filter the resulting mixture, wash the solids with THF (2 X 100 mL), combine the organic layers dry over sodium sulfate and concentrate. Dissolve the residue in dry ether (250 mL) and acidify with HCl/dioxane solution (20 mL of 4 M solution). Wash the resulting solid with ether to yield the title compound as a white solid.

Example 916

2-(3-Bromophenyl)-N-(3-propoxybenzyl)acetamide

Combine 3-propoxy-benzylamine in 50 mL of dichloromethane and add dropwise to a mixture of 3-bromophenylacetyl chloride (4.90 gm; 21.0 mmol) and triethylamine (3.60 gm; 35.9 mmol) in 250 mL of dichloromethane at 0 °C. Allow the reaction to warm to room temperature and stir for 18 h. Pour the reaction into 100 mL of saturated brine, separate the layers and extract the aqueous layer with 100 mL of dichloromethane. Combine organic layers, wash with brine, dry ($MgSO_4$), and concentrate. Purification by chromatography on silica gel with 40% EtOAc in hexanes gives the title compound.

Example 917

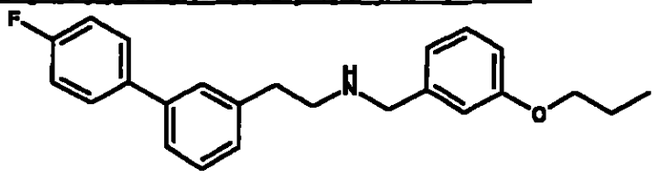
2-(4'-Fluorobiphenyl-3-yl)-N-(3-propoxybenzyl)acetamide

Combine bromoamide (0.365 gm; 1.008 mmol), 4-fluorophenylboronic acid (0.175 gm; 1.25 mmol), cesium fluoride (0.360 gm; 2.37 mmol), and dichloro(bistriphenylphosphine)palladium(II) (0.062 gm; 0.088 mmol) in NMP (3 mL) and heat at 104 °C. After 13.3 h. cool to ambient temperature and dilute with 40 mL each of dichloromethane and water. Separate the layers and extract the aqueous layer with dichloromethane (2 x 20 mL). Combine the organic layers, wash four times with 10 mL

portions of saturated brine, dry ($MgSO_4$) and concentrate. Purification by chromatography on silica gel with 40% EtOAc in hexanes gives the title compound.

Example 918

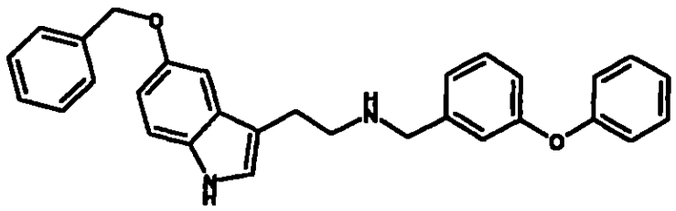
N-(2-(3-(4-Fluorophenyl)phenyl)ethyl)-3-propoxybenzylamine



Combine 2-(4'-fluorobiphenyl-3-yl)-N-(3-propoxybenzylacetamide in 15mL of THF and add a solution of BH_3-SMe_2 (2 M in THF) dropwise at 0 °C. Allow the reaction to warm to ambient temperature and stir. After 5 h. Cautiously add ethanol (1 mL), and concentrate the mixture. Dissolve the residue in ethanol (2 mL), heat to reflux for 2 h, and concentrate. Purification using gives the title compound as a tan solid. Dissolve the amine in 10 mL of 1:1 dichloromethane/methanol and add 600 mg of polyvinylpyridine hydrochloride. Shake the mixture for 4 h, removed by filtration the polymer and concentrate the residue and wash with ether to give the title compound as the hydrochloride: MS (ES+): m/e 364 (M+1).

Example 919

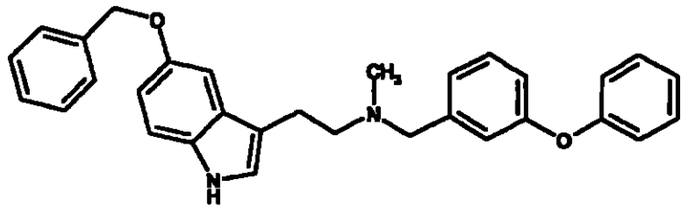
N-(2-(5-Benzyloxy-1*H*-indol-3-yl)-ethyl)-3-phenoxybenzylamine



Combine 5-benzyloxy tryptamine (1.23 g, 4.6 mmol), 3-phenoxybenzaldehyde (97%, 1.09 g, 5.53 mmol) and molecular sieves 4A (1.0 g) and stir in methanol (15 mL) for 4h. Filter the molecular sieves and wash several times with MeOH. To this MeOH solution, add portionwise $NaBH_4$ (174 mg, 4.60 mmol), stir the resulting mixture at room temperature for 1h. Remove MeOH under vacuum, dilute the residue with CH_2CL_2 / water, extract with CH_2Cl_2, combine organic layers, dry over Na_2SO_4 and concentrate the solvent *in vacuo*. Purification by silica gel chromatography(CH_2Cl_2 / MeOH) to give the free base. Combine the free base with oxalic acid to form the salt: (300 MHz, DMSO-d_6) 2.95-3.15 (m, 4H), 3.93 (s, 2H), 4.10 (br, 1H), 5.05 (s, 2H), 6.85-7.46 (m, 18H), 10.67 (br, 1H); ms (ELECTROSPRAY) m/e: 449.2 (M+1).

Example 921

N-(2-(5-Benzyloxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl)-N-methyl-3-phenoxy-benzylamine

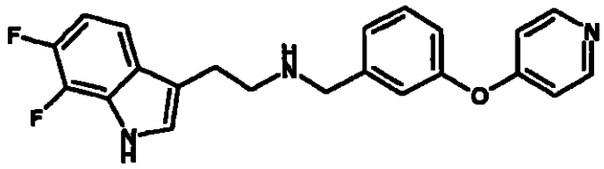


Combine N-(2-(5-benzyloxy-1*H*-indol-3-yl)ethyl)-3-phenoxy-benzylamine (1.61 g, 3.59 mmol) and NaOH (143.6 mg, 3.591.75 mmol) and dissolve in THF (25 mL) and stir at room temperature. After 15 min., add di-*tert*-butyl dicarbonate (1.57 g, 7.18 mmol) in THF (20 mL) and heat to reflux for 4 h. Remove the solvent, dilute with water, extract with CH_2Cl_2, (3 x 15 mL), dry over Na_2SO_4 and concentrate *in vacuo* to give a brown oil. The crude product was used directly in the next step without purification.

Combine 1.0 M solution of $LiAlH_4$-THF (13.4 mL, 13.4 mmol)and(3-phenoxy-benzyl)-(2-(5-benzyloxy-1*H*-indol-3-yl)-ethyl)-carbamic acid *tert*-butyl ester (1.83 g, 3.34 mmol) and slowly add 15 mL dry THF. After addition, heat the reaction mixture to reflux. After 4.5h, cool down to room temperature. Quench the reaction by adding water (1.5 mL) cautiously, followed by 10 % NaOH. Filter off the suspension and wash repeatedly with ether. Dry the organic solution over Na_2SO_4 and concentrate the solvent *in vacuo*. Purification by silica gel chromatography using CH_2Cl_2 / MeOH as eluent to give the free base: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) 2.35 (s, 3H), 2.69-2.74 (m, 2H), 2.91-2.96 9m, 2H), 3.65 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.90-7.53 (m, 18H), 7.80 (s, 1H). This compound reacted further with oxalic acid to form the salt.

Example 922

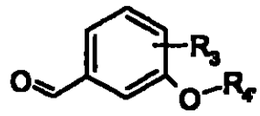
N-(2-(6,7-Difluoro-1*H*-indol-3-yl)-ethyl)-3-(pyridin-4-yloxy)benzylamine



Combine 6,7-difluoro tryptamine (0.285 g, 1.450mmol), 3-pyridin-4-yloxybenzaldehyde (0.303 g, 1.52 mmol, 1.05 eq.) and molecular sieves 4A (0.30 g) and stir in methanol (12 mL). After 4h. filter the molecular sieves and wash several times with MeOH. To this MeOH solution, add portionwise $NaBH_4$ (55.0 mg, 1.45 mmol), and stir at room temperature for 1h. Remove MeOH *in vacuo*, dilute the residue with CH_2Cl_2 /

water, extract with CH_2Cl_2, combine organic layers, dry over Na_2SO_4 and concentrate *in vacuo*. Purification by flash chromatography on silica gel (CH_2Cl_2 / MeOH) to give the free base which is converted to the hydrochloride salt: ^{1}H NMR (300 MHz, 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 (br, 1H), 11.57 (br, 1H): MS (electrospray) m/e: 380.2 (M+1-HCl), 378.3 (M-1-HCl).

The present invention also provides novel intermediates of the compounds of formula I. The present invention provides intermediates of formula III:



wherein

R_3 is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, and methyl;

$R_{4'}$ is fluorinated C_2-C_4 alkyl.

The present invention also provides novel crystalline forms of the compounds of formula I. Thus, for example, N-(2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine hydrochloride may be prepared by crystallization under controlled conditions to give novel crystalline forms. Crystallization from a solution and slurrying techniques are contemplated to be within the scope of the present process. In practice, a number of factors can influence the form of (N-(2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine hydrochloride obtained, including temperature and solvent composition. While the precise conditions under which crystalline (N-(2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine hydrochloride is formed may be empirically determined it is only possible to give a number of methods which have been found to be suitable in practice. A preferred polymorphic form of N-(2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine hydrochloride can be prepared by crystallization or slurry from diethyl ether. Another preferred polymorphic form of N-(2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine hydrochloride can be prepared by crystallization from aqueous dichloromethane, aqueous acetone, ethyl acetate, ethyl acetate/cyclohexane, ethyl acetate/hexane, ethyl acetate/heptane, acetone/cylcohexane, isopropanol/hexanes, acetonitrile, acetonitrile/toluene, n-propanol/isoamylacetate/hexane, isopropyl acetate/ diethyl ether, methyl t-butyl ether/acetone, water, water/acetone, water/diethyl ether.

Crystalline (N-(2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine may be prepared by direct crystallization under controlled conditions. The novel crystalline forms of the present invention may also be

prepared by dissolving (N-(2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine in a solvent and then forming the hydrochloride salt by the addition of a solution containing hydrochloric acid and then allowing crystallization while controlling the temperature.

A number of methods are available to characterize crystalline forms of organic compounds. For example methods include differential scanning calorimetry, solid state NMR spectrometry, infra-red spectroscopy, and X-ray powder diffraction. Among these X-ray powder diffraction and solid state NMR spectroscopy are very useful for identifying and distinguishing between crystalline forms.

X-ray powder diffraction analysis are performed by a variety of methods known to the skilled person. These methods can be varied to increase sensitivity by sample preparation techniques and by using more intense radiation, smaller scan steps, and slower scan rates. One method is as follows. Either with or without lightly grinding the sample with an agate mortar and pestle, the sample is loaded into a sample holder for the X-ray powder diffraction measurement. The X-ray powder diffraction patterns are measured using a Siemens D5000 X-ray powder diffractometer equipped with a CuK_α source (λ = 1.54056Å) operated at 50 kV and 40 mA using divergence slit size of 1 mm, receiving slit of 1 mm, and detector slit of 0.1 mm. Samples can be scanned between 4° and 35° (2θ) with a step size of 0.02° and a maximum scan rate of 3 sec/step. Data is collected using a Kevex solid-state silicon lithium detector. Optimally, a silicon standard is run routinely to check the instrument alignment.

It is well known in the crystallography art that, for any given crystal form, the relative intensities and peak widths of the diffraction peaks may vary due to a number of factors, including the effects of preferred orientation and/or particle size. Where the effects of preferred orientation and/or particle size are present, peak intensities may be altered, but the characteristic peak positions of the polymorph are unchanged. See, e.g., The United States Pharmacopoeia #24, National Formulary #19, pages 1843-1844, 2000.

Grinding may be used to minimize peak intensity. However, if grinding significantly alters the diffractogram or alters the crystalline state of the sample, then the diffractogram of the unground sample should be used. Grinding is done in a small agate mortar and pestle. The mortar is held during the grinding and light pressure was applied to the pestle.

Thus, a properly prepared sample crystalline compound of formula I may be characterized by one or more 2θ values in an X-ray diffraction pattern obtained as described above.

Crystalline compounds of formula I may also be characterized by solid state NMR spectroscopy. Solid state ^{13}C chemical shifts reflect not only the molecular structure of but also the electronic environment of the molecule in the crystal.

Solid state NMR (^{13}C) analysis can be carried out using ^{13}C Cross polarization/magic angle spinning (CP/MAS). NMR (solid-state NMR or SSNMR) spectra are obtained using a Varian Unity 400 MHz spectrometer operating at a carbon frequency of 100.580 MHz, equipped with a complete solids accessory and Varian 7 mm VT CP/MAS probe. Acquisition parameters are readily determined and typically are 90° proton r.f. pulse width 4.0 μs, contact time 1.0 ms, pulse repetition time 5 s, MAS frequency 7.0 kHz, spectral width 50 kHz, and acquisition time 50 ms. Chemical shifts are generally reported by referenced to the methyl group of external hexamethylbenzene, that is, by sample replacement with hexamethylbenzene.

Thus, crystalline compounds of formula I may be characterized one or more resonances in the solid state ^{13}C nuclear magnetic spectra obtained as described above.

The compounds of the present invention can be administered alone or in the form of a pharmaceutical composition, that is, combined with pharmaceutically acceptable carriers or excipients. The compounds of the present invention, while effective themselves, may be formulated and administered in the form of their pharmaceutically acceptable salts, for purposes of stability, convenience, solubility, and the like. In practice, the compounds of formula I and II are usually administered in the form of pharmaceutical compositions, that is, in admixture with pharmaceutically acceptable carriers or diluents.

Thus, the present invention provides pharmaceutical compositions comprising a compound of the formula I or II and a pharmaceutically acceptable diluent.

The compounds of formula I and II can be administered by a variety of routes. In effecting treatment of a patient afflicted with disorders described herein, a compound of formula I and II can be administered in any form or mode which makes the compound bioavailable in an effective amount, including oral and parenteral routes. For example, compounds of formula I and II can be administered orally, by inhalation, subcutaneously, intramuscularly, intravenously, transdermally, intranasally, rectally, occularly, topically, sublingually, buccally, and the like. Oral administration is generally preferred for treatment of the disorders described herein.

One skilled in the art of preparing formulations can readily select the proper form and mode of administration depending upon the particular characteristics of the compound selected, the disorder or condition to be treated, the stage of the disorder or condition, the solubility and chemical properties of the compound selected, the chosen route of administration, and other relevant circumstances considered in standard

pharmaceutical practice. (*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Edition, Mack Publishing Co. (1990)).

The pharmaceutical compositions are prepared in a manner well known in the pharmaceutical art. The carrier or excipient may be a solid, semi-solid, or liquid material which can serve as a vehicle or medium for the active ingredient. Suitable carriers or excipients are well known in the art. The pharmaceutical composition may be adapted for oral, inhalation, parenteral, or topical use and may be administered to the patient in the form of tablets, capsules, aerosols, inhalants, suppositories, solutions, suspensions, or the like.

The compounds of the present invention may be administered orally, for example, with an inert diluent or capsules or compressed into tablets. For the purpose of oral therapeutic administration, the compounds may be incorporated with excipients and used in the form of tablets, troches, capsules, elixirs, suspensions, syrups, wafers, chewing gums and the like. These preparations should contain at least 4% of the compound of the present invention, the active ingredient, but may be varied depending upon the particular form and may conveniently be between 4% to about 70% of the weight of the unit. The amount of the compound present in compositions is such that a suitable dosage will be obtained. Preferred compositions and preparations according to the present invention may be determined by a person skilled in the art.

The tablets, pills, capsules, troches, and the like may also contain one or more of the following adjuvants: binders such as microcrystalline cellulose, gum tragacanth or gelatin; excipients such as starch or lactose, disintegrating agents such as alginic acid, Primogel, corn starch and the like; lubricants such as magnesium stearate or Sterotex; glidants such as colloidal silicon dioxide; and sweetening agents such as sucrose or saccharin may be added or a flavoring agent such as peppermint, methyl salicylate or orange flavoring. When the dosage unit form is a capsule, it may contain, in addition to materials of the above type, a liquid carrier such as polyethylene glycol or a fatty oil. Other dosage unit forms may contain other various materials which modify the physical form of the dosage unit, for example, as coatings. Thus, tablets or pills may be coated with sugar, shellac, or other coating agents. A syrup may contain, in addition to the present compounds, sucrose as a sweetening agent and certain preservatives, dyes and colorings and flavors. Materials used in preparing these various compositions should be pharmaceutically pure and non-toxic in the amounts used.

For the purpose of parenteral therapeutic administration, the compounds of the present invention may be incorporated into a solution or suspension. These preparations typically contain at least 0.1% of a compound of the invention, but may be varied to be between 0.1 and about 90% of the weight thereof. The amount of the compound of

formula I and II present in such compositions is such that a suitable dosage will be obtained. The solutions or suspensions may also include one or more of the following adjuvants: sterile diluents such as water for injection, saline solution, fixed oils, polyethylene glycols, glycerine, propylene glycol or other synthetic solvents; antibacterial agents such as benzyl alcohol or methyl paraben; antioxidants such as ascorbic acid or sodium bisulfite; chelating agents such as ethylene diaminetetraacetic acid; buffers such as acetates, citrates or phosphates and agents for the adjustment of tonicity such as sodium chloride or dextrose. The parenteral preparation can be enclosed in ampoules, disposable syringes or multiple dose vials made of glass or plastic. Preferred compositions and preparations are able to be determined by one skilled in the art.

The compounds of the present invention may also be administered topically, and when done so the carrier may suitably comprise a solution, ointment, or gel base. The base, for example, may comprise one or more of the following: petrolatum, lanolin, polyethylene glycols, bees wax, mineral oil, diluents such as water and alcohol, and emulsifiers, and stabilizers. Topical formulations may contain a concentration of the formula I and II or its pharmaceutical salt from about 0.1 to about 10% w/v (weight per unit volume).

The compounds of formula I and II are antagonists of 5-HT_6 receptors. Such antagonism can be identified by the methods below.

Example A

Assay for $5HT_6$ binding

The assay buffer used is 50 mM Tris-HCl pH 7.4, 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 5 mM MgCl2, 1 mM EDTA. The radioligand used is ^3H – LSD from New England Nuclear Cat. # NET 638 -75.9 Ci/mmol. The membranes used are from Receptor Biology, Cat. No. RB-HS6. These are membranes from HEK-293 cells expressing the Human $5HT_6$ receptor.

Test compounds are obtained as 10 mM stocks in 100% DMSO. They are diluted to 1 mM in 100% DMSO by adding 180 µl DMSO to 20 µl of stock in 96 well plates using a multidrop. The 1 mM stocks are then diluted to make an 11 point concentration range from 125 µM down to 1.25 nM in half log increments using 10% DMSO as diluent. This is done using a TECAN robot. The final DMSO at this stage is 21.25%.

Radioligand is diluted in assay buffer to make a 125 nM solution and each vial of membranes is diluted up to 92 mL in assay buffer. The final assay volume is 250 µl consisting of 210 µl of diluted membranes, 20 µl of compound or 21.25% DMSO for total binding, and 20 µl of diluted radioligand. The compounds are transferred from drug dilution plates into corning 96 well assay plates using a 96 well Multimek pipettor.

Radioligand and membranes are added to assay plates using multidrop pipettors. Non-specific binding is determined in wells containing a final serotonin concentration of 10 μM. In the final assay volume the radioligand is 10 nM and the membrane protein is approximately 25 μg/well. The final drug concentration range in half logs is from 10 μM down to 0.1 nM. The final DMSO in the assay is 1.7%.

After addition of drug, membrane, and ligand, the plates are incubated for one hour at room temperature. During this time 96 well Millipore filter plates (MAFBNOB50) are soaked for a least 30 minutes with 200 μl per well of 0.5% polyethyleneimine.

The 0.5% PEI is removed from filterplate wells using a TiterTek MAP aspirator and 200 μl of the incubation mixture is transferred from the incubation plate to the filterplate after mixing. This transfer is done using the 96 tip Mutimek pipettor. After transfer to the filterplate filterplates are extracted and washed twice with 220 μl per well of cold buffer on the MAP aspirator. The peel away bottoms are removed from the filterplates and 100 μl per well of microscint 20 scintillation fluid is added per well using a multidrop. Plates are placed into suitable holders and are left at room temperature for three hours and are counted for ^3H in either a Wallac Microbeta counter or on a Packard Topcount.

In one embodiment, the present invention provides methods of treating disorders associated with the 5-HT_6 receptor, comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of formula I. Thus, the present invention contemplates the various disorders described to be treated herein and others which can be treated by such antagonists as are appreciated by those skilled in the art.

In particular, because of their ability to antagonize the 5-HT_6 receptor, it is recognized that the compounds of the present invention are useful for treating cognitive disorders, that is, disorders involving cognitive deficits. A number of the disorders which can be treated by 5-HT_6 antagonists are known according to established and accepted classifications, while others are not.

Some of the disorders to be treated according to the present invention are not well categorized and classified because cognition is a complicated and sometimes poorly defined phenomenon. It is, however, widely recognized that cognition includes various "domains." These domains include short term memory, long term memory, working memory, executive function, and attention.

While many of the disorders which can be treated according to the present invention are not uniformly described and classified in the art, it is understood that the compounds of the present invention are useful for treatment of disorders characterized by a deficit in any of the cognitive domains listed above or in other aspects of cognition. Thus the term "cognitive disorders" is meant to encompass any disorder characterized by

a deficit in one or more cognitive domain, including but not limited to short term memory, long term memory, working memory, executive function, and attention.

One cognitive disorder to be treated by the present invention is age-related cognitive decline. This disorder is not well defined, but includes decline in the cognitive domains, particularly the memory and attention domains, which accompany aging. Another is mild cognitive impairment. Again, this disorder is not well defined in the art, but involves decline in the cognitive domains, and is believed to represent a group of patients the majority of which have incipient Alzheimer's disease. Also, a wide variety of insults, including stroke, ischemia, hypoxia, inflammation, and infectious processes can result in cognitive deficits as a sequella which can be treated according to the present invention.

Where the disorders which can be treated by 5-HT_6 antagonists are, at present, known according to established and accepted classifications, these classifications can be found in various sources. For example, at present, the fourth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV™) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), provides a diagnostic tool for identifying many of the disorders described herein. Also, the International Classification of Diseases, Tenth Revision, (ICD-10) provides classifications for many of the disorders described herein. The skilled artisan will recognize that there are alternative nomenclatures, nosologies, and classification systems for disorders described herein, including those not well characterized by the art and those described in the DMS-IV and ICD-10, and that terminology and classification systems evolve with medical scientific progress.

In one embodiment, the present invention provides methods of treating disorders selected from the group consisting of: age-related cognitive disorder, mild cognitive impairment, mood disorders (including depression, mania, bipolar disorders), psychosis (in particular schizophrenia), anxiety (particularly including generalized anxiety disorder, panic disorder, and obsessive compulsive disorder), idiopathic and drug-induced Parkinson's disease, epilepsy, convulsions, migraine (including migraine headache), substance withdrawal (including, substances such as opiates, nicotine, tobacco products, alcohol, benzodiazepines, cocaine, sedatives, hypnotics, etc.), sleep disorders (including narcolepsy), attention deficit/hyperactivity disorder, conduct disorder, learning disorders, dementia (including Alzheimer's disease and AIDS-induced dementia), Huntington's Chorea, cognitive deficits subsequent to cardiac bypass surgery and grafting, stroke, cerebral ischemia, spinal cord trauma, head trauma, perinatal hypoxia, cardiac arrest, and hypoglycemic neuronal damage, vascular dementia, multi-infarct dementia, amylotrophic lateral sclerosis, and multiple sclerosis, comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of formula I or II. That is, the present

invention provides for the use of a compound of formula I and II or pharmaceutical composition thereof for the treatment disorders associated with the 5-HT_6 receptor.

It is recognized that the terms "treatment" and "treating" are intended to include improvement of the cognitive deficit associated with each of the disorders associated with the 5-HT_6 receptor described herein. Also, it is also recognized that one skilled in the art may affect the disorders by treating a patient presently afflicted with the disorders or by prophylactically treating a patient believed to be susceptible to such disorders with an effective amount of the compound of formula I. Thus, the terms "treatment" and "treating" are intended to refer to all processes wherein there may be a slowing, interrupting, arresting, controlling, or stopping of the progression of the disorders described herein, but does not necessarily indicate a total elimination of all symptoms, and is intended to include prophylactic treatment of such disorders. For example, the present invention specifically encompasses the treatment of the cognitive deficits associated with schizophrenia, stroke, Alzheimer's disease, and the other disorders described herein. Thus, it is understood that the present invention includes adjunctive treatment of the disorders described herein. More specifically, the compounds of formula I and II are useful to treat cognition disorders in combination with a wide variety of therapeutic agents, in particular, in combination with AMPA potentiators; with typical and atypical antipsychotics, including olanzapine; with a variety of agents such as mGluR agonists, with NMDA antagonists, with IL 1-6 inhibitors, and the like; with cholinergics, including cholinesterase inhibitors, such as tacrine and donepezil, and compounds that inhibit amyloid protein processing, including inhibitors of amyloid precursor protein processing and antibodies directed against amyloid proteins; with antidepressants, including SSRIs; and with anxiolytic agents; etc. It is believed that the combinations above are synergistically beneficial providing efficacy at doses that are a small fraction of those required to produce the same effect with the individual components.

As used herein, the term "patient" refers to a warm blooded animal such as a mammal which is afflicted with one or more disorders associated with the 5-HT_6 receptor. It is understood that guinea pigs, dogs, cats, rats, mice, horses, cattle, sheep, pigs, and humans are examples of animals within the scope of the meaning of the term.

As used herein, the term "effective amount" of a compound of formula I or II refers to an amount, that is, the dosage which is effective in treating the disorders described herein.

An effective amount can be readily determined by the attending diagnostician, as one skilled in the art, by the use of conventional techniques and by observing results obtained under analogous circumstances. In determining an effective amount, the dose of a compound of formula I, a number of factors are considered by the attending

diagnostician, including, but not limited to: the compound of formula I or II to be administered; the co-administration of other therapies, if used; the species of mammal; its size, age, and general health; the specific disorder involved; the degree of involvement or the severity of the disorder; the response of the individual patient; the mode of administration; the bioavailability characteristics of the preparation administered; the dose regimen selected; the use of other concomitant medication; and other relevant circumstances.

An effective amount of a compound of formula I and II is expected to vary from about 0.1 milligram per kilogram of body weight per day (mg/kg/day) to about 100 mg/kg/day. Preferred amounts are able to be determined by one skilled in the art.

Of the disorders to be treated according to the present invention a number are particularly preferred.

In a preferred embodiment the present invention provides a method of treating cognitive disorders, comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of Claim 1.

In another preferred embodiment the present invention provides a method for treating Alzheimer's disease, comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of formula I.

In a preferred embodiment the present invention provides a method for treating schizophrenia, comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of formula I.

The fourth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV™) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), provides a diagnostic tool including schizophrenia and related disorders, all of which are understood to be specifically included in the scope of this invention.

In a preferred embodiment the present invention provides a method for treating migraine, comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of formula I or II or a pharmaceutical composition thereof.

In one of the available sources of diagnostic tools, *Dorland's Medical Dictionary* (23rd Ed., 1982, W. B. Saunders Company, Philidelphia, PA), migraine is defined as a symptom complex of periodic headaches, usually temporal and unilateral, often with irritability, nausea, vomiting, constipation or diarrhea, and photophobia. As used herein the term "migraine" includes to these periodic headaches, both temporal and unilateral, the associated irritability, nausea, vomiting, constipation or diarrhea, photophobia, and other associated symptoms. The skilled artisan will recognize that there are alternative nomenclatures, nosologies, and classification systems for neurological and psychiatric

disorders, including migraine, and that these systems evolve with medical scientific progress.

In a preferred embodiment the present invention provides a method for treating anxiety disorders, including generalized anxiety disorder, panic disorder, and obsessive compulsive disorder, comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of formula I.

At present, the fourth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV™) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), provides a diagnostic tool including anxiety and related disorders. These include: panic disorder with or without agoraphobia, agoraphobia without history of panic disorder, specific phobia, social phobia, obsessive-compulsive disorder, post-traumatic stress disorder, acute stress disorder, generalized anxiety disorder, anxiety disorder due to a general medical condition, substance-induced anxiety disorder and anxiety disorder not otherwise specified. As used herein the term "anxiety" includes treatment of those anxiety disorders and related disorders as specifically described in the DSM-IV and the term "anxiety" is intended to include like disorders that are described in other diagnostic sources.

A number of preclinical laboratory animal models have been described for the disorders described herein.

Example B

Fear Potentiated Startle Paradigm

Male Sprague-Dawley rats weighing 325-400 g were purchased from Harlan Sprague-Dawley, Inc. (Cumberland, IN) and given a one week acclimation period before testing. Rats were individually housed with food and water ad libitum in an animal room on a 12-hour light/dark cycle with lights on between 6:00 A.M. and 6:00 P.M. The compound of Example 16 was prepared in a suspension of 5% ethanol, 0.5% CMC, 0.5% Tween 80 and 99% water. 2S-2-amino-2-(1S,2S-2-carboxycyclopropan-1-yl)-3-(xanth-9-yl) propionic acid was prepared in sterile water. Control rats were given the respective vehicle.

The fear potentiated startle paradigm is conducted over three consecutive days. All three days begin with a 5-minute adaptation period before the trial starts. On day one (baseline startle) after the adaptation period, the animal receives 30 trials of 120dB auditory noise. The mean startle amplitude (V_{max}) is used to assign animals to groups with similar means before conditioning begins. Day two consists of conditioning the animals. Each animal receives 0.5 mA of shock for 500 msec preceded by a 5 second presentation of light which remains on for the duration of the shock. Ten presentations of the light and

shock are administered. Day three is the testing trial where drug administration occurs prior to testing. Twenty-four hours after conditioning, startle testing sessions are conducted. Ten trials of acoustic startle (120 dB), non-light paired, are presented at the beginning of the session. This is followed by 20 random trials of the noise alone and 20 random trials of noise preceded by light. Excluding the first 10 trials, the startle response amplitudes for each trial type are averaged for each animal. Data is presented as the difference between light + noise and noise-alone. Differences in startle response amplitudes were analyzed by Jmp statistical software using a One-way Anova (analysis of variance, t-test). Group differences were considered to be significant at $p<0.05$.

The radial arm maze model can be used as a model of cognition and can be used to evaluate the present compounds.

Example C

Radial Arm Maze

The delayed non-match to sample task has been used to study the effect of drugs on memory retention (Pussinen, R. and Sirvio, J. *J of Psychopharm* 13: 171-179(1999); Staubli, U., et al. *Proc Natl Acad Sci* 91: 777-781(1994)) in the eight arm radial maze.

Well-trained rats were allowed to retrieve food rewards from four randomly selected arms of the maze (sampling phase). Some time later, the rats were exposed to eight open arms and were tested for their ability to remember and avoid the arms they had previously entered to obtain food. Re-entry into an arm that was baited during the sampling session was counted as a reference error, whereas entry into the same arm more than once during the retention session was counted as working error. The total (reference + working) number of errors made during the retention test increases with increasing delay periods. For example, young male rats made 0.66 (+ 0.4) errors at a 1 minute delay, 2 (+ 0.5) errors at a one hour delay, and 3.95 (+ 0.2) errors at a seven hour delay (observations of this lab).

Male Sprague-Dawley rats were individually housed and maintained on a 12h light-dark cycle (lights on at 6 am). The rats were given free access to water and maintained at 85% of their free-feeding weight by supplemental feedings of Purina Lab Chow.

The rats were initially trained to search for food at the end of each of the eight arms. Once the rats had reached the criteria of no more than two errors (i.e. entering the same arm more than once during a session) on three consecutive days, a delay of one minute was imposed between the fourth and the fifth arm choices. This training ensured that the rats were thoroughly familiar with the procedural aspects of the task before any drugs were administered. Once stable performance had been obtained on the delay task

(i.e. no more than one error was made on three consecutive days), drug and vehicle tests commenced using a seven hour delay period. A novel set of arms was baited each day for each rat and the maze was thoroughly cleaned during the delay period.

During the sampling session, each rat was placed on the center platform with access to all eight arms of the maze blocked. Four of the eight arms were randomly selected and baited with food. The gates of the baited arms were raised and the rat was allowed five minutes to obtain the food at the end of each of the four arms. As soon as the rat had obtained the food, it was removed, administered vehicle or various doses of compounds, and placed back in its home cage. Seven hours later (retention session), the rat was placed back onto the center platform with access to all eight arms blocked. The four arms that were previously baited during the sampling session, were baited and the gates to all eight arms were raised. The rat was allowed five minutes to obtain the remaining four pieces of food. An entry into a non-baited arm or a re-entry into a previously visited arm was counted as an error. Significance ($p<0.05$) was determined using a repeated measure ANOVA followed by a Dunnett's test for comparison with control.

In order to compare test compounds with standards, scopolamine and tacrine were administered s.c. immediately after the sampling phase. The effects of scopolamine, a known amnesic, were tested after a three-hour delay, whereas the effect of tacrine, a cholinesterase inhibitor used in the treatment of Alzheimer's disease was tested after a six-hour delay. Scopolamine disrupted retention after a three-hour delay in a dose-related fashion. Tacrine significantly improved retention after a six-hour delay at 10, but not at 3 mg/kg.

Example D

Acquisition in the Radial Maze 8-arm radial maze acquisition

A prominent early feature of Alzheimer's disease (AD) symptomology is a pronounced deficit in declarative memory (R.W. Parks, R.F. Zec & R.S. Wilson (Eds.), *Neuropsychology of Alzheimer's disease and other dementias*. NY: Oxford University Press pp. 3-80 (1993).

As the disease progresses, other domains of cognition become severely affected as well. Among the brain regions affected early in the progression of AD is the hippocampus, which is a critical neural substrate for declarative memory (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). One behavioral test that is often used to assess hippocampal function in animal models is the

8-arm radial maze (Olton D.S. The radial arm maze as a tool in behavioral pharmacology. Physiology & Behavior, 40: 793-797 (1986)).

Lesions or pharmacological blockade of the hippocampus disrupt performance of this task. Moreover, aged animals generally show deficits in this task (Porsolt R.D., Roux S. & Wettstein J.G. Animal models of dementia. Drug Development Research, 35: 214-229(1995)).

In this test of spatial learning and memory, a hungry rat is placed in the center of the maze and allowed to traverse the maze in search of food located at the end of each runway arm. In this version of the maze, the rat learns a win-shift strategy in which a visited arm is not replaced. Therefore, the most efficient foraging strategy is to visit each arm once. The version of the maze also taps into general learning processes as the rat is naïve to the maze on day one of the four day experiment.

Upon arrival, male Sprague Dawley®, rats were individually housed in a regular light-cycle colony room and allowed to acclimate for at least 4 days prior to testing. Each rat was reduced to and maintained at 85% of their target body weight throughout the experiment. Proper body weight was maintained by adjusting the allotment of lab chow based on a combination of age and the rat's daily bodyweight reading.

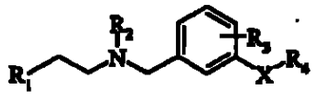
A session began with an individual rat being placed into the hub of the maze and then all guillotine doors were raised, allowing free access to all areas of the maze. A food hopper was located at the end of each of the 8 runway arms and a single food pellet was placed in each food hopper. Each daily session terminated when either all 8 food-hoppers had been visited or when the rat timed out (15 min on Day 1: 5 min on Days 2-4). The number of arm entries was recorded. Errors were counted as repeat arm entries or failures to visit an arm in the session period. An animal was excluded from the study if it failed to visit at least one arm on Day 1, 2 arms on Day 2, and at least 4 arms on Days 3 & 4.

Each rat was pseudo-randomly assigned to either a vehicle or drug group and received the same treatment throughout the experimental period. Vehicle consisted of 5% acacia within sterile water. Injections were administered subcutaneously 20-30 minutes prior to each daily session.

In this acquisition task, vehicle-treated animals do not consistently show significant acquisition of maze learning as compared to the number of errors committed on Day 1. We have found that in compounds that facilitate acquisition of maze learning, the effects are often not observed until the fourth day of training. Therefore, results consisted of total Day 4 errors across treatment groups.

WE CLAIM:

1. A compound of the formula



formula I

wherein
X is selected from the group consisting of -O-, -NH-,
-S-, $-SO_2-$, $-CH_2-$, -CH(F)-, -CH(OH)-, and -C(O)-;
R_1 is selected from the group consisting of optionally substituted phenyl, optionally substituted naphthyl, optionally substituted 5 to 6 membered monocyclic aromatic heterocycle having one heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen, and sulfur and which 5 to 6 membered monocyclic aromatic heterocycle is optionally benzofused;
R_2 is selected from the group consisting of hydrogen and C_1-C_3 alkyl;
R_3 is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, and methyl;
R_4 is selected from the group consisting of hydrogen, allyl, C_2-C_4 alkyl, fluorinated C_2-C_4 alkyl, optionally substituted phenyl, optionally substituted phenylsulfonyl, optionally substituted benzyl, and optionally substituted 5 to 6 membered monocyclic aromatic heterocycle having one or two heteroatoms selected from the group consisting of nitrogen, oxygen, and sulfur, provided that R_4 is not optionally substituted phenylsulfonyl when X is $-SO_2-$, $-CH_2-$, CH(F)-,
-CH(OH)-, or -C(O)-; and
pharmaceutically acceptable salts thereof.

2. A compound according to Claim 1 wherein X is selected from the group consisting of -O- and -NH-.

3. A compound according to Claim 2 wherein X is -O-.

4. A compound according to Claim 3 wherein R_3 is hydrogen.

5. A compound according to Claim 4 wherein R_4 is selected from the group consisting of C_2-C_4 fluorinated alkyl and optionally substituted phenyl.

6. A compound according to Claim 5 wherein R_1 is selected from the group consisting of optionally substituted phenyl and optionally substituted 5 to 6 membered monocyclic aromatic heterocycle having one heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen, and sulfur and which 5 to 6 membered monocyclic aromatic heterocycle is optionally benzofused.

7. A compound according to Claim 6 wherein R_1 is optionally substituted phenyl.

8. A compound according to Claim 6 wherein R_1 is optionally substituted 5 to 6 membered monocyclic aromatic heterocycle having one heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen, and sulfur and which 5 to 6 membered monocyclic aromatic heterocycle is benzofused.

9. A compound according to Claim 8 wherein the benzofused 5 to 6 membered monocyclic aromatic heterocycle is optionally substituted indol-3-ly.

10. A compound according to any one of Claims 7 to 9 wherein R_4 is optionally substituted phenyl.

11. A compound according to any one of Claims 7 to 9 wherein R_4 is C_2-C_4 fluorinated alkyl.

12. A compound of Claim 1 wherein the compound is N-(2-(6-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine.

13. A compound of Claim 1 wherein the compound is N-(2-(6-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine hydrochloride.

14. A compound of Claim 1 selected from the group consisting of N-(2-(5-Methoxy-6-fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethylamino)benzylamine, N-(2-(5-Methoxy-6-fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropylamino)benzylamine, N-(2-(5-Methoxy-6-fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(5-Methoxy-6-fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,-trifluoroethoxy) benzylamine, N-(2-(5-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(5-Chloro-1H-

indol-3-yl)ethyl)-3-(3-fluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(5-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy) benzylamine, N-(2-(5-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy benzylamine, N-(2-(5-Methylsulfonyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(3,3,3-trifluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(5-Methylsulfonyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(3,3,3-trifluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(4-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(4-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(4-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(7-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy) benzylamine , N-(2-(7-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(7-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(5-Amido-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(3,3,3-trifluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(5-Amido-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(6-Phenyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(6-Methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(6-Phenyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(6-Phenyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(6-Methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(6-Methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoro propoxy)benzylamine, N-(2-(6-Ethoxycarbonyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(6-Ethoxycarbonyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(6-Cyano-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(6-Cyano-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(6-Amido-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine , N-(2-(6-Amido-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(6-Trifluoromethoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy) benzylamine, N-(2-(6-Trifluoromethoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(7-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy) benzylamine, N-(2-(7-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(5-Trifluorormethyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine , N-(2-(5-Trifluorormethyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(3,3,3-trifluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(4-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(5-(4-Flurorophenyl)-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-

(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(5-(4-Flurorophenyl)-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy) benzylamine, N-(2-(5-Phenyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(5-Phenyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(5-(4-Flurorophenyl)-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(5-Phenyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(4-Phenyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(4-Phenyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(4-Phenyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(7-Phenyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(7-Phenyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(6-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-N-methyl-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy) benzylamine, N-(2-(4-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-N-methyl-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(4-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-N-methyl-3-(2,2,2-trifluoroethoxy) benzylamine, N-(2-(6-Phenyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-N-methyl-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy) benzylamine, N-(2-(6-Carboxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy) benzylamine, N-(2-(6-Carboxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(6-Chloro-7-fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(6-Chloro-7-fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy) benzylamine, N-(2-(5,7-Difluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(5,7-Difluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy) benzylamine, N-(2-(6,7-Difluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(6,7-Difluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy) benzylamine, N-(2-(5,6,7-Trifluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(5,6,7-Trifluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(4,5,7-Trifluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(4,5,7-Trifluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(7-Cyano-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(7-Cyano-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy) benzylamine, N-(2-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy) benzylamine, N-(2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine , N-(2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(3,3,3-trifluoropropoxy) benzylamine, N-(2-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(4-Chloro-5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy) benzylamine, N-(2-(4-Chloro-5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(4-Chloro-5-methoxy-1H-indol-3-

yl)ethyl)-3-(3,3,3-trifluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(6-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(6-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(6-Chloro-5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy) benzylamine, N-(2-(6-Chloro-5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy) benzylamine, N-(2-(6-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(3,3,3-trifluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(5-Trifluoromethoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy) benzylamine, N-(2-(5-Trifluoromethoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(5-Trifluoromethoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(5-Nitro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(5-Nitro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(6-Nitro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(6-Nitro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(6-Nitro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(5-Amino-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(5-Amino-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(6-Amino-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy) benzylamine, N-(2-(6-Amino-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(5-Propoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(5-n-Propyl amido-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(5-Ethoxycarbonyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy) benzylamine, N-(2-(5-Phenoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy) benzylamine, N-(2-(5-n-Butylamido-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(5-Hydroxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(5-Benzyloxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(6-Benzyloxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(6-Benzyloxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(6-Butyloxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(5-Butyloxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(6-Ethoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(6-Phenylsulfonyoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(6-Phenylsulfonyloxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy) benzylamine, N-(2-(6-Butyloxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(5-Hydroxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy) benzylamine, N-(2-(5-Hydroxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(6-Hydroxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-

trifluoroethoxy) benzylamine, N-(2-(6-Hydroxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(5-Carboxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy) benzylamine, N-(2-(6-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(3-fluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(6-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(3-fluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(6-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2-difluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(6-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2-difluoroethoxy) benzylamine, N-(2-(6-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(5-Isopropyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(5-Isopropyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy) benzylamine, N-(2-(6-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-N-methyl-3-(2,2-difluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(6-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-N-methyl-3-(3-fluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(6-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-N-methyl-3-(3-fluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(6-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-N-isopropyl-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy) benzylamine, N-(2-(6-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-N-propyl-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(6-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-N-ethyl-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(6-Chloro-5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy) benzylamine, N-(2-(6-Chloro-5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(4-Chloro-5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(4-Chloro-5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy) benzylamine, N-(2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2-fluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(6-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(4-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(4-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(5-Methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-pentafluoropropoxy) benzylamine, N-(2-(7-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(4-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy) benzylamine, N-(2-(5-Methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,-tetrafluoropropoxy) benzylamine, N-(2-(7-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy) benzylamine, N-(2-(6-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2-fluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(4-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2-fluoroethoxy) benzylamine, N-(2-(4-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2-fluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(5-Methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2-fluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(7-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2-fluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(6-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2-fluoroethoxy) benzylamine, N-(2-(6-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2-difluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(6-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2-fluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(4,6-Dichloro-5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2-

difluoroethoxy) benzylamine, N-(2-(4-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2-difluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(4-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2-difluoroethoxy) benzylamine, N-(2-(5-Methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2-difluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(7-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2-difluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(6-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(3-fluoropropoxy) benzylamine, N-(2-(4-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(3-fluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(4-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(3-fluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(5-Methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(3-fluoropropoxy) benzylamine, N-(2-(7-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(3-fluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(6-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(3-fluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(6-Methoxy1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(4-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(4-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy) benzylamine, N-(2-(5-Methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(7-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(6-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy) benzylamine, N-(2-(6-Methoxy-1-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2-difluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(5-Methoxy-4,6-difluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(3-fluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(5-Methoxy-4,6-difluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy) benzylamine, N-(2-(5-Methoxy-1-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy) benzylamine, N-(2-(5-Methoxy-1-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy) benzylamine, N-(2-(6-Trifluoromethyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(3,3,3-trifluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(5-Fluoro-6-chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(3,3,3-trifluoropropoxy) benzylamine, N-(2-(5,6-Difluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(3,3,3-trifluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(5-Fluoro-6-chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2-difluoroethoxy) benzylamine, N-(2-(5,6-Difluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2-difluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(6-Trifluoromethyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2-difluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(6-Trifluoromethyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(5-Fluoro-6-chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy) benzylamine, N-(2-(5,6-Difluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(6-Trifluoromethyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(5,6-Difluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(5,6-Difluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(5,6-Difluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(3-fluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(6-Trifluoromethyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(3-fluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(6-Fluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(3,3,3-trifluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(6-Fluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(6-Fluoro-1-methyl-1H-indol-3-

yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(5-Methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2-fluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2-fluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(5-Methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2-difluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2-difluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(5-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2-difluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(4,4,4-trifluorobutoxy) benzylamine, N-(2-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(5-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(4,4,4-trifluorobutoxy)benzylamine, N-(2-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(3-fluoropropoxy) benzylamine, N-(2-(5-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(3-fluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(5-Methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(5-Methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(5-Methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(3-fluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(4,4,4-trifluorobutoxy) benzylamine, N-(2-(5-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2-fluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(4,7-Difluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(4,5,6,7-Tetrafluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(6-Bromo-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy) benzylamine, N-(2-(6-Bromo-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethyl)benzylamine, N-(2-(6-Methanesulfonyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy) benzylamine, N-(2-(6-Metanesulfonyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(6-Benzenesulfonyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(6-Benzenesulfonyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy) benzylamine, N-(2-(6-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(7-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(3,3,3-trifluoropropoxy) benzylamine, N-(2-(6-Bromo-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(6-Bromo-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(6-Methoxycarbonyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy) benzylamine, N-2-(5-Benzamido-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-2-(5-Benzamido-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-2-(5-Methylsulfonylamino-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-2-(5-Methylsulfonylamino-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy) benzylamine, N-2-(5-Isopropyl-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-2-(5-Isopropyl-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy) benzylamine, N-2-(5-Ethoxy-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-2-(5-Ethoxy-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-2-(5-(2,2,2-Trifluoroethoxy)-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-2-(5-(2,2,2-Trifluoroethoxy)-1H-indol-3-yl)-

ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy) benzylamine, N-2-(5-Butoxy-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-(pyrid-2-yloxy)benzylamine, N-2-(5-Benzenesulfonyl-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine , N-2-(5-Benzenesulfonyl-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-2-(5-Ethoxycarbonyl-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-2-(5-(N'-Propylamido)-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-2-(5-(N'-Propylamido)-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-2-(5-(N'-Butylamido)-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-2-(1H-Indol-3-yl)-ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-2-(5-Benzyloxy-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy) benzylamine, N-2-(5-Benzyloxy-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-2-(5-Phenoxy-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy) benzylamine, N-2-(5-Phenoxy-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-2-(5-(Pyrid-3-yloxy)-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy) benzylamine, N-2-(5-(Pyrid-3-yloxy)-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-Methyl-N-(2-(6-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2-difluoroethoxy)benzylamine, N-2-(4,7-Difluoro-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-2-(4,5,6,7-Tetrafluoro-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-2-(4,7-Difluoro-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-2-(4,5,6,7-Tetrafluoro-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy) benzylamine, N-2-(7-Trifluoromethyl-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-2-(7-Trifluoromethyl-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy) benzylamine, N-2-(7-Nitro-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, and N-2-(7-Nitro-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine.

15. A compound of Claim 1 selected from the group consisting of N-(2-Phenylphenylethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(4-Phenylphenylethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(4-Chlorophenyl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(3-Trifluoromethylphenyl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(3-Trifluoromethylphenyl)ethyl)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy) benzylamine, N-(2-(3-Trifluoromethylphenyl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(3-Trifluoromethylphenyl)ethyl)-3-(3,3,3-trifluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-(3,3,3-trifluoropropoxy)benzylamine, N-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy) benzylamine, N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-(2-

fluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(3-Trifluoromethylphenyl)ethyl)-3-(2-fluoroethoxy) benzylamine, N-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-3-(2-fluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(3-Trifluoromethyl-4-fluorophenyl)ethyl)-3-(3,3,3-trifluoropropoxy) benzylamine, N-(2-(3-Trifluoromethyl-4-fluorophenyl)ethyl)-3-(2,2-difluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(3-Trifluoromethyl-4-fluorophenyl)ethyl)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy) benzylamine, N-(2-(3-Trifluoromethyl-4-fluorophenyl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, and N-(2-(3-Trifluoromethyl-4-fluorophenyl)ethyl)-3-(3-fluoropropoxy)benzylamine.

16. A compound of Claim 1 selected from the group consisting of N-(2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(3-fluorophenoxy)benzylamine, N-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-3-(3-fluorophenoxy)benzylamine, N-(2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2-fluorophenoxy)benzylamine, N-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-3-(2-fluorophenoxy)benzylamine, N-(2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(4-fluorophenoxy)benzylamine, N-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-3-(4-fluorophenoxy)benzylamine, N-(2-(5-Hydroxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(5-Phenoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(5-p-Tolyloxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(5-o-Tolyloxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-phenoxy benzylamine, N-(2-(5-m-Tolyloxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(6-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-2-fluoro-3-phenoxy-benzylamine , N-(2-(6-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-6-fluoro-3-phenoxy-benzylamine , N-Methyl-N-(2-(5-m-tolyloxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(5-Nitro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine , N-(2-(5-Amino-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine , N-(2-(5-Propoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(5-Ethoxycarbonyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-phenoxy benzylamine, N-(2-(5-Phenyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(5-(4-Fluorophenyl)-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(6-Phenyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(6-Trifluoromethyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(6-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine N-(2-(6-Chloro-5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(4-Chloro-5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-phenoxy benzylamine, N-(2-(6-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(4,6-Dichloro-5-methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(6-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(4-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(4-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(5-Methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(7-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-phenoxybenzylamin, N-(2-(5-Methoxy-4,6-difluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzylamine, N-(2-(5-Methyl-1H-indol-3-

yl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine , N-(2-(5-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(5-(4-Fluorophenyl)-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(5-Methanesulfonyl-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-phenoxy benzylamine, N-(2-(5-Cyano-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(5-Methoxycarbonyl-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(5-Amido-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-2-(5-Nitro-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-2-(5-Butoxy-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-2-(5-Benzamido-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-2-(5-Methylsulfonylamino-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-2-(5-Isopropyl-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-2-(5-Ethoxy-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-2-(5-(2,2,2-Trifluoroethoxy)-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-2-(5-Benzenesulfonyl-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-2-(5-(N'-Propylamido)-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-2-(5-(N'-Butylamido)-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-phenoxybenzylamine , N-2-(5-Phenoxy-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-Methyl-N-2-(5-Phenoxy-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(6-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-4-fluoro-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(6-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(5-Benzyloxy-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-phenoxybenzylamine, and N-(2-(5-Benzyloxy-1H-indol-3-yl)-ethyl)-N-methyl-3-phenoxybenzyl)benzylamine.

17. A compound of Claim 1 selected from the group consisting of N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(3-Trifluoromethylphenyl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(4-Methoxyphenyl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(3-Methoxyphenyl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(3,4-Dichlorophenyl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-(3-trifluoromethylphenoxy)benzylamine, N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-(4-t-butylphenoxy)benzylamine, N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-(4-chlorophenoxy)benzylamine, N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-(4-methoxyphenoxy)benzylamine, N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-(4-methylphenoxy)benzylamine, N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-(3,5-dichlorophenoxy) benzylamine, N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-(3,4-dichlorophenoxy)benzylamine, N-(2-Phenylethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(4-Chlorophenyl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-(4-fluorophenoxy)benzylamine, N-(2-(3-Trifluoromethylphenyl) ethyl)-3-(4-fluorophenoxy)benzylamine, N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-(2-fluorophenoxy)benzylamine, N-(2-(3-Trifluoromethylphenyl)ethyl)-3-(2-fluorophenoxy) benzylamine, N-(2-(3-

Chlorophenyl)ethyl)-3-(3-fluororphenoxy)benzylamine, N-(2-(3-Trifluoromethylphenyl) ethyl)-3-(3-fluorophenoxy)benzylamine, N-(2-(2-Chlorophenyl)ethyl)-3-phenyloxybenzylamine, N-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-3-phenoxyoxybenzylamine, N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-N-methyl-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-N-ethyl-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(2-Fluorophenyl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(3-Fluorophenyl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(4-Chlorophenyl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(4-Hydroxyphenyl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(2-Methoxyphenyl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(3-Bromo-3-methoxyphenyl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(4-Fluorophenyl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(2-Chlorophenyl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(4-Bromophenyl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(4-Methylphenyl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(3-Methoxyphenyl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(4-Methoxyphenyl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(2-Ethoxyphenyl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(4-Ethoxyphenyl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(4-Phenoxyphenyl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(4-Sulfonamidophenyl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(3,4-Dichlorophenyl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(2,5-Dichlorophenyl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(2,6-Dichlorophenyl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(2,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(2,3-Dimethoxyphenyl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine, and N-(2-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)ethyl)-3-phenoxybenzylamine.

18. A compound of Claim 1 selected from the group consisting of N-(2-Pyrid-4-ylethyl)-3-phenoxybenzylamine,
N-(2-Pyrid-3-ylethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-(Pyrid-2-ylethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-Imidazol-4-ylethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-Naphth-2-ylethyl)-3-phenoxybenzylamine, N-(2-Naphth-1-ylethyl)-3-phenoxybenzylamine, and N-(2-(Thien-2-ylethyl)-3-phenoxybenzylamine.

19. A compound of Claim 1 selected from the group consisting of N-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-3-thiophenoxybenzylamine, N-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-3-phenylsulfonylbenzylamine, N-(2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-thiophenoxybenzylamine, N-(2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-phenylsulfonylbenzylamine, N-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-3-(4-methylthiophenoxy)benzylamine, N-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-3-(4-methylphenylsulfonyl) benzylamine, N-(2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(α-fluorobenzyl)benzylamine, N-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-3-(α-fluorobenzyl)benzylamine, N-(2-(5-Methoxy-1H-indol-3-

yl)ethyl)-3-(benzyl)benzylamine, N-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-3-(benzyl)benzylamine, N-(2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(α-hydroxybenzyl)benzylamine, N-(2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(N-phenylamino)benzylamine, N-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-3-(N-phenylamino)benzylamine, N-(2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(N-benzylamino)benzylamine, N-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-3-(N-benzylamino)benzylamine, N-(2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-hydroxybenzylamine, N-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-3-hydroxybenzylamine, N-(2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-naphth-1-yloxybenzylamine, N-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-3-naphth-1-yloxybenzylamine, N-(2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-naphth-2-yloxybenzylamine, N-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-3-naphth-2-yloxybenzylamine, N-(2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-benzyloxybenzylamine, N-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-3-benzyloxybenzylamine, N-(2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-pyrimid-5-yloxy benzylamine, N-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-3-pyrimid-5-yloxybenzylamine, N-(2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-pyrid-4-yloxybenzylamine, N-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-3-pyrid-4-yloxybenzylamine, N-(2-(6-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-pyrid-4-yloxybenzylamine, N-(2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-pyrid-3-yloxybenzylamine, N-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-3-pyrid-3-yloxybenzylamine, N-(2-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-pyrid-3-yloxybenzylamine, N-(2-(6-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-pyrid-3-yloxy benzylamine, N-(2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-pyrid-2-yloxybenzylamine, N-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-3-pyrid-2-yloxybenzylamine, N-(2-(6-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-pyrid-2-yloxybenzylamine, N-(2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-thiazol-2-yloxybenzylamine, N-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-3-thiazol-2-yloxybenzylamine, N-(2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,6-difluorornsulfonyloxy) benzylamine, N-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-3-(2,6-difluorornsulfonyloxy)benzylamine, N-(2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(pyrid-2-ylamino)benzylamine, N-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-3-(pyrid-2-ylamino)benzylamine, N-(2-(6-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(pyrid-2-ylamino) benzylamine, N-(2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(pyrid-3-yl amino)benzylamine, N-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-3-(pyrid-3-ylamino)benzylamine, N-(2-(6-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(pyrid-3-ylamino) benzylamine, N-(2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(pyrid-4-ylamino)benzylamine, N-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-3-(pyrid-4-ylamino)benzylamine, N-(2-(6-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(pyrid-4-ylamino) benzylamine, N-(2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-benzoylbenzylamine, N-(2-(1H-Indol-3-yl)ethyl)-3-benzoylbenzylamine, N-(2-(6-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(pyrid-4-yloxy) benzylamine, N-(2-(6-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(pyrid-3-yloxy) benzylamine, N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-thiophenoxybenzylamine, N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-sulfonylphenylbenzylamine, N-(2-Phenylethyl)-3-thiophenoxybenzylamine, N-(2-Phenylethyl)-3-sulfonylphenylbenzylamine, N-(2-(3-

Chlorophenyl)ethyl)-3-(4-methylthiophenoxy)benzylamine, N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-sulfonyl-4-methylphenylbenzylamine, N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-(N-benzylamino)benzylamine, N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-(N-phenylamino)benzylamine, N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-(α-hydroxybenzyl)benzylamine, N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-benzylbenzylamine, N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-(α-fluorobenzyl)benzylamine, N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-naphth-2-yloxybenzylamine, N-(2-(3-Trifluoromethylphenyl)ethyl)-3-naphth-2-yloxybenzylamine, N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-naphth-1-yloxybenzylamine, N-(2-(3-Trifluoromethylphenyl)ethyl)-3-naphth-1-yloxybenzylamine, N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-hydroxybenzylamine, N-(2-(3-Trifluoromethylphenyl)ethyl)-3-hydroxybenzylamine, N-(2-(3-Trifluoromethylphenyl)ethyl)-3-benzyloxybenzylamine, N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-(2,4-difluoro phenylsulfonyloxy)benzylamine, N-(2-(3-Trifluoromethylphenyl)ethyl)-3-(2,4-difluoro phenylsulfonyloxy)benzylamine, N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-thiazol-2-yloxybenzylamine, N-(2-(3-Trifluoromethylphenyl)ethyl)-3-thiazol-2-yloxy benzylamine, N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-pyrid-3-yloxybenzylamine, N-(2-(3-Trifluoromethylphenyl)ethyl)-3-pyrid-3-yloxybenzylamine, N-(2-(3-Methoxyphenyl)ethyl)-3-pyrid-2-yloxybenzylamine, N-(2-(3-Trifluoromethylphenyl) ethyl)-3-pyrid-4-yloxybenzylamine, N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-pyrimid-5-yloxybenzylamine, N-(2-(3-Trifluoromethylphenyl)ethyl)-3-pyrimid-5-yloxybenzylamine, N-(2-(3-Trifluoromethylphenyl)ethyl)-3-pyrid-2-yloxybenzylamine, N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-pyrid-3-ylaminobenzylamine, N-(2-(3-Trifluoromethylphenyl) ethyl)-3-pyrid-3-ylaminobenzylamine, N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-pyrid-4-ylaminobenzylamine, N-(2-(3-Trifluoromethylphenyl)ethyl)-3-pyrid-4-ylaminobenzylamine, N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-pyrid-2-ylaminobenzylamine, N-(2-(3-Trifluoromethylphenyl)ethyl)-3-pyrid-2-ylaminobenzylamine, N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-benzyloxybenzylamine, N-(2-(3-Trifluoromethylphenyl)ethyl)-3-(phenylamino)benzylamine, N-(2-(7-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(pyrid-4-yloxy)benzylamine, N-(2-(7-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(pyrid-3-yloxy)benzylamine, N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-(pyrid-2-ylmethoxy)benzylamine, N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-(pyrid-3-ylmethoxy)benzylamine, N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-(pyrid-4-ylmethoxy) benzylamine, N-2-(5-Butoxy-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-(pyrid-2-yloxy)benzylamine, and N-(2-(6,7-Difluoro-1H-indol-3-yl)-ethyl)-3-(pyridin-4-yloxy)benzylamine.

20. A compound of Claim 1 selected from the group consisting of N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-ethoxybenzylamine , N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-

propoxybenzylamine, N-(2-(3-Trifluoromethylphenyl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, N-(2-(3-Trifluoromethylphenyl)ethyl)-3-ethoxybenzylamine, N-(2-(5-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-ethoxybenzylamine, N-(2-(5-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, *N*-(2-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, N-(2-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-ethoxybenzylamine, N-(2-(5-Trifluorormethyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-ethoxybenzylamine, N-(2-(5-Trifluorormethyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-propoxybenzylamine , N-(2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-ethoxybenzylamine, N-(2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, N-(2-(4-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, N-(2-(4-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, N-(2-(5-Methoxy-2-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, N-(2-(7-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, N-(2-(6-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, N-(2-(6-Fluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-N-methyl-3-propoxybenzylamine, N-(2-(3-Trifluoromethyl-4-fluorophenyl)ethyl)-3-propoxy-4-methylbenzylamine, N-(2-(5-Fluoro-6-chloro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-propoxy-4-methylbenzylamine, N-(2-(6-Fluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-propoxy-4-methylbenzylamine, N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-butoxybenzylamine, N-(2-(3-Chlorophenyl)ethyl)-3-hexoxybenzylamine, N-(2-(2-Fluorophenyl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, N-(2-(3-Fluorophenyl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, N-(2-(4-Fluorophenyl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, N-(2-(2-Chlorophenyl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, N-(2-(4-Chlorophenyl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, N-(2-(4-Bromophenyl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, N-(2-(4-Methylphenyl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, N-(2-(4-Hydroxyphenyl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, N-(2-(2-Methoxyphenyl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, N-(2-(3-Methoxyphenyl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, N-(2-(4-Methoxyphenyl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, N-(2-(3-Ethoxyphenyl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, N-(2-(4-Ethoxyphenyl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, N-(2-(4-Phenoxyphenyl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, N-(2-(4-Sulfonamidophenyl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, N-(2-(3,4-Dichlorophenyl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, N-(2-(2,5-Dichlorophenyl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, N-(2-(2,6-Dichlorophenyl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, N-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, N-(2-(2,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, N-(2-(2,3-Dimethoxyphenyl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, N-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, N-(2-(3-Bromo-4-methoxyphenyl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, N-(2-(3-Methoxy-4-ethoxyphenyl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, N-(2-(3-Ethoxy-4-methoxyphenyl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, N-(2-(Pyrid-2-yl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, N-(2-(Pyrid-3-yl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, N-(2-(Pyrid-4-yl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, N-(2-(7-

Methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, N-(2-(6-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, N-(2-(Thien-3-yl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, N-(2-(5-Methyl-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, N-(2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, N-(2-(3-Bromophenyl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, N-(2-(3-Methoxycarbonylphenyl)ethyl)-3-propoxybenzylamine, and N-(2-(3-(4-Fluorophenyl)phenyl)-ethyl)-3-propoxybenzylamine.

21. A pharmaceutical composition comprising a compound of Claim 1 and a pharmaceutically acceptable diluent.

22. A method of treating disorders associated with the 5-HT_6 receptor, comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of Claim 1.

23. A method according to Claim 22 wherein the disorder is selected from the group consisting of cognitive disorders, schizophrenia, anxiety, and Alzheimer's disease, comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of Claim 1.

24. A method for treating cognitive disorders comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of Claim 1.

25. A method of treating memory disorders, comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of Claim 1.

26. A method of treating psychosis, comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of Claim 1.

27. A method of treating schizophrenia, comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of Claim 1.

28. A method of treating anxiety, comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of Claim 1.

28. The use of a compound of Claim 1 as a pharmaceutical.

29. The use of a compound of Claim 1 for the manufacture of a medicament for treating disorders associated with the 5-HT_6 receptor.

30. The use of a compound of Claim 1 for the manufacture of a medicament for treating cognitive disorders.

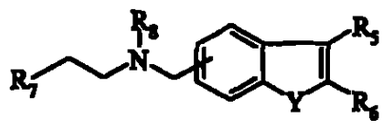
31. The use of a compound of Claim 1 for the manufacture of a medicament for treating memory disorders.

32. The use of a compound of Claim 1 for the manufacture of a medicament for treating psychosis.

33. The use of a compound of Claim 1 for the manufacture of a medicament for treating schizophrenia.

34. The use of a compound of Claim 1 for the manufacture of a medicament for treating anxiety.

35. A compound of the formula



formula II

wherein

Y is selected from the group consisting of O, NH, and NR_9, wherein R_9 is selected from the group consisting of C_1-C_4 alkyl, and optionally substituted phenyl;

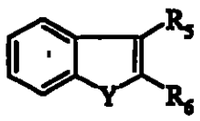
R_5 and R_6 are hydrogen or taken together with the atoms to which they are attached form a benzo ring, provided that R_5 and R_6 are hydrogen when Y is NR_9;

R_7 is selected from the group consisting of optionally substituted phenyl, optionally substituted naphthyl, optionally substituted 5 to 6 membered monocyclic aromatic heterocycle having one heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen, and sulfur and which 5 to 6 membered monocyclic aromatic heterocycle is optionally benzofused;

R_8 is selected from the group consisting of hydrogen and C_1-C_3 alkyl; and

pharmaceutically acceptable salts thereof.

36. A compound according to Claim 31 wherein the moiety



is attached by either the 4-position or the 6-position.

37. A compound according to Claim 36 wherein Y is O.

38. A compound according to Claim 36 wherein Y is NH.

39. A compound according to Claim 36 wherein Y is NR_9.

40. A compound according to Claim 36 wherein R_5 and R_6 are taken together with the atoms to which they are attached for a phenyl ring.

41. A compound according to Claim 36 wherein R_5 and R_6 are hydrogen.

42. A compound according to any one of Claims 36 to 41 wherein R_7 is selected from the group consisting of optionally substituted phenyl and optionally substituted 5 to 6 membered monocyclic aromatic heterocycle having one heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen, and sulfur and which 5 to 6 membered monocyclic aromatic heterocycle is optionally benzofused.

43. A compound according to Claim 42 wherein the optionally benzofused 5 to 6 membered monocyclic aromatic heterocycle is optionally substituted indol-3-ly.

44. A pharmaceutical composition comprising a compound of Claim 35 and a pharmaceutically acceptable diluent.

45. A method of treating disorders associated with the 5-HT_6 receptor, comprising: administering to a patient in need thereof an effective amount of a compound of Claim 35.

46. A method according to Claim 45 wherein the disorder is selected from the group consisting of cognitive disorders, schizophrenia, anxiety, and Alzheimer's disease.

47. The use of a compound of Claim 35 for the manufacture of a medicament.

48. The use of a compound of Claim 35 for the manufacture of a medicament for treating disorders associated with the 5-HT_6 receptor.

49. A use according to Claim 48 wherein the disorder is selected from the group consisting of cognitive disorders, schizophrenia, anxiety, and Alzheimer's disease.

2° Parte exp 03-855718 PCT. 1/237 237

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
10 de octubre de 2002 (10.10.2002)

(Código de Barras)
WIPO
OMPI

(10) Número de Publicación Internacional
WO 02/078693 A2

PCT

---

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

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT / US 02 / 05115

(22) Fecha de Presentación Internacional: 15 DE MARZO DE 2002 (15.03 2002)

(25) Idioma de presentación: Inglés

(26) Idioma de publicación Inglés

(30) Datos de prioridad:

60/278,926 29 de marzo de 2001(29 03 201) US
60/329,449 15 de octubre de 2001 (15 10 2001)

(71) Solicitante (designado para todos los países excepto Estados Unidos) ELI LILLY AND COMPANY [E.E.U.U./E.E U.U.], Lilly Corporate Center, Indianápolis, IN 46285 (E.E.U.U)
(72) Inventores e;
(75) Inventores/solicitantes (sólo para Estados Unidos) CHEN, Zhaogen [CN/US], 9972 Parkshore Drive, Noblesville, IN 46060 (US) COHEN, Michael, Philip [US/US], 8141 Bowline Court Indianápolis, IN 46236 (US) FISHER, Matthew, Joseph [US/US] 10650 Quail Ridge Court Mooresville IN 46158 (US) GIETTLEN, Bruno [FR/FR], Pestwick Chemical Inc Bat Tycho Brahe, Rue tobias Stimer F-67400 Illkirch-Graffenstaden (FR) GILLIG, James, Ronald [US/US], 3834 Toronto court, Indianapolis, IN 46268 (US), MCCOWAN, Jefferson, Ray [US/US] 2853 Crescent Hill Lane, Indianapolis, In 46228 (US) MILLER, Shawn, Christopher [US/US]; 7359 Hardin Oak Drive, Noblesville, IN 46060 (US) SCHAUS, John, Menhert [US/US], Raintree Drive, Zionsville, IN 46077 (US)

(74) Agentes. DAWALT, Elizabeth, A. et al, Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center Indianapolis, IN 46285 (US)

(81) Estados Designados (fase *nacional*) AE, AG, AL, AM, AT (modelo de utilidad), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, CZ, (modelo de utilidad), DE, DE, (modelo de utilidad),DK, DK, (modelo de utilidad) DM, DZ, EC, EE, EE (modelo de utilidad), ES, FI, FI (modelo de utilidad), GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SK (modelo de utilidad), SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(84) Estados Designados (fase *regional*) : Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Patente Euroasiática: (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Declaraciones bajo la Regla 4.17:

- por el poder del solicitante para solicitar y se le conceda una patente (Regla 4.17 (II) para las siguientes designaciones. AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KE, KG, KP, KR, KZ, LE, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PG, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), patente Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), patente Europea (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR) patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)
- por el poder del solicitante para reivindicar la prioridad de una solicitud anterior (Regla 4.17 (III) para las siguientes designaciones: AE, AG, AL AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, D, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) patente europea(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR) patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Publicada:
Sin informe de búsqueda internacional para ser publicada de nuevo tras la recepcion de dicho informe

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, consultar con la Guía de Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada informe periódico de la Gaceta de PCT.

~~238~~
238

(54) Título : N -(2-ariletil)bencilaminas como antagonistas del receptor 5-HT$_6$

(57) Resumen : La presente invención aporta compuestos de la fórmula (I), los cuales son antagonistas del receptor 5-HT$_6$

N-(2-ARILETIL)BENCILAMINAS COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR 5-HT$_6$

La presente invención se refiere al campo de la química farmacéutica y orgánica y concierne a compuestos que son antagonistas del receptor 5-HT$_6$.

El receptor 5-HT$_6$ es un miembro de la superfamilia de receptores acoplados a la proteína G de los receptores de serotonina, y, al igual que los receptores 5-HT$_4$ y 5-HT$_7$, está acoplado positivamente a la adenilatociclasa.[1] El receptor 5-HT$_6$ de rata se clonó por vez primera en 1993[2,3] y el clonado del homólogo humano, con el que comparte una identidad de secuencia del 89%, se comunicó en 1996.[4] La localización de los receptores 5-HT$_6$ en el cerebro de rata se ha estudiado usando cuantificación de ARNm mediante análisis de Northern y RT-PCR, inmunohistioquímica, y autorradiografía.[2,3,5,6,7,8] Estos procedimientos han encontrado, de forma consistente, niveles elevados del receptor en el tubérculo olfativo, hipocampo, cuerpo estriado, núcleo accumbens, y regiones corticales. Los receptores 5-HT$_6$ están ausentes o presentes a niveles muy bajos en los tejidos periféricos.[2,3]

Hasta la fecha, no hay agonistas selectivos de afinidad elevada conocidos, en el receptor 5-HT$_6$. La serotonina misma tiene únicamente una afinidad moderada por el receptor 5-HT$_6$ (Ki = 65 nM) y el agonista más selectivo comunicado hasta la fecha, *N,N*-dimetil-2-etil-5-metoxitriptamina, tiene una Ki = 81 nM y únicamente una selectividad de 3,5 veces superior comparada con la del receptor 5-HT$_{2A}$.[9]

Mucho del reciente interés por el receptor 5-HT$_6$ se debe a la oaservación de que diversos agentes psicotrópicos son antagonistas de afinidad elevada en el receptor 5-HT$_6$ humano.[4,10] Estos compuestos incluyen amitriptilina (Ki = 65 nM) y los antipsicóticos atípicos clozapina (Ki = 9,5 nM), olanzapina (Ki = 10 nM), y quetiapina

(33 nM). Ninguno de estos compuestos, sin embargo, son selectivos. Los primeros antagonistas selectivos del receptor 5-HT_6 comunicados son Ro 04-6790 y Ro 63-0563. Su utilidad está limitada por su afinidad moderada (Ki = 50 nM y 12 nM, respectivamente) y farmacocinética deficiente.[11] Se ha comunicado una serie de antagonistas de receptor 5-HT_6, que culminan con SB-271.046.[12] Este compuesto tiene una afinidad (Ki = 1,2 nM) y selectividad elevadas (>200 veces superior comparado con >55 receptores, enzimas y canales de iones) y está biodisponible en un 80%. Se ha usado un radioligando selectivo [^{125}I]-SB-258.585 para estudios sobre la unión del radioligando y autorradiográficos.[13,14] Estos compuestos son herramientas de utilidad para estudios preclínicos sobre el receptor 5-HT_6.

El fundamento para el uso de antagonistas selectivos del receptor 5-HT_6 para tratar la disfunción cognitiva se basa en tres líneas de razonamiento: la capacidad de los antagonistas selectivos del receptor 5-HT_6 de modular la función neuronal colinérgica y glutamatérgica, los estudios clínicos de los antipsicóticos atípicos clozapina y olanzapina sobre la función cognitiva, la actividad de los antagonistas selectivos del receptor 5-HT_6 en modelos animales de función cognitiva.

Los antagonistas selectivos del receptor 5-HT_6 modulan la función neuronal colinérgica y glutamatérgica. Los sistemas neuronales colinérgico y glutamatérgico desempeñan funciones importantes en la función cognitiva. Se sabe que las rutas neuronales colinérgicas son importantes para la formación y la consolidación de la memoria. Los agentes anticolinérgicos que actúan a nivel central deterioran la función cognitiva en estudios animales y clínicos y la pérdida de neuronas colinérgicas es uno de los sellos de identidad de la enfermedad de Alzheimer. A la inversa, se sabe que la estimulación de la función colinérgica mejora la función cognitiva y los únicos dos agentes que están actualmente aprobados para el tratamiento de la deficiencia cognitiva

en la enfermedad de Alzheimer, tacrina y donepezil, son ambos inhibidores de la acetilcolinesterasa. Se sabe también que el sistema glutamatérgico en el córtex prefrontal está implicado en la función cognitiva.[26,27]

Se ha demostrado que el bloqueo de la función del receptor 5-HT_6 provoca efectos procolinérgicos *in vivo*. La administración (icv) a las ratas de oligonucleótidos antisentido dirigidas a la secuencia del receptor 5-HT_6 indujo una conducta de bostezos y estiramientos que fue bloqueada por el antagonista colinérgico atropina.[15] El antagonista selectivo del receptor 5-HT_6 Ro 04-6790 indujo una conducta de estiramientos de forma dependiente de la dosis. Esta conducta fue bloqueada por los agentes anticolinérgicos que actúan a nivel central escopolamina y atropina pero no por metil-escopolamina en dosis que se sabe que son selectivas a nivel periférico.[16] Se demostró también que Ro 04-6790 bloquea la conducta giratoria inducida por la administración de escopolamina a las ratas con lesiones por 6-OH-DA nigroestriatales unilaterales. No bloqueó la conducta giratoria inducida por L-DOPA o anfetamina.[17] Ro 04-6790 invirtió las deficiencias de ejecución inducidas por escopolamina en la prueba de reconocimiento de objetos, un modelo de función cognitiva. Otro antagonista selectivo del receptor 5-HT_6, SB-271046, potenció la conducta de bostezos inducida por el inhibidor de colinesterasa fisostigmina.[18] Estos estudios sugieren que el bloqueo del receptor 5-HT_6 facilita la transmisión colinérgica. En estudios de microdiálisis *in vivo*, SB-271.046 (10 mg/kg, sc) aumenta la liberación de glutamato en el córtex prefrontal mediante un mecanismo neuronal.[25]

Estudios clínicos de los antipsicóticos atípicos clozapina y olanzapina sobre la función cognitiva. Los antipsicóticos atípicos clozapina y olanzapina son ambos antagonistas del receptor 5-HT_6 de afinidad elevada, aunque no selectivos.[4] Por otra parte, risperidona y el antipsicótico típico haloperidol no tienen una afinidad

significativa por el receptor 5-HT_6. Las diferencias clínicas oaservadas con estos grupos de fármacos pueden ser atribuidas al bloqueo del receptor 5-HT_6. Goldberg y col. informaron que no hubo efectos cognitivos beneficiosos del tratamiento con clozapina en un ensayo pequeño (N = 15) en esquizofrénicos resistentes al tratamiento.[19] Por el contrario, Meltzer y col. [20] en un estudio mayor de esquizofrénicos resistentes al tratamiento (N = 36), oaservó mejoras en diversos dominios de la función neuropsicológica a las seis semanas y seis meses después del inicio del tratamiento con clozapina. En esquizofrénicos no resistentes al tratamiento, clozapina fue más efectiva que el placebo para mejorar la función cognitiva en diversas mediciones.[21] Este efecto se oaservó a los seis meses y persistió durante el estudio de 12 meses. El efecto de olanzapina, risperidona, y haloperidol sobre la función cognitiva se ha comparado en un estudio multicentro, de doble ciego en esquizofrénicos.[22] El grupo de olanzapina demostró una mejora estadísticamente significativa de la función cognitiva durante el tratamiento con haloperidol o risperidona. Este efecto fue apreciable después de 6 semanas de tratamiento y continuó durante las 54 semanas del estudio. Los estudios en animales sugieren que estos efectos pueden mediarse a través de la liberación de acetilcolina en el córtex prefrontal.[23]

Actividad de los antagonistas selectivos del receptor 5-HT_6 en modelos animales de función cognitiva. Con el desarrollo reciente de los antagonistas selectivos del receptor 5-HT_6 Ro-04.6790 y SB-271.046, ha habido varias comunicaciones sobre la actividad de estos compuestos en modelos de función cognitiva. El antagonista selectivo del receptor 5-HT_6 SB-271.046 mejoró la ejecución en el laberinto de agua de Morris.[24] Estos resultados son consistentes con la oaservación de que la administración crónica icv de oligonucleótidos antisentido dirigidos a la secuencia del receptor 5-HT_6 produjo mejoras en algunas mediciones de la ejecución en el laberinto de agua de Morris.[16] El

tratamiento con SB-271.046 produjo también mejoras en la prueba de conducta operativa de alternancia espacial en ratas ancianas.[24]

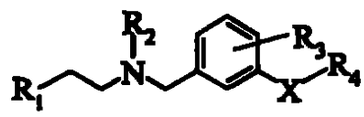
Los compuestos de la presente invención son antagonistas selectivos del receptor 5-HT_6 de afinidad elevada y, por lo tanto, proporcionan un tratamiento valioso para los trastornos mediados por el receptor 5-HT_6.

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. L., 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.((in press)).
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.

Referencias de los antecedentes

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 Pharamcol 127(suppl.): 22P.
25. Dawson, L. 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 los que

X se selecciona del grupo constituido por -O-, -NH-, -S-, $-SO_2-$, $-CH_2-$, -CH(F)-, -CH(OH)-, y -C(O)-;

R_1 se selecciona del grupo constituido por fenilo opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido, heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene un heteroátomo seleccionado del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre y dicho heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros está opcionalmente benzocondensado;

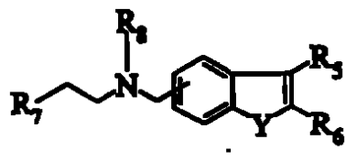
R_2 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C_1-C_3;

R_3 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, fluoro, y metilo;

R_4 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alilo, alquilo C_2-C_4, alquilo C_2-C_4 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 constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre, con la condición de que R_4 no sea fenilsulfonilo opcionalmente sustituido cuando X es $-SO_2-$, $-CH_2-$, -CH(F)-, -CH(OH)-, o -C(O)-; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

La presente invención también proporciona compuestos de fórmula II:



fórmula II

en los que

Y se selecciona del grupo constituido por O, NH, y NR_9, donde R_9 se selecciona del grupo constituido por alquilo C_1-C_4, y fenilo opcionalmente sustituido;

R_5 y R_6 son hidrógeno o tomados conjuntamente con los átomos a los que están unidos forman un anillo benzo, con la condición de que R_5 y R_6 son hidrógeno cuando Y es NR_9;

R_7 se selecciona del grupo constituido por fenilo opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido, heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene un heteroátomo seleccionado del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre y dicho heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros está opcionalmente benzocondensado;

R_8 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C_1-C_3; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

La presente invención proporciona también composiciones farmacéuticas novedosas que comprenden: un compuesto de fórmula I o II y un diluyente

farmacéuticamente aceptable.

Debido a que los compuestos de fórmula I y II son antagonistas del receptor 5-HT_6, los compuestos de fórmula I y II son de utilidad para el tratamiento de una variedad de trastornos. Por lo tanto, en otra realización, la presente invención proporciona procedimientos para tratar trastornos asociados a 5-HT_6, que comprenden: la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I o II. Es decir, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I o II y composiciones farmacéuticas de los mismos para el tratamiento de trastornos asociados a 5-HT_6. Más específicamente, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar trastornos seleccionados del grupo constituido por trastornos cognitivos, trastorno cognitivo relacionado con la edad, deficiencia cognitiva leve, trastornos de humor (incluyendo depresión, manía, trastornos bipolares), psicosis (en particular esquizofrenia), ansiedad (en particular incluyendo el trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, y trastorno compulsivo oasesivo), enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos, epilepsia, convulsiones, migraña (incluyendo jaqueca), aastinencia de sustancias (incluyendo sustancias tales como opiáceos, nicotina, productos de tabaco, alcohol, benzodiazepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etc.), trastornos del sueño (incluyendo narcolepsia), trastorno de deficiencia de atención/hiperactividad, trastorno conductual, trastornos del aprendizaje, demencia (incluyendo la enfermedad de Alzheimer y la demencia inducida por el SIDA), corea de Huntington, deficiencias cognitivas suasiguientes a cirugía de derivación e injerto cardiacos, embolia, isquemia cerebral, traumatismo de la médula espinal, traumatismo craneal, hipoxia perinatal, parada cardiaca, y daños neuronales hipoglucémicos, demencia vascular, demencia por multiinfarto, esclerosis lateral amilotrófica, y esclerosis múltiple, que comprende: la administración a un paciente que

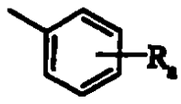
lo necesite de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I o una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula II.

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

Como se usa en la presente memoria, los siguientes términos tienen las acepciones que se indican:

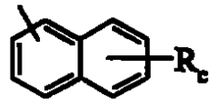
El término "alquilo C_1-C_3" se refiere a una cadena de alquilo lineal o ramificada que tiene de uno a tres átomos de carbono, e incluye metilo, etilo, propilo, e isopropilo.

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



en el que R_a es de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, halógeno, benciloxi, carboxi, alcoxi C_1-C_4carbonilo, amido N-(alquil C_1-C_4)amido, sulfonilamido, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, y fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, halógeno, ciano, y trifluorometilo.

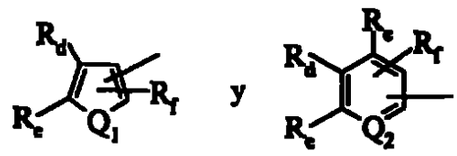
El término "naftilo opcionalmente sustituido" se refiere a un radical de fórmula



en el que R_c es de 1 a 2 grupos seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, halógeno, ciano, trifluorometilo, y nitro.

El término "heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene un heteroátomo seleccionado del grupo constituido

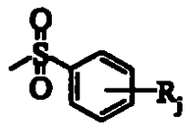
por nitrógeno, oxígeno, y azufre y dicho heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros está opcionalmente benzocondensado" se refiere a radicales de fórmula



en los que Q_1 se selecciona del grupo constituido por -O-, -S-, y -NR_g- en los que R_g se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C_1-C_4; y Q_2 es -N=, R_d, cada R_e, y R_f se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, halógeno, ciano, y trifluorometilo, o R^d y R^e (o uno de R^e) se toman conjuntamente con los átomos a los que están unidos para formar un anillo benzo, dicho anillo benzo está sustituido opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxi, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, trifluorometilo, halógeno, carboxi, alcoxi C_1-C_4carbonilo, amido, N-(alquil C_1-C_4)amido, amino, (alquil C_1-C_4)amino, acilamino en el que el grupo acilo se selecciona del grupo constituido por alquilo C_1-C_4, y fenilo; ciano, nitro, sulfonilamido, fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, halógeno, ciano, y trifluorometilo; fenoxi, benciloxi, -$NHS(O)_2R_h$, donde R_h se selecciona del grupo constituido por alquilo C_1-C_4 y fenilo; y -$S(O)_pR_i$, en el que p es 0, 1, ó 2 y R_i se selecciona del grupo constituido por alquilo C_1-C_4 y fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, halógeno, ciano, y trifluorometilo; y R_f se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, trifluorometilo, y halógeno. El término específicamente incluye furilo, tienilo, pirrolilo, piridilo, benzofurilo, benzotienilo, indolilo y quinolinilo; cada uno sustituido opcionalmente como se describe anteriormente.

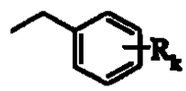
El término "alquilo C_2-C_4 fluorado" se refiere a una cadena alquílica lineal o ramificada que tiene de dos a cuatro átomos de carbono sustituidos con uno o más átomos de flúor. El término incluye 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 3-fluoropropilo, 3,3-difluoropropilo, 3,3,3-trifluoropropilo, 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 fórmula



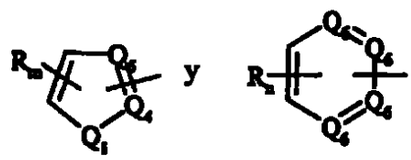
en el que R_j es de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, halógeno, ciano, trifluorometilo, nitro, y fenilo.

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



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

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



en los que Q_3 se selecciona del grupo constituido por -O-, -S-, y -$NR_{g'}$- donde $R_{g'}$ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C_1-C_4; y Q_4 y Q_5 son -CR_m, donde cada R_m se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_1-C_4, halógeno, y trifluorometilo o uno o ambos de Q^4 y Q^5 es -N=; y en los que uno o dos Q^6 son -N=, mientras que los otros son -CR_n; en el que cada R_n se selecciona independientemente del grupo constituido por 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 describe anteriormente.

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

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

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

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

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

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 variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos e incluyen las sales fisiológicamente aceptables que se usan a menudo en la química farmacéutica. Tales sales son también parte de esta invención. Una sal de adición farmacéuticamente aceptable se forma a partir de un ácido farmacéuticamente aceptable como es notorio en la técnica. Tales sales incluyen las sales farmacéuticamente aceptables listadas en el Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2-19 (1977) que son conocidas para los expertos en la técnica. Los ácidos inorgánicos típicos usados para formar tales sales incluyen clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, sulfúrico, fosfórico, hipofosfórico, metafosfórico, pirofosfórico, y similares. Pueden usarse también las sales derivadas de ácidos orgánicos, tales como los ácidos alifáticos mono y dicarboxílicos, ácidos alcanoicos sustituidos con fenilo, ácidos hidroxialcanoicos e hidroxialcanodioicos, ácidos aromáticos, ácidos y sulfónicos alifáticos aromáticos. Por lo 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, butin-1,4-dicarboxilato, hexin-1,4-dicarboxilato, caprato, caprilato, cinnamato, citrato, formiato, fumarato, glicolato, heptanoato, hipurato, lactato, malato, maleato, hidroximaleato, malonato, mandelato, mesilato, nicotinato, isonicotinato, oxalato, ftalato, tereftalato, propiolato, propionato, fenilpropionato, salicilato, sebacato, succinato, suberato, bencenosulfonato, p-bromobencenosulfonato, clorobencenosulfonato, etilsulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, metilsulfonato, naftalen-1-sulfonato, naftalen-2-sulfonato, naftalen-1,5-sulfonato, p-toluenosulfonato, xilenosulfonato, tartrato, y similares.

Como con cualquier grupo de compuestos farmacéuticamente activos, se prefieren algunos grupos para su aplicación de uso final. Las realizaciones preferidas de la presente invención se proporcionan para los compuestos de fórmula I siguientes:

Se prefieren los compuestos en los que X se selecciona del grupo constituido por -O-, -NH-, y -S-, siendo más preferidos los compuestos en los que X es -O-.

Se prefieren los compuestos en los que R_1 es fenilo opcionalmente sustituido o heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene un heteroátomo seleccionado del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre y dicho heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros está opcionalmente benzocondensado.

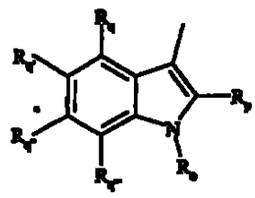
Cuando R_1 es fenilo opcionalmente sustituido los sustituyentes preferidos son 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_1-C_4, halógeno, benciloxi, carboxi, alcoxi C_1-C_4carbonilo, amido, N-(alquil C_1-C_4)amido, sulfonilamido, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, y fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, halógeno, ciano, y trifluorometilo.

Cuando R_1 es fenilo opcionalmente sustituido, los sustituyentes más preferidos son de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_1-C_4, halógeno, ciano, y trifluorometilo.

Se prefieren los compuestos en los que R_3 es hidrógeno o flúor.

De los compuestos en los que R_1 es heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene un heteroátomo seleccionado del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre y dicho heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros está opcionalmente benzocondensado, se prefieren los compuestos benzocondensados, prefiriéndose indolilo, y prefiriéndose incluso más indol-3-ilo.

Cuando R_1 es indol-3-ilo, los grupos preferidos se representan como el radical siguiente:



a) R_o se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C_1-C_4, siendo más preferido hidrógeno;

b) R_p se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C_1-C_4, siendo más preferido hidrógeno;

c) R_q se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, y halógeno, siendo más preferido hidrógeno;

d) $R_{q'}$ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, trifluorometilo, halógeno y $-S(O)_pR_i$, en el que p es 2 y R_i es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, trifluorometilo, siendo más preferido halógeno;

e) $R_{q''}$ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, halógeno, nitro, ciano, trifluorometilo, y $-S(O)_pR_i$, en el que p es 2 y R_i es fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C_1-C_4, siendo más preferido halógeno; y

f) $R_{q'''}$ se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, halógeno, trifluorometilo, ciano, y nitro siendo más preferidos hidrógeno y halógeno.

Se prefieren los compuestos en los que R_4 se selecciona del grupo constituido por alquilo C_2-C_4, alquilo C_2-C_4 fluorado y fenilo opcionalmente sustituido.

Cuando R_4 es alquilo C_2-C_4, los grupos particularmente preferidos incluyen propilo, isopropilo, y butilo.

4/254
254

Cuando R_4 es alquilo C_2-C_4 fluorado, los 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-tetrafluoropropilo.

Cuando R_4 es fenilo opcionalmente sustituido, los grupos preferidos incluyen de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, halógeno, ciano, y trifluorometilo.

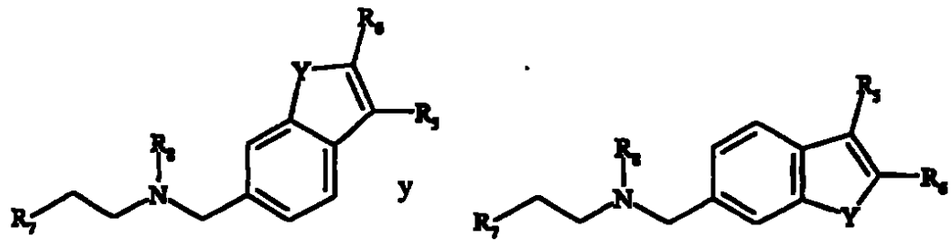
Las realizaciones preferidas de la presente invención se proporcionan para los compuestos de fórmula II siguientes:

Se prefieren los compuestos en los que R_7 es fenilo opcionalmente sustituido o heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene un heteroátomo seleccionado del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre y dicho heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros está opcionalmente benzocondensado.

Cuando R_7 es fenilo opcionalmente sustituido los sustituyentes preferidos son de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, halógeno, ciano, trifluorometoxi, y trifluorometilo.

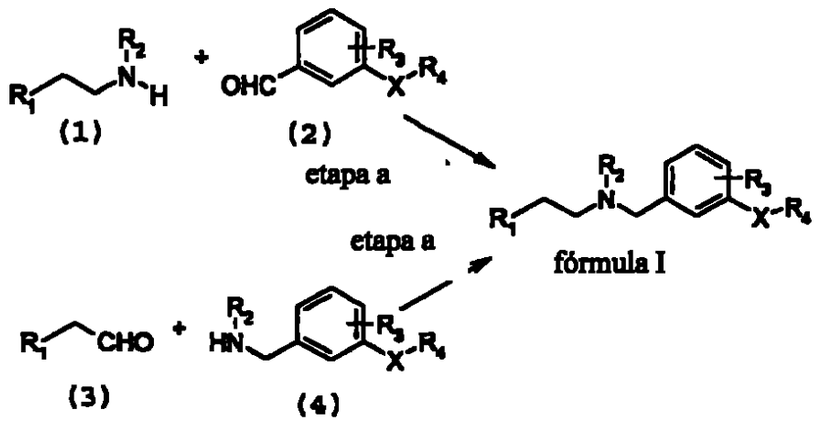
De los compuestos en los que R_7 es heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene un heteroátomo seleccionado del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre y dicho heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros está opcionalmente benzocondensado, se prefieren los compuestos que están benzocondensados, prefiriéndose indolilo, y prefiriéndose incluso más indol-3-ilo, siendo el más preferido el indol-3-ilo representado anteriormente para la fórmula I.

Los compuestos preferidos de fórmula II tienen los puntos de unión representados a continuación:



Aunque sólo se representan los compuestos de fórmula I, los compuestos de fórmula I y II se preparan como se describe en los Esquemas A y B a continuación. En los Esquemas siguientes todos los sustituyentes, a no ser que se indique lo contrario, son como se define anteriormente, y todos los materiales iniciales y reactivos son notorios y apreciados en la técnica y fácilmente disponibles o preparados mediante procedimientos descritos en la presente memoria. En los Esquemas a continuación, se entiende 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 eliminación de grupos protectores adecuados son notorios y apreciados en la técnica (Protecting Groups in Organic Synthesis, Theodora Greene (Wiley-Interscience)).

Esquema A



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

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 dar 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 dan 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.

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 dar 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 dan 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 dan lugar a grupos deseados en el producto final de fórmula I.

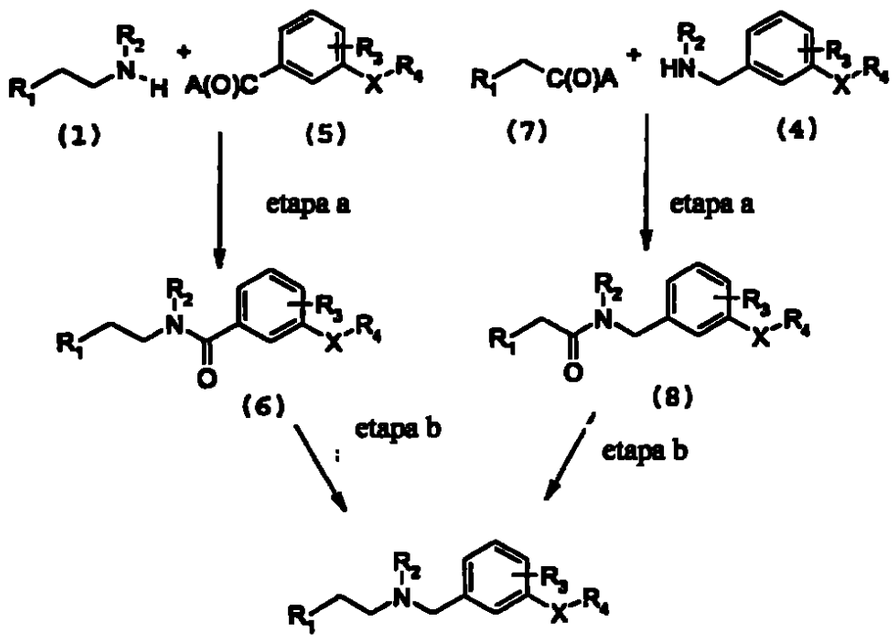
La aminación reductora descrita en el Esquema A, etapa a, puede llevarse a cabo en una variedad de condiciones, tales como hidrogenación usando un catalizador adecuado o usando un agente reductor adecuado.

Por ejemplo, una amina apropiada de fórmula (1) se pone en contacto con un aldehído apropiado de fórmula (2) (o de forma alternativa una amina apropiada de fórmula (4) y un aldehído apropiado de fórmula (3)) y un agente reductor adecuado para dar un compuesto de fórmula I. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado,

tal como metanol, etanol, tetrahidrofurano, o mezclas de metanol o etanol y tetrahidrofurano, diclorometano, y 1,2-dicloroetano. La reacción puede realizarse en presencia de un agente secante, tal como sulfato sódico, 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, tal como, borohidruro sódico, cianoborohidruro sódico, y triacetoxiborohidruro sódico. Puede ser ventajoso permitir que prosiga hasta la formación de bases Schiff antes de añadir el agente reductor adecuado. Cuando se usa cianoborohidruro sódico puede ser ventajoso controlar y ajustar el pH durante el transcurso de la reacción como es conocido en la técnica. La reacción se realiza generalmente a temperaturas desde 0°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente. Generalmente, las reacciones requieren de 1 a 72 horas. El producto puede aislarse y purificarse mediante técnicas notorias en la técnica, tales como filtración, extracción, evaporación, trituración, cromatografía, y recristalización.

En el Esquema A, etapa b opcional, que no se muestra, se forma una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula I usando un ácido farmacéuticamente aceptable. La formación de sales de adición de ácido es notoria y apreciada en la técnica.

Esquema B



fórmula I

El Esquema B representa procedimientos alternativos para la preparación de compuestos de fórmula I mediante formación y reducción de una amida. En una alternativa, el Esquema B, etapa a, describe cómo 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 dar un compuesto de fórmula (6). Un compuesto apropiado de fórmula (1) es como se describe en el Esquema A. Un compuesto adecuado de fórmula (5) es uno en el que A es un grupo activador, que toma la forma de un haluro de ácido, éster activado, amida activada, o anhídrido, y 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.

En otra alternativa, el Esquema B, etapa a, representa cómo se pone en contacto un compuesto apropiado de fórmula (7) con un compuesto apropiado de fórmula (4) en

una reacción de formación de amida para dar un compuesto de fórmula (8). Un compuesto apropiado de fórmula (7) es uno en el que A es un grupo activador como se describe anteriormente y R_1 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 fuentes comerciales y pueden prepararse también mediante procedimientos descritos en la presente memoria y mediante procedimientos descritos en la técnica.

La reacción de formación de amidas descrita en el Esquema B, etapa a, se logra fácilmente mediante un número de procedimientos fácilmente disponibles para los expertos en la técnica, incluyendo aquellos que se realizan convencionalmente para la síntesis de péptidos. Tales procedimientos pueden realizarse sobre ácido, haluro de ácido, ésteres activados, amidas activadas, y anhídridos.

Por ejemplo, pueden usarse reactivos de acoplamientos notorios tales como carbodiimidas usando o no aditivos notorios tales como N-hidroxisuccinimida, 1-hidroxibenzotriazol, etc. para facilitar la formación de amidas. Tales reacciones de acoplamiento usan típicamente aproximadamente relaciones molares de ácido y amina de 1 a 1,5, y reactivo de acoplamiento y convencionalmente se realizan en un disolvente aprótico inerte tal como piridina, dimetilformamida, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, acetonitrilo, tetrahidrofurano y similares. Puede ser ventajoso usar una base adecuada, tal como trietilamina o *N,N*-diisopropiletilamina, en tales reacciones de acoplamiento. La reacción se realiza preferiblemente de aproximadamente 0°C hasta aproximadamente 60°C hasta que se completa la reacción lo que típicamente ocurre de 1 a aproximadamente 48 horas. Cuando se ha completado la reacción, el producto puede aislarse y purificarse mediante técnicas notorias en la técnica, tales como filtración extracción, evaporación, trituración, cromatografía, y recristalización.

De forma alternativa, por ejemplo, puede emplearse un haluro de ácido en la reacción. Puede ser ventajoso usar una base adecuada para eliminar el ácido generado durante la reacción, las bases adecuadas incluyen, a modo de ejemplo, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina, y similares. Típicamente, se usan relaciones molares del haluro de ácido y amina de aproximadamente 1 a 1,5. La reacción puede llevarse a cabo en diversos disolventes apróticos inertes tal como piridina, diclorometano, cloroformo, 1,2-dicloroetano, tetrahidrofurano, y similares. La reacción se realiza preferiblemente de aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C hasta que se completa la reacción lo que típicamente ocurre de 1 a aproximadamente 12 horas. Cuando se completa la reacción, puede aislarse y purificarse el producto mediante técnicas notorias en la técnica, tales como filtración, extracción, evaporación, trituración, cromatografía, y recristalización.

De forma alternativa, por ejemplo, puede emplearse un haluro de ácido en la reacción en condiciones de Schotten-Baumman. Típicamente, en tales condiciones se usan de 1 a 10 equivalentes molares de amina. Tales acoplamientos, generalmente usan una base adecuada para eliminar el ácido generado durante la reacción, tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico, bicarbonato potásico, y similares. La reacción puede llevarse a cabo en diversos sistemas de disolventes mixtos tales como diclorometano, cloroformo, acetato de etilo, tetrahidrofurano y similares; y agua. La reacción se realiza preferiblemente de aproximadamente 0°C a aproximadamente 80°C hasta que se completa la reacción lo que típicamente ocurre entre 1 y aproximadamente 6 horas. Cuando se completa la reacción, puede aislarse y purificarse el producto mediante técnicas notorias en la técnica, tales como filtración, extracción, evaporación, trituración, cromatografía, y recristalización.

De forma alternativa, por ejemplo, puede emplearse un anhídrido (ya sea simétrico o mixto) en la reacción. Tales anhídridos se forman mediante numerosos procedimientos conocidos en la técnica. Típicamente, se usan de 1 a 1,5 equivalentes molares del anhídrido y amina. Puede ser ventajoso usar una base adecuada para eliminar el ácido generado durante la reacción. Las bases adecuadas incluyen, a modo de ejemplo, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, piridina, carbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato sódico y similares. La reacción puede llevarse a cabo en diversos disolventes. La reacción se realiza preferiblemente de aproximadamente 0°C a aproximadamente 60°C hasta que se completa la reacción lo que típicamente ocurre de 1 a aproximadamente 12 horas. Cuando se completa la reacción, puede aislarse y purificarse el producto mediante técnicas notorias en la técnica, tales como filtración, extracción, evaporación, trituración, cromatografía, y recristalización.

El Esquema B, etapas b, representa la reducción de un compuesto de fórmula (6) u (8) para dar un compuesto de fórmula I.

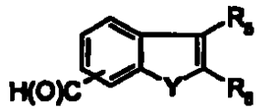
Por ejemplo, se pone en contacto un compuesto de fórmula (6) u (8) con un agente reductor adecuado para dar un compuesto de fórmula I. Los agentes reductores adecuados son aquellos que son capaces de reducir una amida a una amina e incluyen, reactivos de borano, tales como complejo de dimetilsulfuro-borano, reactivos de transferencia de hidruro, tales como hidruro de aluminio e hidruro de litio y aluminio, y similares. La reacción se lleva a cabo en un disolvente, tal como tetrahidrofurano o éter dietílico, típicamente usando 1 a 10 equivalentes de agente reductor. La reacción se realiza generalmente a temperaturas desde 0°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente seleccionado y típicamente ocurre entre 1 y aproximadamente 48 horas. Puede aislarse y purificarse el producto mediante técnicas notorias en la técnica, tales

como inactivación, filtración, extracción, evaporación, trituración, cromatografía, y recristalización.

En el Esquema B, como etapa opcional, que no se muestra, se forma una sal de adición de ácido de un compuesto de fórmula I usando un ácido farmacéuticamente aceptable. La formación de sales de adición de ácido es notoria y apreciada en la técnica.

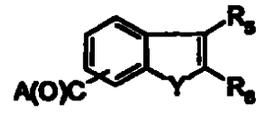
En los Esquemas A y B, como etapa opcional, que no se muestra, como apreciarán los expertos en la técnica, puede alquilarse un compuesto de fórmula I en el que R_2 es hidrógeno para dar un compuesto en el que R_2 no es hidrógeno. Los procedimientos para alquilar tales aminas secundarias son notorios en la técnica y se exponen en el Esquema C, etapa c, a continuación.

En los Esquema A y B, como apreciarán los expertos en la técnica, se preparan también compuestos de fórmula II mediante los procedimientos descritos en los Esquemas A y B usando los compuestos de fórmula (9) y (10), a continuación:



(9)

y



(10)

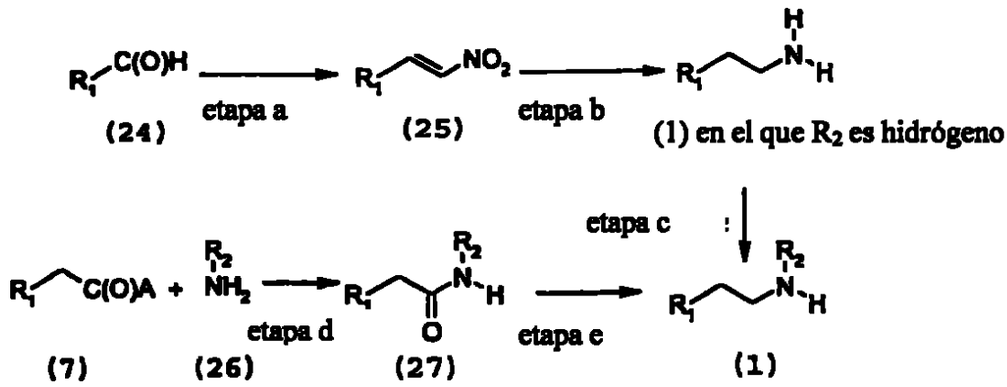
Un compuesto apropiado de fórmula (9) es uno en el que Y, R_5 y R_6 son como se desea en el producto final de fórmula II y un compuesto apropiado de fórmula (10) es uno en el que A es un grupo activador, como se describe anteriormente, e Y, R_5 y R_6 son como se desea en el producto final de fórmula II.

Los materiales iniciales para los Esquemas A y B se preparan en los Esquemas siguientes. En los Esquemas siguientes todos los sustituyentes, a no ser que se indique lo contrario, son como se define anteriormente, y todos los materiales iniciales y reactivos son notorios y apreciados en la técnica.

263

El Esquema C describe los procedimientos para preparar un compuesto de fórmula (1).

Esquema C



El Esquema C, etapa a, representa la reacción de un aldehído apropiado de fórmula (24) y nitrometano para dar el compuesto de fórmula (25). Un aldehído apropiado de fórmula (24) es uno en el que R_1 es como se desea en el producto final de fórmula I. La reacción del anión de nitrometano con aldehídos para dar nitroolefinas es notoria y apreciada en la técnica. Modern Synthetic Reactions, H.O. House (2ª Edición. The Benjamin/Cummings Publishing Company 1972).

Por ejemplo, un aldehído apropiado de fórmula (24) se condensa con nitrometano para dar el compuesto de fórmula (25). Típicamente la reacción se lleva a cabo en presencia de un exceso de nitrometano. La reacción se realiza en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano, nitrometano, y sulfóxido de dimetilo. La reacción se realiza usando de aproximadamente 1,1 a aproximadamente 3 equivalentes molares de una base adecuada, tal como bis(trimetilsilil)amiduro sódico, *terc*-butóxido potásico, hidruro sódico, acetato sódico, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, sales de amonio, tales como acetato de amonio. La reacción se realiza a temperaturas desde aproximadamente -20ºC hasta la temperatura de reflujo del disolvente seleccionado y

1/264
264

generalmente requiere de 6 horas a 48 horas. El producto de la reacción de acoplamiento puede aislarse y purificarse usando técnicas notorias en la técnica, incluyendo extracción, evaporación, cromatografía y recristalización.

El Esquema C, etapa b, representa la reducción de un compuesto de fórmula (25) para dar un compuesto de fórmula (1) en el que R_2 es hidrógeno.

Por ejemplo, un compuesto apropiado de fórmula (25) se hidrogena sobre un catalizador adecuado, tal como níquel Raney® o un catalizador de paladio. Cuando se usa níquel Raney, la reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como etanol, metanol, agua, y sus mezclas. Puede ser ventajoso llevar a cabo la hidrogenación en condiciones ácidas, por ejemplo, usando ácido clorhídrico o sulfúrico. Cuando se usa un catalizador de paladio se prefiere paladio sobre carbono y la reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como etanol, metanol, tetrahidrofurano, agua, y mezclas de los mismos. Puede ser ventajoso llevar a cabo la hidrogenación en condiciones ácidas, por ejemplo, usando ácido clorhídrico, trifluoroacético, o sulfúrico. La reacción se lleva a cabo generalmente a temperaturas desde temperatura ambiente hasta 70°C. La reacción se lleva a cabo con presiones de hidrógeno de 103,43 kPa a 827,40 kPa en un aparato diseñado para llevar a cabo reacciones a presión, tal como un aparato de hidrogenación Parr®. Puede aislarse el producto eliminando con precaución el catalizador mediante filtración y evaporación. El producto puede purificarse mediante extracción, evaporación, trituración, cromatografía, y recristalización.

De forma alternativa, por ejemplo, se pone en contacto un compuesto apropiado de fórmula (25) con un agente reductor adecuado. Los agentes reductores adecuados incluyen reactivos de transferencia de hidruro, tales como hidruro de aluminio e hidruro de litio y aluminio, y similares. La reacción se lleva a cabo en un disolvente, tal como tetrahidrofurano o éter dietílico, típicamente usando 1 a 10 equivalentes de agente

1/265
265

reductor. La reacción se realiza generalmente desde aproximadamente 0ºC hasta la temperatura de reflujo del disolvente seleccionado, y típicamente ocurre entre 1 y aproximadamente 48 horas. El producto puede aislarse y purificarse mediante técnicas notorias en la técnica, tales como inactivación, filtración, extracción, evaporación, trituración, cromatografía, y recristalización.

De forma adicional, un compuesto apropiado de fórmula (25) puede reducirse en dos etapas a un compuesto de fórmula (1). Por ejemplo, el grupo vinilo de un compuesto de fórmula (25) puede reducirse usando reactivos tales como borohidruro sódico. La reacción se lleva a cabo típicamente usando un exceso de borohidruro en un disolvente, tal como metanol, etanol, isopropanol, agua, y similares. El compuesto intermedio 2-nitroetilo puede aislarse y purificarse mediante técnicas notorias en la técnica, tales como inactivación, filtración, extracción, evaporación, trituración, cromatografía, y recristalización. Después, el compuesto intermedio 2-nitroetilo puede reducirse usando varios procedimientos, tales como hidrogenación y reactivos de transferencia de hidruro descritos anteriormente. También el compuesto intermedio 2-nitroetilo puede reducirse usando metales tales como zinc para dar la amina deseada de fórmula (1) en la que R_2 es hidrógeno.

El Esquema C, etapa c, representa la alquilación opcional de un compuesto de fórmula (1) en la que R_2 es hidrógeno para dar un compuesto de fórmula (1) en el que R_2 no es hidrógeno.

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (1) en el que R_2 es hidrógeno se pone en contacto con un agente de alquilación adecuado. Un agente de alquilación adecuado es uno que transfiere un grupo R_2 como se desea en el producto final de fórmula I. Los agentes de alquilación adecuados incluyen haluros de alquilo C_1-C_3. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como dioxano, tetrahidrofurano, mezclas de

tetrahidrofurano/agua, o acetonitrilo. La reacción se lleva a cabo en presencia de 1,0 a 6,0 equivalentes molares de una base adecuada, tal como carbonato sódico, bicarbonato sódico, carbonato potásico, bicarbonato potásico, trietilamina, o *N,N*-diisopropiletilamina. La reacción generalmente se lleva a cabo a temperaturas de -78°C a la temperatura de reflujo del disolvente. Generalmente, las reacciones requieren de 1 a 72 horas. El producto puede aislarse y purificarse mediante técnicas notorias en la técnica, tales como extracción, evaporación, trituración, cromatografía, y recristalización.

De forma alternativa, por ejemplo, un compuesto de fórmula (1) en el que R_2 es hidrógeno sufre una aminación reductora con un aldehído o cetona que da un compuesto de fórmula (1) en el que R_2 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 el que R_2 es hidrógeno sufre la formación de amida o carbamato seguida de reducción para dar un compuesto de fórmula (1) en el que R_2 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.

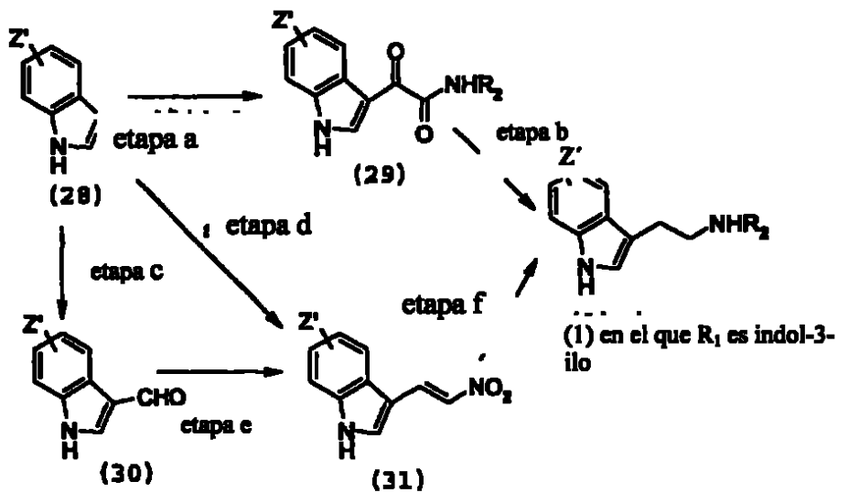
El Esquema C, etapas d y e, representan una estrategia alternativa para preparar los compuestos de fórmula (1) mediante la formación de una amida usando un compuesto apropiado de fórmula (7) y una amina apropiada de fórmula (26) para dar una amida de fórmula (27), seguida de reducción para dar un compuesto 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 da R_2 como se desea en el compuesto final de fórmula I. Los expertos en la técnica reconocerán que muchas de las amidas de

fórmula (27) están disponibles en el mercado y disponibles en la técnica.

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

El Esquema D describe procedimientos para preparar compuestos de fórmula (1) en los que R_1 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 por una amina apropiada de fórmula (26), R_2NH_2 para dar un compuesto de fórmula (29). Un indol apropiado de fórmula (28) es uno en el que Z' representa sustituyentes opcionales en las posiciones indol 2- y 4- a 7- como se desea en el producto final de fórmula I. Una amina apropiada de fórmula (26) es como se describe en el Esquema C, anteriormente.

Por ejemplo, un indol apropiado de fórmula (28) se pone en contacto con aproximadamente 1 a 2 equivalentes molares de cloruro de oxalilo para dar un cloruro de cetoácido intermedio. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como éter dietílico o tetrahidrofurano. La reacción se lleva a cabo generalmente a temperaturas de 0°C a 40°C y generalmente requiere de 6 horas a 48 horas. El producto

de cloruro de cetoácido intermedio puede aislarse y purificarse usando técnicas notorias en la técnica, incluyendo extracción, evaporación, cromatografía y recristalización. Generalmente, el producto de cloruro de cetoácido intermedio se usa directamente después de aislar. El producto de cloruro de cetoácido se pone en contacto con una amina apropiada, R_2NH_2, como se define anteriormente y usando los procedimientos descritos anteriormente.

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

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (29) se reduce usando un reactivo reductor adecuado tal como hidruro de litio y aluminio para dar un compuesto de fórmula (1) en el que R_1 es indol-3-ilo opcionalmente sustituido. La reacción se lleva a cabo en un disolvente, tal como tetrahidrofurano o éter dietílico, típicamente usando 1 a 12 equivalentes molares de agente reductor. La reacción se realiza generalmente desde aproximadamente 0°C hasta la temperatura de reflujo del disolvente seleccionado y típicamente ocurre entre 12 y aproximadamente 48 horas. El producto puede aislarse y purificarse mediante técnicas notorias en la técnica, tales como inactivación, filtración, extracción, evaporación, trituración, cromatografía, y recristalización.

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

Por ejemplo, un indol apropiado de fórmula (28) se hace reaccionar con un reactivo de transferencia de formilo adecuado, tal como el reactivo de Vilsmeier formado a partir de dimetilfomamida. Generalmente, se usa aproximadamente 1 equivalente molar de reactivo de transferencia de formilo. La reacción se lleva a cabo en

1/269
269

un disolvente adecuado, tal como benceno, dimetilformamida, tetrahidrofurano, o éter dietílico. 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 notorias en 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 dar un compuesto de fórmula (30). Un indol apropiado de fórmula (28) es como se describe en la etapa a, anteriormente.

Por ejemplo, un indol apropiado de fórmula (28) se hace reaccionar con 1-dimetilamino-2-nitroetileno. Generalmente, aproximadamente cantidades 1 equimolares de reactivos. La reacción se realiza en un disolvente adecuado, tal como ácido trifluoroacético o diclorometano que contiene aproximadamente de 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 notorias en la técnica. Estas técnicas incluyen extracción, evaporación, cromatografía, y recristalización.

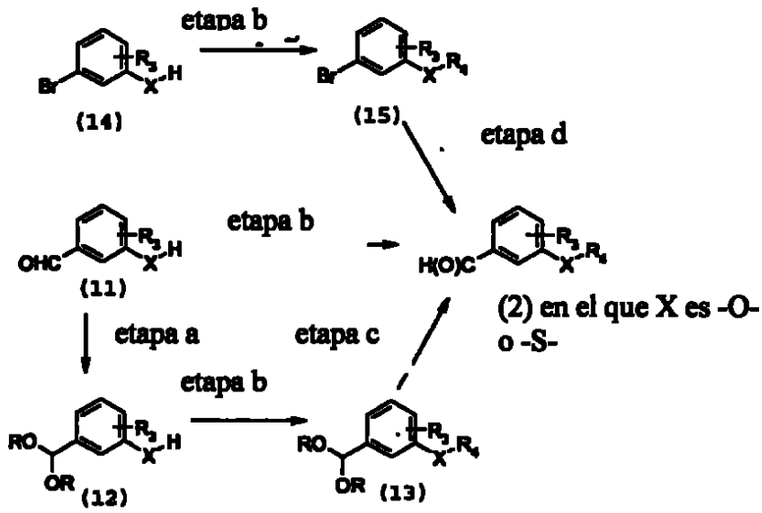
El Esquema D, etapas e y f, representa la reacción de un aldehído de fórmula (30) para dar una nitroolefina de fórmula (31) y la reducción de la nitroolefina para dar un compuesto de fórmula (1) en el que R_1 es indol-3-ilo opcionalmente sustituido. Estas etapas pueden llevarse a cabo usando los procedimientos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

Como apreciarán los expertos en la técnica, en etapas que no se muestran, el nitrógeno del indol de un compuesto de fórmula (1) puede sustituirse, como se desee, usando grupos protectores de amina adecuados para dar compuestos en los que R_1 es indol-3-ilo sustituido en 1. También los expertos en la técnica apreciarán, en las etapas

descritas en el Esquema C, que los grupos R_2 que no son hidrógeno pueden introducirse por diversos procedimientos.

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

Esquema E



El Esquema E, etapa a, representa la formación de un acetal de un compuesto apropiado de fórmula (11) para dar un compuesto de fórmula (12). Un compuesto apropiado de fórmula (11) es uno en el que X y R_3 son como se desea en el compuesto final de fórmula I. Tales reacciones de formación de acetal se logran fácilmente mediante procedimientos notorios en la técnica. (Protecting Groups in Organic Synthesis, Theodora Greene (Wiley-Interscience)).

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

En el Esquema E, etapa b, un compuesto apropiado de fórmula (11), (12), o (14) se hace reaccionar con un reactivo de transferencia de grupo R_4, como se desee, para dar un compuesto de fórmula (2), (13), o (15); respectivamente. Los compuestos apropiados de fórmula (11), (12), y (14) son unos en los que X y R_3 son como se desea en el producto final de fórmula I. Hay disponibles una variedad de reactivos que transfieren un R_4 como se desea en el producto final y son adecuados para la reacción representada en el Esquema E. Tales reactivos incluyen halopiridinas, N-óxidos de halopiridinas, haluros de alilo, alcanoles C_2-C_4, haluros y sulfonatos de alquilo C_2-C_4, alcanoles C_2-C_4 fluorados, haluros y sulfonatos de alquilo C_2-C_4 fluorados, fenilos opcionalmente sustituidos que tienen al menos un átomo de flúor o cloro, haluros o anhídridos de fenilsulfonilo opcionalmente sustituido, y haluros de bencilo opcionalmente sustituidos.

Por ejemplo, cuando el reactivo apropiado de transferencia de grupo R_4 es un haluro, sulfonato, o anhídrido, se acopla un compuesto apropiado de fórmula (11), (12), o (14) en condiciones básicas para dar un compuesto de fórmula (2), (13), o (15); respectivamente. La reacción se realiza en un disolvente adecuado, tal como acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilacetamida, tetrahidrofurano, piridina, y sulfóxido de dimetilo. La reacción se lleva a cabo en presencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 equivalentes molares de una base adecuada, tal como hidruro potásico, hidróxido sódico, hidruro sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, 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 generalmente requiere de 6 horas a 48 horas. El producto de la reacción puede aislarse y purificarse usando técnicas notorias en la técnica. Estas técnicas incluyen extracción evaporación, cromatografía y recristalización.

Por supuesto, cuando se usa un N-óxido de halopiridina el N-óxido se elimina

272

por reducción para dar el R_4 como se desea en el producto final de fórmula I. Tales reducciones son fácilmente conseguidas por los expertos en la técnica, e incluyen reducción catalítica sobre catalizadores de paladio usando formiato de hidrógeno o amonio en un disolvente adecuado tal como metanol, etanol, agua, y sus mezclas.

De forma alternativa, por ejemplo, cuando el reactivo apropiado de transferencia de grupo R_4 es un alcanol, el acoplamiento puede realizarse en condiciones de Mitsunobu que son notorias en la técnica. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como tetrahidrofurano y éter dietílico usando una fosfina, tal como trifenilfosfina o una fosfina unida a resina y un azodicarboxilato de dialquilo, tal como azodicarboxilato de dietilo, azodicarboxilato de diisopropilo o azodicarboxilato de di-*terc*-butilo. Generalmente, la reacción se lleva a cabo a temperaturas desde temperatura ambiente hasta 60°C. La reacción generalmente requiere de 1 hora a 12 horas. El producto puede aislarse mediante técnicas notorias en la técnica, tales como extracción y evaporación. El producto puede entonces purificarse mediante técnicas notorias en la técnica, tales como destilación, cromatografía, o recristalización.

El Esquema E, etapa c, representa la desprotección de un acetal de fórmula (13) para dar un compuesto de fórmula (2). Tales desprotecciones se consiguen fácilmente mediante procedimientos notorios en la técnica. (Protecting Groups in Organic Synthesis, Theodora Greene (Wiley-Interscience)).

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (13) se pone en contacto con ácido en condiciones acuosas para dar un compuesto de fórmula (2).

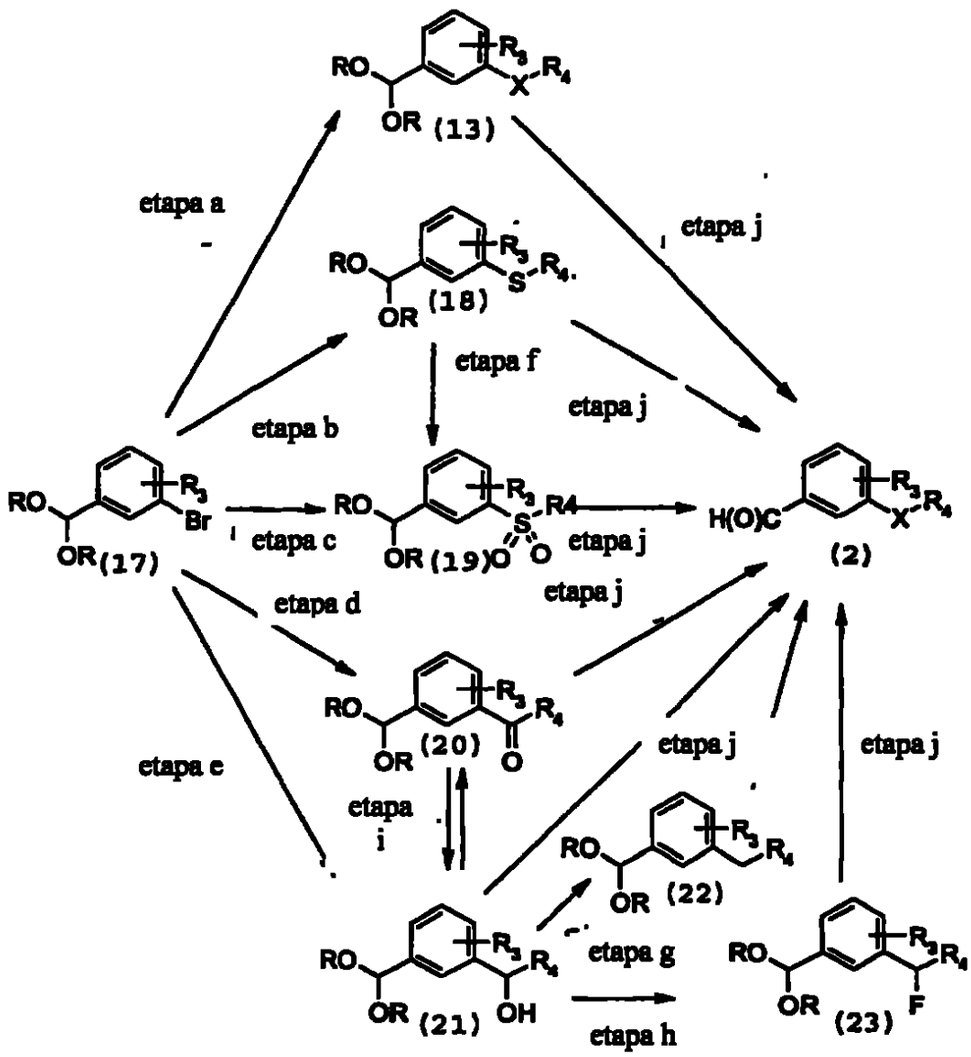
En el Esquema E, etapa d, se formila un compuesto de bromo de fórmula (15) para dar un compuesto de fórmula (2).

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (15) se metala mediante tratamiento con un reactivo de metalación tal como butillitio. La reacción se realiza en un disolvente

adecuado, tal como hexano, benceno, tolueno, tetrahidrofurano o éter dietílico. La reacción se lleva a cabo típicamente 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 generalmente requiere de 1 hora a 6 horas. La especie metalada se trata después con un reactivo de transferencia de formilo, tal como dimetilformamida o un cloroformiato de alquilo para dar un compuesto de fórmula (2) o un compuesto de alcoxicarbonilo que puede elaborarse para dar un aldehído como se describe en la presente memoria. El producto de la reacción puede aislarse y purificarse usando técnicas notorias en la técnica. Estas técnicas incluyen, extracción, evaporación, cromatografía, y recristalización.

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

Esquema F



El Esquema F, etapa a, representa una reacción de desplazamiento aromático de un compuesto apropiado de fórmula (17) y un alcohol apropiado (R_4OH) o un tiol apropiado (R_4SH) para dar un compuesto de fórmula (13) en el que X es -O- o -S- que se definen anteriormente en el Esquema E. Un compuesto apropiado de fórmula (17) es uno en el que R_3 es como se desea en el producto final de fórmula I. En un alcohol apropiado (R_4OH) o un tiol adecuado (R_4SH), R_4 es como se desea en el producto final de fórmula I, e incluye alcoholes y tioles de alquilo C_2-C_4, alcoholes y tioles de alquilo

9/175
275

C_2-C_4 fluorado, fenoles y tiofenoles opcionalmente sustituidos, alcoholes bencílicos y tioles opcionalmente sustituidos.

Por ejemplo, un compuesto apropiado de fórmula (17) y un alcohol apropiado (R_4OH) o un tiol apropiado (R_4SH) acoplados dan un compuesto de fórmula (13). La reacción se realiza en un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida, dimetilacetamida, y dimetilsulfóxido. La reacción se lleva a cabo 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 de una base adecuada, tal como hidruro potásico, hidróxido sódico, carbonato potásico, carbonato sódico, o hidruro sódico. El acoplamiento se realiza usando un catalizador adecuado, tal como sales de cobre. La reacción generalmente requiere de 6 horas a 48 horas. El producto de la reacción de acoplamiento puede aislarse y purificarse usando técnicas notorias en la técnica. Estas técnicas incluyen extracción, evaporación, cromatografía, y recristalización.

El Esquema F, etapas b-e, representa un número de reacciones de un compuesto apropiado de fórmula (17), después de la metalación como se describe en el Esquema E, etapa d, para dar compuestos de fórmula (18)-(21), respectivamente. En estas etapas un compuesto apropiado de fórmula (17) es uno en el que R_3 es como se desea en el producto final de fórmula I y no es afectado de forma adversa por las condiciones de metalación de la reacción. Generalmente, estas reacciones se realizan en el disolvente usado y a la temperatura usada para formar la especia metalada. Los productos de estas reacciones pueden aislarse y purificarse usando técnicas notorias en la técnica, incluyendo inactivación, extracción, evaporación, trituración, cromatografía, y recristalización.

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 dar un compuesto de fórmula (18). Un disulfuro apropiado es uno que da 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 C_1-C_4, 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 típicamente se lleva a cabo en el mismo disolvente usado para la metalación y a temperaturas de aproximadamente -78°C a aproximadamente 50°C. La reacción generalmente requiere de 12 horas a 48 horas.

Por ejemplo, en el Esquema F, etapa c, un compuesto metalado de fórmula (17) se pone en contacto con un fluoruro de sulfonilo (R_4SO_2F) adecuado para dar 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 $-SO_2-$. Los fluoruros de sulfonilo apropiados incluyen un fluoruro de fenilsulfonilo opcionalmente sustituido. La reacción se realiza usando de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 equivalentes molares de un fluoruro de sulfonilo apropiado. La reacción típicamente se lleva a cabo en el mismo disolvente usado para la metalación y a temperaturas de aproximadamente -78°C a aproximadamente 0°C. La reacción generalmente requiere de 2 horas a 12 horas.

Por ejemplo, en el Esquema F, etapa d, se pone en contacto un compuesto metalado de fórmula (17) con un cloruro de ácido apropiado ($R_4C(O)Cl$) para dar 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 ácido apropiados incluyen cloruros de ácido de alquilo C_2-C_4, cloruros de ácido de alquilo C_2-C_4 fluorado, cloruros de ácido de fenilo opcionalmente

sustituido, cloruros de ácido de bencilo opcionalmente sustituido, y cloruros de ácido de heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido. La reacción se realiza usando de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,2 equivalentes molares de un cloruro de ácido apropiado. La reacción típicamente se lleva a cabo en el mismo disolvente usado para la metalación y a temperaturas de aproximadamente -78°C a aproximadamente 50°C. La reacción generalmente requiere de 1 hora a 12 horas.

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 dar 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(OH)-. Los aldehídos apropiados incluyen aldehído de alquilo C_2-C_4, aldehído de alquilo C_2-C_4 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 típicamente se lleva a cabo en el mismo disolvente usado para la metalación y a temperaturas de aproximadamente -50°C a aproximadamente 50°C. La reacción generalmente requiere de 4 horas a 24 horas.

Como apreciarán los expertos en la técnica, los compuestos de fórmula (18)-(21) pueden sufrir un número de diferentes transformaciones que se representan en el Esquema F, etapas f-i, para dar, finalmente, compuestos de fórmula I que tienen diversos grupos en X. Estas transformaciones son triviales y entran dentro de la capacidad de los expertos en la técnica. Estas transformaciones incluyen la oxidación de sulfuros (etapa f) que puede lograrse mediante peróxidos, perácidos, y otros reactivos

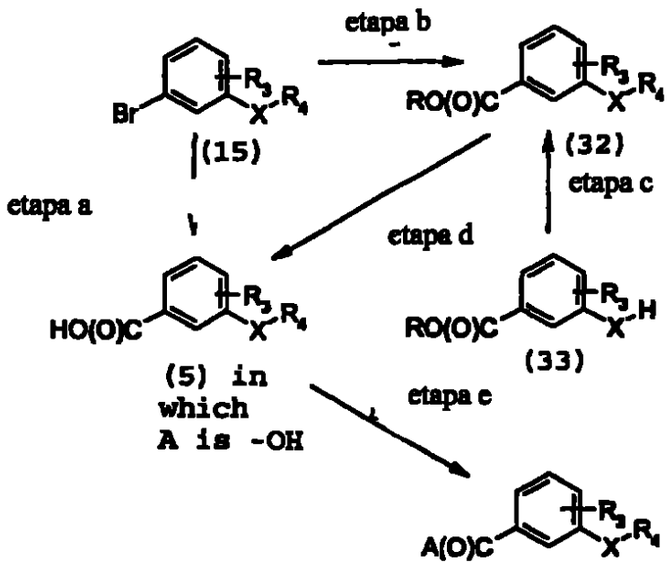
1/278
278

conocidos en la técnica; la reducción de un alcohol de bencilo (etapa g) que puede lograrse mediante diversos reactivos, tales como trietilsilano/ácido trifluoroacético; halogenación de un alcohol bencílico para dar fluoro (etapa h) usando reactivos tales como DAST y reactivos fluorantes; reducción de una cetona (etapa i) usando diversos reactivos de transferencia de hidruro u oxidación de un alcohol bencílico (etapa i) que pueden lograrse mediante dióxido de manganeso o condiciones de Swern.

En el Esquema F, etapa j, se desprotegen los compuestos de fórmula (13) y (18)-(23) para dar un aldehído de fórmula (2) como se describe en el Esquema E, etapa c.

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

Esquema G



(5) en el que A es -OH

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

Por ejemplo, un compuesto de fórmula (15) se metala como se describe en el

279

Esquema E, etapa d, y la especie metalada se trata después con dióxido de carbono para dar un compuesto de fórmula (5) en el que A es -OH. El producto de la reacción puede aislarse y purificarse usando técnicas notorias en la técnica. Estas técnicas incluyen extracción, evaporación, cromatografía, y recristalización.

En el Esquema G, etapa b, se alcoxiformila un compuesto de bromo de fórmula (15) usando un cloroformiato o carbonato apropiado para dar 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.

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

En el Esquema G, etapa c, un compuesto apropiado de fórmula (33) se hace reaccionar con un reactivo de transferencia de grupo R_4, como se desee, para dar un compuesto de fórmula (32). Un compuesto apropiado de fórmula (33) es uno en el que X y R_3 son como se desea en el producto final de fórmula I. Los reactivos que transfieren un grupo R_4 se describen en el Esquema E.

Por ejemplo, cuando el reactivo apropiado de transferencia de grupo R_4 es un haluro, o anhídrido, se acopla con un compuesto apropiado de fórmula (34) en condiciones básicas para dar un compuesto de fórmula (33). La reacción se realiza en un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida, tetrahidrofurano, o piridina. La

reacción típicamente lleva a cabo en presencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 3 equivalentes molares de una base adecuada, tal como carbonato sódico, carbonato potásico, 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 generalmente requiere de 6 horas a 48 horas. El producto de la reacción puede aislarse y purificarse usando técnicas notorias en la técnica. Estas técnicas incluyen extracción, evaporación, cromatografía y recristalización.

De forma alternativa, por ejemplo, cuando el reactivo de transferencia del grupo R_4 adecuado es un alcanol, el acoplamiento puede llevarse a cabo en condiciones de Mitsunobu que son notorias en la técnica y se describen en el Esquema E.

En el Esquema G, etapa d, un éster de fórmula (32) se desprotege para dar un compuesto de fórmula (5) en el que A es -OH. Tales desprotecciones se consiguen fácilmente mediante procedimientos notorios en la técnica. (Protecting Groups in Organic Synthesis, Theodora Greene (Wiley-Interscience)).

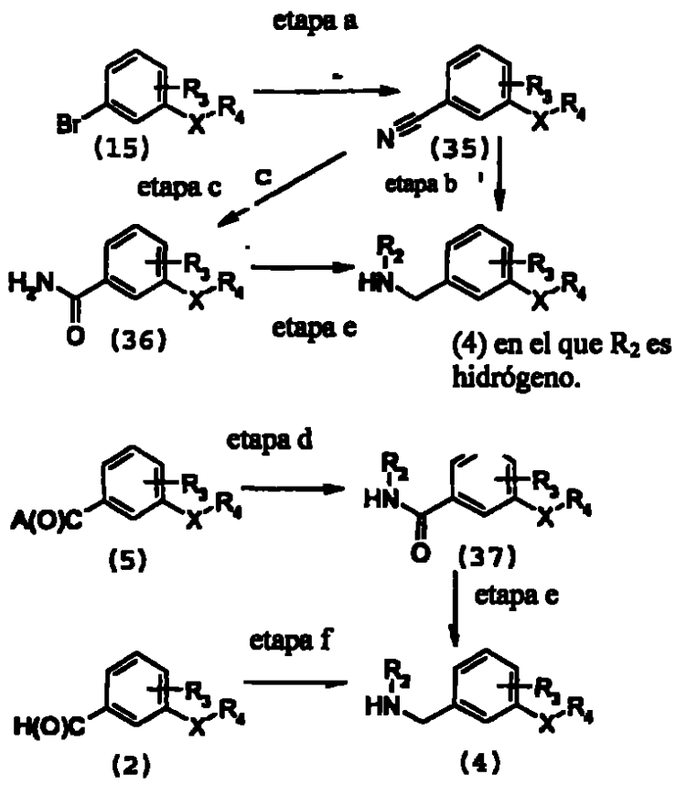
En el Esquema G, etapa e, un compuesto de fórmula (5) en el que A es -OH se convierte en un compuesto de fórmula (5) en el que A es un grupo activador, tal como haluro de ácido, éster activado, amida activada, o anhídrido. La formación de tales intermedios activados es notoria y apreciada en la técnica.

Por ejemplo, puede prepararse un haluro de ácido mediante una variedad de reactivos tales como cloruro de oxalilo, bromuro de oxalilo, cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, oxicloruro fosforoso, tricloruro fosforoso, y pentacloruro fosforoso; un anhídrido mixto de ácido fosfórico sustituido, tal como ácido dialquilfosfórico, ácido difenilfosfórico, ácido halofosfórico; o ácido carboxílico alifático, tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, ácido isobutírico, ácido piválico, ácido 2-etilbutírico; un éster activado, tal como éster fenólico, éster p-

nitrofenólico, éster N-hidroxisuccinimídico, éster N-hidroxilftalimídico, éster 1-hidroxibenzotriazólico; o amida activada, tal como imidazol, dimetilpirazol, triazol; se preparan mediante procedimientos que son notorios y apreciados en la técnica. Tales 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).

Esquema H



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

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

En el Esquema H, etapa b, un compuesto de nitrilo de fórmula (35) se reduce para dar un compuesto de fórmula (4) en el que R_2 es hidrógeno.

Por ejemplo, se pone en contacto un compuesto de nitrilo de fórmula (35) con borohidruro sódico en presencia de cloruro de cobalto. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como metanol, o etanol. La reacción generalmente se lleva a cabo a temperaturas de 0°C a 50°C. Generalmente, las reacciones requieren de 1 a 72 horas. El producto puede aislarse y purificarse mediante técnicas notorias en la técnica, tales como extracción con ácido acuoso, evaporación, trituración, cromatografía, y recristalización.

De forma alternativa, por ejemplo, un compuesto de nitrilo (35) se hidrogena sobre un catalizador adecuado, tal como níquel Raney®. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, cuando se usa níquel Raney® como catalizador, los disolventes adecuados generalmente contendrán amoniaco, tal como etanol/hidróxido de amonio. La reacción generalmente se lleva a cabo a temperaturas desde temperatura ambiente hasta 50°C. La reacción se lleva a cabo a presiones de 15 psi (103 kPa) a 120 psi (827 kPa) en un aparato diseñado para llevar a cabo reacciones a presión, tal como un aparato

de hidrogenación Parr. El producto puede aislarse eliminando con precaución el catalizador por filtración y evaporación. El producto puede purificarse mediante extracción, evaporación, trituración, cromatografía, y recristalización.

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 ácido o base en condiciones de hidrólisis para dar un compuesto de fórmula (36). La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, tal como etanol, isopropanol, dimetilsufóxido, cada uno que contiene agua. La hidrólisis de un nitrilo aromático a una amida es notoria y apreciada en la técnica. El producto de la reacción puede aislarse y purificarse usando técnicas notorias en la técnica. Estas técnicas incluyen extracción, evaporación, cromatografía y recristalización.

El Esquema H, etapa d, representa la formación de una amida de fórmula (37) mediante reacción de un compuesto de fórmula (5) y una amina apropiada de fórmula H_2NR_2 en una reacción de formación de amida. Una amina apropiada de fórmula H_2NR_2 es una que da R_2 como se desea en el producto final de fórmula I. Los procedimientos adecuados para formar amidas son notorios en la técnica y se describen en el Esquema B, anteriormente.

En el Esquema H, etapa e, un compuesto de amida de fórmula (36) o (37) se reduce a un compuesto de fórmula (4). Tales reducciones de amidas se llevan a cabo fácilmente como se describe en el Esquema B, anteriormente, como se conoce en la técnica.

En el Esquema H, etapa f, un compuesto de fórmula (2) y una amina apropiada de fórmula H_2NR_2 sufren aminación reductora para dar un compuesto de fórmula (4). Tales aminaciones reductora se llevan a cabo fácilmente como se describe en el

Esquema B, anteriormente, y mediante otros procedimientos conocidos en la técnica.

Como apreciarán los expertos en la técnica, los compuestos de fórmula II se preparan fácilmente mediante procedimientos análogos a los descritos anteriormente.

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos y preparaciones. Estos ejemplos y preparaciones son únicamente ilustrativos y no se pretende que limiten la invención en modo alguno.

Los términos usados en los ejemplos y preparaciones tienen sus significados normales a no ser que se designe lo contrario. Por ejemplo "ºC" 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; "pf" se refiere al punto de fusión; "salmuera" se refiere a una solución acuosa saturada de cloruro sódico; etc. En la RMN ^{1}H, todos los desplazamientos químicos se dan en δ, a no ser que se indique lo contrario.

Ejemplo 1

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

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

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 1: 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), *terc*-butóxido sódico (0,6 g, 6,0 mmol), BINAP (10,0 mg, 0,03 mol), $Pd_2(dba)_3$ (30,0 mg, 0,01 mmol) y tolueno (20 ml). Calentar a 80°C. Después de 18 horas, enfriar a temperatura ambiente, diluir con éter (40 ml), filtrar, y concentrar para dar un residuo. Purificar por cromatografía el residuo en gel de sílice eluyendo con hexano:EtOAc al 9:1 para dar el compuesto del título.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante 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 a aproximadamente -78°C. Añadir gota a gota una solución de n-butillitio, 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 solución en

tetrahidrofurano (50 ml). Después de 1 hora, calentar a temperatura ambiente durante 1 hora después inactivar con agua (150 ml) y extraer con éter. Extraer las fases orgánicas combinadas de forma secuencial con agua destilada y salmuera y después secar (Na_2SO_4), filtrar, y concentrar para dar un residuo. Purificar por cromatografía el residuo eluyendo con hexano:EtOAc 9:1 para dar el compuesto del título.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante 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 a aproximadamente -78°C. Añadir una mezcla espesa de ácido m-cloroperbenzoico (2,3 g, 7,2 mmol) en diclorometano (10 ml). Después de 30 minutos, calentar a temperatura ambiente y después añadir una solución 1 N de tiosulfato sódico (20 ml). Después de 15 minutos, añadir una solución de bicarbonato sódico saturado. Separar la fase orgánica y extraer la fase acuosa con diclorometano. Combinar las fases orgánicas y lavar de forma secuencial con agua destilada y salmuera y después secar (Na_2SO_4), filtrar, y concentrar para dar un residuo. Purificar por cromatografía el residuo eluyendo con EtOAc para dar el compuesto del título.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante 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 a aproximadamente -78°C. Añadir gota a gota una solución de n-butillitio 1,6 M en hexano (44,0 ml, 66,0 mmol). Después de 10 minutos,

añadir una solución de benzaldehído (7,6 ml, 66,0 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) mediante una cánula. Después de 1 hora, calentar a temperatura ambiente. Después de 18 horas, inactivar en agua y extraer con diclorometano. Combinar las fases orgánicas y lavar de forma secuencial con agua destilada y salmuera y después secar (Na_2SO_4), filtrar, y concentrar para dar un residuo. Purificar por cromatografía el residuo eluyendo con hexano:EtOAc 7:3 para dar el compuesto del título.

Ejemplo 6

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

Combinar (3-[1,3]dioxolan-2-ilfenil)fenilmetanol (5,0 g, 18,5 mmol) y 18-corona-6 (160 mg, 0,6 mmol) en diclorometano. Añadir permanganato potásico (8,8 g, 55,5 mmol). Calentar a aproximadamente 40°C. Después de 4 horas, enfriar a temperatura ambiente, añadir agua e hidrogenosulfito sódico (6,0 g). Basificar con una solución 1N de hidróxido sódico (aproximadamente 60 ml) y extraer con diclorometano. Combinar las fases orgánicas y lavar de forma secuencial con agua destilada y salmuera y después secar (Na_2SO_4), filtrar, y concentrar para dar un residuo. Purificar por cromatografía el residuo eluyendo con EtOAc para dar el compuesto del título.

Ejemplo 7

3-Bencilbenzaldehído

Combinar (3-[1,3]dioxolan-2-ilfenil)fenilmetanol (2,3 g, 8,7 mmol) y yoduro sódico (5,3 g, 35,0 mmol) en acetonitrilo (25 ml). Añadir diclorometilsilano (2,1 ml, 17,4 mmol) mediante una jeringuilla. Después de 10 minutos, diluir con EtOAc y lavar con agua, bicarbonato sódico saturado, tiosulfato sódico al 10%, y después salmuera. Secar (Na_2SO_4) las fases orgánicas, filtrar, y concentrar para dar un residuo. Purificar por cromatografía el residuo eluyendo con hexano:EtOAc 9:1 para dar el compuesto del

X/288
288

título.

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 a aproximadamente -78ºC. 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 de forma secuencial con agua destilada y salmuera y después secar (Na_2SO_4), filtrar, y concentrar para dar un residuo. Purificar por cromatografía el residuo eluyendo con hexano:EtOAc 7:3 para dar el compuesto del título.

Ejemplo 9

3-Nitrodibenzofurano

Combinar dibenzofurano (20,0 g, 0,11 mol) y ácido acético (80 ml). Calentar a 65ºC. Añadir ácido nítrico al 98% (20,0 g, 11,8 mol). Después de 3 horas, enfriar a temperatura ambiente para dar un sólido. Recolectar el sólido por filtración, enjuagar con agua, y secar para dar el compuesto del título.

Ejemplo 10

N-Dibenzofuran-3-ilamina

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

Ejemplo 11

3-Bromodibenzofurano

Combinar N-dibenzofuran-3-ilamina (2,0 g, 10,8 mmol), agua (20 ml), y ácido

289

bromhídrico concentrado (6 ml). Enfriar a 0°C. Añadir una solución de nitrito sódico (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 a temperatura ambiente. Después de 18 horas, añadir agua y extraer con diclorometano. Combinar las fases orgánicas y lavar de forma secuencial con agua destilada y salmuera y después secar (Na_2SO_4), filtrar, y concentrar para dar un residuo. Purificar por cromatografía el residuo eluyendo con hexano:EtOAc 8:2 para dar el compuesto del título.

Ejemplo 12

Dibenzofuran-3-carbaldehído

Combinar 3-bromodibenzofurano (0,5 g, 2,0 mmol) y tetrahidrofurano (30 ml). Enfriar a aproximadamente -78°C. Añadir una solución de *terc*-butillitio, solución 1,6 M en hexano (2,2 ml, 3,0 mmol), después calentar a aproximadamente 0°C durante 10 minutos. Enfriar a aproximadamente -78°C y añadir dimetilformamida (0,5 ml, 5,9 mmol). Calentar a temperatura ambiente, inactivar con agua, y extraer con diclorometano. Combinar las fases orgánicas y lavar de forma secuencial con agua destilada y salmuera y después secar (Na_2SO_4), filtrar, y concentrar para dar un residuo.. Purificar por cromatografía el residuo.eluyendo con hexano:EtOAc 8:2 para dar el compuesto del título.

Ejemplo 13

3-(Tiazol-2-iloxi)benzaldehído

En un tubo sellado, combinar 2-bromotiazol (2,0 ml, 22,2 mmol), 3-hidroxibenzaldehído (1,8 g, 15,0 mmol) y carbonato potásico (2,1 g, 15,0 mmol) en dimetilformamida (20 ml). Calentar a 100°C. Después de 48 horas, enfriar, verter en agua (150 ml), y extraer con éter. Combinar las fases orgánicas y lavar de forma

secuencial con agua destilada y salmuera y después secar (Na_2SO_4), filtrar, y concentrar para dar un residuo. Purificar por cromatografía el residuo eluyendo con hexano:EtOAc 9:1 para dar el compuesto del título.

Ejemplo 14

6-Bromo-*1H*-indol

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 a 110°C. Después de 3 horas, enfriar a 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 zinc en polvo (13,1 g, 200,5 mmol) en porciones. Calentar a 85°C. Después de 2 horas, enfriar y filtrar. Diluir el filtrado con éter, lavar con agua, secar (Na_2SO_4), y concentrar para dar un residuo. Purificar por cromatografía el residuo eluyendo con hexano:EtOAc 9:1 para dar el compuesto del título.

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

Ejemplo 15

1H-Indol-6-carbaldehído

Combinar hidruro potásico lavado con hexano (1,3 g, 10,7 mmol) y éter (20 ml). Enfriar a 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 minutos, enfriar a aproximadamente -78°C y añadir una solución de *terc*-butillitio, solución 1,4 M en hexano (14,0 ml, 10,7 mmol). Después de 10 minutos, añadir dimetilformamida (1,7 ml, 20,0 mmol) en éter (5 ml). Calentar despacio a temperatura ambiente y después verter en una solución helada de ácido fosfórico 1 M y extraer con EtOAc. Combinar las fases orgánicas y lavar de

1/891
291

forma secuencial con agua destilada y salmuera y después secar (Na_2SO_4), filtrar, y concentrar para dar un residuo. Purificar por cromatografía el residuo eluyendo con hexano:EtOAc 9:1 para dar el compuesto del título.

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

Ejemplo 16

1-Fenil-*1H*-indol-6-carbaldehído

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 a temperatura ambiente, diluir con diclorometano y cloruro de amonio saturado. Separar las fases y extraer la fase acuosa con diclorometano. Combinar las fases orgánicas y lavar de forma secuencial con agua destilada y salmuera y después secar (Na_2SO_4), filtrar, y concentrar para dar un residuo. Purificar por cromatografía el residuo eluyendo con hexano:EtOAc 8:2 para dar el compuesto del título.

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

Ejemplo 17

3-Fenilsulfanilbenzaldehído

Combinar 2-(3-fenilsulfanilfenil)-[1,3]-dioxolano (0,3 g, 1,1 mmol) y acetonitrilo (8,0 ml) añadir una solución de ácido clorhídrico (1 N, 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 las fases orgánicas y lavar una vez con bicarbonato sódico

saturado, después con salmuera. Secar (Na_2SO_4) las fases orgánicas, filtrar, y concentrar para dar el compuesto del título.

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

b) 3-p-Tolilsulfanilbenzaldehído;

c) 3-(p-Tosil)benzaldehído;

d) 3-Bencilaminobenzaldehído;

e) 3-Fenilaminobenzaldehído;

f) 3-Benzoilbenzaldehído;

g) 3-(α-Fluorobencil)benzaldehído;

h) 3-(4-Fluorofenoxi)benzaldehído;

i) 3-(2-Fluorofenoxi)benzaldehído;

j) 3-(3-Fluorofenoxi)benzaldehído;

k) 3-(Naft-2-iloxi)benzaldehído;

l) 3-(Naft-1-iloxi)benzaldehído;

m) 3-(Piridin-3-ilamino)benzaldehído;

n) 3-(Piridin-4-ilamino)benzaldehído;

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

p) 3-(Piridin-2-iloxi)benzaldehído.

Ejemplo 18

2-Naft-2-iletilamina

Combinar naft-2-ilacetonitrilo (1,0 g, 6,0 mmol) y hexahidrato de cloruro de níquel (II) (0,7 g, 3,0 mmol) y tetrahidrofurano (30 ml). Añadir gota a gota complejo de borano-tetrahidrofurano, solución 1 M en tetrahidrofurano (24,0 ml, 24,0 mmol). Después de 1 hora, evaporar para dar un residuo. Purificar por cromatografía en gel de

sílice eluyendo con EtOAc:MeOH 8:2 + NH_4OH al 2% para dar el compuesto del título.

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

Ejemplo 19

5-Metanosulfoniltriptamina

Combinar 2-(3-Cloropropil)-(1,3)dioxolano (6,69 g, 44,5 mmol), clorhidrato de (4-metanosulfonilfenil)hidracina (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 a reflujo. Después de 4,5 horas, enfriar a temperatura ambiente, después evaporar a residuo. Disolver el residuo en NaOH 1 N y extraer con diclorometano. Combinar las fases orgánicas y lavar de forma secuencial con salmuera y después secar (Na_2SO_4), filtrar, y concentrar para dar un residuo. Purificar por cromatografía el residuo en gel de sílice eluyendo con diclorometano/NH_3 2 N (metanol) (84/16) para dar el compuesto del título en forma de sólido marrón pálido: pf 134-138°C, EM (IQPA): m/e 239,1 (M+1). Análisis para $C_{11}H_{14}N_2O_2S$: Calc. C, 55,44; H, 5,92; N, 11,76; hallado: C, 55,33; H, 5,97; N, 11,48.

Ejemplo 20

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

Combinar dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,2 g, 5,34 mmol), 6-clorotriptamina (866,4 ml, 4,45 mmol) y $NaHCO_3$ (598,2 mg) en dioxano (50 ml). Agitar a temperatura ambiente. Después de 15 horas, evaporar a residuo, fraccionar el residuo entre agua y diclorometano. Separar las fases y extraer la fase acuosa con diclorometano. Combinar los extractos orgánicos y lavar de forma secuencial con agua destilada y salmuera y después secar (Na_2SO_4), filtrar, y concentrar para dar el compuesto del título en forma de aceite amarillo pálido.

Ejemplo 21A

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

Combinar N-*terc*-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 en una suspensión de $LiAlH_4$ enfriada con un baño de hielo (1,0 g, 26,5 mmol) en THF seco (30 ml). Calentar a reflujo. Después de 2 horas, enfriar a temperatura ambiente y agitar. Después de 15 horas, inactivar con Na_2SO_4 saturado (100 ml/mol), agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, después filtrar a vacío. Lavar el precipitado con THF y evaporar el filtrado y los lavados para dar un residuo. Purificar por cromatografía el residuo en gel de sílice eluyendo con diclorometano/NH_3 2 N (metanol) (84/16) para dar el compuesto del título: EM (IQPA): m/e 209,0 (M+1).

Ejemplo 21B

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

Combinar 5-bromoindol (5,00 g, 25,50 mmol) y $Pd(Ph_3P)_4$ (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) después $NaHCO_3$ saturado (255 ml). Calentar a reflujo. Después de 4 horas, enfriar a 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 y después evaporar para dar un residuo. Purificar por cromatografía el residuo en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexanos (10/90) para dar el compuesto del título: pf 84-89°C. EM (IQPA): m/e 212,0 (M+1). Análisis para $C_{14}H_{10}FN$: Calc. C, 79,60; H, 4,77; N, 6,63; hallado: C, 79,33; H, 4,92; N, 6,64.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 21: a) 5-Fenil-*1H*-indol: pf 71-74°C, EM (IQPA): m/e 194,0 (M+1). Análisis para $C_{14}H_{11}N$: Calc. C, 87,01; H, 5,74; N, 7,25; hallado: C, 86,67; H, 5,82; N, 7,31.

1/295
295

b) Clorhidrato de 4-fenilfenetilamina: (Excepción- Purificar por cromatografía el residuo en gel de sílice eluyendo con diclorometano/NH_3 2 N (metanol) (90/10) para dar el producto final. La sal HCl se preparó en acetato de etilo: EM (IQPA): m/e 198,1 (M+1). Análisis para $C_{14}H_{16}ClN$: Calc.: C, 71,94; H, 6,90; N, 5,99; hallado: C, 71,66; H, 6,90; N, 5,94.

Ejemplo 22

7-Ciano-*1H*-indol

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 a 200°C. Después de 2,5 horas, enfriar a temperatura ambiente, añadir agua-acetato de etilo (200 ml, 1/1) para dar un sólido. Filtrar a través del celite, extraer el filtrado con acetato de etilo, combinar las fase orgánicas, lavar con salmuera, secar sobre Na_2SO_4, filtrar y evaporar a vacío para dar un residuo. Purificar por cromatografía el residuo en gel de sílice eluyendo con hexanos:acetato de etilo (10:1) para dar (1,87 g) del compuesto del título en forma de sólido amarillo: RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6)) 6,64-6,66 (m, 1 H), 7,17 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,51-7,53 (m, 1 H), 7,60-7,62 (m, 1 H), 7,94 (d, 1 H, J = 8,0 H); 12,03 (a, 1 H).

Ejemplo 23

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

Añadir oxicloruro fosforoso (11,76 g, 76,67 mmol) gota a gota a DMF (24,3 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Calentar a temperatura ambiente y agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente. Añadir gota a gota 5-cianoindol (10,00 g, 70,34 mmol) en forma de solución en DMF (30 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 35°C. Después de 1 hora verter la mezcla de reacción en hielo/agua (300 ml) y después añadir NaOH 5 N (54 ml) agitando. Añadir lentamente una cantidad adicional de NaOH 5 N (19,7 ml) y después calentar a 90° durante 1

minuto y después enfriar a temperatura ambiente para dar un precipitado. Filtrar el precipitado y lavar con agua y secar para dar el compuesto del título: pf 248-250°C, EM (IQPA): m/e 171,0 (M+1). Análisis para $C_{10}H_6N_2O$: Calc. C, 70,58; H, 3,55; N, 16,46; hallado: C, 70,41; H, 3,53; N, 16,33.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 23: a) 3-Formil-5-(4-fluorofenil)-*1H*-indol; pf 215-217°C, EM (IQPA): m/e 239,1 (M+1). Análisis para $C_{15}H_{10}FNO$: Calc. C, 75,30; H, 4,21; N, 5,85; hallado: C, 74,94; H, 4,17; N, 5,84.

b) 3-Formil-5-fenil-*1H*-indol; pf >250°C, EM (IQPA): m/e 222,1 (M+1). Análisis para $C_{15}H_{11}NO$: Calc. C, 81,43; H, 5,01; N, 6,33; hallado: C, 81,04; H, 5,05; N, 6,36.

c) 3-Formil-6-metil-*1H*-indol; pf 178-180°C, EM (IQPA): m/e 159,9 (M+1). Análisis para $C_{10}H_9NO$: Calc. C, 75,45; H, 5,70; N, 8,80; hallado: C, 75,60; H, 5,78; N, 8,97.

d) 3-Formil-6-ciano-*1H*-indol; pf 246°C, EM (IQPA): m/e 157 (M+1). Análisis para $C_{10}H_6N_2O$: Calc. C, 70,58; H, 3,55; N, 16,46; hallado: C, 70,51; H, 3,59; N, 16,40; y

e) 3-Formil-6-trifluorometoxi-*1H*-indol; pf 189-192°C, EM (IQPA): m/e 230,0 (M+1). Análisis para $C_{10}H_6F_3NO_2$: Calc. C, 52,41; H, 2,64; N, 6,11; hallado: C, 52,31; H, 2,61; N, 6,09.

f) 3-Formil-7-ciano-*1H*-indol; RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,41 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,80-7,82 (m, 1 H), 8,42 -8,50 (m, 2H), 10,02 (s, 1 H), 13,06 (a, 1 H).

g) 3-Formil-6-bromo-*1H*-indol; pf 197-200°C. Análisis para C_9H_6BrNO: Calc. C, 48,25; H, 2,70; N, 6,25; hallado: C, 47,87; H, 2,68; N, 6,17.

h) 3-Formil-7-fluoro-*1H*-indol; pf 211-214°C, EM (IQPA): m/e 163,9 (M+1).

Análisis para C_9H_6FNO: Calc. C, 66,26; H, 3,71; N, 8,59; hallado: C, 66,12; H, 3,67; N, 8,56.

Ejemplo 25

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 a 90°C. Después de 2 horas, enfriar a temperatura ambiente para dar un precipitado. Recolectar el precipitado por filtración, lavar con 1:1 MeOH/agua (500 ml), y secar para dar el compuesto del título: pf 247-251°C. EM (IQPA): m/e 214,0 (M+1).

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 25: a) 3-(2-Nitrovinil)-5-(4-fluorofenil)-*1H*-indol; pf 217-220°C, EM (IQPA): m/e 282,2 (M+1). Análisis para $C_{15}H_{10}FN_2O_2$: Calc. C, 68,08; H, 3,93; N, 9,92; hallado: C, 67,73; H, 3,92; N, 9,73;

b) 3-(2-Nitrovinil)-5-fenil-*1H*-indol; EM (IQPA): m/e 265,1 (M+1);

c) 3-(2-Nitrovinil)-6-metil-*1H*-indol; EM (IQPA): m/e 203,1 (M+1);

d) 3-(2-Nitrovinil)-6-ciano-*1H*-indol; pf >250°C, EM (IQPA): m/e 212,0 (M+1). Análisis para $C_{11}H_7N_3O_2$: Calc. C, 61,97; H, 3,31; N, 19,71; hallado: C, 62,09; H, 3,34; N, 20,06; y

e) 3-(2-Nitrovinil)-6-trifluorometoxi-*1H*-indol; pf 139-143°C. EM (IQPA): m/e 273,0 (M+1).

f) 3-(2-Nitrovinil)-6-fenoxi-*1H*-indol: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) 12,1 (s, 1 H), 8,38-8,34 (d, 1H), 8,20-8,19 (m, 1 H), 8,01-7,97 (m, 2 H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,14-7,07 (m, 2 H); 7,02-7,00 (m, 2 H), 6,95-6,92 (m, 1 H).

g) 3-(2-Nitrovinil)-5-(piridin-3-iloxi)-*1H*-indol: EMPI 282 (M+1); RMN ^{1}H (DMSO-d_6) 9,5 (sa, 1 H), 8,36-8,32 (m, 2 H), 8,26-8,24 (m, 2 H), 7,98-7,95 (m, 1 H),

7,79-7,78 (m, 1 H), 7,55-7,53 (m, 1 H), 7,34-7,31 (m, 1 H), 7,27-7,24 (m, 1 H), 7,02-7,00 (m, 1 H).

h) 3-(2-Nitrovinil)-7-ciano-*1H*-indol: RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36 (t, 1 H, *J* =7,7 Hz), 7,76 (d, 1 H, *J* = 7,2 Hz), 8,09-8,14 (m, 1 H), 8,36-8,46 (m, 3 H); EM (electropulverización), m/e: 212,1 (M-1).

i) 3-(2-Nitrovinil)-6-bromo-*1H*-indol; pf 210°C, desc. Análisis para $C_{10}H_7BrN_2O_2$: Calc. C, 44,97; H, 2,64; N, 10,49; hallado: C, 44,62; H, 2,70; N, 10,49.

j) 3-(2-Nitrovinil)-7-fluoro-*1H*-indol; pf 176-180°C, EM (IQPA): m/e 207,1 (M+1). Análisis para $C_{10}H_7FN_2O_2$: Calc. C, 58,26; H, 3,42; N, 13,59; hallado: C, 58,01; H, 3,31; N, 13,26.

Ejemplo 26

3-(2-Nitroetil)-5-ciano-*1H*-indol

Añadir borohidruro sódico (25,65 g, 678 mmol) a una solución de 3-(2-nitrovinil)-5-ciano-*1H*-indol (12,68 g, 59,5 mmol) enfriada en un baño de hielo en MeOH/DMF 1:1 (600 ml). Después de 1,5 horas, añadir salmuera (600 ml) después ajustar el pH a aproximadamente 7 con HCl 5 N. Evaporar a presión reducida para eliminar el metanol y después extraer con diclorometano. Combinar los extractos orgánicos, lavar con salmuera, secar (Na_2SO_4), después evaporar a residuo. Purificar por cromatografía el residuo con gel de sílice eluyendo con diclorometano para dar, tras la evaporación, el compuesto del título en forma de prismas incoloros: pf 132-136°C, EM (IQPA): m/e 215,0 (M+1). Análisis para $C_{11}H_9N_3O_2$: Calc. C, 61,39; H, 4,22; N, 19,52; hallado: C, 61,09; H, 4,10; N, 19,16.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 26: a) 3-(2-nitroetil)-7-ciano-*1H*-indol; RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) 3,39 (t, 2 H, *J* = 6,9 Hz), 4,87 (t, 2 H, *J* =7,0 Hz), 7,17 (t, 1 H, *J* = 7,4 Hz), 7,38 (m, 1 H), 7,63 (d, 1 H, *J*

= 7,4 Hz), 7,99 (d, 1 H, *J* = 7,9 Hz), 11,96 (a, 1 H). EM (electropulverización), m/e: 214,1 (M-1).

Ejemplo 27

5-Cianotriptamina

Añadir zinc en polvo (16,22 g, 248,1 mmol) en cuatro partes a HCl 2 N (300,0 ml). Añadir gota a gota 3-(2-nitroetil)-5-ciano-*1H*-indol (2,25 g, 10,5 mmol) como solución en metanol (300,0 ml). Calentar a reflujo. Después de 2,5 horas, enfriar a temperatura ambiente y ajustar el pH a 11 usando NaOH 5 N, filtrar con Celite, lavar con agua, después extraer el filtrado con diclorometano. Combinar los extractos orgánicos, lavar con salmuera, secar (Na_2SO_4), después evaporar para dar el compuesto del título: pf 102-105°C, EM (IQPA): m/e 186,1 (M+1). Análisis para $C_{11}H_{11}N_3$: Calc. C, 71,33; H, 5,99; N, 22,69; hallado: C, 71,03; H, 5,91; N, 22,64.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 27:

a) 3-(2-aminoetil)-7-ciano-*1H*-indol; RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) 2,76-2,82 (m, 4 H), 7,15 (t, 1 H, *J* = 7,6 Hz, 7,31 (s, 1 H), 7,58 (d, 1 H, *J* = 7,4 Hz), 7,91-7,94 (m, 1 H), 11,80 (a, 1 H); EM (electropulverización), m/e: 186,1 (M+1), 184,1 (M-1).

b) Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 27: a) 6-Bromotriptamina; pf 114-116°C. Análisis para $C_{10}H_{11}BrN_2$: Calc. C, 50,23; H, 4,64; N, 11,72; hallado: C, 49,96; H, 4,49; N, 11,47.

Ejemplo 28

N-*terc*-Butoxicarbonil-2-(5-ciano-*1H*-indol-3-il)etilamina

Combinar dicarbonato de di-*terc*-butilo y una solución de 5-cianotriptamina (1,33 g, 7,15 mmol) y NaOH 2 N (4,2 ml) en THF (60 ml). Después de 3 horas a temperatura ambiente, evaporar a residuo. Disolver el residuo en agua y extraer con

diclorometano. Combinar los extractos orgánicos, lavar con salmuera, secar (Na_2SO_4), y evaporar a residuo. Purificar por cromatografía el residuo en gel de sílice eluyendo con diclorometano/NH_3 2 N (metanol) (97/3) para dar el compuesto del título: pf 129-132°C, EM (IQPA): m/e 286,2 (M+1). Análisis para $C_{16}H_{19}N_3O_2$: Calc. C, 67,35; H, 6,71; N, 14,73; hallado: C, 67,16; H, 6,68; N, 14,46.

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

Ejemplo 29

N-*terc*-Butoxicarbonil-2-(5-amido-*1H*-indol-3-il)etilamina

Combinar agua (64,0 ml) y NaOH (8,53 g) y enfriar a aproximadamente 5°C en un baño de hielo. Añadir una solución de N-*terc*-butoxicarbonil-2-(5-ciano-*1H*-indol-3-il)etilamina (1,85 g, 6,50 mmol) en etanol (128,0 ml) después añadido a la solución enfriada. Añadir gota a gota peróxido al 30% (6,4 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 5°C. Después de 30 minutos, calentar a temperatura ambiente. Después de 22 horas, descomponer el exceso de peróxido añadiendo una solución de bisulfito sódico al 20% (45,0 ml) agitando. 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 (Na_2SO_4), después evaporar a residuo. Purificar por cromatografía el residuo en gel de sílice eluyendo con diclorometano/NH_3 2 N (metanol) (96/4) para dar, después de evaporar, el compuesto del título: pf 65-68°C, EM (IQPA): m/e 304,2 (M+1). Análisis para $C_{16}H_{21}N_3O_3$: Calc. C, 63,35; H, 6,98; N, 13,85; hallado: C, 63,26; H, 6,99; N, 13,71.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 28: a) N-*terc*-Butoxicarbonil-2-(6-amido-*1H*-indol-3-il)etilamina: EM (IQPA): m/e 302,3 (M-1).

Ejemplo 30

5-Amidotriptamina

Disolver N-*terc*-Butoxicarbonil-2-(5-amido-*1H*-indol-3-il)etilamina (1,83 g, 6,04 mmol) en dioxano (25,0 ml). Añadir gota a gota HCl 4 M en dioxano (7,5 ml). Después de 18 horas, recolectar el sólido por filtración y lavar con éter dietílico para dar, después de secar, el compuesto del título como el clorhidrato: pf 192-195°C, EM (IQPA): m/e 202,0 (M+1).

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 30: a) 6-Amidotriptamina: pf 169-173°C, EM (IQPA): m/e 204,1 (M+1).

Ejemplo 32

5-(4-Fluorofenil)triptamina

Combinar $LiAlH_4$ (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 a reflujo. Después de 1 hora, enfriar a temperatura ambiente y agitar. Después de 15 horas, inactivar con Na_2SO_4 saturado (100 ml/mol) y agitar a temperatura ambiente. Después de 1 hora, filtrar, enjuagar el precipitado con THF, y evaporar el filtrado a residuo. Purificar por cromatografía el residuo en gel de sílice eluyendo con diclorometano/NH_3 2 N (metanol) (80/20) para dar el compuesto del título. Preparar la sal HCl en éter dietílico: pf >250°C, EM (IQPA): m/e 255,0 (M+1). Análisis para $C_{16}H_{16}ClFN_2$: Calc. C, 66,09; H, 5,55; N, 9,63; hallado: C, 65,78; H, 5,48; N, 9,58.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 32: a) 5-Feniltriptamina; pf 244-246°C, EM (IQPA): m/e 237,1 (M+1). Análisis para $C_{16}H_{17}ClN_2$: Calc. C, 70,45; H, 6,28; N, 10,27; hallado: C, 70,75; H, 6,33; N, 10,27 (aislado como clorhidrato);

b) 6-Metiltriptamina; pf 139-141°C, EM (IQPA): m/e 175,0 (M+1). Análisis para $C_{11}H_{14}N_2$: Calc. C, 75,82; H, 8,10; N, 16,08; hallado: C, 76,05; H, 8,26; N, 16,12.

c) 6-Trifluorometoxitriptamina; EM (IQPA): m/e 245,0 (M+1). Análisis para $C_{11}H_{11}F_3N_2O$: Calc. C, 54,10; H, 4,54; N, 11,47; hallado: C, 53,92; H, 4,50; N, 11,06.

d) 7-Fluorotriptamina; EM (IQPA): m/e 179,0 (M+1). Análisis para $C_{10}H_{11}FN_2$: Calc. C, 67,40; H, 6,22; N, 15,72; hallado: C, 67,06; H, 6,11; N, 15,48.

Ejemplo 33

6-Etoxicarbonil-*1H*-indol

Combinar 6-carboxi-*1H*-indol y etanol (110 ml) y enfriar a 5°C. Añadir gota a gota H_2SO_4 concentrado (96%, 11,08 ml) manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Calentar a reflujo. Después de 4 horas, enfriar y verter en hielo/agua, ajustar el pH a aproximadamente pH 9 y extraer con acetato de etilo. Combinar los extractos orgánicos, lavar con salmuera, secar (Na_2SO_4), y evaporar a residuo. Purificar por cromatografía el residuo en gel de sílice eluyendo con cloroformo para dar, tras la evaporación, el compuesto del título: pf 72-75°C. EM (IQPA): m/e 189,9 (M+1).

Ejemplo 34

3-(2-Nitrovinil)-6-etoxicarbonil-*1H*-indol

Combinar 1-dimetilamino-2-nitroetileno (1,93 g, 16,58 mmol) y TFA (10,0 ml) y agitar hasta que se disuelva. 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, después evaporar a residuo. Agitar el residuo con etanol caliente, enfriar a temperatura ambiente, después filtrar y secar para dar el compuesto del título en forma de polvo amarillo oscuro: pf 241°C, EM (IQPA): m/e 261,1 (M+1). Análisis para $C_{13}H_{12}N_2O_4$ Calc. C, 60,00; H, 4,65; N, 10,76; hallado: C, 59,99; H, 4,63; N, 10,59.

Ejemplo 35

3-(2-Nitroetil)-6-etoxicarbonil-*1H*-indol

Combinar 3-(2-nitrovinil)-6-etoxicarbonil-*1H*-indol (4,0 g, 15,37 mmol) y $NaBH_4$ (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 a residuo. Fraccionar el residuo entre salmuera y acetato de etilo, lavar con salmuera, combinar las fases orgánicas, secar (Na_2SO_4), después evaporar para dar el compuesto del título en forma de un polvo amarillo: pf 124-127°C, EM (IQPA): m/e 263,0 (M+1). Análisis para $C_{13}H_{14}N_2O_4$: Calc. C, 59,54; H, 5,38; N, 10,68; hallado: C, 59,40; H, 5,36; N, 10,53.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 35: a) 3-(2-Nitroetil)-6-ciano-*1H*-indol: m/e 214,1 (M-1). Análisis para $C_{11}H_9N_3O_2$: Calc. C, 61,39; H, 4,22; N, 19,52; hallado: 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; pf 162-164°C. EM (IQPA): m/e 269,1 (M+1).

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

Ejemplo 36

6-Etoxicarboniltriptamina

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 60 psi (410 kPa) y temperatura ambiente. Después de 4 horas, filtrar con celite y concentrar el filtrado a residuo. Purificar por cromatografía el residuo en gel de sílice eluyendo con diclorometano/NH_3 2 N (metanol) (85/15) para dar, tras la evaporación, el compuesto del título en forma de polvo blanquecino: pf 127-131°C, EM (IQPA): m/e 233,0 (M+1).

Análisis para $C_{13}H_{16}N_2O_2$: Calc. C, 67,22; H, 6,94; N, 12,06; hallado: C, 66,87; H, 6,86; N, 11,86.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 36: a) 6-Cianotriptamina: pf 144-147°C, EM (IQPA): m/e 186,0 (M+1). Análisis para $C_{11}H_{11}N_3$: Calc. C, 71,33; H, 5,99; N, 22,69; hallado: C, 71,10; H, 5,89; N, 22,38.

b) 6-Metanosulfoniltriptamina: pf 149-153°C, EM (IQPA): m/e 239,1 (M+1). Análisis para $C_{11}H_{14}N_2O_2S$: Calc. C, 55,44; H, 5,92; N, 11,76; hallado: C, 55,12; H, 5,82; N, 11,97.

c) 6-Bencenosulfoniltriptamina: pf 169-172°C, EM (IQPA): 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 a aproximadamente 0°C. Añadir gota a gota HNO_3 fumante (2,06 g, 32,72 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de 10°C. Cuando se ha completado la adición, calentar a temperatura ambiente. Después de 2,5 horas, verter la mezcla en hielo/agua extraer con diclorometano. Combinar los extractos orgánicos, lavar con salmuera, secar (Na_2SO_4), y evaporar a residuo. Purificar por cromatografía el residuo en gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo (75/25) para dar, tras la evaporación, 1-metil-2-nitro-4-trifluorometoxibenceno: EM (IQPA): 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), dimetilacetal de *N,N*-dimetilformamida (6,03 g, 50,58 mmol) , y DMF seco (35 ml). Calentar a aproximadamente 105°C. Después de 19 horas, eliminar el DMF a presión reducida para dar un residuo aceitoso. Combinar el residuo y acetato de etilo, lavar con salmuera, secar (Na_2SO_4), después 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 60 psi (410 kPa) y temperatura ambiente. Después de 18 horas, filtrar con celite, concentrar el filtrado a residuo y purificar por cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo (30/70) para dar, tras la evaporación, el compuesto del título en forma de polvo blanquecino: pf 59°C. EM (IQPA): m/e 200,0 (M-1).

Ejemplo 39

2-Fenilfenetilamina

Combinar 2-fenilfenilacetonitrilo (4,69 g, 24,26 mmol) y éter dietílico (10 ml) y añadir gota a gota a una solución fría (-10°C) de $LiAlH_4$ (2,76 g, 72,81 mmol) en éter dietílico (100 ml). Calentar a temperatura ambiente. Después de 2 horas, inactivar con sulfato sódico saturado (100 ml/mol). Filtrar para eliminar el precipitado, secar (Na_2SO_4) el filtrado, filtrar, y concentrar a residuo. Purificar por cromatografía el residuo en gel de sílice eluyendo con diclorometano/NH_3 2 N (metanol) (95/5) para dar el compuesto del título en forma de aceite amarillo. Preparar la sal HCl en éter dietílico: pf 197-199°C, EM (IQPA): m/e 198,1 (M+1). Análisis para $C_{14}H_{16}ClN$: Calc. C, 71,94; H, 6,90; N, 5,99; hallado: 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 tolueno anhidro (80 ml) a una solución fría 1M de BCl_3 (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 cloroacetonitrilo (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 partes iguales durante 45 minutos y después calentar a reflujo (~65°C). Después de 6

horas, enfriar a temperatura ambiente. Después de 16 horas, enfriar la reacción en un baño hielo y añadir HCl 2 N (61,4 ml) y después calentar la reacción a reflujo. Después de 45 minutos, enfriar en un baño de hielo, neutralizar el ácido con NaOH 2 N 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 decantación y eliminar la fase orgánica. Extraer la fase acuosa con diclorometano (2x200 ml). Combinar las fases orgánicas, secar sobre $MgSO_4$, filtrar, y eliminar el disolvente a vacío para dar 1-(2-amino-3-clorofenil)-2-cloroetanona que puede usarse sin purificación adicional.

Disolver 1-(2-amino-3-clorofenil)-2-cloroetanona (7,0 g, 34,30 mmol) en 1,4-dioxano acuoso al 10% (75 ml). Añadir con precaución $NaBH_4$ (2,6 g, 68,6 mmol, 2 eq.) en forma sólida. Calentar a reflujo. Después de 4 horas, enfría a temperatura ambiente, diluir con agua (300 ml), y extraer con diclorometano (2x200 ml). Combinar las fases orgánicas, secar sobre $MgSO_4$, 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: hexano al 100% a EtOAc al 50% en hexanos durante 50 minutos), para dar el compuesto del título en forma de aceite marrón: RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): 5,16 (m, 1 H), 5,39 (d, 1 H), 5,70 (sa, 1 H), 6,59 (t, 1 H), 7,09 (m, 2 H); EM (EP+): m/z 154, 152 $(M+H)^+$.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 40: a) 5-Bromo-7-etil-*1H*-indol: RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): 1,25 (t, 3 H), 2,85 (m, 2 H), 6,41 (m, 1 H), 7,02 (M, 1 H), 7,36 (m, 1 H), 7,55 (m, 1 H), 11,28 (sa, 1 H); EM (EP+): m/z 224, 226 $(M+H)^+$; Análisis para $C_{10}H_{10}BrN$: Calc. C, 53,60; H, 4,50; N, 6,25; hallado: 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 etílico (18,35 g, 169,11 ml, 1,5 eq.). Cuando se ha completado la adición, dejar calentar gradualmente la reacción a temperatura ambiente. Después de 18 horas, evaporar a vacío para dar un residuo. Disolver el residuo en Et_2O/agua y transferir a un embudo de decantación. Separar la fase y extraer la fase acuosa con Et_2O (2x300 ml), combinar las fases orgánicas, secar sobre $MgSO_4$, filtrar, y evaporar a vacío para dar éster etílico del ácido N-(2-bromo-5-trifluorometilfenil)carbámico que puede usarse sin purificación adicional.

Siguiendo el procedimiento descrito en J. Org. Chem. 1997, 62, 6507, combinar el 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 N_2 dos veces y después rápidamente añadir (trimetisilil)acetileno (16,21 g, 165 mmol, 23,32 ml) agitando vigorosamente. Calentar a 80°C. Cuando la TLC indica la ausencia del material inicial, añadir agua y Et_2O y filtrar a través de celite y evaporar el filtrado a vacío para dar un residuo. Diluir el residuo con agua y extraer con Et_2O, combinar las fases orgánicas y eliminar el evaporado para dar un aceite marrón oscuro. Absorber el aceite en gel de sílice y cargar en una columna corta de gel de sílice equilibrada con hexanos al 100%. Lavar con hexanos al 100% (2 l) y eluir el producto con EtOAc al 1% en hexanos. Juntar las fracciones que contienen el producto y eliminar a vacío el disolvente para dar 5-trifluorometil-2-trimetilsilaniletinilfenilamina en forma de aceite rojo/marrón; EM (PI+): m/z 330 $(M+H)^+$.

Añadir con precaución NaOH (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) agitando vigorosamente. Después de 2 horas, calentar a reflujo. Después de 4 horas, evaporar a vacío para eliminar el EtOH y diluir el residuo obtenido con agua y extraer con Et_2O. Combinar las fases orgánicas y lavar con salmuera, secar sobre $MgSO_4$, filtrar y evaporar para dar un aceite oscuro. Absorber el aceite en gel de sílice y cargar en una columna corta de gel de sílice. Eluir con EtOAc al 20% en hexanos. Juntar las fracciones que contienen el producto y eliminar el disolvente dejando un aceite marrón oscuro. La purificación adicional del aceite por HPLC (columna de sílice) usando un gradiente de Et_2O al 1% en hexanos a Et_2O al 15% en hexanos. Juntar las fracciones que contienen el producto y eliminar el disolvente para dar el compuesto del título en forma de sólido naranja: RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): 6,58 (m, 1 H), 7,28 (m, 1 H), 7,61 (t, 1 H), 7,74 (m, 2 H), 11,51 (sa, 1 H); EM (EI+): m/z 185 (M+).

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

Ejemplo 44

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

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 una pipeta agitando vigorosamente. Después de la adición, agitar la reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, verter la reacción en agua helada y extraer con Et_2O (2x250 ml). Recolectar y combinar las fases orgánicas, secar sobre $MgSO_4$, filtrar, y eliminar el disolvente para dar 1-bromo-4,5-difluoro-2-nitrobenceno en forma de aceite amarillo pálido.

Añadir 1-bromo-4,5-difluoro-2-nitrobenceno (24 g, 100 mmol) a una solución de metóxido sódico (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 en forma de sólido amarillo: RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$): 3,99 (s, 3 H); 7,26 (m, 1 H), 7,83 (d, 1 H); EM (DC+): m/z 249, 251 (M+); Análisis para $C_7H_5BrFNO_3$: Calc. C, 33,63; H, 2,02; N, 5,60; hallado: C, 33,79; H, 1,98; N, 5,62.

Combinar 1-bromo-4-fluoro-5-metoxi-2-nitrobenceno (20,5 g, 82 mmol) y Pt sobre carbono (sulfurado) en THF (600 ml) e hidrogenar a 60 psi (414 kPa) durante 4 horas. Filtrar la reacción con celite para eliminar el catalizador y eliminar el disolvente para dar 2-bromo-5-fluoro-4-metoxianilina en forma de sólido marrón que puede usarse sin purificación adicional.

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 en forma de sólido marrón: RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$): 1,33 (t, 3 H), 3,85 (s, 3 H), 4,23 (c, 2 H), 7,09 (d, 1 H), 7,97 (da, 1 H); EM (DC+): m/z 291, 293 (M+); éster etílico del ácido N-(5-fluoro-4-metoxi-2-trimetilsilaniletinilfenil)carbámico como sólido amarillo: EM (EP+): m/z 310 $(M+H)^+$. (EP-): m/z 308 $(M-H)^-$; y el compuesto del título en forma sólida: RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$): 3,93 (s, 3 H), 6,48 (m, 1 H), 7,15 (m, 3 H) 8,11 (sa, 1 H); EM (EP+): m/z 166 $(M+H)^+$; (EP-): m/z 164 $(M-H)^-$; Análisis para C_9H_8FNO: Calc. C, 65,45; H, 4,88; N, 8,48; hallado: C, 65,17; H, 4,97; N, 8,70.

Ejemplo 45

5,6-Difluoro-*1H*-indol

Usando el 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

título en forma de sólido naranja: RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d6): 6,43 (m, 1 H), 7,38 (m, 2 H), 7,50 (m, 1 H), 11,25 (sa, 1 H); EM (EP-): m/z 152 $(M-H)^-$; Análisis para $C_8H_5F_2N$: Calc. C, 62,75; H, 3,29; N, 9,15; hallado: C, 62,41; H, 3,12; N, 8,98.

Ejemplo 46

5-Trifluorometoxi-*1H*-indol

Usando el procedimiento del Ejemplo 42 y 2-bromo-4-(trifluorometoxi)anilina da éster etílico del ácido N-(2-bromo-4-trifluorometoxifenil)carbámico: RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 1,34 (t, 3 H), 4,25 (m, 2 H), 7,19 (m, 1 H), 7,41 (m, 1 H), 8,20 (d, 1 H); EM (EP-): m/z 326, 328 $(M-H)^-$; Análisis para $C_{10}H_9BrF_3NO_3$: Calc. C, 36,6096; H, 2,7650; N, 4,2692; hallado: C, 36,50; H, 2,67; N, 3,97; lo que da éster etílico del ácido N-(4-Trifluorometoxi-2-trimetilsilaniletinilfenil)carbámico; lo que da el compuesto del título en forma de aceite amarillo: EM (EP-): m/z 200 $(M-H)^-$.

Ejemplo 47

4-Fenil-*1H*-indol

Usando el procedimiento de Carrera y Sheppard en *Synlett.*1994, 93-94, 4-bromoindol da el compuesto del título: RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): 6,56 (m, 1 H), 7,08 (m, 1 H), 7,17 (m, 1 H), 7,43 (m, 5 H), 7,67 (m, 2 H), 11,27 (sa, 1 H); EM (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, usando 4-nitrobenzotrifluoruro (15 g, 78,49 mmol) da el compuesto del título: EM (EP-): m/z 229 $(M-H)^-$.

Ejemplo 49

5-Trifluorometil-*1H*-indol

Por el procedimiento de Liebigs Ann. Chem. 1988, 203-208, usando (2-nitro-5-trifluorometilfenil)acetonitrilo da el compuesto del título en forma de sólido blanco: RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) 6,60 (m, 1 H), 7,36 (m, 1 H), 7,53 (m, 1 H), 7,57 (m, 1 H), 7,94 (m, 1 H), 11,51 (sa, 1 H);EM(EP-): m/z 184 $(M-H)^-$.

Ejemplo 50

3-Formil-4-metoxi-*1H*-indol

Añadir oxicloruro fosforoso (1,1 eq) agitando vigorosamente a DMF (enfriado en un baño de hielo). Cuando se ha completado la adición, dejar agitar en el baño de hielo durante ~10 minutos, después añadir una solución de 4-metoxi-*1H*-indol (5 g) en DMF anhidro agitando vigorosamente. Dejar agitar a 0°C. Después de 1 hora, calentar a temperatura ambiente. Después de 16 horas, añadir con precaución 4 eq. de NaOH 2 N agitando vigorosamente. Calentar a aproximadamente 80°C y después enfriar. Verter la mezcla de reacción en agua fría agitando vigorosamente para dar un sólido. Recolectar el sólido por filtración y secar en una estufa de vacío a temperatura ambiente para dar el compuesto del título. Acidificar el filtrado y extraer con EtOAc. Combinar las fases orgánicas y lavar con salmuera al 50%. Recolectar la fase orgánica, secar ($MgSO_4$), filtrar, y eliminar el disolvente para dar el compuesto del título como sólido púrpura claro. El rendimiento total del compuesto del título es 5,44 g: EM (EP+): m/z 175 $(M+H)^+$, 160 $(M-CH_3)^+$; (EP-): m/z 174 $(M-H)^-$.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 50: A) 3-Formil-6-metoxi-*1H*-indol, RMN ^{1}H (300 MHz, d_6-DMSO): 3,79 (s, 3 H); 6,85 (dd, 1 H); 6,98 (m, 1 H); 7,92 (d, 1 H); 8,15 (s, 1 H); 9,86 (s, 1 H); 11,92 (sa, 1 H); EM (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 ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): 7,24 (dd, 1 H), 7,56 (d, 1 H), 8,06 (d, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 9,93 (s, 1 H), 12,21 (sa, 1 H); EM (EP+): m/z 182, 180 $(M+H)^+$; (EP-): m/z 180, 178 $(M-H)^-$;

e) 3-Formil-7-cloro-*1H*-indol, RMN ^{1}H (300 MHz, d_6-DMSO): 7,23 (t, 1 H), 7,23 (d, 1 H), 8,05 (d, 1 H), 8,38 (sa, 1 H), 9,95 (s, 1 H), 12,54 (sa, 1 H); EM (EP+): m/z 182, 180 $(M+H)^+$; (EP-): m/z 180, 178 $(M-H)^-$;

f) 3-Formil-4-fluoro-*1H*-indol, RMN ^{1}H (300 MHz, d_6-DMSO): 7,01 (m, 1 H), 7,24 (m, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 10,03 (d, 1 H), 12,48 (sa, 1 H); EM (EP+): m/z 164 $(M+H)^+$; (EP-): m/z 162 $(M-H)^-$;

g) 3-Formil-5-metoxi-6-trifluorofenil-*1H*-indol, RMN ^{1}H (300 MHz, d_6-DMSO): 3,91 (s, 3 H), 7,77 (dd, 1 H), 7,95 (sa, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 9,96 (s, 1 H), 12,29 (sa, 1 H), (EP+): m/z 244 $(M+H)^+$; (EP-): m/z 242 $(M-H)^-$;

h) 3-Formil-6-cloro-5-metoxi-*1H*-indol, RMN ^{1}H (300 MHz, d_6-DMSO): 3,88 (s, 3 H), 7,58 (s, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 9,91 (s, 1 H), 12,08 (sa, 1 H); EM (EP+): m/z 210, 212 $(M+H)^+$; (EP-): m/z 208, 210 $(M-H)^-$;

i) 3-Formil-4-cloro-5-metoxi-*1H*-indol, RMN ^{1}H (300 MHz, d_6-DMSO): 3,89 (s, 3 H), 7,13m (dd, 1 H), 7,47 (dd, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 10,5 (s, 1 H), 12,39 (sa, 1 H); EM (EP+): m/z 210, 212 $(M+H)^+$; (EP-): m/z 208, 210 $(M-H)^-$;

j) 3-Formil-6-trifluorometil-*1H*-indol, RMN ^{1}H (300 MHz, d_6-DMSO): 7,52 (d, 1 H), 8,27 (d, 1 H), 8,51 (m, 1 H), 9,99 (s, 1 H), 12,47 (sa, 1 H). EM (EE+): m/z 214 $(M+H)^+$; (EP-): m/z 212 $(M-H)^-$;

k) 3-Formil-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol, RMN ^{1}H (300 MHz, d_6-DMSO): 2,65 (s, 3 H); 3,76 (s, 3 H), 6,78 (dd, 1 H), 7,27 (d, 1 H), 7,56 (m, 1 H), 10,00 (s, 1 H), 11,85 (sa, 1 H); EM (EP+): m/z 190 $(M+H)^+$; (EP-): m/z 188 $(M-H)^-$;

l) 3-Formil-6-fluoro-5-metoxi-*1H*-indol, RMN ^{1}H (300 MHz, d_6-DMSO): 3,87

(s, 3 H), 7,35 (d, 1 H), 7,71 (d, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 9,89 (s, 1 H), 12,03 (sa, 1 H); EM (EP+): m/z 194 $(M+H)^+$; (EP-): m/z 192 $(M-H)^-$;

m) 3-Formil-5,6-difluoro-*1H*-indol, RMN ^1H (300 MHz, d_6-DMSO): 7,56 (m, 1 H), 7,92 (m, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 9,92 (s, 1 H), 12,25 (sa, 1 H); EM (EP+): m/z 182 $(M+H)^+$; (EP-): m/z 180 $(M-H)^-$;

n) 3-Formil-6-cloro-5-fluoro-*1H*-indol, RMN ^1H (300 MHz, d_6-DMSO): 7,72 (d, 1 H), 7,91 (d, 1 H), 8,40 (s, 1 H), 9,93 (s, 1 H), 12,29 (sa, 1 H); EM (EP+): m/z 198 $(M+H)^+$; (EP-): m/z 196 $(M-H)^-$;

o) 3-Formil-5-trifluorometoxi-*1H*-indol, RMN ^1H (300 MHz, d_6-DMSO): 7,24 (m, 1 H), 7,61 (m, 1 H), 7,97 (sa, 1 H), 8,42 (d, 1 H), 9,95 (s, 1 H), 12,35 (sa, 1 H); EM (EP+): m/z 230 $(M+H)^+$; (EP-): m/z 228 $(M-H)^-$; Análisis para $C_{10}H_6F_3NO_2$: Calc. C, 52,4138; H, 2,6391; N, 6,1122; hallado: C, 52,70; H, 2,73; N, 6,13.

p) 3-Formil-4,6-difluoro-5-metoxi-*1H*-indol; EM (EP+): m/z 212 $(M+H)^+$; (EP-): m/z 210 $(M-H)^-$;

q) 3-Formil-4-fenil-*1H*-indol, RMN ^1H (300 MHz, d_6-DMSO): 7,07 (m, 1 H), 7,30 (m, 1 H), 7,46 (m, 6 H), 7,53 (m, 1 H), 8,20 (sa, 1 H), 9,37 (s, 1 H), 12,40 (sa, 1 H); EM (EP+): m/z 222 $(M+H)^+$; (EP-): m/z 220 $(M-H)^-$;

r) 3-Formil-6-fenil-*1H*-indol, RMN ^1H (300 MHz, d_6-DMSO): 7,35 (m, 1 H), 7,49 (m, 3 H), 7,71 (m, 3 H), 8,15 (m, 1 H), 8,33 (d, 1 H), 9,96 (s, 1 H), 12, 20 (sa, 1 H); EM (EP+): m/z 221 $(M+H)^+$;

s) 3-Formil-5-isopropil-*1H*-indol, RMN ^1H (300 MHz, d_6-DMSO): 1,24 (d, 6 H), 2,99 (m, 1 H), 7,15 (m, 1 H), 7,41 (m, 1 H), 7,94 (m, 1 H), 8,22 (m, 1 H), 9,90 (s, 1 H), 12,02 (sa, 1 H); EM (EP+): m/z 188 $(M+H)^+$; (EP-): m/z 186 $(M-H)^-$;

t) 3-Formil-4,6-difluoro-5-metoxi-1-metil-*1H*-indol: RMN ^1H (300 MHz, d_6-DMSO): 3,81 (s, 3 H), 4,02 (s, 3 H), 6,92 (m, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 10,14 (d, 1 H); EM

(EP+): m/z 226 $(M+H)^+$; y

u) 3-Formil-4,6-difluoro-1-metil-*1H*-indol: RMN ^1H (300 MHz, d_6-DMSO): 3,87 (s, 3 H), 7,10 (m, 1 H), 7,41 (m, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 9,93 (d, 1 H); EM (EP+): m/z 196 $(M+H)^+$;

Ejemplo 51

3-(2-Nitrovinil)-4-metoxi-*1H*-indol

Combinar acetato amónico (desecado por tratamiento con tolueno y eliminación de tolueno a vacío) sólido (0,75 eq.), nitrometano (20 eq.), y 4-metoxi-*1H*-indol-3-carbaldehído (5,4 g; 30,82 mmol). Calentar a aproximadamente 65°C. Cuando se juzga que la reacción está casi completa (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 una columna corta de gel de sílice y eluir con acetona al 25% en hexanos para dar, tras la evaporación, el compuesto del título que puede usarse en la siguiente etapa sin purificación adicional.

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

b) 3-(2-Nitrovinil)-7-metoxi-*1H*-indol; RMN ^1H (300 MHz, d_6-DMSO): 3,95 (s, 3 H), 5,02 (m, 1 H), 6,86 (d, 1 H), 7,17 (t, 1 H), 7,50 (d, 1 H), 8,38 (d, 1 H), 12,40 (sa, 1 H); EM (EP+): m/z 219 $(M+H)^+$; (EP-): m/z 217 $(M-H)^-$;

c) 3-(2-Nitrovinil)-4-cloro-*1H*-indol; RMN ^1H (300 MHz, d_6-DMSO): 5,08 (m, 1 H), 7,24 (m, 2 H), 7,51 (dd, 1 H), 8,12 (d, 1 H), 8,92 (d, 1 H), 12,6 (sa, 1 H); EM (EP-): m/z 221, 223 $(M-H)^-$;

d) 3-(2-Nitrovinil)-6-cloro-*1H*-indol; RMN ^1H (300 MHz, d_6-DMSO): 5,03 (m, 1 H), 7,22 (dd, 1 H), 7,58 (d, 1 H), 8,03 (m, 2 H), 8,38 (d, 1 H), 12,23 (sa, 1 H); EM (EP-): m/z 223, 221 $(M-H)^-$;

e) 3-(2-Nitrovinil)-7-cloro-*1H*-indol; RMN ^{1}H (300 MHz, d_6-DMSO): 7,23 (t, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 7,97 (d, 1 H), 8,06 (d, 1 H), 8,33 (sa, 1 H); 8,40 (d, 1 H), 12,58 (sa, 1 H); EM (EP+): m/z 225, 223 $(M+H)^+$; (EP-): m/z 223, 221 $(M-H)^-$;

f) 3-(2-Nitrovinil)-4-fluoro-*1H*-indol,

g) 3-(2-Nitrovinil)-5-metoxi-6-trifluorometil-*1H*-indol, EM (EP+): m/z 286 (M+); (EP-): m/z 285 $(M-H)^-$.

h) 3-(2-Nitrovinil)-6-cloro-5-metoxi-*1H*-indol,

i) 3-(2-Nitrovinil)-4-cloro-5-metoxi-*1H*-indol, RMN ^{1}H (300 MHz, d_6-DMSO): 3,88 (s, 3 H), 5,03 (m, 2 H), 7,13 (d, 1 H), 7,46 (d, 1 H), 8,08 (d, 1 H), 12,42 (sa, 1 H); EM (EP-): m/z 151, 153 $(M-H)^-$.

j) 3-(2-Nitrovinil)-6-trifluorometil-*1H*-indol, EM (EP+): m/z 257 $(M+H)^+$; (EP-): m/z 255 $(M-H)^-$.

k) 3-(2-Nitrovinil)-5-metoxi-2-metil-*1H*-indol, RMN ^{1}H (300 MHz, d_6-DMSO): 2,58 (s, 3 H), 3,84 (s, 3 H), 6,82 (m, 1 H), 7,28 (m, 2 H), 7,89 (d, 1 H), 8,29 (d, 1 H), 12,14 (sa, 1 H); EM (EP+): m/z 233 $(M+H)^+$; EM (EP-): m/z 231$(M-H)^-$

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-difluro-5-metoxi-1-metil-*1H*-indol: RMN ^{1}H (300 MHz, d_6-DMSO): 3,82 (t, 3 H), 3,92 (s, 3 H), 7,53 (m, 1 H), 7,84 (m, 1 H), 8,30 (m, 2 H); EM

(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 THF anhidro. Disolver 3-(2-nitrovinil)-4-metoxi-*1H*-indol (6,5 g; 29,79 mmol) en THF anhidro y añadir gota a gota a la solución de $LiAlH_4$ agitando vigorosamente. Cuando se ha completado la adición, calentar a reflujo. Después de 1 hora, enfriar a 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 con celite y enjuagar el celite con acetato de etilo. Evaporar el filtrado a vacío a residuo. Purificar por cromatografía el residuo en gel de sílice eluyendo con 1 l de $CHCl_3$/MeOH/NH_4OH (95:10:1) y después 1 l de $CHCl_3$/MeOH/NH_4OH (90:10:1) como fase móvil. Juntar las fracciones que contienen el producto y evaporar para dar el compuesto del título como sólido tostado: RMN ^1H (300 MHz, d_6-DMSO): 2,96 (t, 2 H); 3,42 (t, 2 H); 3,83 (s, 3 H); 6,42 (dd, 1 H); 6,93 (m, 3 H); 10,7 (s, 1 H); EM (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 mediante el procedimiento del Ejemplo 52: a) 6-Metoxitriptamina, RMN ^1H (300 MHz, d_6-DMSO): 2,86 (t, 2 H); 3,42 (t, 2 H); 3,75 (s, 3 H); 6,62 (dd, 1 H); 6,83 (m, 1 H); 6,97 (sa, 1 H); 7,37 (m, 1 H); 10,55 (s, 1 H); EM (EP+): m/z 191 $(M+H)^+$; 174 $(M-NH_2)^+$; (EP-): m/z 189 $(M-H)^-$.

b) 7-Metoxitriptamina, RMN ^1H (300 MHz, d_6-DMSO): 2,88 (t, 2 H), 3,42 (t, 2 H); 3,89 (s, 3 H); 6,61 (d, 1 H), 6,89 (t, 1 H), 7,02 (m, 1 H), 7,10 (d, 1 H), 10,85 (s, 1 H); EM (EP+): m/z 191 $(M+H)^+$; 174 $(M-NH_2)^+$; (EP-): m/z 189 $(M-H)^-$.

c) 4-Clorotriptamina, RMN ^1H (300 MHz, d_6-DMSO): 3,11 (t, 2 H), 3,44 (t, 2

H), 6,99 (m, 2 H), 7,22 (m, 1 H), 7,30 (d, 1H), 11,19 (sa, 1 H); EM (EP+): m/z 178, 180 $(M+H)^+$; (EP-): m/z 193 $(M-H)^-$;

d) 6-Clorotriptamina, RMN ^1H (300 MHz, d_6-DMSO): 2,89 (t, 2 H), 3,42 (t, 2 H), 6,96 (dd, 1 H), 7,17 (sa, 1 H), 7,35 (m, 1 H); 7,52 (d, 1 H), 10,91 (sa, 1 H); EM (EP+): m/z 197, 195 $(M+H)^+$; 180, 178 $(M-NH_2)^+$; (EP-): m/z 195, 193 $(M-H)^-$;

e) 7-Clorotriptamina, RMN ^1H (300 MHz, d_6-DMSO): 2,91 (t, 2 H), 3,43 (t, 2 H), 6,98 (t, 1 H), 7,13 (d, 1 H), 7,20 (sa, 1 H); 7,51 (d, 1 H), 11,15 (sa, 1 H); EM (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 ^1H (300 MHz, d_6-DMSO): 2,89 (t, 2 H), 3,42 (t, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 7,12 (sa, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 8,01 (sa, 1 H); EM (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 ^1H (300 MHz, d_6-DMSO): 3,10 (t, 2 H), 3,43 (t, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 6,95 (d, 1 H), 7,18 (m, 1 H), 7,25 (dd, 1 H), 10,93 (sa, 1 H); EM (EP+): m/z 208, 210 $(M-NH_2)^+$; (EP-): m/z 223, 225 $(M-H)^-$;

j) 6-Trifluorometiltriptamina,

k) 5-Metoxi-2-metiltriptamina, RMN ^1H (300 MHz, d_6-DMSO): 2,28 (s, 3 H), 2,80 (t, 2 H), 3,31 (ta, 2 H), 6,59 (dd, 1 H), 6,88 (d, 1 H), 7,09 (d, 1 H); EM (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 ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 3,0 (m, 4 H), 3,67 (s, 3 H), 3,98 (s, 3 H), 6,85 (m, 2 H); y

u) 4,6-Difluoro-5-metoxi-1-metiltriptamina: RMN ^{1}H (300 MHz, d_6-DMSO): 2,92 (t, 2 H), 3,39 (t, 2 H), 3,69 (s, 3 H), 6,75 (m, 1 H), 7,13 (m, 2 H); EM (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 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) agitando vigorosamente dando un precipitado blanco gomoso. Agitar mientras se calienta para dar el compuesto del título sólido: RMN ^{1}H (d_6-DMSO, 300 MHz): 3,06 (sa, 4 H), 3,86 (s, 3 H), 6,46 (dd, 1 H), 7,06 -6,9 (m, 3 H), 7,93 (sa, 1 H); 10,9 (s, 1 H); EM (EP+): m/z 191 $(M+H)^+$; 175 $(M-CH_3)^+$; 174 $(M-NH_2)^+$; (EP-): 189 $(M-H)^-$; Análisis para $C_{11}H_{15}ClN_2O$: Calc. C, 58,2788; H, 6,6692; N, 12,3566; hallado: 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 título: RMN ^{1}H (300 MHz, d_6-DMSO): 2,97 (m, 4 H), 7,27 (m, 1 H), 7,36 (m, 1 H), 7,53 (m, 1 H), 11,20 (sa, 1 H); EM (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 HCl 4 M en 1,4-dioxano) gota a gota a una solución de 4-feniltriptamina (3,33 g, 14,09 mmol) en EtOAc/Et_2O para dar un sólido. Recolectar el sólido por filtración y secar hasta la mañana siguiente en una estufa de vacío a temperatura ambiente para dar el compuesto del título en forma de sólido blanquecino: RMN ^1H (300 MHz, d_6-DMSO): 2,54 (m, 4 H), 6,82 (m, 1 H), 7,14 (t, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 7,41 (m, 5 H), 7,68 (sa, 2 H), 11,28 (sa, 1 H); EM (EP+): m/z 237 $(M+H)^+$, 220 $(M-NH_2)^+$; (EP-): m/z 235 $(M-H)^-$; Análisis para $C_{16}H_{17}ClN_2$: Calc. C, 70,4517; H, 6,2818; N, 10,2696; hallado: 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 título: RMN ^1H (300 MHz, d_6-DMSO): 3,00 (m, 4 H), 7,37 (m, 1 H), 7,53 (d, 1 H), 7,59 (d, 1 H), 11, 28 (sa, 1 H); EM (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 ácido oxálico gota a gota (1,32 g, 1,3 eq.) en MeOH a una solución de 4-clorotriptamina en EtOAc (2,2 g, 11,3 mmol) agitando vigorosamente. Cuando se ha completado la adición, añadir Et_2O al punto de turbiedad y colocar el matraz en el congelador para obtener un sólido. Recolectar el sólido por filtración y lavar con éter. Secar en una estufa de vacío a temperatura ambiente para dar el compuesto del título en forma de sólido blanquecino: RMN ^1H (300 MHz, d_6-DMSO): 3,11 (m, 2 H); 3,2 (m, 2 H), 7,04 (m, 2 H), 7,34 (m, 2 H), 11,44 (sa, 1 H); EM (EP+): m/z 195 $(M+H)^+$, 178 (M-

$NH_2)^+$; (EP-): m/z 193 $(M-H)^-$; Análisis para $C_{12}H_{13}ClN_2O_4$: Calc.: C, 50,6263; H, 4,6026; N, 9,8396; hallado: 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, 4 H), 7,31 (m, 3 H), 7,45 (t, 2 H), 7,65 (m, 4 H), 11,10 (sa, 1 H). EM (EP+): m/z 237 $(M+H)^+$, 220 $(M-NH_2)^+$; (EP-): m/z 235 (M-H);

b) Oxalato de 4,6-difluoro-5-metoxitriptamina: RMN ^1H (300 MHz, d_6-DMSO): 3,04 (m, 4 H), 3,85 (s, 3 H), 7,10 (m, 1 H), 7,22 (m, 1 H), 11,29 (sa, 1 H); EM (EP+): m/z 227 $(M+H)^+$; (EP-): m/z 225 $(M-H)^-$; Análisis para $C_{13}H_{14}F_2N_2O_5$: Calc.: C, 49,3718; H, 4,4620; N, 8,8576; hallado: C, 49,68; H, 4,57; N, 8,60; y

c) Oxalato de 5-isopropiltriptamina: RMN ^1H (300 MHz, d_6-DMSO): 1,25 (d, 6 H), 3,01 (m, 4 H), 6,99 (m, 1 H), 7,17 (m, 1 H); 7,27 (m, 1 H), 7,36 (sa, 1 H), 10, 85 (sa, 1 H); EM (EP+): m/z 203 $(M+H)^+$, 186 $(M-NH_2)^+$; (EP-): m/z 201 $(M-H)^-$.

Ejemplo 58

Oxalato de 5-trifluorometoxitriptamina

Añadir ácido oxálico (1,3 eq.) en acetona a una solución de 5-trifluorometoxitriptamina en acetona. Calentar y añadir Et_2O al punto de turbiedad y colocar el matraz en el congelador hasta la mañana siguiente para obtener el compuesto del título en forma de sólido blanco cristalino: RMN ^1H (300 MHz, d_6-DMSO): 3,02 (m, 4 H), 7,06 (m, 1 H), 7,39 (m, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,55 (m, 1 H), 11,30 (sa, 1 H); EM (EP+): m/z 245 $(M+H)^+$; 228 $(M-NH_2)^+$; (EP-): m/z 243 $(M-H)^-$; Análisis para $C_{11}H_{11}F_3N_2O$: Calc.: C, 46,7144; H, 3,9203; N, 8,3809; hallado: 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 ^1H (300 MHz, d_6-DMSO): 3,04 (m, 4 H), 3,85 (s, 3 H), 7,10 (m, 1 H), 7,22 (m, 1 H), 11,29 (sa, 1 H); EM (EP+): m/z 227

$(M+H)^+$; (EP-): m/z 225 $(M-H)^-$; Análisis para $C_{13}H_{14}F_2N_2O_5$: Calc.: C, 49,3718; H, 4,4620; N, 8,8576; hallado: C, 49,68; H, 4,57; N, 8,60.

Ejemplo 60

Oxalato 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 agitando vigorosamente. Calentar, añadir MeOH para hacer una solución. Añadir Et_2O al punto de turbiedad y colocar el matraz en el congelador para obtener un sólido. Recolectar el sólido por filtración y secar en una estufa de vacío hasta la mañana siguiente a 45°C para dar el compuesto del título en forma de sólido tostado: RMN ^1H (300 MHz, d_6-DMSO): 3,07 (m, 4 H); 6,73 (m, 1 H), 7,04 (m, 1 H), 7,22 (m, 2 H), 11,30 (sa, 1 H); EM (EP+): m/z 179 $(M+H)^+$, (EP-): m/z 177 $(M-H)^-$.

Ejemplo 61

Oxalato 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 agitando vigorosamente. Añadir Et_2O para dar un sólido y recolectar el sólido por filtración y secar hasta la mañana siguiente en una estufa de vacío a 60°C para dar el compuesto del título: RMN ^1H (300 MHz, d_6-DMSO): 3,0 (m, 4 H), 3,85 (s, 3 H), 7,21 (m, 3 H), 10,89 (sa, 1 H); EM (EP+): m/z 209 $(M+H)^+$; Análisis para $C_{13}H_{15}FN_2O_5$: Calc.: C, 52,3496; H, 5,0690; N, 9,3919; hallado: C, 52,06; H, 4,91; N, 9,20.

Ejemplo 62

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

Combinar clorhidrato de 2-fluorohidracina (3,25 g, 20 mmol) y 2-(4,4-dietoxibutil)isoindol-1,3-diona (6,99 g, 24 mmol) y disolver en H_2SO_4 acuoso al 4%.

Calentar la reacción a reflujo. Después de 2 horas, enfriar a temperatura ambiente. Basificar la mezcla de reacción con NH_4OH acuoso al 30% a pH de aproximadamente 11. Extraer con diclorometano (2x100 ml). Combinar las fases orgánicas, secar sobre $MgSO_4$, filtrar y eliminar el disolvente dejando un aceite naranja. Absorber el aceite en gel de sílice y cargar en la parte superior de una columna corta de gel de sílice equilibrada con EtOAc al 15% en hexanos. Eluir con EtOAc al 15% en hexanos (1500 ml) y después EtOAc al 30% en hexanos (2000 ml) para dar, tras la evaporación, el compuesto del título en forma de sólido amarillo: RMN ^1H (300 MHz, d_6-DMSO): 3,03 (t, 2 H), 3,85 (t, 2 H), 6,91 (m, 2 H), 7,25 (m, 1 H), 7,36 (d, 1 H), 7,83 (m, 4 H), 11, 32 (sa, 1 H); EM (DC): m/z 308 (M+).

Ejemplo 63

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.) agitando vigorosamente y calentar a 70ºC. Después de 1,5 horas, enfriar a temperatura ambiente. Después de 18 horas, verter la mezcla de reacción en agua (250 ml) que contiene NaOH 5 N (3 ml) y extraer con Et_2O (2x200 ml). Combinar las fases orgánicas y lavar con NaOH 0,1 N. Recolectar la fase orgánica, secar sobre $MgSO_4$, filtrar y eliminar el disolvente a vacío para dar el compuesto del título en forma de 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) agitando vigorosamente. Calentar la suspensión turbia a reflujo durante 30 minutos y después enfriar para dar un sólido. Recolectar el sólido por filtración y secar hasta la mañana siguiente en una estufa de vacío a 60ºC para dar el compuesto del título en forma de sólido blanquecino: RMN ^1H (300 MHz, d_6-DMSO): 3,04 (m, 4 H), 6,96 (m, 2 H), 7,30 (m, 1 H), 7,38 (d, 1 H), 11,51 (sa, 1 H);

EM (EP+): m/z 179 $(M+H)^+$; 162 $(M-NH_2)^+$; (EP-): m/z 177 $(M-H)^-$; Análisis para $C_{12}H_{13}FN_2O_4$: Calc.: C, 53,7318; H, 4,8849; N, 10,4431; hallado: C, 53,50; H, 4,86; N, 10,32.

Ejemplo 64

Oxalato de 6-trifluorometiltriptamina

Añadir 6-trifluorometiltriptamina a acetona/Et_2O 1:1. Añadir ácido oxálico gota a gota (1,2 eq.) en acetona para dar un sólido. Recolectar el sólido por filtración y secar hasta la mañana siguiente en la estufa de vacío para obtener el compuesto del título: EM (EP+): m/z 212 $(M-NH_2)^+$; (EP-): m/z 227 $(M-H)^-$.

Ejemplo 65

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

Disolver 2,6-difluoro-4-nitrofenol (*J. Heterocyclic. Chem.* 1976, *13*, 1253; 10 g, 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 indique ausencia de material inicial, transferir la mezcla de reacción a un embudo de decantación y lavar con HCl 1 N, después $NaHCO_3$ saturado, y después agua. Secar la fase orgánica sobre $MgSO_4$, filtrar, y eliminar el disolvente para dar un residuo. Cristalizar el residuo con MeOH/agua para dar 1,3-difluoro-2-metoxi-5-nitrobenceno en forma de agujas blancas: RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$): 4,25 (t, 3 H), 7,80 (d, 2 H).

Combinar 1,3-difluoro-2-metoxi-5-nitrobenceno (10,12 g, 53,51 mmol) y 4-clorofenoxiacetonitrilo (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.) en 5 horas. Después de 18 horas, verter la mezcla de reacción en HCl acuoso frío y extraer con Et_2O (2x150 ml). Combinar las fases orgánicas, lavar con salmuera, y evaporar para dar un residuo. Purificar por cromatografía el residuo en gel de sílice eluyendo con

EtOAc al 20% en hexano para dar, después de la evaporación, (2,4-difluoro-3-metoxi-6-nitrofenil)acetonitrilo en forma de aceite amarillo: EM (EP-): m/z 227 $(M-H)^-$.

Usando (2,4-difluoro-3-metoxi-6-nitrofenil)acetonitrilo en la ciclación como se describe en *Israel J. Chem.* 1966, *4*, 155-159 da un aceite. Purificar por cromatografía el aceite en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20% en hexano para dar, después de la evaporación, el compuesto del título en forma de sólido púrpura; RMN ^1H (300 MHz, d_6-DMSO): 3,85 (sa, 3 H), 6,46 (m, 1 H), 7,12 (d, 1 H), 7,36 (m, 1 H), 11,35 (sa, 1 H); EM (EP-): m/z 182 $(M-H)^-$.

El uso del procedimiento del Ejemplo 65 da los siguientes compuestos: a) 4,6-Difluoro-*1H*-indol: RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$): 4,68 (d, 2 H), 6,14 (m, 2 H), 6,57 (sa, 2 H); EM (EP+): m/z 205, 207 $(M+H)^+$ que da el compuesto del título.

Ejemplo 66

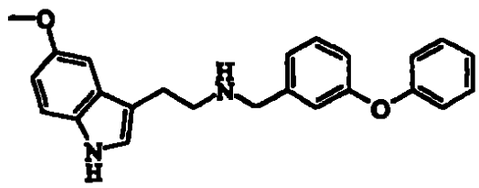
4,6-Difluoro-5-metoxi-1-metil-*1H*-indol

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 agitando vigorosamente. Después de aproximadamente 10 minutos, añadir yodometano gota a gota (11,62 g, 81,90 mmol, 2 eq.). Después de terminar la adición, dejar agitar la reacción a temperatura ambiente durante varias horas hasta que la TLC indica la ausencia de material inicial. Diluir la reacción con agua y extraer con Et_2O (2x150 ml). Combinar las fases orgánicas, secar sobre $MgSO_4$, filtrar y eliminar el disolvente dejando un aceite. Purificar por cromatografía el aceite en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10% en hexanos para dar, después de la evaporación, el compuesto del título en forma de aceite amarillo pálido: RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$): 3,72 (s, 3 H), 3,97 (s, 3 H), 6,50 (d, 1 H), 6,84 (d, 1 H), 6,98 (d, 1 H); EM (EP+): m/z 198 $(M+H)^+$; Análisis para $C_{10}H_9F_2NO$: Calc. C, 60,91; H, 4,60; N, 7,10; hallado: 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.

Ejemplo 67

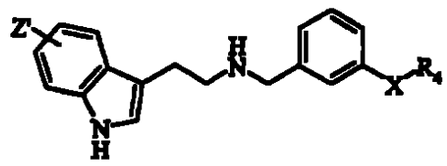
N-(2-(5-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina



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 en atmósfera de argón y calentar a reflujo durante 4 horas. Eliminar los tamices moleculares por filtración y después lentamente añadir borohidruro sódico (3,0 g, 60,0 mmol) en partes. Agitar a temperatura ambiente durante 1 hora y concentrar a presión reducida, disolver la mezcla de reacción concentrada en hidróxido sódico 1 N (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 (Na_2SO_4) la fase orgánica, y concentrar para dar un residuo. Purificar por cromatografía el residuo eluyendo con EtOAc:MeOH 9:1 con NH_4OH al 2% da el compuesto del título.

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. Recolectar el precipitado y recristalizar con metanol/éter dietílico para dar un sólido. Recolectar el sólido por filtración, enjuagar con éter dietílico, y secar en una estufa de vacío a 50°C hasta la mañana siguiente para dar el compuesto del título en forma de oxalato, pf 188-190°C, RMN consistente, Masa: m/z 373,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{26}H_{26}N_2O_6$: C, 67,52; H, 5,67; N, 6,06. Hallado: C, 67,38; H, 5,46; N, 6,04.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 67, aislados en forma de oxalato excepto donde se indique lo contrario:



Nº	Z'	X	R_4	Datos
68	H	-O-	fenil	pf 203-205ºC, Masa: m/z 343,1 (M^+), Anal. Calc. para $C_{25}H_{24}N_2O_5$: C, 69,43; H, 5,59; N, 6,48. Hallado: C, 69,25; H, 5,42; N, 6,37.
69	H	-S-	fenil	pf 106-108ºC, Masa: m/z 359,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{22}H_{24}N_2O_4S$: C, 66,95; H, 5,39; N, 6,25. Hallado: C, 66,19; H, 5,49; N, 6,13.
70	H	$-SO_2-$	fenil	pf 203-205ºC, Masa: m/z 391,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{25}H_{24}N_2O_6S$: 62,49; H, 5,03; N, 5,83. Hallado: C, 62,05; H, 5,21; N, 5,82.
71	5-metoxi	-S-	fenil	pf 198-200ºC, Masa: m/z 389,3 (M^+), Anal. Calc. para $C_{26}H_{26}N_2O_7S$: C, 65,25; H, 5,48; N, 5,85. Hallado: C, 64,50; H, 5,63; N, 5,73.
72	5-metoxi	$-SO_2-$	fenil	pf 142-145ºC, Masa: m/z 421,1 (M^+), Anal. Calc. para $C_{26}H_{26}N_2O_7S$:

				C, 61,16; H, 5,13; N, 5,49. Hallado: C, 61,14; H, 5,38; N, 5,25.
73	H	-S-	4-metilfenil	pf 190-192°C, Masa: m/z 373,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{26}H_{26}N_2O_4S$: C, 67,51; H, 5,67; N, 6,06. Hallado: C, 67,44; H, 5,69; N, 6,13.
74	H	$-SO_2-$	4-metilfenil	pf 212-214°C, Masa: m/z 405,4 (M^+), Anal. Calc. para $C_{26}H_{26}N_2O_6S$: C, 63,14; H, 5,30; N, 5,66. Hallado: C, 62,59; H, 5,70; N, 5,29.
75	5-metoxi	-CH(F)-	fenil	pf 214-216°C, Masa: m/z 389,3 (M^+), Anal. Calc. para $C_{27}H_{27}FN_2O_5$: C, 67,77; H, 5,69; N, 5,85. Hallado: C, 67,52; H, 5,77; N, 5,64.
76	H	-CH(F)-	fenil	pf 216-218°C, Masa: m/z 359,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{26}H_{25}FN_2O_4$: C, 69,63; H, 5,62; N, 6,25. Hallado: C, 69,52; H, 5,36; N, 5,95.
77	5-metoxi	$-CH_2-$	fenil	pf 199-202°C, Masa: m/z 371,1 (M^+), Anal. Calc. para $C_{27}H_{28}N_2O_5$: C, 70,42; H, 6,13; N, 6,08. Hallado: C, 69,73; H, 6,25; N, 6,05.
78	H	$-CH_2-$	fenil	pf 222-224°C, Masa: m/z 341,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{26}H_{26}N_2O_4$: C, 72,54; H, 6,09; N, 6,51. Hallado:

				C, 72,23; H, 6,08; N, 6,37.
79	5-metoxi	-CH(OH)-	fenil	pf 146-148°C, Masa: m/z 387,2, Anal. Calc. para $C_{27}H_{28}N_2O_5$: C, 68,05; H, 5,92; N, 5,88. Hallado: C, 67,29; H, 6,03; N, 5,51.
80	H	-CH(OH)-	fenil	pf 167-169°C, Masa: m/z 357,3 (M^+), Anal. Calc. para $C_{26}H_{26}N_2O_5$: C, 69,94; H, 5,87; N, 6,27. Hallado: C, 68,11; H, 6,07; N, 6,06.
81	5-metoxi	-NH-	fenil	pf 170-172°C, Masa: m/z 372,3 (M^+), Anal. Calc. para $C_{26}H_{27}N_3O_5$: C, 67,67; H, 5,90; N, 9,10. Hallado: C, 67,24; H, 6,08; N, 8,54.
82	H	-NH-	fenil	pf 196-198°C, Masa: m/z 342,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{25}H_{25}N_3O_4$: C, 69,59; H, 5,84; N, 9,74. Hallado: C, 67,57; H, 6,06; N, 8,84.
83	5-metoxi	-NH-	bencil	pf 203-205°C, Masa: m/z 386,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{27}H_{29}N_3O_5$: C, 68,20; H, 6,15; N, 8,84. Hallado: C, 67,46; H, 6,14; N, 8,79.
84	H	-NH-	bencil	pf 204-206°C, Masa: m/z 356,3 (M^+), Anal. Calc. para $C_{26}H_{27}N_3O_4$: C, 70,10; H, 6,11; N, 9,43. Hallado: C, 68,48; H, 5,95; N, 9,26.

85	5-metoxi	-O-	H	pf 126-128°C, Masa: m/z 297,5 (M^+), Anal. Calc. para $C_{18}H_{20}N_2O_2$: C, 72,94; H, 6,80; N, 9,45. Hallado: C, 71,78; H, 6,71; N, 9,20. (aislado en forma de base)
86	H	-O-	H	pf 143-145°C, Masa: m/z 267,3 (M^+), Anal. Calc. para $C_{17}H_{18}N_2O$: C, 76,66; H, 6,81; N, 10,51. Hallado: C, 75,11; H, 6,61; N, 10,22. (aislado en forma de base)
87	5-fluoro	-O-	fenil	pf 204-206°C, Masa: m/z 361,1 (M^+), Anal. Calc. para $C_{25}H_{23}FN_2O_5$: C, 66,66; H, 5,15; N, 6,22. Hallado: C, 66,83; H, 5,17; N, 6,30.
88	5-metoxi	-O-	naft-1-il	pf 196-198°C, Masa: m/z 423,1 (M^+), Anal. Calc. para $C_{30}H_{26}N_2O_6$ C, 70,30; H, 5,51; N, 5,47. Hallado: C, 68,11; H, 5,56; N, 5,52.
89	H	-O-	naft-1-il	pf 210-212°C, Masa: m/z 393,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{29}H_{24}N_2O_5$: C, 72,19; H, 5,43; N, 5,81. Hallado: C, 72,10; H, 5,40; N, 6,66.
90	5-metoxi	-O-	3-fluorofenil	pf 186-188°C, Masa: m/z 391,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{26}H_{25}FN_2O_6$: C, 64,99; H, 5,24; N, 5,83. Hallado:

				C, 63,10; H, 5,11; N, 6,67.
91	H	-O-	3-fluorofenil	pf 217-219°C, con rendimiento del 75%, RMN consistente. Masa: m/z 361,1 (M^+), Anal. Calc. para $C_{25}H_{23}FN_2O_5$: C, 66,66; H, 5,15; N, 6,22. Hallado: C, 66,12; H, 5,22; N, 6,34.
92	5-metoxi	-O-	2-fluorofenil	pf 184-186°C, Masa: m/z 391,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{26}H_{25}FN_2O_6$: C, 64,99; H, 5,24; N, 5,83. Hallado: C, 65,06; H, 5,23; N, 5,85.
93	H	-O-	2-fluorofenil	pf 206-208°C, Masa: m/z 361,1 (M^+), Anal. Calc. para $C_{25}H_{23}FN_2O_5$: C, 66,66; H, 5,15; N, 6,22. Hallado: C, 66,30; H, 4,97; N, 6,21.
94	5-metoxi	-O-	4-fluorofenil	pf 184-186°C, Masa: m/z 391,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{26}H_{25}FN_2O_6$: C, 64,99; H, 5,24; N, 5,83. Hallado: C, 63,99; H, 4,95; N, 5,75.
95	H	-O-	4-fluorofenil	pf 222-224°C, Masa: m/z 361,1 (M^+), Anal. Calc. para $C_{25}H_{23}FN_2O_5$: C, 66,66; H, 5,15; N, 6,22. Hallado: C, 65,74; H, 4,81; N, 6,13.
96	5-metoxi	-O-	naft-2-il	pf 198-200°C, Masa: m/z 423,1 (M^+), Anal. Calc. para $C_{30}H_{26}N_2O_6$:

				C, 70,30; H, 5,51; N, 5,47. Hallado: C, 68,97; H, 5,43; N, 5,44.
97	H	-O-	naft-2-il	pf 219-221°C, Masa: m/z 393,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{29}H_{24}N_2O_5$: C, 72,19; H, 5,43; N, 5,81. Hallado: C, 71,65; H, 5,32; N, 5,91.
98	5-metoxi	-O-	bencil	pf 204-206°C, Masa: m/z 387,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{27}H_{28}N_2O_6$: C, 68,05; H, 5,92; N, 5,87. Hallado: C, 67,26; H, 5,80; N, 5,86.
99	H	-O-	bencil	pf 211-213°C, Masa: m/z 357,3 (M^+), Anal. Calc. para $C_{26}H_{26}N_2O_5$: C, 69,94; H, 5,86; N, 6,27. Hallado: C, 69,46; H, 5,75; N, 6,16.
100	5-hidroxi	-O-	fenil	pf 188-190°C, Masa: m/z 359,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{25}H_{24}N_2O_6$: C, 66,95; H, 5,39; N, 6,24. Hallado: C, 63,56; H, 5,01; N, 5,86.
101	5-metoxi	-O-	pirimid-5-il	pf 191-193°C, Masa: m/z 375,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{24}H_{24}N_4O_6$: C, 62,06; H, 5,20; N, 12,06. Hallado: C, 61,66; H, 5,41; N, 10,87.
102	H	-O-	pirimid-5-il	pf 188-190°C, Masa: m/z 345,1 (M^+), Anal. Calc. para $C_{23}H_{22}N_4O_5$:

				C, 63,58; H, 5,10; N, 12,89. Hallado: C, 62,52; H, 5,28; N, 11,58.
103	5-metoxi	-O-	pirid-4-il	pf 124-126°C, Masa: m/z 374,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{23}H_{25}Cl_2N_3O_2$: C, 61,88; H, 5,64; N, 9,41. Hallado: C, 61,26; H, 5,70; N, 9,14. (aislado en forma del clorhidrato)
104	H	-O-	pirid-4-il	pf 147-149°C, Masa: m/z 344,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{22}H_{23}Cl_2N_3O$: C, 63,46; H, 5,56; N, 10,09. Hallado: C, 61,47; H, 5,33; N, 9,43. (aislado en forma del clorhidrato)
105	6-cloro	-O-	pirid-4-il	pf 150-152°C, Masa: m/z 378,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{22}H_{22}Cl_3N_3O$: C, 58,61; H, 4,91; N, 9,32. Hallado: C, 57,28; H, 4,61; N, 8,85.
106	5-metoxi	-O-	pirid-3-il	pf 178-180°C, Masa: m/z 374,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{25}H_{25}N_3O_6$: C, 64,78; H, 5,43; N, 9,06. Hallado: C, 63,02; H, 5,30; N, 8,87.
107	H	-O-	pirid-3-il	pf 190-192°C, Masa: m/z 344,1

				(M^+), Anal. Calc. para $C_{24}H_{23}N_3O_5$: C, 66,50; H, 5,34; N, 9,69. Hallado: C, 65,69; H, 5,21; N, 9,20.
108	5-fluoro	-O-	pirid-3-il	pf 135-137°C, Masa: m/z 362,3 (M^+), Anal. Calc. para $C_{22}H_{22}Cl_2FN_3O$: C, 60,83; H, 5,10; N, 9,67. Hallado: C, 61,49; H, 5,31; N, 9,70. (aislado en forma del clorhidrato)
109	6-cloro	-O-	pirid-3-il	pf 160-162°C, Masa: m/z 378,1 (M^+), Anal. Calc. para $C_{22}H_{22}Cl_3N_3O$: C, 58,61; H, 4,91; N, 9,32. Hallado: C, 58,18; H, 4,89; N, 9,01. (aislado en forma del clorhidrato)
110	5-metoxi	-O-	pirid-2-il	pf 202-204°C, Masa: m/z 374,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{23}H_{25}Cl_2N_3O_2$: C, 61,88; H, 5,64; N, 9,41. Hallado: C, 60,57; H, 6,35; N, 10,89. (aislado en forma del clorhidrato)
111	H	-O-	pirid-2-il	pf 196-198°C, Masa: m/z 344,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{22}H_{23}Cl_2N_3O$: C, 63,46; H, 5,56; N, 10,09. Hallado: C, 63,69; H, 6,09;

				N, 11,62. (aislado en forma del clorhidrato)
112	6-cloro	-O-	pirid-2-il	pf 149-151°C, Masa: m/z 378,1 (M^+), Anal. Calc. para $C_{22}H_{22}Cl_3N_3O$: C, 58,61; H, 4,91; N, 9,32. Hallado: C, 61,96; H, 4,91; N, 9,73. (aislado en forma del clorhidrato)
113	5-metoxi	-O-	tiazol-2-il	pf 180-182°C, Masa: m/z 380,3 (M^+), Anal. Calc. para $C_{23}H_{23}N_3O_6S$: C, 58,83; H, 4,93; N, 8,94. Hallado: C, 58,11; H, 4,79; N, 8,84.
114	H	-O-	tiazol-2-il	pf 203-205°C, Masa: m/z 350,3 (M^+), Anal. Calc. para $C_{22}H_{21}N_3O_5S$: C, 60,12; H, 4,81; N, 9,56. Hallado: C, 59,73; H, 4,83; N, 9,36.
115	5-metoxi	-O-	2,6-difluoro-fenilsulfonil	pf 137-139°C, Masa: m/z 473,1 (M^+), Anal. Calc. para $C_{26}H_{24}F_2N_2O_8S$: C, 55,51; H, 4,30; N, 4,97. Hallado: C, 55,90; H, 4,47; N, 5,12.
116	H	-O-	2,6-difluoro-fenilsulfonil	pf 185-187°C, Masa: m/z 443,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{25}H_{22}F_2N_2O_7S$: C, 56,38; H, 4,16; N, 5,26. Hallado: C, 56,96; H, 4,39;

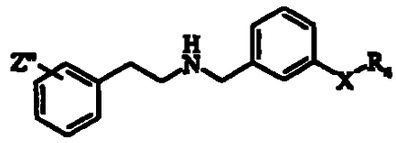
				N, 5,31.
117	5-metoxi	-NH-	pirid-2-il	pf 174-176°C, Masa: m/z 373,1 (M^+), Anal. Calc. para $C_{23}H_{26}Cl_2N_4O_6$: C, 62,02; H, 5,88; N, 12,57. Hallado: C, 61,45; H, 5,91; N, 12,22. (aislado en forma del clorhidrato)
118	H	-NH-	pirid-2-il	pf 168-170°C, Masa: m/z 343,1 (M^+), Anal. Calc. para $C_{22}H_{24}Cl_2N_4$: C, 63,61; H, 5,82; N, 13,48. Hallado: C, 62,18; H, 6,12; N, 12,11. (aislado en forma del clorhidrato)
119	6-cloro	-NH-	pirid-2-il	pf 164-166°C, Masa: m/z 377,1 (M^+), Anal. Calc. para $C_{22}H_{23}Cl_3N_4$: C, 58,74; H, 5,15; N, 12,45. Hallado: C, 57,75; H, 5,07; N, 11,94. (aislado en forma del clorhidrato)
120	5-metoxi	-NH-	pirid-3-il	pf 150-154°C, Masa: m/z 373,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{23}H_{26}Cl_2N_4O_6$: C, 62,02; H, 5,88; N, 12,57. Hallado: C, 61,30; H, 6,58; N, 10,87. (aislado en forma del clorhidrato)

121	H	-NH-	pirid-3-il	pf 140-142°C, Masa: m/z 343,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{22}H_{22}N_4$: C, 77,16; H, 6,47; N, 16,36. Hallado: C, 75,73; H, 6,54; N, 15,58. (aislado en forma de la base)
122	6-cloro	-NH-	pirid-3-il	pf 172-174°C, Masa: m/z 377,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{22}H_{23}Cl_3N_4$: C, 58,74; H, 5,15; N, 12,45. Hallado: C, 57,05; H, 5,16; N, 11,84. (aislado en forma del clorhidrato)
123	5-metoxi	-NH-	pirid-4-il	pf 170-172°C, Masa: m/z 373,3 (M^+), Anal. Calc. para $C_{23}H_{26}Cl_2N_4O_6$: C, 62,02; H, 5,88; N, 12,57. Hallado: C, 61,05; H, 6,08; N, 11,97. (aislado en forma del clorhidrato)
124	H	-NH-	pirid-4-il	pf 174-176°C, Masa: m/z 343,4 (M^+), Anal. Calc. para $C_{22}H_{24}Cl_2N_4$: C, 63,61; H, 5,82; N, 13,48. Hallado: C, 62,32; H, 6,20; N, 12,44. (aislado en forma del clorhidrato)
125	6-cloro	-NH-	pirid-4-il	pf 158-160°C, Masa: m/z 377,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{22}H_{23}Cl_3N_4$:

				C, 58,74; H, 5,15; N, 12,45. Hallado: C, 57,17; H, 5,19; N, 11,69. (aislado en forma del clorhidrato)
126	5-metoxi 6-fluoro	-NH-	2,2,2-trifluoroetil	pf 151-153°C, Masa: m/z 397,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{24}H_{24}F_4N_2O_6$: C, 56,25; H, 4,72; N, 5,46. Hallado: C, 56,38; H, 4,76; N, 5,53. (aislado en forma del maleato)
127	5-metoxi 6-fluoro	-NH-	2,2,3,3,3-pentafluoro-propil	pf 145-147°C, Masa: m/z 447,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{25}H_{24}F_6N_2O_6$: C, 53,38; H, 4,30; N, 4,98. Hallado: C, 53,36; H, 4,29; N, 5,00. (aislado en forma del maleato)
128	5-metoxi 6-fluoro	-O-	2,2,3,3-tetrafluoro-propil	pf 143-145°C, Masa: m/z 429,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{25}H_{25}F_5N_2O_6$: C, 55,14; H, 4,62; N, 5,14. Hallado: C, 55,10; H, 4,62; N, 5,18. (aislado en forma del maleato)
129	5-metoxi	-C(O)-	fenil	pf 163-166°C, Masa: m/z 385,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{27}H_{26}N_2O_6$: C, 68,34; H, 5,52; N, 5,90. Hallado: C, 66,64; H, 5,56; N, 5,90.
130	H	-C(O)-	fenil	pf 168-170°C, Masa: m/z 355,3 (M^+), Anal. Calc. para $C_{26}H_{24}N_2O_5$:

				C, 70,26; H, 5,44; N, 6,30. Hallado: C, 69,51; H, 5,52; N, 6,22.
130 A	6-fluoro	-O-	pirid-4-il	pf 123,4-124,9°C, Masa (EP+): m/z 363,0 (M^+), Anal. Calc. para $C_{22}H_{20}FN_3O$: C, 73,11; H, 5,58; N, 11,63. Hallado: C, 73,36; H, 5,41; N, 11,57. (aislado en forma de la base libre)
130 B	6-fluoro	-O-	pirid-3-il	pf 169,0-170,8°C, Masa (IQPA): m/z 362,1 (M+1), Anal. Calc. para $C_{22}H_{20}F_1N_3O \cdot 1,0\ C_4H_4O_4$: C, 65,40; H, 5,07; N, 8,80. Hallado: C, 65,45; H, 5,12; N, 8,70. (aislado en forma de la sal maleato)
130 C	5-metoxi 6-fluoro	-O-	2,2,2-trifluoroetil	pf 151-153°C, Masa: m/z 397,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{24}H_{24}F_4N_2O_6$: C, 56,25; H, 4,72; N, 5,46. Hallado: C, 56,38; H, 4,76; N, 5,53. (aislado en forma de la sal maleato)

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 67, aislados en forma de oxalato excepto donde se indique lo contrario:



Nº	Z'	X	R_4	Datos
131	3-cloro	-O-	fenil	pf 222-224ºC, Masa: m/z 338,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{23}H_{22}ClNO_5$: C, 64,56; H, 5,18; N, 3,27. Hallado: C, 64,24; H, 5,02; N, 3,89.
132	3-trifluoro-metil	-O-	fenil	pf 220-222ºC, Masa: m/z 372,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{24}H_{22}F_3NO_5$: C, 62,47; H, 4,81; N, 3,04. Hallado: C, 62,69; H, 4,78; N, 3,10.
133	4-metoxi	-O-	fenil	pf 221-223ºC, Masa: m/z 334,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{24}H_{25}NO_6$: C, 68,07; H, 5,95; N, 3,31. Hallado: C, 67,98; H, 5,92; N, 3,29.
134	3,4-dimetoxi	-O-	fenil	pf 209-211ºC, Masa: m/z 364,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{25}H_{27}NO_7$: C, 66,21; H, 6,00; N, 3,09. Hallado: C, 66,28; H, 6,07; N, 3,27.
135	3-metoxi	-O-	fenil	pf 210-212ºC, Masa: m/z 334,1 (M^+), Anal. Calc. para $C_{24}H_{25}NO_6$: C, 68,07; H, 5,95; N, 3,31. Hallado:

				C, 68,31; H, 5,78; N, 3,36.
136	3,4-dicloro	-O-	fenil	pf 219-221°C, Masa: m/z 372,1 (M^+), Anal. Calc. para $C_{23}H_{21}Cl_2NO_5$: C, 59,75; H, 4,58; N, 3,03. Hallado: C, 58,98; H, 4,63; N, 3,66.
137	3-cloro	-O-	3-trifluorometil-fenil	pf 214-216°C, Masa: m/z 406,4 (M^+), Anal. Calc. para $C_{24}H_{21}ClF_3NO_5$: C, 58,13; H, 4,27; N, 2,82. Hallado: C, 58,28; H, 4,53; N, 2,86.
138	3-cloro	-O-	4-*terc*-butilfenil	pf 221-223°C, Masa: m/z 394,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{27}H_{30}ClNO_5$: C, 67,00; H, 6,25; N, 2,89. Hallado: C, 66,36; H, 5,83; N, 2,94.
139	3-cloro	-O-	4-clorofenil	pf 212-214°C, Masa: m/z 372,1 (M^+), Anal. Calc. para $C_{23}H_{21}Cl_2NO_5$: C, 59,75; H, 4,58; N, 3,03. Hallado: C, 61,50; H, 4,77; N, 3,20.
140	3-cloro	-O-	4-metoxifenil	pf 207-209°C, Masa: m/z 368,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{24}H_{24}ClNO_6$: C, 62,95; H, 5,28; N, 3,06. Hallado: C, 63,17; H, 5,32; N,

				3,19.
141	3-cloro	-O-	4-metilfenil	pf 206-208°C, Masa: m/z 352,4 (M^+), Anal. Calc. para $C_{24}H_{24}ClNO_5$: C, 65,23; H, 5,47; N, 3,17. Hallado: C, 67,52; H, 5,68; N, 3,30.
142	3-cloro	-O-	3,5-diclorofenil	pf 223-225°C, Masa: m/z 406,3 (M^+), Anal. Calc. para $C_{23}H_{20}Cl_3NO_5$: C, 55,61; H, 4,06; N, 2,82. Hallado: C, 56,08; H, 3,83; N, 2,26.
143	3-cloro	-O-	3,4-diclorofenil	pf 217-219°C, Masa: m/z 406,4 (M^+), Anal. Calc. para $C_{23}H_{20}Cl_3NO_5$: C, 55,61; H, 4,06; N, 2,82. Hallado: C, 55,73; H, 4,38; N, 3,02.
144	H	-O-	fenil	pf 162-164°C, Masa: m/z 304,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{23}H_{23}NO_5$: C, 70,22; H, 5,89; N, 3,56. Hallado: C, 70,70; H, 5,38; N, 3,78.
145	4-cloro	-O-	fenil	pf 222-224°C, Masa: m/z 338,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{23}H_{22}ClNO_5$: C, 64,56; H, 5,18; N, 3,27. Hallado: C, 63,65; H, 5,18; N, 3,25.

146	3-cloro	-S-	fenil	pf 122-124°C, Masa: m/z 354,3 (M^+), Anal. Calc. para $C_{23}H_{22}ClNO_4S$: C, 62,23; H, 4,99; N, 3,15. Hallado: C, 63,08; H, 5,09; N, 3,15.
147	3-cloro	$-SO_2-$	fenil	pf 110-112°C, Masa: m/z 386,1 (M^+), Anal. Calc. para $C_{23}H_{22}ClNO_6S$: C, 58,04; H, 4,66; N, 2,94. Hallado: C, 58,91; H, 4,78; N, 3,05.
148	H	-S-	fenil	pf 111-113°C, Masa: m/z 320,1 (M^+), Anal. Calc. para $C_{23}H_{23}NO_4S$: C, 67,46; H, 5,66; N, 3,42. Hallado: C, 67,66; H, 5,77; N, 3,41.
149	H	$-SO_2-$	fenil	pf 127-129°C, Masa: m/z 352,4 (M^+), Anal. Calc. para $C_{23}H_{23}NO_6S$: C, 62,57; H, 5,25; N, 3,17. Hallado: C, 62,75; H, 5,16; N, 3,26.
150	3-cloro	-S-	4-metilfenil	pf 222-224°C, Masa: m/z 368,1 (M^+), Anal. Calc. para $C_{24}H_{24}ClNO_4S$: C, 62,94; H, 5,28; N, 3,06. Hallado: C, 63,11; H, 5,35; N, 3,11.
151	3-cloro	$-SO_2-$	4-metilfenil	pf 226-228°C, Masa: m/z 400,1 (M^+), Anal. Calc. para

				$C_{24}H_{24}ClNO_6S$: C, 58,83; H, 4,94; N, 2,86. Hallado: C, 58,79; H, 4,94; N, 2,93.
152	3-cloro	-NH-	bencil	pf 206-208°C, Masa: m/z 351,5 (M^+), Anal. Calc. para $C_{24}H_{25}ClN_2O_4$: C, 65,38; H, 5,72; N, 6,35. Hallado: C, 65,23; H, 5,86; N, 6,29.
153	3-cloro	-NH-	fenil	pf 196-198°C, Masa: m/z 337,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{23}H_{23}ClN_2O_4$: C, 64,71; H, 5,43; N, 6,56. Hallado: C, 56,60; H, 4,90; N, 5,64.
154	3-cloro	-CH(OH)-	fenil	pf 193-195°C, Masa: m/z 352,4 (M^+), Anal. Calc. para $C_{24}H_{24}ClN_2O_5$: C, 65,23; H, 5,47; N, 3,17. Hallado: C, 64,96; H, 5,60; N, 3,32.
155	3-cloro	$-CH_2-$	fenil	pf 220-222°C, Masa: m/z 336,1 (M^+), Anal. Calc. para $C_{24}H_{24}ClNO_4$: C, 67,68; H, 5,68; N, 3,29. Hallado: C, 67,65; H, 5,83; N, 3,42.
156	3-cloro	-CH(F)-	fenil	pf 182-184°C, Masa: m/z 354,3 (M^+), Anal. Calc. para

				$C_{24}H_{23}ClFNO_4$: C, 64,94; H, 5,22; N, 3,16. Hallado: C, 65,21; H, 5,26; N, 3,09.
157	3-cloro	-O-	4-fluorofenil	pf 218-220°C, Masa: m/z 356,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{23}H_{21}ClFNO_5$: C, 61,96; H, 4,75; N, 3,14. Hallado: C, 60,56; H, 4,67; N, 3,17.
158	3-trifluoro-metil	-O-	4-fluorofenil	pf 221-223°C, Masa: m/z 390,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{24}H_{21}F_4NO_5$: C, 60,13; H, 4,42; N, 2,92. Hallado: C, 59,18; H, 4,30; N, 2,91.
159	3-cloro	-O-	2-fluorofenil	pf 214-216°C, Masa: m/z 356,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{23}H_{21}ClFNO_5$: C, 61,96; H, 4,75; N, 3,14. Hallado: C, 61,42; H, 4,68; N, 3,21.
160	3-trifluoro-metil	-O-	2-fluorofenil	pf 218-220°C, Masa: m/z 390,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{24}H_{21}F_4NO_5$: C, 60,13; H, 4,42; N, 2,92. Hallado: C, 59,83; H, 4,34; N, 2,96.
161	3-cloro	-O-	3-fluorofenil	pf 219-221°C, Masa: m/z 356,2 (M^+), Anal. Calc. para

				$C_{23}H_{21}ClFNO_5$: C, 61,96; H, 4,75; N, 3,14. Hallado: C, 61,26; H, 4,74; N, 3,11.
162	3-trifluoro-metil	-O-	3-fluorofenil	pf 221-223°C, Masa: m/z 390,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{24}H_{21}F_4NO_5$: C, 60,13; H, 4,42; N, 2,92. Hallado: C, 58,79; H, 4,28; N, 2,88.
163	3-cloro	-O-	naft-2-il	pf 229-231°C, Masa: m/z 388,1 (M^+), Anal. Calc. para $C_{27}H_{24}ClNO_5$: C, 67,85; H, 5,06; N, 2,93. Hallado: C, 67,71; H, 5,02; N, 3,03.
164	3-trifluoro-metil	-O-	naft-2-il	pf 225-227°C, Masa: m/z 422,0 (M^+), Anal. Calc. para $C_{28}H_{24}F_3NO_5$: C, 65,75; H, 4,73; N, 2,74. Hallado: C, 65,72; H, 4,84; N, 2,88.
165	3-cloro	-O-	naft-1-il	pf 208-210°C, Masa: m/z 388,1 (M^+), Anal. Calc. para $C_{27}H_{24}ClNO_5$: C, 67,85; H, 5,06; N, 2,93. Hallado: C, 66,71; H, 5,11; N, 3,26.
166	3-trifluoro-metil	-O-	naft-1-il	pf 211-213°C, Masa: m/z 422,0 (M^+), Anal. Calc. para $C_{28}H_{24}F_3NO_5$: C, 65,75; H, 4,73; N, 2,74. Hallado: C, 64,30; H, 4,76; N, 2,90.

167	3-cloro	-O-	H	pf 96-98°C, Masa: m/z 262,0 (M^+), Anal. Calc. para $C_{15}H_{15}ClNO$: C, 68,83; H, 6,16; N, 5,35. Hallado: C, 68,59; H, 5,99; N, 5,37 (aislado en forma de base)
168	3-trifluoro-metil	-O-	H	pf 101-103°C, Masa: m/z 296,3 (M^+), Anal. Calc. para $C_{16}H_{16}F_3NO$: C, 65,07; H, 5,46; N, 4,74. Hallado: C, 65,06; H, 5,42; N, 4,80. (aislado en forma de base)
169	3-trifluoro-metil	-O-	bencil	pf 223-225°C, Masa: m/z 386,1 (M^+), Anal. Calc. para $C_{25}H_{24}F_3NO_5$: C, 63,15; H, 5,08; N, 2,94. Hallado: C, 63,22; H, 4,97; N, 3,02.
170	3-cloro	-O-	2,4-difluoro-fenilsulfonil	pf 201-203°C, Masa: m/z 438,0 (M^+), Anal. Calc. para $C_{23}H_{20}ClF_2NO_7S$: C, 52,32; H, 3,81; N, 2,65. Hallado: C, 52,26; H, 3,80; N, 2,71.
171	3-trifluoro-metil	-O-	2,4-difluoro-fenilsulfonil	pf 202-204°C, Masa: m/z 472,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{24}H_{20}F_5NO_7S$: C, 51,34; H, 3,59; N, 2,49. Hallado: C, 51,61; H, 3,65; N, 2,54.
172	3-cloro	-O-	tiazol-2-il	pf 216-218°C, Masa: m/z 345,0

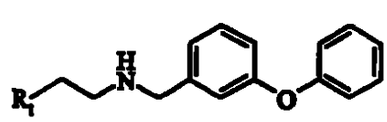
				(M^+), Anal. Calc. para $C_{20}H_{19}ClN_2O_5S$: C, 55,23; H, 4,40; N, 6,44. Hallado: C, 55,15; H, 4,16; N, 6,43.
173	3-trifluoro-metil	-O-	tiazol-2-il	pf 222-224°C, Masa: m/z 379,4 (M^+), Anal. Calc. para $C_{21}H_{19}F_3N_2O_5S$: C, 53,84; H, 4,08; N, 5,98. Hallado: C, 53,71; H, 3,95; N, 5,96.
174	3-cloro	-O-	pirid-3-il	pf 213-215°C, Masa: m/z 339,1 (M^+), Anal. Calc. para $C_{22}H_{21}ClN_2O_5$: C, 61,61; H, 4,93; N, 6,53. Hallado: C, 60,40; H, 4,89; N, 6,74.
175	3-trifluoro-metil	-O-	pirid-3-il	pf 221-223°C, Masa: m/z 373,1 (M^+), Anal. Calc. para $C_{23}H_{21}F_3N_2O_5$: C, 59,74; H, 4,57; N, 6,05. Hallado: C, 59,17; H, 4,47; N, 6,93.
176	3-metoxi	-O-	pirid-3-il	pf 101-103°C, Masa: m/z 335,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{21}H_{24}Cl_2N_2O_2$: C, 61,92; H, 5,93; N, 6,87. Hallado: C, 61,43; H, 6,07; N, 6,25. (aislado en forma del clorhidrato)

177	3-cloro	-O-	pirid-4-il	pf 154-156°C, Masa: m/z 339,1 (M^+), Anal. Calc. para $C_{20}H_{21}Cl_3N_2O$: C, 58,34; H, 5,14; N, 6,80. Hallado: C, 58,35; H, 5,18; N, 6,69. (aislado en forma del clorhidrato)
178	3-trifluoro-metil	-O-	pirid-4-il	pf 208-210°C, Masa: m/z 373,1 (M^+), Anal. Calc. para $C_{21}H_{21}Cl_2F_3N_2O$: C, 56,64; H, 4,75; N, 6,29. Hallado: C, 56,57; H, 4,68; N, 6,20. (aislado en forma del clorhidrato)
179	3-cloro	-O-	pirimid-5-il	pf 205-207°C, Masa: m/z 340,1 (M^+), Anal. Calc. para $C_{21}H_{20}ClN_3O_5$: C, 58,67; H, 4,68; N, 9,77. Hallado: C, 57,66; H, 4,70; N, 8,17.
180	3-trifluoro-metil	-O-	pirimid-5-il	pf 218-220°C, Masa: m/z 374,1 (M^+), Anal. Calc. para $C_{22}H_{20}F_3N_3O_5$: C, 57,02; H, 4,35; N, 9,06. Hallado: C, 56,55; H, 4,44; N, 8,89.
181	3-cloro	-O-	pirid-2-il	pf 93-95°C, Masa: m/z 339,1 (M^+), Anal. Calc. para $C_{20}H_{21}Cl_3N_2O$: C, 58,34; H, 5,14; N, 6,80 Hallado: C,

				62,31; H, 5,30; N, 7,36. (aislado en forma del clorhidrato)
182	3-trifluoro-metil	-O-	pirid-2-il	pf 86-88°C, Masa: m/z 373,1 (M^+), Anal. Calc. para $C_{21}H_{21}Cl_2F_3N_2O$: C, 56,64; H, 4,75; N, 6,29. Hallado: C, 60,00; H, 4,92; N, 6,76. (aislado en forma del clorhidrato)
183	3-cloro	-NH-	pirid-3-il	pf 158-160°C, Masa: m/z 338,3 (M^+), Anal. Calc. para $C_{22}H_{22}ClN_3O_4$: C, 61,75; H, 5,18; N, 9,82. Hallado: C, 58,90; H, 4,64; N, 8,87.
184	3-trifluoro-metil	-NH-	pirid-3-il	pf 182-184°C, Masa: m/z 372,3 (M^+), Anal. Calc. para $C_{23}H_{22}F_3N_3O_4$: C, 59,86; H, 4,80; N, 9,10. Hallado: C, 58,33; H, 4,44; N, 8,60.
185	3-cloro	-NH-	pirid-4-il	pf 156-158°C, Masa: m/z 338,3 (M^+), Anal. Calc. para $C_{20}H_{22}Cl_3N_3$: C, 58,48; H, 5,39; N, 10,22. Hallado: C, 57,13; H, 5,49; N, 9,80. (aislado en forma del clorhidrato)
186	3-trifluoro-metil	-NH-	pirid-4-il	pf 142-144°C, Masa: m/z 372,3 (M^+), Anal. Calc. para $C_{21}H_{22}Cl_2F_3N_3$: C, 56,76; H, 4,99;

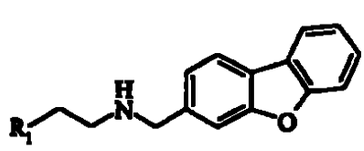
				N, 9,45. Hallado: C, 55,05; H, 4,88; N, 9,33. (aislado en forma del clorhidrato)
187	3-cloro	-NH-	pirid-2-il	pf 142-144°C, Masa: m/z 338,0 (M^+), Anal. Calc. para $C_{20}H_{22}Cl_3N_3$: C, 58,48; H, 5,39; N, 10,22. Hallado: C, 58,12; H, 5,39; N, 10,08. (aislado en forma del clorhidrato)
188	3-trifluoro-metil	-NH-	pirid-2-il	pf 144-146°C, Masa: m/z 372,1 (M^+), Anal. Calc. para $C_{21}H_{22}Cl_2F_3N_3$: C, 56,76; H, 4,99; N, 9,45. Hallado: C, 56,60; H, 5,04; N, 9,32. (aislado en forma del clorhidrato)
189	3-cloro	-O-	bencil	EM m/e 351,9 (m+1)
190	3-trifluoro-metil	-NH-	fenil	pf = 205-207°C; em: m +1 = 371,1

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 67, aislados en forma de oxalato excepto donde se indique lo contrario:



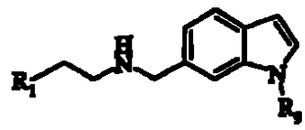
Nº	R_1	Datos
191	pirid-4-il	pf 176-178ºC, Masa: m/z 305,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{22}H_{22}N_2O_5$: C, 66,99; H, 5,62; N, 7,10. Hallado: C, 67,55; H, 5,70; N, 7,24.
192	pirid-3-il	pf 198-200ºC, Masa: m/z 305,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{22}H_{22}N_2O_5$: C, 66,99; H, 5,62; N, 7,10. Hallado: C, 64,98; H, 5,43; N, 6,86
193	tien-2-il	pf 234-236ºC, Masa: m/z 310,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{21}H_{21}NO_5S$: C, 63,14; H, 5,29; N, 3,50. Hallado: C, 62,25; H, 5,18; N, 3,53
194	imidazol-4-il	pf 194-196ºC, Masa: m/z 294,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{20}H_{20}N_3O_5$: C, 62,65; H, 5,52; N, 10,95. Hallado: C, 59,94; H, 5,30; N, 10,12
195	naft-2-il	pf 223-225ºC, Masa: m/z 354,4 (M^+), Anal. Calc. para $C_{27}H_{25}NO_5$: C, 73,12; H, 5,68; N, 3,16. Hallado: C, 73,38; H, 5,94; N, 3,40
196	naft-1-il	pf 223-225ºC, Masa: m/z 354,4 (M^+), Anal. Calc. para $C_{27}H_{25}NO_5$: C, 73,12; H, 5,68; N, 3,16. Hallado: C, 73,18; H, 5,52; N, 3,23

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 67, aislados en forma del oxalato excepto donde se indique lo contrario:



Nº	R_1	Datos
197	3-clorofenil	pf 240-242ºC, Masa: m/z 336,0 (M^+), Anal. Calc. para $C_{23}H_{20}ClNO_5$: C, 55,23; H, 4,40; N, 6,44. Hallado: C, 55,15; H, 4,16; N, 6,43.
198	3-trifluorometilfenil	pf 255-257ºC, Masa: m/z 370,0 (M^+), Anal. Calc. para $C_{24}H_{20}F_3NO_5$: C, 62,74; H, 4,38; N, 3,04. Hallado: C, 62,95; H, 4,27; N, 3,08.
199	5-metoxi-*1H*-indol-3-il	pf 232-234ºC, Masa: m/z 371,1 (M^+), Anal. Calc. para $C_{26}H_{24}N_2O_6$: C, 67,81; H, 5,25; N, 6,08. Hallado: C, 67,46; H, 4,44; N, 5,44.
200	*1H*-Indol-3-il	pf 221-223ºC, Masa: m/z 341,1 (M^+), Anal. Calc. para $C_{25}H_{22}N_2O_5$: C, 69,75; H, 5,15; N, 6,50. Hallado: C, 71,99; H, 4,48; N, 6,40.

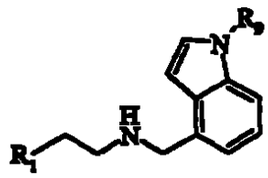
Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 67, aislados en forma del oxalato excepto donde se indique lo contrario:



Nº	R_1	R_9	Datos
201	3-clorofenil	fenil	pf 225-227ºC, Masa: m/z 361,1 (M^+), Anal. Calc. para $C_{25}H_{23}ClN_2O_4$: C, 66,59; H, 5,14; N, 6,21. Hallado: C, 66,21; H, 5,02; N, 6,14.
202	3-trifluorometilfenil	fenil	pf 216-218ºC, Masa: m/z 395,1 (M^+), Anal. Calc. para $C_{25}H_{25}F_3N_2O_4$: C, 64,45; H, 4,78;

			N, 5,78. Hallado: C, 63,98; H, 4,67; N, 5,76.
203	5-metoxi-*1H*-indol-3-il	fenil	pf 208-210°C, Masa: m/z 394,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{28}H_{27}N_3O_5$: C, 69,26; H, 5,60; N, 8,62. Hallado: C, 67,78; H, 5,29; N, 8,42.
204	*1H*-Indol-3-il	fenil	pf 227-229°C, Masa: m/z 364,3 (M^+), Anal. Calc. para $C_{27}H_{25}N_3O_4$: C, 71,19; H, 5,53; N, 9,22. Hallado: C, 70,02; H, 5,33; N, 8,95.
205	5-metoxi-*1H*-indol-3-il	H	pf 170-172°C, Masa: m/z 318,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{22}H_{23}N_3O_5$: C, 64,53; H, 5,62; N, 10,26. Hallado: C, 56,16; H, 4,98; N, 8,75.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 67, aislados en forma del oxalato excepto donde se indique lo contrario:

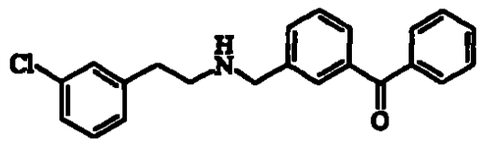


Nº	R_1	R_9	Datos
206	3-clorofenil	fenil	pf 237-239°C, Masa: m/z 361,1 (M^+), Anal. Calc. para $C_{25}H_{23}ClN_2O_4$: C, 66,59; H, 5,14; N, 6,21. Hallado: C, 66,55; H, 5,16; N, 6,20.
207	3-trifluorometilfenil	fenil	pf 239-241°C, Masa: m/z 395,1 (M^+), Anal. Calc. para $C_{25}H_{25}F_3N_2O_4$: C, 64,45; H, 4,78; N, 5,78. Hallado: C, 64,59; H, 4,83; N, 5,83.

208	5-metoxi-*1H*-indol-3-il	fenil	pf 194-196°C, Masa: m/z 396,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{28}H_{27}N_3O_5$: C, 69,26; H, 5,60; N, 8,62. Hallado: C, 68,33; H, 5,37; N, 8,52.
209	*1H*-Indol-3-il	fenil	pf 206-208°C, Masa: m/z 366,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{27}H_{25}N_3O_4$: C, 71,19; H, 5,53; N, 9,22. Hallado: C, 69,23; H, 5,42; N, 8,86.
210	5-metoxi-*1H*-indol-3-il	H	pf 186-188°C, Masa: m/z 318,2 (M^+), Anal. Calc. para $C_{22}H_{23}N_3O_5$: C, 64,53; H, 5,66; N, 10,26. Hallado: C, 62,88; H, 4,61; N, 9,27.

Ejemplo 220

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

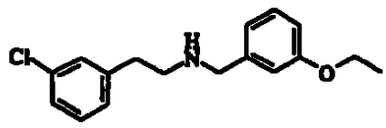


Combinar 3-benzoilbenzaldehído (0,45 g, 2,1 mmol) y (3-clorofenil)etilamina (0,3 ml, 2,1 mmol) y tamices moleculares de 3Å (1,0 g) en MeOH (30 ml). Calentar a reflujo. Después de 3 horas, enfriar, filtrar, y concentrar para dar un residuo. Disolver el residuo en diclorometano (20 ml), añadir ácido acético (0,12 ml, 2,1 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (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 después salmuera (50 ml). Secar la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y obtener un residuo. Purificar por cromatografía el residuo en gel de sílice eluyendo con EtOAc para dar el compuesto del título en forma de base.

El oxalato usando el procedimiento del Ejemplo 67 para dar el compuesto del título: pf 196-198°C, Masa: m/z 350,4 (M^+), Anal. Calc. para $C_{24}H_{22}ClNO_5$: C, 65,53; H, 5,04; N, 3,18. Hallado: C, 65,27; H, 5,20; N, 3,13.

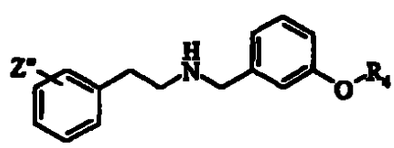
Ejemplo 221

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



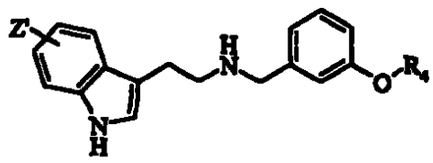
Combinar 3-etoxibenzaldehído (3,38 g, 22,5 mmol), 2-(3-clorofenil)etilamina (2,33 g, 15, 0 mol) y tamices moleculares de 3Å (2,88 g) en etanol (230 ml). Agitar la mezcla de reacción a reflujo durante 4 horas. Filtrar para eliminar los tamices moleculares y después añadir lentamente borohidruro sódico (1,70 g, 45,0 mmol) al filtrado y agitar a temperatura ambiente. Después de 15 horas, concentrar la mezcla de reacción a 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 a residuo. Purificar por cromatografía el residuo en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto del título. La sal HCl se preparó en acetato de etilo para dar el compuesto del título: pf 178-180°C, EM (IQPA): m/e 290,1 (M+1). Análisis para $C_{17}H_{21}Cl_2NO$: Calc. C, 62,58; H, 6,49; N, 4,29; hallado: C, 62,65; H, 6,53; N, 4,32.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 221, aislados en forma del maleato excepto donde se indique lo contrario:



Nº	Z''	R_4	Datos
222	3-cloro	propil	pf 138-140ºC, EM (IQPA): m/e 304,1 (M+1). Análisis para $C_{18}H_{23}Cl_2NO$: Calc. C, 63,53; H, 6,81; N, 4,12; hallado: C, 63,74; H, 6,81; N, 4,22. (aislado en forma del clorhidrato)
223	3-trifluorometil	propil	pf 145-147ºC, EM (IQPA): m/e 338,1 (M+1). Análisis para $C_{23}H_{26}F_3NO_5$: Calc. C, 60,92; H, 5,78; N, 3,09; hallado: C, 60,77; H, 5,60; N, 3,12.
224	3-trifluorometil	etil	pf 164-166ºC, EM (IQPA): m/e 324,2 (M+1). Análisis para $C_{18}H_{21}ClF_3NO$: Calc. C, 60,09; H, 5,88; N, 3,89; hallado: C, 60,42; H, 5,80; N, 3,93. (aislado en forma del clorhidrato)
225	2-fenil	2,2,2-trifluoroetil	pf 181-183ºC, EM (IQPA): m/e 386,2 (M+1). Análisis para $C_{27}H_{26}F_3NO_5$: Calc. C, 64,67; H, 5,23; N, 2,79; hallado: C, 64,52; H, 5,01; N, 2,85.
226	4-fenil	2,2,2-trifluoroetil	pf 39ºC, EM (IQPA): m/e 386,2 (M+1). (Excepción - un equivalente de trietilamina en la reacción) (aislado en forma de base libre)

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 221, aislados en forma del maleato excepto donde se indique lo contrario:



Nº	Z'	R_4	Datos
227	5-cloro	etil	pf 153-156ºC, EM (IQPA): m/e 329,1 (M+1). Análisis para $C_{23}H_{25}ClN_2O_5$: Calc. C, 62,09; H, 5,66; N, 6,30; hallado: C, 62,27; H, 5,38; N, 6,19.
228	5-cloro	propil	pf 163-166ºC, EM (IQPA): m/e 343,1 (M+1). Análisis para $C_{24}H_{27}ClN_2O_5$: Calc. C, 62,81; H, 5,93; N, 6,10; hallado: C, 63,07; H, 5,80; N, 6,07.
229	5-cloro	2,2,2-trifluoroetil	pf 178-181ºC, EM (IQPA): m/e 383,1 (M+1). Análisis para $C_{23}H_{22}ClF_3N_2O_5$: Calc. C, 55,37; H, 4,44; N, 5,62; hallado: C, 55,71; H, 4,39; N, 5,66.
230	5-cloro	3-fluoropropil	pf 167-170ºC, EM (IQPA): m/e 361,1 (M+1). Análisis para $C_{24}H_{26}ClFN_2O_5$: Calc. C, 60,44; H, 5,49; N, 5,87; hallado: C, 60,30; H, 5,25; N, 5,78.
231	5-cloro	2,2,3,3,3-pentafluoropropil	pf 170-173ºC, EM (IQPA): m/e 433,1 (M+1). Análisis para $C_{24}H_{22}ClF_5N_2O_5$: Calc. C, 52,52; H, 4,04; N, 5,10; hallado:

			C, 52,49; H, 4,06; N, 5,16.
232	5-cloro	2,2,3,3-tetrafluoropropil	pf 163-167°C, EM (IQPA): m/e 415,1 (M+1). Análisis para $C_{24}H_{23}ClF_4N_2O_5$: Calc. C, 54,30; H, 4,37; N, 5,28; hallado: C, 54,47; H, 4,36; N, 5,33.
233	5-metoxi	2,2,2-trifluoroetil	pf 179-182°C, EM (IQPA): m/e 379,1 (M+1). Análisis para $C_{24}H_{25}F_3N_2O_6$: Calc. C, 58,30; H, 5,10; N, 5,67; hallado: C, 58,26; H, 5,09; N, 5,69.
234	6-cloro	2,2,3,3-tetrafluoropropil	pf 156-160°C, EM (IQPA): m/e 415,1 (M+1). Análisis para $C_{24}H_{23}ClF_4N_2O_5$: Calc. C, 54,30; H, 4,37; N, 5,28; hallado: C, 54,31; H, 4,34; N, 5,31.
235	5-ciano	2,2,2-trifluoroetil	pf 176-178°C, EM (IQPA): m/e 374,0 (M+1). Análisis para $C_{20}H_{19}ClF_3N_3O$: Calc. C, 58,61; H, 4,67; N, 10,25; hallado: C, 58,52; H, 4,61; N, 10,17. (aislado en forma del clorhidrato)
236	5-metilsulfonil	2,2,2-trifluoroetil	pf 193-195°C, EM (IQPA): m/e 429,9 (M+1). Análisis para $C_{24}H_{25}F_3N_2O_7S$: Calc. C, 53,13; H, 4,64; N, 5,16; hallado: C, 53,12; H, 4,58; N, 5,20.
237	5-ciano	3,3,3-trifluoropropil	pf 150-154°C, EM (IQPA): m/e 387,9 (M+1). Análisis para $C_{25}H_{24}F_3N_3O_5$: Calc. C, 59,64; H, 4,80; N, 8,35; hallado:

			C, 59,55; H, 4,77; N, 8,38.
238	5-metilsulfonil	3,3,3-trifluoropropil	pf 178-181°C, EM (IQPA): m/e 440,9 (M+1). Análisis para $C_{25}H_{27}F_3N_2O_7S$: Calc. C, 53,95; H, 4,89; N, 5,03; hallado: C, 53,87; H, 4,86; N, 5,04.
239	4-fluoro	2,2,2-trifluoroetil	pf 199-202°C, EM (IQPA): m/e 367,2 (M+1). Análisis para $C_{19}H_{19}ClF_4N_2O$: Calc. C, 56,65; H, 4,75; N, 6,95; hallado: C, 56,82; H, 4,65; N, 6,84. (aislado en forma del clorhidrato)
240	4-fluoro	2,2,3,3,3-pentafluoropropil	pf 118-121°C, EM (IQPA): m/e 417,2 (M+1). Análisis para $C_{24}H_{22}F_6N_2O_5$: Calc. C, 54,14; H, 4,16; N, 5,26; hallado: C, 54,39; H, 4,25; N, 5,30.
241	4-fluoro	2,2,3,3-tetrafluoropropil	pf 188-191°C, EM (IQPA): m/e 399,0 (M+1). Análisis para $C_{20}H_{20}ClF_5N_2O$: Calc. C, 55,24; H, 4,64; N, 6,44; hallado: C, 55,03; H, 4,53; N, 6,34. (aislado en forma del clorhidrato)
242	7-fluoro	2,2,2-trifluoroetil	pf 157-160°C, EM (IQPA): m/e 367,2 (M+1). Análisis para $C_{23}H_{22}F_4N_2O_5$: Calc. C, 57,26; H, 4,60; N, 5,81; hallado: C, 57,34; H, 4,39; N, 6,11.
243	7-fluoro	2,2,3,3,3-pentafluoropropil	pf 166-168°C, EM (IQPA): m/e 417,2 (M+1). Análisis para $C_{24}H_{22}F_6N_2O_5$:

			Calc. C, 54,14; H, 4,16; N, 5,26; hallado: C, 53,99; H, 3,98; N, 5,61.
244	7-fluoro	2,2,3,3-tetrafluoropropil	pf 170-173°C, EM (IQPA): m/e 399,2 (M+1). Análisis para $C_{24}H_{24}F_5N_2O_5$: Calc. C, 56,03; H, 4,51; N, 5,45; hallado: C, 55,73; H, 4,30; N, 5,66.
245	5-amido	3,3,3-trifluoropropil	pf 143-147°C, EM (IQPA): m/e 406,1(M+1). Análisis para $C_{21}H_{22}F_3N_3O_2$: Calc. C, 62,22; H, 5,47; N, 10,36; hallado: C, 61,96; H, 5,42; N, 10,13. (aislado en forma de base)
246	5-amido	2,2,2-trifluoroetil	pf 125-130°C, EM (IQPA): m/e 392,1 (M+1). Análisis para $C_{20}H_{21}ClF_3N_3O_2$: Calc. C, 56,15; H, 4,95; N, 9,82; hallado: C, 55,80; H, 4,93; N, 9,71. (aislado en forma del clorhidrato)
247	6-fenil	2,2,2-trifluoroetil	pf 117-120°C, EM (IQPA): m/e 425,1 (M+1). Análisis para $C_{26}H_{23}F_3N_2O$: Calc. C, 70,74; H, 5,46; N, 6,60; hallado: C, 70,75; H, 5,42; N, 6,66. (aislado en forma de la base)
248	6-metil	2,2,3,3,3-pentafluoropropil	pf 168-170°C, EM (IQPA): m/e 413,2 (M+1). Análisis para $C_{21}H_{22}F_5N_2O$: Calc. C, 56,82; H, 4,77; N, 5,30; hallado: C, 57,21; H, 4,46; N, 5,33.

249	6-fenil	2,2,3,3,3-pentafluoropropil	pf 110,5-113,5°C, EM (IQPA): m/e 475,1 (M+1). Análisis para $C_{26}H_{23}F_5N_2O$: Calc. C, 65,82; H, 4,89; N, 5,90; hallado: C, 65,70; H, 4,84; N, 5,93. (aislado en forma de la base)
250	6-fenil	2,2,3,3-tetrafluoropropil	pf 94-98°C, EM (IQPA): m/e 457,1 (M+1). Análisis para $C_{26}H_{24}F_4N_2O$: Calc. C, 68,41; H, 5,30; N, 6,14; hallado: C, 68,18; H, 5,28; N, 6,06. (aislado en forma de la base)
251	6-metil	2,2,2-trifluoroetil	pf 176-178°C, EM (IQPA): m/e 363,1 (M+1). Análisis para $C_{20}H_{22}ClF_3N_2O$: Calc. C, 60,23; H, 5,56; N, 7,02; hallado: C, 60,16; H, 5,43; N, 6,98. (aislado en forma del clorhidrato)
252	6-metil	2,2,3,3-tetrafluoropropil	pf 156-158°C, EM (IQPA): m/e 395,1 (M+1). Análisis para $C_{21}H_{23}ClF_4N_2O$: Calc. C, 58,54; H, 5,38; N, 6,50; hallado: C, 58,60; H, 5,32; N, 6,55. (aislado en forma del clorhidrato)
253	6-etoxicarbonil	2,2,3,3-tetrafluoropropil	pf 166-168°C, EM (IQPA): m/e 453,1 (M+1). Análisis para $C_{23}H_{25}ClF_4N_2O_3$: Calc. C, 56,50; H, 5,15; N, 5,73; hallado: C, 56,18; H, 5,00; N, 5,66. (aislado en forma del clorhidrato)

254	6-etoxicarbonil	2,2,2-trifluoroetil	pf 169,5-171,5°C, EM (IQPA): m/e 421,2 (M+1). Análisis para $C_{26}H_{27}F_3N_2O_7$: Calc. C, 58,21; H, 5,07; N, 5,22; hallado: C, 58,43; H, 4,85; N, 5,27.
255	6-ciano	2,2,2-trifluoroetil	pf 175-177°C, EM (IQPA): m/e 374,1 (M+1). Análisis para $C_{24}H_{22}F_3N_3O_5$: Calc. C, 58,90; H, 4,53; N, 8,59; hallado: C, 58,62; H, 4,48; N, 8,50.
256	6-ciano	2,2,3,3-tetrafluoropropil	pf 167-169°C, EM (IQPA): m/e 406,1 (M+1). Análisis para $C_{25}H_{23}F_4N_3O_5$: Calc. C, 57,58; H, 4,45; N, 8,06; hallado: C, 57,31; H, 4,35; N, 8,08.
257	6-amido	2,2,2-trifluoroetil	pf 102°C, EM (IQPA): m/e 392,2 (M+1). Análisis para $C_{20}H_{20}F_3N_3O_2$: Calc. C, 61,38; H, 5,15; N, 10,74; hallado: C, 61,68; H, 5,11; N, 10,65. (aislado en forma de la base)
258	6-amido	2,2,3,3-tetrafluoropropil	pf 120°C, EM (IQPA): m/e 424,3 (M+1). Análisis para $C_{21}H_{21}F_4N_3O_2$: Calc. C, 59,57; H, 5,00; N, 9,92; hallado: C, 59,33; H, 4,82; N, 9,79. (aislado en forma de la base)
259	6-trifluorometoxi	2,2,3,3-tetrafluoropropil	pf 132-134°C, EM (IQPA): m/e 465,1 (M+1). Análisis para $C_{21}H_{20}ClF_7N_2O_2$: Calc. C, 50,36; H, 4,03; N, 5,59; hallado:

			C, 50,25; H, 3,96; N, 5,58. (aislado en forma del clorhidrato)
260	6-trifluorometoxi	2,2,2-trifluoroetil	pf 160-164ºC, EM (IQPA): m/e 433,1 (M+1). Análisis para $C_{20}H_{19}ClF_6N_2O_2$: Calc. C, 51,24; H, 4,08; N, 5,98; hallado: C, 51,26; H, 3,99; N, 5,96. (aislado en forma del clorhidrato)
260 A	7-cloro	2,2,3,3-tetrafluoropropil	pf 153,6-154,4ºC, EM (IQPA): m/e 415,1 (M+1). Análisis para $C_{20}H_{19}ClF_4N_2O \cdot 1,0HCl$: Calc. C, 53,23; H, 4,47; N, 6,21; hallado: C, 52,89; H, 4,40; N, 6,18. (aislado en forma del clorhidrato)
260 B	7-cloro	2,2,2-trifluoroetil	pf 193,4-194,9ºC, EM (EP+): m/e 383,17 (M+1). Análisis para $C_{19}H_{18}ClF_3N_2O \cdot 1,0$ HCl: Calc. C, 54,43; H, 4,57; N, 6,68; hallado: C, 54,66; H, 4,39; N, 6,66. (aislado en forma del clorhidrato)

Ejemplo 261

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

Añadir cloruro de acetilo (2,4 ml, 33,8 mmol) gota a gota a etanol anhidro (50 ml) y agitar la solución durante 10 minutos 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 con acetato de etilo/etanol/éter dietílico para dar el compuesto del título: pf 142-143°C, EM (m/e): 399 (M+1), 397 (M-1). Calculado para $C_{20}H_{19}F_5N_2O \cdot HCl$: Calc.: C, 55,24; H, 4,64; N, 6,44. Hallado: C, 55,44; H, 4,66; N, 6,46.

Ejemplo 262

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

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 de éter dietílico/acetato de etilo para dar el compuesto del título: pf 192-194°C.

Ejemplo 263

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

Añadir cloruro de acetilo (2,3 ml, 32,4 mmol) gota a gota a etanol anhidro (50 ml) y agitar la solución durante 10 minutos 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 éter dietílico. Concentrar la solución resultante a presión reducida para dar un sólido amarillo. Recristalizar el sólido amarillo con acetato de etilo/metanol para dar el compuesto del título: pf 163-164°C, EM (m/e): 367 (M+1), 365 (M-1). Calculado para $C_{19}H_{18}F_4N_2O \cdot HCl$: Calc.: C, 56,65; H, 4,75; N, 6,95. Hallado: C, 56,45; H, 4,54; N, 6,90.

Ejemplo 264

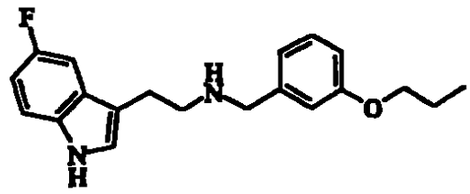
L(+)tartrato de N-(2-(7-fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina

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 transparente incoloro. Cristalizar el aceite con éter dietílico para dar el compuesto del título: pf 118-119°C, EM (m/e): 367 (M+1), 365 (M-1). Calculado para $C_{19}H_{18}F_4N_2O \cdot C_4H_6O_6$: Calc.: C, 53,49; H, 4,68; N, 5,42. Hallado: C, 53,21; H, 4,55; N, 5,41.

Ejemplo 270

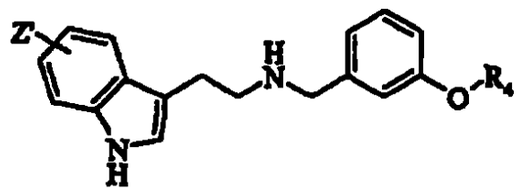
Clorhidrato de N-(2-(5-fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-propoxibencilamina



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 eliminar los tamices moleculares y después lentamente añadir borohidruro sódico (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 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. Purificar por cromatografía el residuo en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar 3,31 g de un aceite. La sal HCl se preparó en éter dietílico: pf 197-199°C, EM (IQPA): m/e 327,2 (M+1). Análisis para $C_{20}H_{24}ClFN_2O$: Calc. C, 66,20; H, 6,67; N, 7,72; hallado: C,

66,06; H, 6,63; N, 7,76.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 270, aislados en forma del maleato excepto donde se indique lo contrario:



5

Nº	Z'	R_4	Datos
271	5-fluoro	etil	pf 196-198ºC, EM (IQPA): m/e 313,1 (M+1). Análisis para $C_{19}H_{22}ClFN_2O$: Calc. C, 65,42; H, 6,36; N, 8,03; hallado: C, 65,48; H, 6,30; N, 8,04. (aislado en forma del clorhidrato)
272	5-trifuorometil	etil	pf 156-160ºC, EM (IQPA): m/e 363,1 (M+1). Análisis para $C_{24}H_{25}F_3N_2O_5$: Calc. C, 60,25; H, 5,27; N, 5,85; hallado: C, 60,47; H, 5,26; N, 5,79.
273	5-trifuorometil	propil	pf 169-172ºC, EM (IQPA): m/e 377,1 (M+1). Análisis para $C_{25}H_{27}F_3N_2O_5$: Calc. C, 60,97; H, 5,53; N, 5,69; hallado: C, 60,95; H, 5,54; N, 5,70.
274	5-trifuorometil	2,2,2-trifluoroetil	pf 180-184ºC, EM (IQPA): m/e 417,1 (M+1). Análisis para $C_{24}H_{22}F_6N_2O_5$: Calc. C, 54,14; H, 4,16; N, 5,26; hallado:

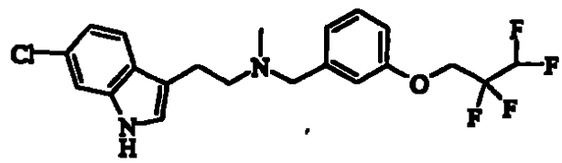
			C, 53,99; H, 4,07; N, 5,61.
275	5-trifuorometil	3,3,3-trifluoropropil	pf 158-161ºC, EM (IQPA): m/e 431,1 (M+1). Análisis para $C_{25}H_{24}F_6N_2O_5$: Calc. C, 54,95; H, 4,43; N, 5,13; hallado: C, 54,84; H, 4,46; N, 5,03.
276	4-metoxi	2,2,3,3-tetrafluoropropil	pf 144-147ºC, EM (IQPA): m/e 411,1 (M+1). Análisis para $C_{25}H_{26}F_4N_2O_6$: Calc. C, 57,03; H, 4,98; N, 5,32; hallado: C, 56,84; H, 4,94; N, 5,34.
277	5-ciano	2,2,3,3-tetrafluoropropil	pf 172-174ºC, EM (IQPA): m/e 406,2 (M+1). Análisis para $C_{25}H_{23}F_4N_3O_5$: Calc. C, 57,58; H, 4,45; N, 8,06; hallado: C, 57,91; H, 4,13; N, 8,34.
278	5-ciano	2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi	pf 168-170ºC, EM (IQPA): m/e 424,1 (M+1). Análisis para $C_{25}H_{22}F_5N_3O_5$: Calc. C, 55,66; H, 4,11; N, 7,79; hallado: C, 55,54; H, 4,16; N, 7,71.
279	5-(4-fluorofenil)	2,2,3,3-tetrafluoropropil	pf 161-165ºC, EM (IQPA): m/e 475,1 (M+1). Análisis para $C_{26}H_{24}ClF_5N_2O$: Calc. C, 61,16; H, 4,73; N, 5,48; hallado: C, 61,18; H, 4,64; N, 5,50. (aislado en forma del clorhidrato)
280	5-(4-fluorofenil)	2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi	(aislado en forma del clorhidrato) pf 168-171ºC, EM (IQPA): m/e 493,1 (M+1). Análisis para $C_{26}H_{23}ClF_6N_2O$:

			Calc. C, 59,04; H, 4,38; N, 5,30; hallado: C, 59,15; H, 4,28; N, 5,30. (aislado en forma del clorhidrato)
281	5-fenil	2,2,3,3-tetrafluoropropil	pf 148-151ºC, EM (IQPA): m/e 457,1 (M+1). Análisis para $C_{26}H_{25}ClF_4N_2O$: Calc. C, 63,35; H, 5,11; N, 5,68; hallado: C, 63,16; H, 4,99; N, 5,67. (aislado en forma del clorhidrato)
282	5-fenil	2,2,3,3,3-pentafluoroprop	pf 65-70ºC, EM (IQPA): m/e 475,1 (M+1). Análisis para $C_{26}H_{24}ClF_5N_2O$: Calc. C, 61,12; H, 4,73; N, 5,48; hallado: C, 60,98; H, 4,66; N, 5,41. (aislado en forma del clorhidrato)
283	5-(4-fluorofenil)	2,2,2-trifluoroetil	pf 214-216ºC, EM (IQPA): m/e 443,1 (M+1). Análisis para $C_{25}H_{23}ClF_4N_2O$: Calc. C, 62,70; H, 4,84; N, 5,85; hallado: C, 62,47; H, 4,71; N, 5,79. (aislado en forma del clorhidrato)
284	5-fenil	2,2,2-trifluoroetil	pf 171-174ºC, EM (IQPA): m/e 425,1 (M+1). Análisis para $C_{25}H_{24}ClF_3N_2O$: Calc. C, 65,15; H, 5,25; N, 6,08; hallado: C, 65,46; H, 5,17; N, 6,10. (aislado en forma del clorhidrato)
285	4-fenil	2,2,3,3,3-pentafluoropropil	pf 55ºC, EM (IQPA): m/e 475,1 (M+1). Análisis para $C_{26}H_{24}ClF_5N_2O$: Calc. C,

			61,12; H, 4,73; N, 5,48; hallado: C, 61,11; H, 4,83; N, 5,40. (aislado en forma del clorhidrato)
286	4-fenil	2,2,2-trifluoroetil	pf 60ºC, EM (IQPA): m/e 425,1 (M+1). Análisis para $C_{25}H_{24}ClF_3N_2O$: Calc. C, 65,15; H, 5,25; N, 6,08; hallado: C, 65,08; H, 5,42; N, 5,93. (aislado en forma del clorhidrato)
287	4-fenil	2,2,3,3-tetrafluoropropil	pf 56ºC (des.), EM (IQPA): m/e 457,1 (M+1). Análisis para $C_{26}H_{25}ClF_4N_2O$: Calc. C, 63,35; H, 5,11; N, 5,68; hallado: C, 63,60; H, 5,35; N, 5,48. (aislado en forma del clorhidrato)
288	7-fluoro	pirid-4-il	pf 212-214ºC, EM (IQPA): m/e 362,2 (M+1). (aislado en forma del oxalato)
289	7-fluoro	pirid-3-il	pf 167-169ºC, EM (IQPA): m/e 362,3 (M+1). (aislado en forma del oxalato)
299	7-fenil	2,2,2-trifluoroetil	pf 116-120ºC, EM (IQPA): m/e 425,3 (M+1). Análisis para $C_{29}H_{27}F_3N_2O_5$: Calc. C, 64,44; H, 5,03; N, 5,18; hallado: C, 64,47; H, 4,96; N, 5,24.
300	7-fenil	2,2,3,3-tetrafluoropropil	pf 108-111ºC, EM (IQPA): m/e 457,3 (M+1). Análisis para $C_{30}H_{28}F_4N_2O_5$: Calc. C, 62,93; H, 4,93; N, 4,98; hallado: C, 63,02; H, 4,91; N, 4,96.

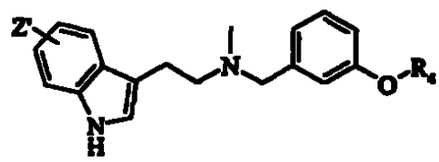
Ejemplo 301

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



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 sódico (305,3 mg, 1,37 mmol) en diclorometano (50 ml). Agitar a temperatura ambiente. Después de 24 horas, evaporar hasta un residuo y disolver el residuo en NaOH 1 N después extraer con diclorometano. Combinar los extractos orgánicos, lavar con salmuera, secar (Na_2SO_4), filtrar y evaporar hsta un residuo. Purificar por cromatografía el residuo en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto del título. Se preparó la sal maleato en éter dietílico: pf 125-128°C, EM (IQPA): m/e 429,3 (M+1). Análisis para $C_{25}H_{25}ClF_4N_2O_5$: Calc. C, 55,10; H, 4,62; N, 5,14; hallado: C, 55,13; H, 4,59; N, 5,09.

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

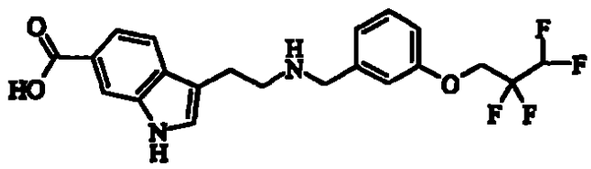


Nº	Z'	R_4	Datos

302	5-metoxi	2,2,2-trifluoroetil	pf 144-147°C, EM (IQPA): m/e 393,1 (M+1). Análisis para $C_{23}H_{25}F_3N_2O_6$: Calc. C, 57,26; H, 5,22; N, 5,81; hallado: C, 56,89; H, 5,16; N, 5,82. (aislado en forma del oxalato)
303	4-metoxi	2,2,3,3-tetrafluoropropil	pf 104-109°C, EM (IQPA): m/e 425,2 (M+1). Análisis para $C_{24}H_{26}F_4N_2O_6$: Calc. C, 56,03; H, 5,09; N, 5,45; hallado: C, 55,85; H, 5,05; N, 5,43. (aislado en forma del oxalato)
304	4-fluoro	2,2,2-trifluoroetil	pf 199-202°C, EM (IQPA): m/e 367,2 (M+1). Análisis para $C_{19}H_{19}ClF_4N_2O$: Calc. C, 56,65; H, 4,75; N, 6,95; hallado: C, 56,82; H, 4,65; N, 6,84. (aislado en forma del clorhidrato)
305	6-fenil	2,2,3,3-tetrafluoropropil	pf 94-98°C, EM (IQPA): m/e 457,1 (M+1). Análisis para $C_{26}H_{24}F_4N_2O$: Calc. C, 68,41; H, 5,30; N, 6,14; hallado: C, 68,18; H, 5,28; N, 6,06. (aislado en forma de la base)

Ejemplo 306

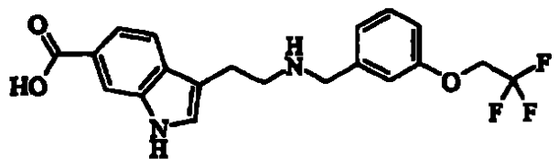
N-(2-(6-Carboxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina



Combinar N-(2-(6-etoxicarbonil-*1H*-indol-3-il)etil)-N-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxibencil)amina (1,09 g, 2,4 mmol) y NaOH 2 N (4,8 ml) en etanol (4,8 ml). Calentar a reflujo. Después de 2 horas, enfriar a temperatura ambiente, evaporar a vacío para eliminar el etanol, y después neutralizar con HCl 5 N (1,92 ml) para dar un sólido. Recolectar el sólido por filtración y secar a vacío para dar el compuesto del título en forma de polvo blanco: pf 186°C, desc. EM (IQPA): m/e 425,1 (M+1).

Ejemplo 307

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



El procedimiento del Ejemplo 306 da el compuesto del título: pf 232-235°C, EM (IQPA): m/e 393,2 (M+1).

Ejemplo 310

5-Fenoxi-*1H*-indol

Combinar hidróxido potásico (3 g, 0,054 mol) y fenol (15 g, 0,16 mol), y calentar a 110°C hasta que se disuelve el hidróxido potásico. Enfriar la mezcla a temperatura ambiente y añadir 5-fluoro-2-nitrotolueno (7,75 g, 0,05 mol) en una alícuota. Calentar la mezcla de reacción a 130°C durante 30 minutos, enfriar a temperatura ambiente, y después 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 Na_2SO_4 y concentrar a vacío. Purificar por

cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexanos/acetato de etilo para dar 2-nitro-5-fenoxitolueno en forma de sólido: RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 2,59 (s, 3 H), 6,81-6,85 (m, 2 H), 7,06-7,09 (m, 2 H), 7,22-7,26 (m, 1 H), 7,40-7,45 (m, 2 H), 8,03-8,06 (m, 1 H).

Combinar 2-nitro-5-fenoxitolueno (1,15 g, 5,0 mmol) y tris(dimetilamino)metano (0,87 g, 60 mmol) en 10 ml de tolueno seco y calentar a reflujo en atmósfera de nitrógeno. Después de 2 horas, enfriar la mezcla de reacción a 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 en 1 atmósfera de hidrógeno durante 1,5 días. Eliminar el catalizador por filtración y concentrar el filtrado. Purificar por cromatografía en gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc para dar el compuesto del título en forma de sólido: RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6,49-6,50 (m, 1H), 6,93-7.03 (m, 4 H), 7,22-7,27 (m, 5 H), 8,15 (a, 1 H).

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 310: a) 4-(p-Toliloxi)-2-metilnitrobenceno: RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$), 2,35 (s, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 6,77-6,80 (m, 2 H), 6,93-7,03 (m, 2 H), 7,18-7,24 (m, 2 H), 8,00-8,03 (m, 1 H);

b) 5-p-Toliloxi-*1H*-indol: RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 2,31 (s, 3 H), 6,48-6,49 (m, 1 H), 6,87-6,96 (m, 3 H), 7,07-7,10 (m, 2 H), 7,20-7,35 (m, 3 H), 8,15 (a, 1 H);

c) 4-(o-Toliloxi)-2-metilnitrobenceno: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) 2,16 (s, 3 H), 2,57 (s, 3 H), 6,50-6,78 (m, 2 H), 6,93-7,03 (m, 3 H), 7,18-7,35 (m, 1 H), 8,00-8,03 (m, 1 H);

d) 5-o-Toliloxi-*1H*-indol: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) 2,31 (s, 3 H), 6,45-6,46 (m, 1 H), 6,78-6,80 (m, 1 H), 6,90-6,00 (m, 2 H), 7,01-7,10 (m, 2 H), 7,13-7,24 (m, 2

H), 7,32-7,34 (m, 1 H), 8,11 (a, 1 H);

e) 4-(m-Toliloxi)-2-metilnitrobenceno: RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 2,37 (s, 3 H), 2,60 (s, 3 H), 6,80-6,88 (m, 4 H), 7,03-7,06 (m, 1 H), 7,27-7,32 (m, 1 H), 8,03-8,06 (m, 1 H);

f) 5-m-Toliloxi-*1H*-indol: se obtuvo 6,0 g (54%) (aceite rojo). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 2,25 (s, 3 H), 6,51-6,52 (m, 1 H), 6,76-6,98 (m, 4 H), 7,14-7,39 (m, 4 H), 8,17 (a, 1 H);

g) 4-(4-Fluorofenoxi)-2-metilnitrobenceno: RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 2,60 (s, 3 H), 6,80-6,82 (m, 2 H), 7,03-7,12 (m, 4 H), 8,03-8,06 (m, 1 H); y

h) 5-(4-Fluorofenoxi)-*1H*-indol: se obtuvo 2,68 g (26%) (aceite rojo). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6,50-6,52 (m, 1 H), 6,91-7,01 (m, 5 H), 7,24-7,38 (m, 3 H), 8,18 (a, 1 H). a) 5-*p*-toliloxi-*1H*-indol.

Ejemplo 311

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

Combinar 5-fenoxiindol (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 hasta la mañana siguiente. Recolectar el precipitado, secar a vacío, para dar el compuesto del título: RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) 6,99-7,15 (m, 4 H), 7,37-7,42 (m, 2 H), 7,60 (d, 1 H, J = 8,7 Hz), 7,75 (d, 1H, J=2,4Hz), 8,47 (d, 1 H, J = 3,2 Hz), 12,49 (br, 1 H).

Los siguientes compuestos se prepararon mediante 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 ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 2,83 (s, 3 H), 6,86-6,89 (m, 1 H), 7,03-7,16 (m, 5 H), 7,26-7,27 (m, 1 H), 7,40-7,44 (m, 1 H), 7,87 (m, 1 H), 8,20-8,32 (m, 2 H), 8,90 (a, 1 H);

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%) del compuesto del título: RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 4,87 (s, 2 H), 7,51-7,91 (m, 7 H), 8,13-8,24 (m, 3 H).

Los siguientes compuestos se prepararon mediante 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 TFH a temperatura ambiente. Calentar la mezcla de reacción a reflujo durante 4 horas y enfriar a temperatura ambiente. Inactivar la reacción con agua (6 ml), seguido de NaOH (2 N, 3 ml). Recolectar 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 título. La sal oxálica del compuesto del título da: pf 156-157°C; RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) 2,94 (t, 2 H, J = 7,3 Hz), 3,00 (t, 2 H, J = 7,3 Hz), 5,00

(a, 2 H), 6,83-7,04 (m, 4 H), 7,26-7,41 (m, 5 H), 11,05 (a, 1 H); EM (ELECTROPULVERIZACIÓN), m/e: 341,1 (M-1). Anál. Calc. $C_{18}H_{18}N_2O_5$: C, 63,15; H, 5,30; N, 8,18; hallado: C, 62,97; H, 5,25; N, 8,20.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 314, y se aislaron en forma del oxalato, a no ser que se indique lo contrario: a) 5-p-Toliloxitriptamina: RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 2,31 (s, 3 H), 2,83 (t, 2 H, J = 6,4 Hz), 2,98 (t, 2 H, J = 6,3 Hz), 6,86-6,96 (m, 3 H), 7,07-7,10 (m, 3 H), 7,24-7,33 (m, 2 H), 8,02 (a, 1 H), (aislado en forma de la base);

b) 5-o-Toliloxitriptamina: pf 187-188°C. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) 2,27 (s, 3 H), 2,90-3,05 (m, 4 H), 6,66-6,68 (m, 1 H), 6,76-6,79 (m, 1 H), 6,93-6,98 (m, 1 H), 7,06-7,16 (m, 2 H), 7,24-7,39 (m, 3 H), 7,66 (a, 2 H), 11,05 (a, 1 H); EM (ELECTROPULVERIZACIÓN), m/e: 265,1 (M-1 - $C_2H_2O_4$). Anál. Calc. $C_{19}H_{22}N_2O_5$: C, 64,04; H, 5,66; N, 7,86; hallado: C, 63,90; H, 5,72; N, 7,83; y

c) 5-m-Toliloxitriptamina: pf 164-165°C; RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6) 2,26 (s, 3 H), 2,89-3,07 (m, 4 H), 4,52 (a, 2 H), 6,68-6,72 (m, 2 H), 6,82-6,86 (m, 2 H), 7,17-7,42 (m, 4 H), 11,06 (a, 1 H); EM (ELECTROPULVERIZACIÓN), m/e: 265,1 (M-1-$C_2H_2O_4$).

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 a 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 a temperatura ambiente y agitar durante 30 minutos. Añadir cloroacetonitrilo a la mezcla de reacción (2,71 g, 36,0 mmol), seguido de $TiCl_4$ (6,83 g, 3,84 ml, 36,0 mmol). Calentar la mezcla de reacción a reflujo hasta la mañana siguiente. Enfriar la

mezcla de reacción a temperatura ambiente, añadir 55,0 ml de HCl 2,5 N, calentar a 85°C durante 30 minutos. Enfriar a temperatura ambiente, extraer con diclorometano (3 x 25 ml), combinar las fases orgánicas, lavar con salmuera, secar sobre Na_2SO_4, concentrar a vacío para dar 5,1 g de 1-(2-amino-2-fluoro-3-clorofenil)-2-cloroetanona: RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 4,63 (s, 2 H), 6,49 (a, 2 H), 6,62-6,69 (m, 1 H), 7,36-7,39 (m, 1 H).

Disolver 1-(2-amino-2-fluoro-3-clorofenil)-2-cloroetanona en 50 ml (agua al 10% en 1,4-dioxano, v/v) y añadir $NaBH_4$ (0,86 g, 22,8 mmol) con precaución a temperatura ambiente. Someter la mezcla de reacción a reflujo durante aproximadamente 4 horas, enfriar a temperatura ambiente. Añadir 35 ml de HCl 1 N y agitar a temperatura ambiente durante media hora, extraer con diclorometano (20 ml x 3), combinar las fases orgánicas y lavar con H_2O y salmuera, secar sobre Na_2SO_4, y concentrar a vacío. Purificar por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos para dar el compuesto del título 0,94 g (24%): RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6,55-6,58 (m, 1 H), 7,04-7,10 (m, 1 H), 7,22-7,33 (m, 2 H), 8,38 (a, 1 H).

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 315: a) 5,7-Difluoro-*1H*-indol: RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6,55-6,56 (m, 1 H), 6,71-6,78 (m, 1 H), 7,01-7,11 (m, 1 H), 7,26-7,28 (m, 1 H), 8,34 (a, 1 H);

b) 6,7-Difluoro-*1H*-indol: RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6,53-6,56 (m, 1 H), 6,90-6,99 (m, 1 H), 7,22-7,31 (m, 2 H), 8,39 (a, 1 H);

c) 5,6,7-Trifluoro-*1H*-indol: RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6,52-6,55 (m, 1 H), 7,13-7,20 (m, 1 H), 7,26-7,27 (m, 1 H), 8,35 (a, 1 H); y

d) 4,5,7-Trifluoro-*1H*-indol: RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) 6,68-6,71 (m, 1 H), 7,20-7,29 (m, 1 H), 7,57-7,59 (m, 1 H), 12,07 (a, 1 H); EM (electropulverización), m/e: 170,0 (M-1).

e) 4,7-Difluoro-*1H*-indol: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 11,91 (a s, 1 H); 7,44 (t, 1 H, J = 2,8 Hz), 6,84-6,90 (m, 1 H), 6,69-6,74 (m, 1 H), 6,54-6,56 (m, 1 H); EM (EP-): m/e 152,0 (M-1).

Ejemplo 316

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

Añadir oxicloruro de fósforo (0,94 g, 6,16 mmol) a DMF (12 ml, enfriado en un baño de hielo) agitando vigorosamente. 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 a temperatura ambiente y agitar hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente (~16 horas). Tratar con 14,0 ml de NaOH 2 N (4 eq.) agitando vigorosamente. Calentar la reacción a 80°C durante media hora después enfriar. Verter la reacción en agua fría agitando vigorosamente para dar un sólido. Recolectar el sólido por filtración y secar hasta la mañana siguiente en una estufa de vacío a temperatura ambiente, para dar el compuesto del título: RMN ^{1}H (300 MHz, $CD_3COCD_3/CDCl_3$) 7,09 (t, 1 H, J = 7,7 Hz), 7,83-7,86 (m, 2 H), 9,89 (s, 1 H), Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 316: a) 3-Formil-5,7-difluoro-*1H*-indol: RMN ^{1}H (300 MHz, CD_3COCD_3) 6,98-7.06 (m, 1 H), 7,71-7,75 (m, 1 H), 8,35 (s, 1 H), 10,04 (s, 1 H);

b) 3-Formil-6,7-difluoro-*1H*-indol: RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 7,10-7,19 (m, 1 H), 7,86-7,88 (m, 1 H), 7,98-8,03 (m, 1 H), 8,95 (a, 1 H), 10,06 (s, 1 H);

c) 3-Formil-5,6,7-trifluoro-*1H*-indol: RMN ^{1}H (300 MHz, CD_3COCD_3) 7,87-7,93 (m, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 10,07 (s, 1 H); y

d) 3-Formil-4,5,7-trifluoro-*1H*-indol: RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) 7,46-7,55 (m, 1 H), 8,49 (s, 1 H), 10,02 (d, 1 H, J = 3,7 Hz), 13,19 (a, 1 H).

e) 3-Formil-4,7-difluoro-*1H*-indol: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13,03 (a

s, 1 H), 10,00 (d, 1 H, J = 3,2 Hz), 8,36 (s, 1 H), 7,07-7,13 (m, 1 H), 6,94-7,00 (m, 1 H); EM (IQPA): m/e 182,0 (M+1).

f) 3-Formil-4,5,6,7-tetrafluoro-*1H*-indol: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 13,33 (s a, 1 H), 9,94 (d, 1 H, J = 4,4 Hz), 8,49 (s, 1 H); EM (EP-): m/e 216,0 (M-1).

Ejemplo 317

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 a 65°C. Cuando se ha completado la reacción (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 acetona al 25% en hexanos para dar, tras la evaporación, el compuesto del título.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 317: a) 3-(2-Nitrovinil)-5,7-difluoro-*1H*-indol: RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6,68-6,81 (m, 1 H), 7,16-7,21 (m, 1 H), 7,60 (d, 1 H, J = 13,5 Hz), 7,73 (d, 1 H, J = 2,7 Hz), 8,18 (d, 1 H, J = 13,5 Hz), 10,95 (a, 1 H);

b) 3-(2-Nitrovinil)-6,7-difluoro-*1H*-indol: RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 6,93-7,00 (m, 1 H), 7,30-7,35 (m, 1 H), 7,58 (d, 1 H, J = 13,5 Hz), 7,69 (d, 1 H, J = 2,9 Hz), 8,10 (d, 1 H, J = 13,5 Hz), 11,18 (a, 1 H): EM (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: EM (EP-): m/e 223,0 (M-1).

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

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 THF anhidro a una solución de hidruro de litio y aluminio (30,0 ml, 30,0 mmol, solución 1,0 M en THF). Calentar a reflujo durante 2 horas y después enfriar a temperatura ambiente. Inactivar añadiendo con precaución NaOH 1 N para dar una suspensión. Filtrar la suspensión a través de celite y enjuagar repetidamente con éter. Evaporar el filtrado a vacío para dar un residuo. Purificar por cromatografía el residuo en gel de sílice eluyendo con diclorometano, metanol, e hidróxido de amonio (10.1:01) para dar, tras la evaporación, el compuesto del título: RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 2,87 (t, 2 H, J = 6,6 Hz), 3,02 (t, 2 H, J = 6,7 Hz), 7,03-7,08 (m, 2 H), 7,26-7,29 (m, 1 H), 8,51 (a, 1 H).

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 318: a) 5,7-Difluorotriptamina: RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 2,46 (t, 2 H, J = 6,5 Hz), 3,01 (t, 2 H, J = 6,4 Hz), 6,69-6,77 (m, 1 H), 7,03-7,11 (m, 2 H), 8,29 (a, 1 H);

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

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

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

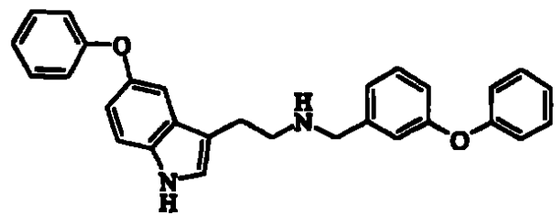
f) 4,7-Difluorotriptamina: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 11,57 (s a, 1 H),

7,19 (s, 1 H), 6,80-6,85 (m, 1 H), 6,61-6,67 (m, 1 H), 2,79 (s, 4 H). EM (EP+): m/e 197,0 (M+1) 180,0 (M-NH_2).

g) 4,5,6,7-Tetrafluorotriptamina: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,31 (s, 1 H), 2,78 (s, 4 H); EM (EP+): m/e 233,0 (M+1) 216,0 (M-16).

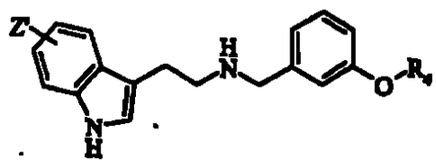
Ejemplo 319

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



Combinar 5-fenoxitriptamina (0,400 g, 1,59 mmol), 3-fenoxibenzaldehído (0,377 g, 1,90 mmol) y tamices moleculares de 4 Å (0,40 g) en metanol (15 ml) y agitar durante 4 h. Filtrar y lavar los tamices moleculares varias veces con MeOH. Añadir $NaBH_4$ (61,5 mg, 1,59 mmol) en porciones al filtrado y agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. 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 Na_2SO_4. Concentrar a vacío y purificar por cromatografía en gel de sílice eluyendo con diclorometano/MeOH el compuesto del título. Formar la sal oxalato del compuesto del título: pf 196-198°C; RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) 2,95-3,15 (m, 4 H), 4,15 (s, 2 H), 6,85-7,46 (m, 18H), 11,06 (a, 1 H); EM (ELECTROPULVERIZACIÓN), m/e: 435,3 (M+1). EMAR (EP+) Calc. para $C_{29}H_{27}N_2O_2$ (M+H) 435,2084 hallada 435,2073.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 319, aislados en forma del oxalato excepto donde se indique:



Nº	Z'	R_4	Datos
320	5-*p*-toliloxi	fenil	pf 204-206ºC, RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6) 2,25 (s, 3 H), 2,97-3,12 (m, 4 H), 4,01 (a, 2 H), 4,16 (s, 2 H), 6,78-6,84 (m, 3 H), 7,00-7,10 (m, 10H), 7,13-7,43 (m, 4 H), 11,05 (a, 1 H); EM (ELECTROPULVERIZACIÓN), m/e: 449,1 (M+1 - $C_2H_2O_4$). Anál. Calc. $C_{32}H_{30}N_2O_6$: C, 71,36; H, 5,61; N, 5,20; hallado: C, 71,22; H, 5,59; N, 5,28.
321	5-*o*-toliloxi	fenil	pf 191-192ºC, RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) 2,28 (s, 3 H), 2,99-3,15 (m, 4 H), 4,17 (s, 2 H), 6,63-6,66 (m, 1 H), 6,75-6,79 (m, 1 H), 6,92-7,42 (m, 15H), 9,05 (a, 2 H), 11,05 (a, 1 H); EM (ELECTROPULVERIZACIÓN), m/e: 449,1 (M+1 - $C_2H_2O_4$). Anál. Calc. $C_{32}H_{30}N_2O_6$: C, 71,36; H, 5,61; N, 5,20; hallado: C, 71,11; H, 5,59; N, 5,18.
322	5-*m*-toliloxi	fenil	pf 174-175ºC, RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6) 2,51 (s, 3 H), 3,00-3,13 (m, 4 H), 4,15 (s, 2 H), 6,81-7,03 (m, 7 H), 7,11-7,42 (m,

			11H), 11,05 (a, 1 H); EM (ELECTROPULVERIZACIÓN), m/e: 449,1 (M+1 - $C_2H_2O_4$).
323	6-cloro-7-fluoro	2,2,2-trifluoroetil	pf 186-187°C, RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) 3,13 (s, 4 H), 4,15 (s, 2 H), 4,78 (c, 2 H, *J* = 8,7 Hz), 7,07-7,12 (m, 2 H), 7,21-7,24 (m, 1 H), 7,37-7,45 (m, 4 H), 9,44 (a, 1 H), 11, 72 (a, 1 H): EM (electropulverización), m/e: 401,2 (M+1-HCl), 399,2 (M-1 - HCl): Anál. Calc. $C_{19}H_{17}ClF_4N_2O \cdot HCl$: C, 52,19; H, 4,15; N, 6,41; hallado: C, 52,15; H, 4,14; N, 6,38 (aislado en forma del clorhidrato).
324	6-cloro-7-fluoro	2,2,3,3-tetrafluoropropil	pf 155-156°C, RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) 3,13 (s, 4 H), 4,16 (s, 2 H), 4,61 (t, 2 H, *J* = 13,5 Hz), 6,70 (tt, 1 H, *J* = 51,9 Hz, *J* = 5,5 Hz), 7,08-7,10 (m, 2 H), 7,11-7,12 (m, 1 H), 7,21-7,45 (m, 4 H), 9,41 (a, 1 H), 11,72 (a, 1 H); EM (electropulverización), m/e: 433,2 (M+1 - HCl) 431,2 (M-1-HCl): Anál. Calc. $C_{20}H_{18}ClF_5N_2O \cdot HCl$: C, 51,19; H, 4,08; N, 5,97; hallado: C, 51,27; H, 4,10; N, 6,07 (aislado en forma del clorhidrato).
325	5,7-difluoro	2,2,2-trifluoroetil	pf 179-180°C, RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) 3,11 (s, 4 H), 4,16 (s, 2 H), 4,77 (c, 2 H, *J* = 8,7 Hz), 6,93-6,97 (m, 1 H), 7,00-7,14

			(m, 1 H), 7,21-7,43 (m, 5 H), 9,41 (a, 1 H), 11,61 (a, 1 H): EM (electropulverización), m/e: 385,2 (M+1 - HCl), 383,0 (M-1 - HCl); Anál. Calc. $C_{19}H_{17}F_5N_2O \cdot HCl \cdot 0,1\ H_2O$: C, 54,00; H, 4,34; N, 6,63; hallado: C, 53,71; H, 4,24; N, 6,70 (aislado en forma del clorhidrato).
326	5,7-difluoro	2,2,3,3-tetrafluoropropil	pf 109-110ºC, RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) 2,71-2,84 (m, 4 H), 3,71 (s, 2 H), 4,53 (t, 2 H, J = 13,5 Hz), 6,67(tt, 1H, J=51,9 Hz, J=5,5 Hz) 6,87-7,02 (m, 4 H), 7,12-7,28 (m, 3 H), 11,40 (a, 1 H): EM (electropulverización), m/e: 417,0 (M+1), 415,0 (M-1 - HCl); Anál. Calc. $C_{20}H_{18}F_6N_2O \cdot 0,1\ H_2O$: C, 57,45; H, 4,39; N, 6,70; hallado: C, 57,24; H, 4,08, N, 6,68.
327	6,7-difluoro	2,2,2-trifluoroetil	pf 164-165ºC, RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) 3,13 (s, 4 H), 4,16 (s, 2 H), 4,77 (c, 2 H, J = 9,1 Hz), 7,00-7,13 (m, 2 H), 7,20-7,23 (m, 1 H), 7,33-7,43 (m, 4 H), 9,36 (a, 1 H), 11,57 (a, 1 H); EM (electropulverización), m/e: 385,2 (M+1 - HCl), 383,3 (M-1 - HCl); Anál. Calc. $C_{19}H_{17}F_5N_2O \cdot HCl$: C, 54,23; H, 4,31; N, 6,66; hallado: C, 53,86; H, 4,28, N, 6,58. (aislado en forma del clorhidrato)

328	6,7-difluoro	2,2,3,3-tetrafluoropropil	pf 214-215ºC, RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) 3,02-3,17 (m, 4 H), 4,16 (s, 2 H), 4,59 (t, 2 H, J = 13, 5 Hz), 6,68 (tt, 1 H, J = 51,9 Hz, J = 5,5 Hz), 7,00-7,17 (m, 5 H), 7,21-7,42 (m, 4 H), 11,65 (a, 1 H); EM (electropulverización), m/e: 417,0 (M+1 - $C_4H_4O_4$), 415,0 (M-1 - $C_4H_4O_4$); Anál. Calc. $C_{20}H_{18}F_6N_2O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,9\ H_2O$: C, 52,54; H, 4,37; N, 5,11; hallado: C, 52,14; H, 3,95, N, 5,49 (aislado en forma del maleato)
329	5,6,7-trifluoro	2,2,2-trifluoroetil	pf 111-112ºC, RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) 2,72-2,81 (m, 4 H), 3,71 (s, 2 H), 4,68 (c, 2 H, J = 8,8 Hz), 6,87-7,00 (m, 3 H), 7,22-7,40 (m, 3 H), 11,58 (a, 1 H); EM (electropulverización), m/e: 403,1 (M+1), 401,2 (M-1); Anál. Calc. $C_{19}H_{16}F_6N_2O$: C, 56,72; H, 4,01; N, 6,96; hallado: C, 56,61; H, 3,92, N, 6,96. (aislado en forma de la base)
330	5,6,7-trifluoro	2,2,3,3-tetrafluoropropil	pf 223-224ºC, RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) 3,11 (s, 4 H), 4,15 (s, 2 H), 4,61 (t, 2 H, J = 13,5 Hz), 6,70 (tt, 1 H, J = 51,9 Hz, J = 5,5 Hz), 7,08-7,12 (m, 1 H), 7,19-7,25 (m, 1 H), 7,36-7,43 (m, 3 H), 7,52-7,58 (m, 1 H), 9,50 (a, 1 H), 11,78 (a, 1 H); EM

			(electropulverización), m/e: 435,1 (M+1 - HCl), 433,1 (M-1 - HCl); Anál. Calc. $C_{20}H_{18}F_6N_2O \cdot HCl \cdot 0,1\ H_2O$: C, 50,83; H, 3,88; N, 5,93; hallado: C, 50,60; H, 3,74, N, 6,07. (aislado en forma del clorhidrato)
331	4,5,7-trifluoro	2,2,2-trifluoroetil	pf 243-244°C, RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) 3,16-3,21 (m, 4 H), 4,18 (s, 2 H), 4,75 (c, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,11-7,25 (m, 3 H), 7,39-7,45 (m, 3 H), 9,37 (a, 1 H), 11,90 (a, 1 H); EM (electropulverización), m/e: 403,1 (M+1 - HCl), 401,0 (M-1 - HCl); Anál. Calc. $C_{19}H_{16}F_6N_2O \cdot HCl$: C, 52,00; H, 3,91; N, 6,38; hallado: C, 51,83; H, 3,62, N, 6,55. (aislado en forma del clorhidrato)
332	4,5,7-trifluoro	2,2,3,3-tetrafluoropropil	pf 261-262°C, RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) 3,18 (s, 4 H), 4,17 (s, 2 H), 4,61 (t, 2 H, J = 13,5 Hz), 6,69 (tt, 1 H, J = 51,9 Hz, J = 5,5 Hz), 7,09-7,13 (m, 1 H), 7,17-7,26 (m, 2 H), 7,32-7,42 (m, 3 H), 9,37 (a, 1 H), 11,92 (a, 1 H); EM (electropulverización), m/e: 435,1 (M+1 - HCl), 433,1 (M-1 - HCl); Anál. Calc. $C_{20}H_{17}F_7N_2O \cdot HCl$: C, 51,02; H, 3,85; N, 5,95; hallado: C, 50,62; H, 3,79, N, 6,00. (aislado en forma del clorhidrato)
333	7-ciano	2,2,2-	pf 241-242°C, RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-

		trifluoroetil	d_6) 3,15 (s, 4 H), 4,17 (s, 2 H), 4,78 (c, 2 H, J = 8,7 Hz), 7,10-7,22 (m, 3 H), 7,33-7,43 (m, 3 H), 7,60-7,62 (m, 1 H), 7,95-7,97 (m, 1 H), 9,29 (a, 2 H), 11,90 (a, 1 H); EM (electropulverización), m/e: 374,2 (M+1 - HCl), 372,0 (M-1 - HCl); Anál. Calc. $C_{20}H_{18}F_3N_3O \cdot HCl \cdot 0,2\ H_2O$: C, 58,10; H, 4,73; N, 10,16; hallado: C, 57,91; H, 4,56, N, 10,08.
334	7-ciano	2,2,3,3-tetrafluoroetil	pf 212-213°C, RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) 3,16 (s, 4 H), 4,16 (s, 2 H), 4,61 (t, 2H, J=13,6 Hz), 6,69 (tt, 1 H, J = 51,9 Hz, J = 5,5 Hz), 7,09-7,22 (m, 3 H), 7,33-7,43 (m, 3 H), 7,60-7,63 (m, 1 H), 7,96-7,98 (m, 1 H), 9,34 (a, 2 H), 11,92 (a, 1 H); EM (electropulverización), m/e: 406,2 (M+1 - HCl), 404,0 (M-1 - HCl); Anál. Calc. $C_{21}H_{19}F_4N_3O \cdot HCl$: C, 57,08; H, 4,56; N, 9,51; hallado: C, 57,12; H, 4,61, N, 9,53.

Ejemplo 335

2-Fluoro-3-fenoxibenzaldehído

Enfriar una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (5,1 ml, 30,0 mmol) en THF (40 ml) a -78°C. Añadir gota a gota n-butillitio (18,7 ml, 30,0 mmol, 1,6 M en hexanos) y agitar durante 10 minutos a -78°C. Añadir gota a gota éter 2-fluorofenilfenílico (4,7 g,

25,0 mmol), agitar 2 horas a -78°C. Añadir *N,N*-dimetilformamida (2,3 ml, 30,0 mmol) gota a gota durante 15 minutos. Agitar la mezcla resultante durante 3 h a -78°C y dejar calentar a temperatura ambiente en 16 horas. Inactivar la reacción con agua (50 ml), extraer con acetato de etilo, secar sobre Na_2SO_4, filtrar y concentrar a presión reducida para dar un aceite. Cristalizar el aceite con hexanos para dar un sólido, recolectar y volver a cristalizar con hexanos/acetato de etilo/cloruro de metileno para dar el compuesto del título: pf 75-77°C; EM (EP+): m/z 216 (M^+); Calculado para $C_{13}H_9FO_2$: Calc.: C, 72,22; H, 4,20. Hallado: C, 72,41; H, 4,23. La purificación de las aguas madres mediante cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 2-3%/hexanos) da una cantidad adicional del compuesto del título: EM (m/e): 216 (M^+).

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 335: a) 6-Fluoro-3-fenoxibenzaldehído: EM (m/e): 216 (M^+).

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 a 80°C. Tratar con carbonato de cesio (22,4 g, 69 mmol) en porciones. Durante la adición la temperatura comienza a elevarse, de modo que se retira el baño. Agitar la reacción a 80°C durante 1 hora, verter en 200 ml de salmuera y extraer dos veces con 150 ml de éter dietílico. Lavar los extractos combinados dos veces con 200 ml de salmuera, secar sobre $MgSO_4$ y concentrar a vacío para dar un aceite. La purificación por cromatografía (SiO_2; EtOAc al 2,5% en hexanos) da 5,73 g (38 mmol; 83%) del compuesto del título en forma de aceite: RMN ^1H, $CDCl_3$) 9,94 (s, 1 H), 7,42-7,41 (m, 2 H), 7,36-7,35 (m, 1 H), 7,16-7,13 (m, 1 H), 4,10-4,04 (C, 2 H), 1,64-1,40 (t, 3 H).

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo

336: a) 3-Propoxibenzaldehído: RMN ^{1}H ($CDCl_3$) 9,95 (s, 1 H), 7,43-7,41 (m, 2 H), 7,37-7,36 (m, 1 H), 7,17-7,14 (m, 1 H), 9,98-3,95 (t, 2 H), 1,84-1,79 (m, 2 H), 1,05-1,02 (t, 3 H).

Ejemplo 337

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

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

Ejemplo 338

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

Combinar 3-hidroxibenzaldehído (137,6 g, 1,127 mol), p-tolueno-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)tosilato (243 g, 0,799 mol), carbonato potásico (220 g, 1,597 mol) y dimetilformamida (2451 ml) en un reactor de doble pared de 4 l provisto con un condensador de reflujo y un agitador mecánico, y calentar a 110°C durante 46,5 h en atmósfera de argón. Enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y filtrar a través de una capa de 400 g de gel de sílice. Eluir la capa de gel de sílice con 2.451 ml

de acetato de etilo. Verter las capas orgánicas combinadas sobre 7,3 l de agua helada. Añadir hidróxido sódico 10 N (500 ml) a esta mezcla y agitar durante 1 h. Separar la fase acuosa y extraer con acetato de etilo (1000 ml). Juntar las fases orgánicas, lavar con agua (1000 ml) y salmuera (75 ml). La evaporación de los disolventes orgánicos a presión reducida da 159,79 g de un material aceitoso marrón que contiene el compuesto del título bruto. La purificación por destilación fraccionada (dos ciclos sucesivos) a presión reducida (0,27 kPa) usando un aparato de destilación provisto 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).

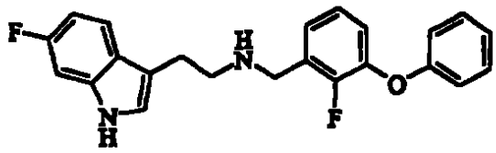
Ejemplo 339

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

Combinar 3-hidroxibenzaldehído (130,2 g, 1,066 mol), 3,3,3-trifluoropropoxitosilato (143 g, 0,533 mol), carbonato potásico (147,35 g, 1,066 mol) y etanol aasoluto (1430 ml) en un matraz de tres bocas de fondo redondo provisto con un condensador de reflujo y un agitador magnético y someter a reflujo durante 4 horas en atmósfera de argón. Concentrar la mezcla de reacción a presión reducida. Verter la mezcla concentrada sobre hidróxido sódico 1 N (2145 ml), agitar durante 30 minutos y extraer con diclorometano (2145 ml). Decantar la fase orgánica, lavar con hidróxido sódico 1 N (2145 ml). Después de la separación, lavar la fase orgánica sucesivamente con dos veces 1 l de agua (pH de la fase acuosa = 7), secar sobre 30 g de sulfato de magnesio, evaporar la fase orgánica de diclorometano a sequedad a presión reducida para dar 55,4 g del compuesto del título (0,254 mol, rendimiento del 47,6%) en forma de material aceitoso ligeramente amarillo.

Ejemplo 340

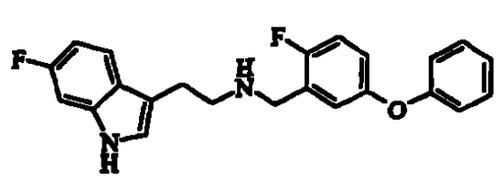
N-(2-(6-Fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-2-fluoro-3-fenoxibencilamina



Combinar 6-fluorotriptamina (419 mg, 2,35 mmol) y 2-fluoro-3-fenoxibenzaldehído (610 mg, 2,82 mmol) en etanol aasoluto (6 ml). Calentar la mezcla a 65°C para dar una solución homogénea. Añadir tamices moleculares de 3Å (400 mg) a la mezcla y calentar a la temperatura de reflujo durante 5 horas. Enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y añadir borohidruro sódico (267 mg, 7,1 mmol). Agitar la mezcla durante 18 horas y a temperatura ambiente. Enfriar la mezcla de reacción al baño maría, inactivar con acetona, diluir con etanol y acetona, y filtrar los tamices moleculares. Concentrar el filtrado a presión reducida, diluir con NaOH 1 N, extraer con acetato de etilo, lavar con salmuera, secar (Na_2SO_4), filtrar y concentrar a presión reducida para dar 1,0 g de un aceite. Purificar por cromatografía en gel de sílice eluyendo con amoniaco de 2 N al 1%, 4% en metanol/cloruro de metileno para dar un aceite incoloro. La formación de la sal clorhidrato en acetato de etilo/metanol da el clorhidrato del compuesto del título: pf 173-174,5°C, EM (m/e): 379 (M+1), 377 (M-1). Calculado para $C_{23}H_{20}F_2N_2O \cdot HCl$: Calc.: C, 66,59; H, 5,10; N, 6,75. Hallado: C, 66,50; H, 5,09; N, 6,73.

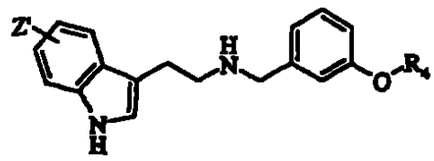
Ejemplo 341

N-(2-(6-Fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-6-fluoro-3-fenoxibencilamina



El procedimiento del ejemplo 340 da el clorhidrato del compuesto del título: pf 183,5-185,5°C; EM (m/e): 379 (M+1), 377 (M-1). Calculado para $C_{23}H_{20}F_2N_2O \cdot HCl$: Calc.: C, 66,59; H, 5,10; N, 6,75. Hallado: C, 66,54; H, 5,11; N, 6,68.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 340, aislados en forma del clorhidrato excepto donde se indique lo contrario:

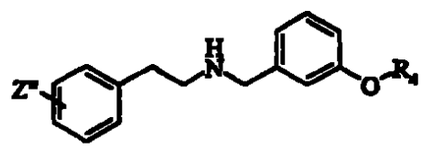


Nº	Z'	R_4	Datos
342	5-metoxi	etil	EMPI 325 (M+1); Análisis para $C_{20}H_{25}ClN_2O_2 \cdot 0,2EtOH \cdot 0,1\ H_2O$: Calc.: C, 65,88; H, 7,16; N, 9,53. Hallado: C, 65,90; H, 6,97; N, 7,16; RMN ^1H (DMSO-d_6) 10,85 (s, 1 H), 9,43 (sa, 2 H), 7,42-7,22 (m, 4 H), 7,18-7,10 (m, 2 H), 7,05-7,0 (m, 1 H), 6,32-6,15 (m, 1 H), 4,3-4,15 (m,2 H), 4,15-4,05 (C, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,15 (s, 4 H), 1,45-1,35 (t, 3 H)
343	5-metoxi	propil	EMPI 339 (M+1); Análisis para $C_{21}H_{27}ClN_2O_2$: Calc.: C, 67,28; H, 7,23; N, 7,47. Hallado: C, 67,28; H, 7,30; N, 7,13; RMN ^1H (DMSO-d_6) 10,85 (s, 1 H), 9,43

			(sa, 2 H), 7,35-7,15 (m, 4 H), 7,1-7,05 (m, 2 H), 7,0-6,92 (m, 1 H), 6,7-6,6 (m, 1 H), 4,3-4,16 (m,2 H), 4,15-4,05 (q, 2 H), 3,85 (s, 3 H), 3,15 (s, 4 H), 1,45-1,35 (t, 3 H)
344	5-fluoro	2,2,2-trifluoroetil	EMPI 367 (M+1); Análisis para $C_{19}H_{19}ClF_4N_2O$: Calc.: C, 56,65; H, 4,75; N, 6,95. Hallado: C, 56,37; H, 4,83; N, 6,81 (base).
345	5-metoxi	2,2,2-trifluoroetil	Análisis para $C_{20}H_{22}ClF_3N_2O_2$: Calc.: C, 57,91; H, 5,34; N, 6,75. Hallado: C, 57,72; H, 5,17; N, 6,61; EMPI 379 (M+1).
346	5-fluoro	2,2,3,3,3-pentafluoropropil	EMPI 417 (M+1); Análisis para $C_{20}H_{18}F_6N_2O$ $C_2H_2O_4$: Calc.: C, 51,18; H, 3,98; N, 5,53. Hallado: C, 51,18; H, 3,91; N, 5,51 (aislado en forma del oxalato).
347	5-metoxi	2,2,3,3,3-pentafluoropropil	EMPI 429 (M+1); Análisis para $C_{21}H_{21}F_5N_2O_2$ $1,2C_2H_2O_4$ 0,8 H_2O: Calc.: C, 51,02; H, 4,57; N, 5,09. Hallado: C, 50,64; H, 4,23; N, 5,15 (aislado en forma del oxalato).
348	5-metoxi	2,2,3,3-tetrafluoropropil	EMPI 411 (M+1); Análisis para $C_{21}H_{22}F_4N_2O_2$ $C_2H_2O_4$ 0,1 H_2O: Calc.: C, 55,0; H, 4,86; N, 5,58. Hallado: C, 54,74; H, 4,74; N, 5,58 (aislado en forma del oxalato).

349	5-metoxi	3,3,3-trifluoropropil	Análisis para $C_{21}H_{23}F_3N_2O_2$ HCl: Calc.: C, 58,81; H, 5,64; N, 6,53. Hallado: C, 58,42; H, 5,44; N, 6,51; EMPI 393 (M+1).
350	5-fluoro	2,2,3,3-tetrafluoropropil	Análisis para $C_{20}H_{20}F_4N_2O$ HCl: Calc.: C, 57,63; H, 5,08; N, 6,72. Hallado: C, 57,49; H, 5,04; N, 6,76; EMPI 381 (M+1).
351	4-cloro-5-metoxi	2,2,2-trifluoroetil	Análisis para $C_{20}H_{20}ClF_3N_2O_2$ HCl: Calc.: C, 53,47; H, 4,71; N, 6,24. Hallado: C, 53,33; H, 4,65; N, 6,21; EMPI 413 (M+1).
352	4-cloro-5-metoxi	2,2,3,3-tetrafluoropropil	Análisis para $C_{21}H_{21}ClF_4N_2O_2$ HCl: Calc.: C, 52,40; H, 4,61; N, 5,82. Hallado: C, 52,25; H, 4,50; N, 5,80; EMPI 445 (M+1).
253	4-cloro-5-metoxi	3,3,3-trifluoropropil	Análisis para $C_{21}H_{22}ClF_3N_2O_2$ HCl: Calc.: C, 54,4; H, 5,00; N, 6,05. Hallado: C, 54,18; H, 4,86; N, 6,06; EMPI 427 (M+1).

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 340, aislados en forma del clorhidrato excepto donde se indique lo contrario:



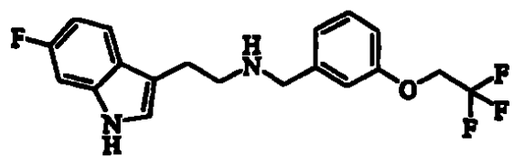
N°	Z''	R_4	Datos
360	3-cloro	2,2,2-trifluoroetil	EMPI 344 (M+1); Análisis para

			$C_{17}H_{18}ClF_3NO$: Calc.: C, 53,70; H, 4,77; N, 3,68. Hallado: C, 53,61; H, 4,96; N, 3,66.
361	3-trifluorometil	2,2,2-trifluoroetil	EMPI 378 (M+1); Análisis para $C_{20}H_{19}F_6NO_5$: Calc.: C, 51,40; H, 4,10; N, 3,0. Hallado: C, 51,26; H, 4,06; N, 3,07 (aislado en forma del oxalato).
362	3-cloro	2,2,3,3,3-pentafluoropropil	EMPI 394 (M+1); Análisis para $C_{18}H_{18}Cl_2F_5NO$: Calc.: C, 50,25; H, 4,22; N, 3,26. Hallado: C, 50,38 H, 4,03; N, 3,45.
363	3-trifluorometil	2,2,3,3,3-pentafluoropropil	EMPI 428 (M+1); Análisis para $C_{19}H_{17}F_8NO$ $C_2H_2O_4$: Calc.: C, 48,75; H, 3,70; N, 2,70. Hallado: C, 48,76; H, 3,67; N, 2,79 (aislado en forma del oxalato).
364	3-cloro	2,2,3,3-tetrafluoropropil	Análisis para $C_{18}H_{18}ClF_4NO$ $C_2H_2O_4$: Calc.: C, 51,57; H, 4,33; N, 3,01. Hallado: C, 51,92; H, 4,29; N, 3,08; EMPI 376 (M+1).
365	3-trifluorometil	2,2,3,3-tetrafluoropropil	Análisis para $C_{19}H_{18}F_7NO$ $C_2H_2O_4$: Calc.: C, 50,51; H, 4,04; N, 2,81. Hallado: C, 50,48; H, 4,02; N, 2,85; EMPI 410 (M+1) (aislado en forma del oxalato)
366	3-trifluorometil	3,3,3-trifluoropropil	Análisis para $C_{19}H_{19}F_6NO$ HCl: Calc.: C, 53,34; H, 4,71; N, 3,27. Hallado: C, 53,23; H, 4,73; N, 3,28; EMPI 392 (M+1).
367	3-cloro	3,3,3-	Análisis para $C_{18}H_{19}ClF_3NO$ HCl: Calc.: C,

		trifluoropropil	54,87; H, 5,11; N, 3,55. Hallado: C, 54,74; H, 5,02; N, 3,11; EMPI 358 (M+1).

Ejemplo 370

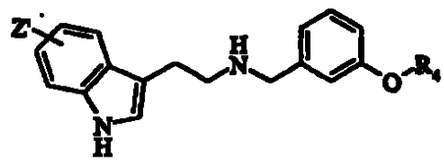
N-(2-(6-Fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina



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 se somete a reflujo durante 7 horas. Decantar el líquido en un matraz distinto y tratar con $NaBH_4$ (148 mg, 3,9 mmol). Agitar 1 hora, concentrar la mezcla a vacío para dar un residuo. Fraccionar el residuo entre 25 ml de NaOH 5 N y 25 ml de diclorometano. Extraer la fase acuosa con 25 ml de diclorometano, combinar las fases orgánicas, secar sobre $MgSO_4$, y concentrar a aproximadamente 20 ml de volumen. Purificar por cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 1% en $CHCl_3$ mezclado con NH_4OH conc. para dar el compuesto del título. Combinar una solución en EtOAc del compuesto del título con una solución de EtOAc de un equivalente de ácido oxálico para dar un sólido, filtrar y secar a vacío para dar la sal oxalato del compuesto del título: EMPI 367 (M+1); Análisis para $C_{19}H_{19}ClF_4N_2O$: Calc.: C, 55,27; H, 4,42; N, 6,14. Hallado: C, 55,17; H, 4,38; N, 6,09.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo

370, aislados en forma del clorhidrato excepto donde se indique lo contrario:



5

Nº	Z'	R_4	Datos
372	5-fluoro	2,2,3,3-tetrafluoropropil	EMPI 399 (M+1); Análisis para $C_{19}H_{17}F_8NO$ $C_2H_2O_4$ H_2O: Calc.: C, 53,751 H, 4,41; N, 5,67. Hallado: C, 53,12; H, 4,21; N, 5,63 (aislado en forma del oxalato).
373	6-fluoro	2,2,3,3,3-pentafluoropropil	Análisis para $C_{20}H_{18}F_6N_2O$ HCl: Calc.: C, 53,05; H, 4,23; N, 6,19. Hallado: C, 52,88; H, 4,05; N, 6,12; EMPI 417 (M+1).
374	6-cloro-5-metoxi	2,2,2-trifluoroetil	Análisis para $C_{20}H_{20}ClF_3N_2O_2$ HCl: Calc.: C, 53,47; H, 4,71; N, 6,24. Hallado: C, 53,65; H, 4,85; N, 6,45; EMPI 413 (M+1). (Formar la sal en 50 ml de THF/EtOH 50/50 usando clorhidrato de polivinilpiridina)
375	6-cloro-5-metoxi	2,2,3,3-tetrafluoropropil	Análisis para $C_{21}H_{21}ClF_4N_2O_2$ HCl: Calc.: C, 52,40; H, 4,61; N, 5,82. Hallado: C,

			52,15; H, 4,51; N, 5,69; EMPI 445 (M+1).
376	6-fluoro	2,2,3,3-tetrafluoropropil	Análisis para $C_{20}H_{19}F_5N_2O$ HCl: Calc.: C, 55,24; H, 4,64; N, 6,44. Hallado: C, 55,06; H, 4,63; N, 6,44; EMPI 399 (M+1).
377	6-fluoro	3,3,3-trifluoropropil	Análisis para $C_{20}H_{20}F_4N_2O$ HCl: Calc.: C, 54,83; H, 5,11; N, 3,55. Hallado: C, 54,74; H, 5,02; N, 3,11; EMPI 381 (M+1).
378	5-trifluorometoxi	2,2,3,3,3-pentafluoropropil	Análisis para $C_{21}H_{18}F_8N_2O_2$ HCl: Calc.: C, 48,63; H, 3,69; N, 5,40. Hallado: C, 48,55; H, 3,48; N, 5,33; EMPI 483 (M+1).
379	5-trifluorometoxi	2,2,3,3-tetrafluoropropil	Análisis para $C_{21}H_{19}F_7N_2O_2$ HCl: Calc.: C, 50,36; H, 4,02; N, 5,59. Hallado: C, 50,27; H, 3,92; N, 5,63; EMPI 465 (M+1).
380	5-trifluorometoxi	2,2,2-trifluoroetil	Análisis para $C_{20}H_{18}F_6N_2O_2$ HCl: Calc.: C, 51,24; H, 4,08; N, 5,98. Hallado: C, 51,33; H, 4,09; N, 6,26; EMPI 433 (M+1).

Ejemplo 381

N-*terc*-Butoxicarbonil-2-(5-*m*-toliloxi-*1H*-indol-3-il)etilamina

El procedimiento del Ejemplo 20 da el compuesto del título: RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) 1,41 (s, 9H), 2,30 (s, 3 H), 2,89 (t, 2 H), J = 6,7 Hz), 3,41 (m, 2 H,), 6,74-6,85 (m, 3 H), 6,93-6,99 (m, 1 H), 7,07-7,35 (m, 4 H), 8,05 (a, 1 H).

Ejemplo 382

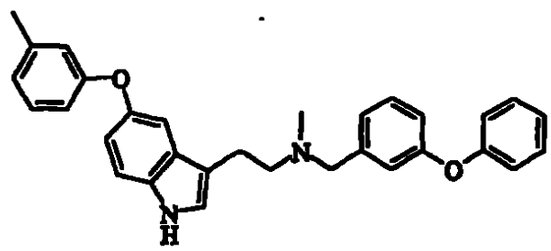
N-Metil-2-(5-*m*-tolil)triptamina

El procedimiento del Ejemplo 21 da el compuesto del título y la formación de la

sal oxalato dio: pf 182-183°C; RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6) 2,26 (s, 3 H), 2,59 (s, 3 H), 2,98-3,18 (m, 4 H), 6,68-6,72 (m, 2 H), 6,82-6,86 (m, 2 H), 7,17-7,22 (m, 1 H), 7,29-7,42 (m, 3 H), 11,06 (a, 1 H); EM (ELECTROPULVERIZACIÓN), m/e: 281,2 (M+1 - $C_2H_2O_4$). Anál. Calc. $C_{20}H_{22}N_2O_5$: C, 64,85; H, 5,99; N, 7,56; hallado: C, 65,01; H, 5,74; N, 7,71.

Ejemplo 383

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



El procedimiento del Ejemplo 301 da el compuesto del título y la formación de la sal oxalato dio: pf 142-144°C; RMN ^{1}H (250 MHz, DMSO-d_6) 2,24 (s, 3 H), 2,634 (s, 3 H), 3,01-3,12 (m, 4 H), 3,92 (a, 2 H), 4,16 (s, 2 H), 6,65-6,70 (m, 2 H), 6,81-6,84 (m, 2 H), 6,99-7,03 (m, 3 H), 7,12-7,26 (m, 6 H), 7,34-7,43 (m, 4 H), 11,00 (a, 1 H); EM (ELECTROPULVERIZACIÓN), m/e: 463,4 (M+1 - $C_2H_2O_4$). Anál. Calc. $C_{33}H_{32}N_2O_6$: C, 71,72; H, 5,84; N, 5,07; hallado: C, 71,44; H, 5,89; N, 4,99.

Ejemplo 384

5-Nitrotriptamina

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). Después de 1 hora concentrar la reacción a vacío a sequedad. Mezclar el residuo con 200 ml de tolueno, reconcentrar a sequedad después fraccionar entre 200 ml de hidróxido de amonio

concentrado y 200 ml de EtOAc. Cuando se hayan disuelto 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 en forma de sólido.

Disolver el *N,N*-dimetil-5-nitrotriptamina obtenido anteriormente 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 a 110ºC durante 45 minutos, enfriar, verter sobre hielo y después 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. Purificar por cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 1% en $CHCl_3$ para dar (5-nitro-*1H*-indol-3-il)acetonitrilo en forma de sólido: EMDC (M+); Análisis para $C_{10}H_7N_3O_2$: Calc. C, 59,70; H, 3,51; N, 20,89; hallado: C, 59,32; H, 3,52; N, 20,56.

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 hasta la mañana siguiente e inactivar la reacción con precaución mediante la adición gota a gota de 10 ml de agua. Concentrar a sequedad a vacío y fraccionar el residuo entre HCl 5 N y EtOAc. Extraer la fase acuosa con EtOAc y combinar con la fase de EtOAc original. Tratar la fase acuosa con NaOH 5 N y extraer 3 veces con MeOH al 10% en EtOAc. Purificar pasando los extractos a través de una capa de 100 g de resina de intercambio de iones SCX, enjuagando con 2 litros de MeOH que se desecha, y después eluyendo con NH_3 2 M en MeOH y concentrando para dar el compuesto del título en forma de sólido oscuro: EMPI 206 (M+1); Análisis para $C_{20}H_{18}F_6N_2O_2$ 0,3 H_2O 0,1 C_7H_8: Calc.: C, 57,34 H, 5,74; N, 19,29. Hallado: C, 57,30; H, 5,38; N, 19,08; RMN ^1H (DMSO-d_6) 11,9-11,2 (sa, 1 H), 8,50-8,49 (d, 1 H), 7,95-7,92 (m, 1 H), 7,47-7,45 (m, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 2,79 (s, 4 H), 2,2-1,3 (sa, 2 H).

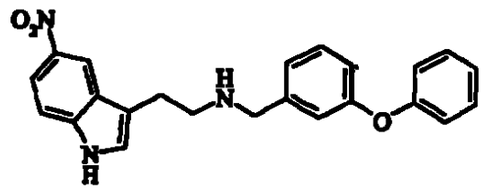
Ejemplo 385

6-Nitrotriptamina

El procedimiento del ejemplo 384 da (6-nitro-*1H*-indol-3-il)acetonitrilo: EMPI 200 (M-1); Análisis para $C_{10}H_7N_3O_2$ 0,1 H_2O: Calc.: C, 59,17 H, 3,58; N, 20,70. Hallado: C, 59,04; H, 3,28; N, 20,39 que da el compuesto del título: EMPI 206 (M+1); RMN ^1H (DMSO-d_6) 11,5 (sa, 2 H), 8,26 (s, 1 H), 7,84-7,81 (m, 1 H), 7,68-7,66 (m, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 2,80-74 (m, 4 H) (N-H del indol no oaservable).

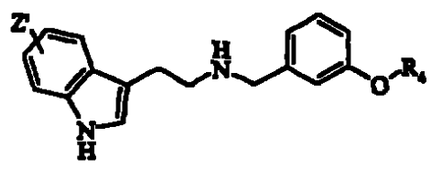
Ejemplo 390

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



El procedimiento del Ejemplo 340 da el compuesto del título, la formación de sal en 10 ml de EtOH con 0,25 ml de HCl 5 N y 40 ml de tolueno, concentrado después a un sólido da el clorhidrato del compuesto del título: Análisis para $C_{23}H_{21}N_3O_3$ HCl 0,2 EtOH: Calc. C, 64,62; H, 5,17; N, 9,75; hallado: C, 64,89; H, 5,40; N, 9,75. EMPI 388 (M+1).

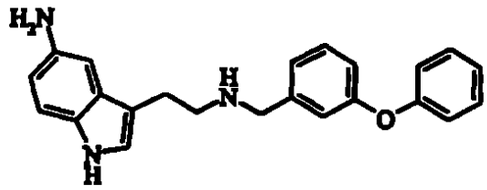
Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 390, aislados en forma del clorhidrato excepto donde se indique lo contrario:



Nº	Z'	R_4	Datos
391	5-nitro	2,2,2-trifluoroetil	EMPI 444 (M+1); Análisis para $C_{20}H_{20}ClF_4N_3O_3$ 0,1 H_2O: Calc.: C, 52,87; H, 4,48; N, 9,74. Hallado: C, 52,63; H, 4,34; N, 9,67.
392	5-nitro	2,2,3,3-tetrafluoropropil	EMPI 444 (M+1); Análisis para $C_{20}H_{20}ClF_4N_3O_3$: Calc.: C, 52,01; H, 4,36; N, 9,10. Hallado: C, 51,94; H, 4,19; N, 8,93.
393	6-nitro	2,2,2-trifluoroetil	EMPI 394 (M+A); RMN ^1H ($CDCl_3$, base libre) 8,47 (sa, 1 H), 8,31-8,30 (m, 1 H), 8,01-7,98 (m, 1 H), 7,63-7,61 (m, 1 H), 7,32-7,31 (m, 1 H), 7,24-7,21 8m, 1 H), 6,94-6,92 (m, 1 H), 6,88 (s, 1 H), 6,80-6,77 (m, 1 H), 4,33-4,26 (m, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 3,00-2,93 (m, 4 H), 1,54 (s, 1 H).
394	6-nitro	2,2,3,3-tetrafluoropropil	EMPI 426 (M+1); Análisis para $C_{20}H_{19}F_4N_3O_3$: Calc.: C, 52,01; H, 4,36; N, 9,10. Hallado: C, 51,96; H, 4,16; N, 8,76.
395	6-nitro	2,2,3,3,3-pentafluoropropil	EMPI 444 (M+1); Análisis para $C_{20}H_{18}F_5N_3O_3$: Calc.: C, 50,06; H, 3,99; N, 8,76. Hallado: C, 49,76; H, 3,86; N, 8,67.

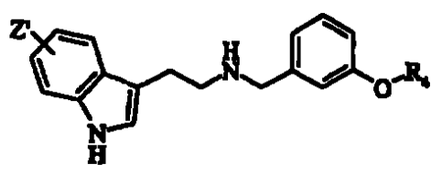
Ejemplo 396

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



Combinar clorhidrato de N-(2-(-nitro-*1H*-indol-3-il)etil-3-fenoxibencilamina (250 mg, 0,64 mmol) y $NiCl_2$-6 H_2O (460 mg, 1,9 mmol) en 30 ml de MeOH y tratar con $NaBH_4$ (73 mg, 1,9 mmol). Después de 1 hora concentrar a sequedad, fraccionar entre EtOAc y NH_4OH concentrado. Extraer la fase acuosa con EtOAc, combinar las fases orgánicas, secar sobre $MgSO_4$ y concentrar a sequedad. Purificar por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente en etapas de THF/hexanos/Et_3N 20/75/5, después THF/hexanos/Et_3N 40/55/5 para dar el compuesto del título en forma de aceite. La cromatografía adicional en gel de sílice eluyendo con MeOH al 1% en $CHCl_3$ mezclado con NH_4OH conc. da el compuesto del título en forma de aceite. El tratamiento con 10 ml de EtOH con 0,25 ml de HCl 5 N y 40 ml de tolueno, concentrando después da el compuesto del título en forma del clorhidrato: Análisis para $C_{23}H_{23}N_3O$ 2,6 HCl 0,6 EtOH: Calc. C, 59,66; H, 5,83; N, 9,07; hallado: C, 59,30; H, 5,48; N, 8,82; EMPI 358 (M+1).

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 396, aislados en forma del clorhidrato excepto donde se indique lo contrario:

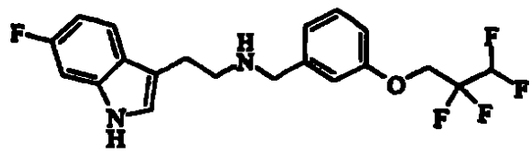


Nº	Z'	R_4	Datos
397	5-amino	2,2,2-trifluoroetil	Análisis para $C_{19}H_{20}F_3N_3O$ 2 HCl 0,2 $CHCl_3$ 0,3 CH_3OH Calc.: C, 49,85; H, 5,02; N, 8,94. Hallado: C, 50,05; H, 4,99; N, 8,73; EMPI 364 (M+1)
398	5-amino	2,2,3,3-tetrafluoropropil	RMN ^1H (DMSO-d_6) 11,3 (sa, 1 H), 10,25 (sa, 3H), 9,6 (sa, 2 H), 7,6 (s, 1 H), 7,5-7,35 (m, 4 H), 7,3-7,2 (m, 1 H), 7,2-7,0 (m, 2 H), 6,9-6,5 (d, 1 H), 4,65-4,5 (t, 2 H), 4,25 (s, 2 H), 3,3 (s, 4 H); Análisis para $C_{20}H_{21}F_4N_3O$ 2 HCl: Calc. C, 51,29; H, 4,95; N, 8,97; hallado: C, 51,26; H, 4,98; N, 8,26.
399	6-amino	2,2,2-trifluoroetil	EMPI 363 (M+); $C_{19}H_{22}Cl_2F_3N_3O$ 0,4 H_2O: Calc.: C, 51,45; H, 5,18; N, 9,48. Hallado: C, 51,45; H, 5,10; N, 9,63.
400	6-amino	2,2,3,3-tetrafluoropropil	EMPI 393 (M+); $C_{20}H_{23}Cl_2F_4N_3O$ 0,2 H_2O: Calc.: C, 50,90; H, 5,00; N, 8,90. Hallado: C, 50,73; H, 4,82; N, 8,65.

Ejemplo 401

6-Fluorotriptamina

Combinar 6-fluoroindol (108 g, 0,8 mol) y diclorometano (324 ml). Enfriar en un baño de hielo. Añadir ácido trifluoroacético (308 ml) durante algunos minutos



Combinar clorhidrato de 6-fluorotriptamina (90 g, 0,419 mol) y agua (900 ml). Añadir una solución acuosa de NaOH (2 N, 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 para dar un residuo. Combinar el residuo y tolueno (200 ml) y evaporar para dar 78,45 g de un aceite marrón. Combinar los anteriores 78,45 g con otro lote de 41,4g para proporcionar 6-fluorotriptamina. Combinar 6-fluorotriptamina (119,85g) y etanol (3,325 l), añadir 2,2,3,3-tetrafluoropropilbenzaldehído (176 g, 0,745 moles, 1,2 equiv.) y 150 g de tamices moleculares de 3Å. Calentar a reflujo, Después de 2 horas, enfriar a temperatura ambiente y añadir $NaBH_4$ (35,2 g, 0,93 mol, 1,5 equiv.). Después de 1 hora, filtra a través de celite y lavar con 500 ml de etanol. Evaporar el filtrado a presión reducida para dar un residuo aceitoso. Fraccionar 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 título.

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 éter dietílico (3,95 l) 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 recolectar el sólido, lavar con éter, y secar a presión reducida a 40°C para dar el compuesto del título en forma del clorhidrato.

Ejemplo 410

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

El procedimiento del Ejemplo 384 usando 5-bromoindol da el compuesto del título: EMPI 234 (M-1); Análisis para $C_{10}H_7BrN_2 \cdot 0,1\ H_2O$: Calc. C, 50,70; H, 3,06; N, 11,83; hallado: C, 50,69; H, 2,90; N, 11,64. RMN ^1H ($CDCl_3$) 8,22 (s, 1 H), 7,70-7,69 (m, 1 H), 7,33-7,31 (m, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 7,23-7,22 (m, 1 H), 3,78-3,77 (m, 4 H).

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 hasta la mañana siguiente la reacción e inactivarla con precaución mediante la adición gota a gota de 5 ml de agua. Concentrar a sequedad a vacío y el residuo. Repartirlo entre HCl 1 N y EtOAc. Extraer la fase orgánica con HCl 1 N que se combina con la fase acuosa original. Después 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 a sequedad para dar 4,72 g (19,7 mmol, 49%) de un aceite que cristaliza.

La conversión a la sal oxalato se consigue mediante tratamiento de una solución de EtOAc del compuesto con una solución de un equivalente de ácido oxálico. Filtrar el sólido resultante y secar a vacío: Análisis para $C_{10}H_{11}BrN_2\ C_2H_2O_2\ H_2O$: Calc. C, 43,08; H, 4,10; N, 8,37; hallado: C, 43,26; H, 3,91; N, 8,20; EMPI 240 (M+1).

Ejemplo 413

5-Metoxicarbonil-*1H*-indol

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 diazometano 2 M en hexanos. Agitar hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente. La concentración a vacío para

dar el compuesto del título en forma de sólido: Análisis para $C_{10}H_9NO_2$ 0,1 H_2O: Calc. C, 67,86; H, 5,24; N, 7,91; hallado: C, 68,03; H, 5,15; N, 7,98; RMN ^1H ($CDCl_3$) 8,44 (sa, 1 H), 8,412-8,409 (m, 1 H), 7,91-7,88 (m, 1 H), 7,46-7,38 (m, 1 H), 7,26-7,24 (m, 1 H), 6,64-6,63 (m, 1 H), 3,92 (s, 3 H); EMPI 176 (M+1).

Ejemplo 414

3-Formil-5-metoxicarbonil-*1H*-indol

Poner DMF anhidro (25 ml) en un matraz en atmósfera de nitrógeno, enfriar a 10°C y tratar gota a gota con $POCl_3$ (8,22 g, 54 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de 15°C. Añadir una solución de 5-metoxicarbonil-*1H*-indol en 30 ml de DMF en partes manteniendo la temperatura por debajo de 20°C. Eliminar el baño de refrigeración y agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, después verter sobre hielo. La adición de 50 ml de NaOH 5 N precipitado en forma de sólido que se filtra y enjuaga con agua y EtOAc para dar el compuesto del título: RMN ^1H (DMSO-d_6) 9,95 (s, H), 8,76 (s, 1 H), 8,4 (s, 1 H), 7,9-7,8 (m, 1 H), 7,5-7,7 (d, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 1,7 (s, 1 H); EMPI 204 (M+1).

Ejemplo 415

3-(2-Nitroetil)-5-metoxicarbonil-*1H*-indol

El procedimiento del Ejemplo 317 para dar el compuesto del título: RMN ^1H (DMSO-d_6) 12,5 (sa, 1 H), 8,38-8,37 (m, 1 H), 8,37-8,34 (m, 1 H), 8,23 (s, 1 H), 7,87-7,84 (m, 1 H), 7,80-7,77 (m, 1 H), 7,57-7,55 (d, 1 H), 3,85 (s, 3 H); EMPI 246 (M+1).

Ejemplo 416

3-(2-Nitroetil)-5-metoxicarbonil-*1H*-indol

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 hasta la mañana siguiente, concentrar a sequedad y fraccionar

entre NH_4OH conc. (10 ml) y diclorometano. Extraer la fase acuosa con diclorometano, acidificar con HCl conc. y extraer dos veces con diclorometano. Combinar las fases orgánicas, concentrar y purificar por cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 1% en $CHCl_3$ para dar el compuesto del título en forma de sólido: RMN ^1H ($CDCl_3$) 8,35 (sa, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,92-7,90 (m, 1 H), 7,38-7,36 (d, 1 H), 7,12-7,11 (m, 1 H), 4,69-4,65 (t, 2 H), 3,93 (s, 3 H), 3,51-3,48 (t, 2 H); EMPI 248 (M+).

Ejemplo 417

5-Metoxicarboniltriptamina

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 hasta la mañana siguiente. Filtrar la mezcla de reacción a través de una capa de celite, concentrar el filtrado, y purificar por cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 5% en $CHCl_3$ mezclado con NH_4OH conc. Para dar el compuesto del título en forma de aceite: EMPI 219 (M+1); RMN ^1H ($CDCl_3$) 9,01 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 7,88-7,85 (m, 1 H), 7,32-7,24 (m, 1 H), 7,05 (s, 1 H), 3,91 (s, 3 H), 3,05-3,01 (m, 2 H), 2,93-2,89 (m, 2 H), 1,22 (sa, 2 H).

Ejemplo 418

2-(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 someter a reflujo durante 1 hora, enfriar a temperatura ambiente y tratar con 4 g de tamices moleculares de 3Å. Se continua el reflujo durante 60 horas y después 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. La purificación del filtrado por cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 1% en $CHCl_3$ para dar una cantidad adicional del

compuesto del título: EMPI 397 (M+1); Análisis para $C_{25}H_{20}N_2O_3$ 0,3 H_2O C_7H_8: Calc. C, 75,09; H, 5,25; N, 6,82; hallado: C, 75,00; H, 5,22; N, 6,96.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 418: A) 2-(2-(5-Hidroxi-*1H*-indol-3-il)etil)isoindol-1,3-diona: (4,5 mmol, 95%); RMN ^{1}H (DMSO-d_6) 10,47 (s, 1 H), 8,59 (sa, 1 H), 7,84-7,78 (m, 4 H), 7,09-7,06 (d, 1 H), 7,03-7,02 (d, 1 H), 6,85-6,84 (d, 1 H), 6,56-6,54 (m, 1 H), 3,79-3,75 (t, 2 H), 2,91-2,87 (m, 2 H).

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 THF 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 partes. Agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, enfriar a 0°C, añadir triisopropilsililtrifluorometanosulfonato (1,85 g, 6 mmol) y agitar 1 hora más a temperatura ambiente. Verter la reacción en una solución en agitación rápida de $NaHCO_3$ saturado y extraer con 2 x 50 ml de EtOAc. Combinar la fase orgánica, secar sobre $MgSO_4$ y concentrar a sequedad y purificar por cromatografía en 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 en forma de aceite.

Combinar 2-(2-(5-benciloxi-1-triisopropilsilanil-*1H*-indol-3-il)etil)isoindol-1,3-diona y EtOAc (40 ml) e hidrogenar hasta la mañana siguiente con 1 g de Pd/C al 5% a presión atmosférica. Filtrar a través de celita, concentrar hasta sequedad, y purificar por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo en etapas con un gradiente de EtOAc al 10% en hexanos a EtOAc al 30% en hexanos para dar el compuesto del título en forma de sólido: EMDC 462 (M+1) Análisis para $C_{27}H_{24}N_2O_3Si$ H_2O: Calc. C, 69,55; H, 7,44; N, 6,01; hallado: 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 (0,7 g, 1,5 mmol), carbonato de cesio (1 g, 3 mmol) y 1-yodopropano (0,4 g, 2,3 mmol) en DMF (25 ml) y agitar a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. 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. Purificar por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 5% en hexanos para dar el compuesto del título: EMPI 505 (M+1); RMN ^1H ($CDCl_3$) 7,80-7,78 (m, 2 H), 7,67-7,65 (m, 2 H), 7,30-7,27 (d, 1 H), 7,12-7,11 (d, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 6,77-6,74 (m, 1 H), 4,01-3,96 (m, 4 H), 3,12-3,08 (m, 2 H), 1,86-1,81 (m, 2 H), 1,64-1,57 (m, 3 H), 1,08-1,04 (m, 21 H).

Ejemplo 421

5-Propoxi-1-triisopropilsilaniltriptamina

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 hidracina. Someter a reflujo durante 3 horas, filtrar con celite y concentrar a residuo. Disolver el residuo en 10 ml de MeOH y cargar en un cartucho de intercambio de iones SCX de 12 g y enjuagar secuencialmente con MeOH, DMF, después MeOH. Eluir el producto con NH_3 2 M en MeOH para dar el compuesto del título en forma de aceite: EMPI 375 (M+1); RMN ^1H ($CDCl_3$) 7,34-7,32 (d, 1 H), 7,02 (s, 1 H), 7,00-6,99 (d, 1 H), 6,80-6,77 (m, 1 H), 3,97-3,94 (m, 2 H), 3,01-2,98 (m, 2 H), 2,86-2,83 (m, 2H9, 1,88-1,76 (m, 2 H), 1,70-1,58 (m, 3 H), 1,3 (sa, 2 H), 1,14-1,08 (m, 18H), 1,06-1,02 (t, 3 H).

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. Someter la mezcla a reflujo hasta la mañana siguiente y después enfriar a 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 durante 2 horas, filtrar con celite y concentrar para dar 7,9 g (96%) del compuesto del título en forma de aceite: RMN ^{1}H ($CDCl_3$) 8,06 (sa, 1 H), 7,47-7,43 (m, 3 H), 7,38-7,35 (m, 2 H), 7,37-7,28 (m, 1 H), 6,88-6,84 (m, 3 H), 5,08 (s, 2 H), 3,01-2,97 (m, 2 H), 2,87-2,83 (m, 2 H), 1,6 (sa, 2 H).

Ejemplo 423

N-*terc*-Butoxicarbonil-2-(6-benciloxil-*1H*-indol-3-il)etilamina

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

Ejemplo 425

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

El procedimiento del Ejemplo 471 da el compuesto del título.

Ejemplo 428

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

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 $MgSO_4$, y concentrar a vacío para dar un aceite. Purificar por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 20% en hexanos para dar el

compuesto del título en forma de sólido blanco: EMPI 335 (M+1); Análisis para $C_{20}H_{18}N_2O_3$: Calc. C, 71,84; H, 5,43; N, 8,38; hallado: C, 71,97; H, 5,47; N, 8,36.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 428: a) 2-(2-(5-Isopropoxi-*1H*-indol-3-il)etil)isoindol-1,3-diona: EMPI 348 (M+) RMN ^{1}H ($CDCl_3$) 7,94 (sa, 1 H), 7,82-7,80 (m, 2 H), 7,70-7,67 (m, 2 H), 7,21-7,19 (d, 1 H), 7,18 (s, 1 H), 7,05-7,04 (d, 1 H), 6,82-6,79 (m, 2 H), 4,55-4,49 (m, 1 H), 3,99-3,95 (m, 2 H), 3,11-3,07 (m, 2 H), 1,64-1,33 (d, 6 H);

b) 2-(2-(5-(2,2,2-Trifluoroetoxi)-*1H*-indol-3-il)etil)isoindol-1,3-diona: EMPI 389 (M+1); Análisis para $C_{20}H_{15}F_3N_2O_3$: Calc. C, 61,86; H, 3,89; N, 7,21; hallado: C, 61,77; H, 3,83; N, 7,20;

c) 2-(2-(5-Butoxi-*1H*-indol-3-il)etil)isoindol-1,3-diona: EMPI 363 (M+1); Análisis para $C_{22}H_{22}N_2O_3$: Calc. C, 72,91; H, 6,11; N, 7,73; hallado: C, 72,76; H, 6,09; N, 7,42; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) 7,86-7,81 (m, 3 H), 7,72-7,68 (m, 2 H), 7,23-7,20 (m, 1 H), 7,16-7,15 (m, 1 H), 7,08-7,07 (m, 1 H), 6,85-6,84 (m, 1 H), 6,4,02-3,98 (m, 4 H), 3,13-3,09 (m, 2 H), 1,83-1,76 (m, 2 H), 1,56-1,48 (m, 2 H), 1,01-0,98 (t, 3 H);

d) 2-(2-(5-Nitro-*1H*-indol-3-il)etil)isoindol-1,3-diona: EMPI 334 (M-); Análisis para $C_{18}H_{13}N_3O_4$ 0,1 H_2O: Calc. C, 64,13; H, 3,95; N, 12,47; hallado: C, 64,05; H, 3,82; N, 12,27.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 421: a) 5-Etoxitriptamina: EMPI 205 (M+1); Análisis para $C_{12}H_{16}N_2O$ H_2O: Calc. C, 69,33; H, 7,95; N, 13,48; hallado: C, 69,62; H, 7,75; N, 13,30;

b) 5-Isopropoxitriptamina: EMPI 219 (M+1); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) 8,57 (sa, 1 H), 7,20-7,18 (d, 1 H), 7,08-7,07 (d, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 6,84-6,82 (m, 1 H), 4,54-4,48 (m, 1 H), 3,01-2,98 (m, 2 H), 2,86-2,83 (m, 2 H), 1,38 (sa, 2 H), 1,35-1,33 (d, 6 H);

c) 5-(2,2,2-Trifluoroetoxi)triptamina: EMPI 258 (M+); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) 8,33

(sa, 1 H), 7,26-7,24 (d, 1 H), 7,09-7,08 (d, 1 H), 7,03-7,02 (m, 1 H), 6,90-6,87 (m, 1 H), 4,40-4,34 (m, 2 H), 3,02-3,00 (m, 2 H), 2,87-2,84 (m, 2 H), 1,44 (sa, 2 H);

d) 5-Butiloxitriptamina: RMN ^{1}H ($CDCl_3$) 8,08 (sa,1 H), 7,23-7,21 (d, 1 H), 7,03-7,02 (d, 1 H), 7,03-7,02 (m, 1 H), 6,98-6,83 (m, 1 H), 4,01-3,98 (m, 2 H), 3,02-2,99 (m, 2 H), 2,87-2,84 (m, 2 H), 1,82-1,74 (m, 2 H), 1,56-1,50 (m, 2 H), 1,32 (sa, 2 H), 1,00-0,96 (t, 3 H);

Ejemplo 429

5-Bencenosulfonil-*1H*-indol

Poner una dispersión en aceite al 35% de KH (6 g) en un matraz en atmósfera de nitrógeno, enjuagar con 50 ml de hexanos y secar a vacío. Enfriar la suspensión sólida en 100 ml de DMF anhidro a 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 después tratar con sulfonato de triisopropilsililtrifluorometano (32,2 g, 105,1 mmol). Eliminar el baño refrigerante 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, después secar sobre $MgSO_4$. Concentrar a vacío y purificar por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 1% en hexanos para dar 5-Bromo-1-triisopropilsilanil-*1H*-indol en forma de aceite incoloro: RMN ^{1}H ($CDCl_3$) 7,73-7,72 (d, 1 H), 7,36-7,34 (d, 1 H), 7,24-7,23 (d, 1 H), 7,21-7,19 (m, 1 H), 6,55-6,54 (m, 1 H), 1,72-1,61 (m, 3 H), 1,13-1,10 (m, 18 H).

Enfriar una solución de 5-bromo-1-triisopropilsilanil-*1H*-indol (9 g, 25,5 mmol) en 550 ml de THF anhidro a -75°C en atmósfera de argón y tratar con *terc*-butillitio 1,7 M (33 ml, 56,2 mmol) manteniendo la temperatura por debajo de -60°C. Después de la adición, volver a enfriar la mezcla de reacción a 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, después 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, después concentrar a sequedad. Combinar el residuo con EtOAc, lavar dos veces con HCl 1 N, secar sobre $MgSO_4$, y concentrar para dar un aceite. Purificar por cromatografía en gel de sílice eluyendo en etapas con $CHCl_3$ al 50% en hexanos seguido de $CHCl_3$ al 50% en MeOH para dar un sólido aceitoso. Tritura el sólido aceitoso con $CHCl_3$ para dar el compuesto del título en forma de sólido: Análisis para $C_{14}H_{11}NO_2S$ H_2O: Calc. C, 64,89; H, 4,36; N, 5,41; hallado: C, 64,76; H, 4,45; N, 5,33. EMPI 257 (M+).

Ejemplo 430

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

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 hasta la mañana siguiente. Filtrar la reacción a través de una capa de celite y concentrar a sequedad. Volver a disolver el residuo en cloroformo/diclorometano 50/50 y volver a filtrar a través de una capa de celite. Concentrar a vacío para dar el compuesto del título en forma de sólido oscuro: EMPI 306 (M+1); Análisis para $C_{18}H_{13}N_3O_4$ 0,1 C_7H_8 0,2 diclorometano: Calc. C, 68,70; H, 4,89; N, 12,58; hallado: C, 69,08; H, 4,75; N, 12,69. RMN ^1H ($CDCl_3$) 7,9-7,8 (m, 3 H), 7,75-7,65 (m, 2 H), 7,2-7,1 (m, 1 H), 7,05-7,0 (m, 2 H), 6,7-6,6 (m, 1 H), 4,0-3,9 (m, 2 H), 3,4 (sa, 2 H), 3,1-3,0 (m, 2 H).

Ejemplo 431

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

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 a 0°C. Tratar la mezcla de reacción con cloruro de benzoílo (276 mg, 1,96 mmol) y agitar hasta la mañana siguiente durante lo cual se dejó calentar la temperatura a temperatura ambiente. Concentrar el residuo y purificar por cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 0,5% en $CHCl_3$ para dar el compuesto del título en forma de sólido: EMPI 410 (M+1); RMN ^1H ($CDCl_3$) 7,86-7,85 (m, 2 H), 7,79 (s, 1 H), 7,72-7,68 (m, 2 H), 7,60-7,57 (m, 2 H), 7,46-7,42 (m, 1 H), 7,4-7,36 (m, 3 H), 7,13-7,11 (d, 1 H), 6,89-6,88 (m, 1 H), 3,88-3,84 (t, 2 H), 3,00-2,97 (t, 2 H).

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 431: a) 2-(2-(5-Metanosulfonilamino-*1H*-indol3-il)-etil)isoindol-1,3-diona: EMPI 384 (M+1); RMN ^1H ($CDCl_3$) 10,84 (s, 1 H), 9,21 (s, 1 H), 7,83-7,76 (m, 4 H), 7,39-7,38 (m, 1 H), 7,27-7,24 (m, 1H), 7,17-7,16 (m, 1 H), 6,96-6,93 (m, 1H), 3,83-3,80 (m, 2 H), 2,98-2,94 (m, 2 H), 2,79 (s, 3 H), 3,88-3,84 (t, 2 H), 3,00-2,97 (t, 2 H).

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 421: a) 5-Benzoilaminotriptamina: RMN ^1H (CD_3OD) 7,94-7,92 (m, 2 H), 7,85 (s, 1 H), 7,54-7,47 (m, 3 H), 7,34-7,29 (m, 2 H), 7,08 (s, 1 H), 4,86 (s, 2 H), 3,33 (s, 2 H), 2,95-2,86 (m, 4 H); y

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

Ejemplo 432

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 hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente. Tratar la mezcla de reacción con 25 ml de EtOH y 1,2 g (29,8 mmol) de una

dispersión en aceite al 60% de NaH y agitar durante 2 horas. La concentración a vacío da un residuo. Fraccionar el residuo entre 150 ml de EtOAc y 100 ml de salmuera. Separar las fases, secar la fase orgánica sobre $MgSO_4$, filtrar, y concentrar a un aceite. Purificar por cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 1% en $CHCl_3$ para dar 7,2 g de un aceite. Cristalizar el aceite de tolueno para dar el compuesto del título: Análisis para $C_{11}H_{11}NO_2$: Calc. C, 69,83; H, 5,86; N, 7,40; hallado: C, 69,82; H, 5,90; N, 7,38; EMPI 190 (M+1).

Ejemplo 433

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

Disolver la mezcla de 5-carboxiindol (5 g, 31 mmol) en 150 ml de THF y tratar con carbonildiimidazol (5 g, 31 mmol) y agitar hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente. Tratar la mezcla de reacción con n-butilamina 4,5 g (62 mmol) y someter a reflujo durante 1 hora. La concentración a vacío da un residuo que se disuelve en EtOAc. Lavar secuencialmente con HCl 5 N, NaOH 5 N, y después salmuera. Secar la fase orgánica sobre $MgSO_4$ y concentrar para dar el compuesto del título en forma de aceite: RMN ^1H ($CDCl_3$) 8,54 (sa, 1 H), 8,07-8,06 (m, 1 H), 7,63-7,61 (m, 1 H), 7,39-7,37 (m, 1 H), 7,26-7,24 (m, 1 H), 6,60-6,59 (m, 1 H), 6,14 (sa, 1 H), 3,5-3,45 (m, 2 H), 1,64-1,57 (m, 2 H), 1,47-1,37 (m, 2 H), 0,97-0,93 (m, 3 H); EMPI 217 (M+1).

Ejemplo 434

5-(N-Propilamido)-*1H*-indol

El procedimiento del Ejemplo 433 da el compuesto del título: RMN ^1H ($CDCl_3$) 8,07 (sa, 1 H), 8,07 (s, 1 H), 7,63-7,60 (m, 1 H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,25-7,24 (m, 1H), 6,59-6,58 (m, 1 H), 6,21 (sa, 1 H), 3,46-3,41 (m, 2 H), 1,69-1,60 (m, 2 H), 1,00-0,96 (m, 3 H); EMPI 203 (M+1).

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo

414: a) 3-Formil-5-bencenosulfonil-1H-indol: EMPI 286 (M+1); RMN ^{1}H (DMSO-d_6) 9,83 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 7,89-7,86 (m, 2 H), 7,61 (s, 2 H), 7,59-7,52 (m, 3 H), 1,70 (s, 3 H).

b) 3-Formil-5-etoxicarbonil-*1H*-indol: Análisis para $C_{12}H_{11}NO_3$: Calc. C, 66,35; H, 5,10; N, 6,45; hallado: C, 65,97; H, 5,17; N, 6,46; EMPI 218 (M+1);

c) 3-Formil-N-butilamido-*1H*-indol: Análisis para $C_{14}H_{16}N_2O_2$ 0,1 H_2O: Calc. C, 68,33; H, 6,64; N, 11,38; hallado: C, 68,35; H, 6,24; N, 11,30; EMPI 245 (M+1);

d) 3-Formil-5-(N-propilamido)-*1H*-indol: Análisis para $C_{13}H_{14}N_2O_2$: Calc. C, 67,81; H, 6,13; N, 12,16; hallado: C, 67,42; H, 6,04; N, 12,10; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) 9,95 (s, 1 H), 8,6 (s, 1 H), 8,48-8,45 (t, 1 H), 8,36-8,35 (m, 1 H), 7,76-7,73 (m, 1 H), 7,52-7,50 (d, 1 H), 3,32 (sa, 1 H), 3,24-3,19 (m, 2 H), 1,58-1,48 (m, 2 H), 0,90-0,86 (m, 3 H); EMPI 230 (M+);

e) 3-Formil-6-benciloxi-*1H*-indol: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) 11,93 (s, 1 H), 9,83 (s, 1 H), 8,12-8,11 (m, 1 H), 7,92-7,90 (m, 1 H), 7,45-7,27 (m, 5 H), 7,04-7,03 (m, 1 H), 6,92-6,89 (m, 1 H), 5,11 (s, 2 H).

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 415: a) 5-Bencenosulfonil-3-(2-nitrovinil)-*1H*-indol: Análisis para $C_{16}H_{12}N_2O_4S$ 0,1 H_2O: Calc. C, 58,42; H, 3,83; N, 8,31; hallado: C, 58,63; H, 3,52; N, 8,02; EMPI 229 (M+1);

b) 3-(2-Nitrovinil)-5-etoxicarbonil-*1H*-indol: Análisis para $C_{16}H_{12}N_2O_4S$ 0,1 H_2O: Calc. C, 58,42; H, 3,83; N, 8,31; hallado: C, 58,63; H, 3,52; N, 8,02; EMPI 229 (M+1);

c) 3-(2-Nitrovinil)-N-butilamido-*1H*-indol: Análisis para $C_{15}H_{17}N_3O_3$: Calc. C, 62,71; H, 5,96; N, 14,62; hallado: C, 62,46; H, 5,81; N, 14,38; EMPI 288 (M+1);

d) 3-(2-Nitrovinil)-N-propilamido-*1H*-indol: EMPI 273 (M+1); RMN ^{1}H

(DMSO-d_6) 12,38 (s, 1 H), 8,62-8,59 (t, 1 H), 8,43-8,39 (d, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,31-8,30 (d, 1 H), 8,18-8,15 (d, 1 H), 7,84-7,82 (m, 1 H), 7,55-7,53 (d, 1 H), 3,31-3,24 (m, 2 H), 1,61-1,52 (m, 2 H), 0,92-0,89 (t, 3 H); Análisis para $C_{14}H_{15}N_3O_3$ 0,1 H_2O: Calc. C, 61,12; H, 5,57; N, 15,28; hallado: C, 61,06; H, 5,38; N, 15,05;

e) 3-(2-Nitrovinil)-6-benciloxi-*1H*-indol: RMN ^1H (DMSO-d_6) 11,85 (sa, 1 H), 8,32-8,29 (m, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 7,94-7,91 (m, 1 H), 7,83-7,81 (m, 1 H), 7,45-7,43 (m, 2 H), 7,38-7,31 (m, 2 H), 7,29-7,27 (m, 1 H), 7,05-7,04 (m, 1 H), 6,92-6,89 (m, 1 H), 5,13 (s, 2 H).

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 416: a) 5-Bencenosulfonil-3-(2-nitroetil)-*1H*-indol: Análisis para $C_{16}H_{14}N_2O_4S$ 0,1 H_2O: Calc. C, 57,85; H, 4,31; N, 8,43; hallado: C, 57,72; H, 4,22; N, 8,25; EMPI 329 (M-1);

b) 3-(2-Nitroetil)-5-etoxicarbonil-*1H*-indol: Análisis para $C_{13}H_{14}N_2O_4$: Calc. C, 59,54; H, 5,38; N, 10,68; hallado: C, 59,23; H, 5,25; N, 10,53; EMPI 263 (M+1);

c) 3-(2-Nitroetil)-N-butilamido-*1H*-indol: Análisis para $C_{15}H_{19}N_3O_3$: Calc. C, 62,27; H, 6,62; N, 14,52; hallado: C, 61,98; H, 6,39; N, 14,42; EMPI 290 (M+1); y

d) 3-(2-Nitroetil)-N-propilamido-*1H*-indol: RMN ^1H ($CDCl_3$) 8,52 (sa, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,58-7,55 (m, 1 H), 7,35-7,33 (m, 1 H), 7,10-7,09 (m, 1 H), 6,23 (sa, 1 H), 4,65-4,61 (t, 2 H), 3,48-3,43 (m, 4 H), 1,71-7,62 (m, 2 H), 1,01-0,98 (t, 3 H); Análisis para $C_{14}H_{17}N_3O_3$ 0,1 H_2O: Calc. C, 60,68; H, 6,26; N, 15,16; hallado: C, 60,88; H, 6,05; N, 15,07.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 421: a) 5-Bencenosulfoniltriptamina: EMPI 301 (M+1); RMN ^1H (HCl-DMSO-d_6) (s, 1h), 8,3 (s, 1 H), 8,2 (sa, 2 H), 8,0-8,9 (m, 2 H), 7,4-7,2 (m, 5 H), 7,1-7,0 (m, 1 H), 3,2-3,02 (s, 4 H);

b) 5-Etoxicarboniltriptamina (aislado en forma de sal oxalato); Análisis para $C_{13}H_{16}N_2O_2$ $C_2H_2O_4$: Calc. C, 55,90; H, 5,63; N, 8,69; hallado: C, 56,07; H, 5,54; N, 8,29; EMPI 233 (M+1); y

c) 5-N-Butilamidotriptamina: Análisis para $C_{15}H_{21}N_3O$ 0,3 H_2O: Calc. C, 68,05; H, 8,22; N, 15,87; hallado: C, 68,36; H, 8,11; N, 15,49; EMPI 260 (M+1); y

d) 5-N-Propilamidotriptamina: (aislado en forma de sal oxalato): Análisis para $C_{14}H_{19}N_3O$ $C_2H_2O_4$ 0,1 EtOAc: Calc. C, 57,23; H, 6,38; N, 12,21; hallado: C, 57,48; H, 6,53; N, 12,12; RMN ^{1}H (DMSO-d_6) 11,2 (s, 1 H), 8,4 (t, 1 H), 8,2 (s, 1 H), 7,75-7,65 (m, 1 H), 7,6 (sa, 4 H), 7,4-7,35 (m, 1 H), 7,3-7,25 (d, 1 H), 3,3-3,2 (m, 2 H), 3,15-3,0 (m, 4 H), 1,6-1,45 (m, 2 H), 0,9-0,8 (t, 3 H); EMPI 246 (M+1).

Ejemplo 435

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

Combinar N-*terc*-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 de EtOAc. Lavar los extractos combinados con salmuera 2x50 ml, secar sobre $MgSO_4$, y concentrar a vacío para dar un aceite. Purificar por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 30% en hexanos para dar el compuesto del título en forma de sólido: EMPI 333 (M+1); Análisis para $C_{19}H_{28}N_2O_3$: Calc. C, 68,65; H, 8,49; N, 8,43; hallado: C, 68,83; H, 8,18; N, 8,33.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 435: a) N-*terc*-butoxicarbonil-2-(6-etoxi-*1H*-indol-3-il)etilamina: EMPI 305 (M+1); Análisis para $C_{17}H_{24}N_2O_3$: Calc. C, 67,08; H, 7,95; N, 9,20; hallado: C, 66,85; H, 7,79; N, 9,14.

Ejemplo 436

6-Butoxitriptamina

Combinar N-*terc*-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 de NH_4OH concentrado y extraer con 20 ml de diclorometano. Secar el extracto sobre $MgSO_4$ y concentrar a 300 mg de aceite (1,3 mmol, 100%).

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 436: a) 6-Etoxitriptamina: EMPI 305 (M+1); Análisis para $C_{17}H_{24}N_2O_3$: Calc. C, 67,08; H, 7,95; N, 9,20; hallado: C, 66,85; H, 7,79; N, 9,14.

Ejemplo 437

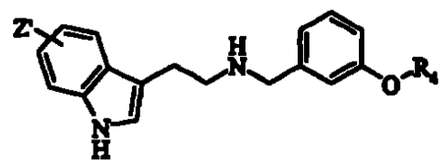
N-*terc*-Butoxicarbonil-2-(6-fenilsulfonato-*1H*-indol-3-il)etilamina

Combinar N-*terc*-butoxicarbonil-2-(6-butoxi-*1H*-indol-3-il)etilamina (750 mg, 2,7 mmol) y piridina (430 mg, 5,4 mmol) en diclorometano (30 ml) y enfriar a 0°C y tratar con cloruro de bencenosulfonilo (480 mg, 2,7 mmol). Dejar calentar la reacción a temperatura ambiente y agitar hasta la mañana siguiente. Concentrar a sequedad la mezcla a vacío, mezcla con diclorometano y purificar por cromatografía en gel de sílice eluyendo con EtOAc al 30% en hexanos para dar N-*terc*-butoxicarbonil-2-(6-fenilsulfonato-*1H*-indol-3-il)etilamina en forma de aceite: EMPI 415 (M-1); RMN ^1H ($CDCl_3$) 8,14 (sa, 1 H), 7,66-7,62 (m, 2 H), 7,51-7,47 (m, 1 H), 7,40-7,38 (m, 2 H), 7,10 (s, 1 H), 7,04-7,03 (m, 2 H), 6,59-6,57 (m, 1 H), 4,57 (sa, 1 H), 3,40-3,80 (m, 2 H), 2,89-2,86 (m, 2 H), 1,41 (s, 9H).

Introducir N-*terc*-butoxicarbonil-2-(6-fenilsulfonato-*1H*-indol-3-il)etilamina (0,5 g, 1,2 mmol) en un matraz con una corriente de N_2 pasando por él y calentar a

200ºC hasta la mañana siguiente y enfriar a temperatura ambiente. Disolver el residuo en diclorometano y purificar por cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 2% en $CHCl_3$-NH_4OH para dar el compuesto del título en forma de aceite.

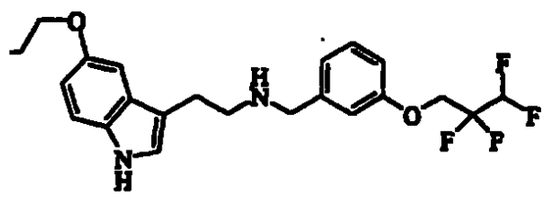
Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 425, aislados en forma del clorhidrato excepto donde se indique lo contrario:



Nº	Z'	R_4	Datos
438	5-propoxi	fenil	EMPI 401 (M+1); Análisis para $C_{20}H_{18}N_2O_3$ 0,1 H_2O: Calc.: C, 71,17; H, 6,71; N, 6,38. Hallado: C, 71,02; H, 6,54; N, 6,33; RMN ^1H (base libre - $CDCl_3$) 7,93 (sa, 1 H), 7,34-7,30 (m, 2 H), 7,35-7,28 (m, 2 H), 7,12-7,07 (m, 1 H), 7,06-6,96 (m, 6 H), 6,89-6,84 (m, 2 H), 3,97-3,94 (m, 2 H), 3,79 (s, 2H), 2,97-2,94 (m, 4 H), 1,89-1,7 (m, 2 H), 1,51 (sa, 1 H), 1,07-1,04 (t, 3 H).

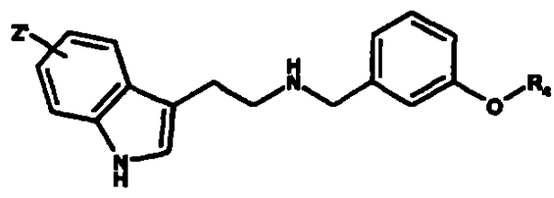
Ejemplo 440

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



Combinar 2-(5-propoxi-1-triisopropilsilaniltriptamina (138 mg, 0,37 mmol), 3-(2,2,3,3,-tetrafluoropropoxi)benzaldehído (87 mg, 1,8 mmol) y 1 g de tamices moleculares de 3Å en 25 ml de EtOH y someter a reflujo hasta la mañana siguiente. Decantar el líquido en un matraz aparte, enfriar a 0°C y tratar con 42 mg (1,1 mmol) de $NaBH_4$. 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. Purificar por cromatografía en gel de sílice eluyendo con MeOH al 10% en $CHCl_3$ para dar el compuesto del título. Tratar el compuesto del título con 10 ml de EtOH con 0,25 ml de HCl 5 N y 40 ml de tolueno, concentrar después para dar el clorhidrato del compuesto del título: EMPI 439 (M+1); RMN ^1H (base libre - $CDCl_3$) 7,89 (sa, 1 H), 7,23-7,21 (m, 1 H), 7,03-7,02 (d, 1 H), 6,99-6,98 (d, 1 H), 6,94-6,92 (m, 1 H), 6,89-6,83 (m, 2 H), 6,78-6,75 (m, 1 H), 6,18-5,90 (m, 1 H), 4,29-4,23 (m, 2 H), 3,95-3,91 (m, 2 H), 3,78 (s, 2 H), 2,95 (s, 4 H), 1,85-1,75 (m, 2 H), 1,51 (sa, 1 H), 1,06-1,03 (t, 3 H).

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 440, aislados en forma del clorhidrato excepto donde se indique lo contrario:



Nº	Z'	R_4	Datos
441	5-n-propilamido	2,2,2-trifluoroetil	EMPI 434 (M+1); $C_{23}H_{26}F_3N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0{,}8\ H_2O \cdot 0{,}1\ C_7H_8$: Calc.: C, 57,67; H, 6,00; N, 8,51. Hallado: C, 57,55; H, 5,77; N, 8,43
442	5-etoxicarbonil	2,2,3,3-tetrafluoropropil	EMPI 453 (M+1); $C_{23}H_{27}ClF_3N_3O_2$: Calc.: C, 56,50; H, 5,15; N, 5,73. Hallado: C, 56,26; H, 5,04; N, 5,76
443	5-etoxicarbonil	fenil	EMPI 415 (M+1); $C_{26}H_{27}ClN_2O_3 \cdot 0{,}1\ H_2O$: Calc.: C, 68,97; H, 6,06; N, 6,19. Hallado: C, 68,78; H, 5,87; N, 6,19
445	5-fenoxi	2,2,3,3-tetrafluoropropil	EMPI 473 (M+1); $C_{26}H_{25}ClF_4N_2O_2 \cdot 0{,}5\ H_2O$: Calc.: C, 60,29; H, 5,06; N, 5,41. Hallado: C, 60,27; H, 4,81; N, 5,33 (aislado en forma de la base)
456	H	2,2,2-trifluoroetil	EMPI 349 (M+1); $C_{19}H_{20}ClF_3N_2O \cdot 0{,}2\ H_2O$: Calc.: C, 58,75; H, 5,29; N, 7,21. Hallado: C, 58,62; H, 5,04; N, 7,08
457	H	2,2,3,3,3-pentafluoropropil	EMPI 385 (M+1); $C_{19}H_{18}ClF_5N_2O \cdot 0{,}2\ H_2O$: Calc.: C, 53,77; H, 4,37; N, 6,60. Hallado: C, 53,81; H, 4,19; N, 6,59
458	5-fenil	fenil	Análisis para $C_{29}H_{26}N_2O \cdot HCl \cdot 0{,}2\ H_2O$: Calc. C, 75,95; H, 6,02; N, 6,11; hallado: C, 76,01; H, 5,92; N, 5,97. EMPI 419 (M+1)

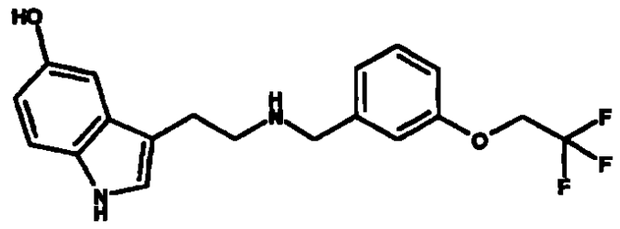
459	5-(4-fluorofenil)	fenil	Análisis para $C_{29}H_{25}FN_2O \cdot HCl \cdot 0,2\ H_2O$: Calc. C, 73,08; H, 5,58; N, 5,88; hallado: C, 72,99; H, 5,38; N, 5,83. EMPI 437 (M+1)
460	5-(N-butilamido)	2,2,2-trifluoroetil	Análisis para $C_{24}H_{28}F_3N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0,7\ H_2O$: Calc. C, 58,05; H, 6,17; N, 8,46; hallado: C, 57,86; H, 5,98; N, 8,39. EMPI 448 (M+1)
461	5-hidroxi	2,2,2-trifluoroetil	EMPI 365 (M+1) RMN ^1H (DMSO-d_6) 10,6 (sa, 1 H), 9,4 (sa, 2 H), 8,75 (s, 1 H), 7,45-6,6 (m, 7 H), 4,9-4,7 (m, 2 H), 4,2 (sa, 2 H), 3,2-2,9 (m, 4 H);
462	5-benciloxi	2,2,3,3,3-pentafluoropropil	Análisis para $C_{27}H_{25}F_5N_2O_2 \cdot HCl$: Calc. C, 58,87; H, 4,95; N, 5,09; hallado: C, 59,02; H, 4,76; N, 5,1. EMPI 505 (M+1)4
463	6-benciloxi	2,2,2-trifluoroetil	EMPI 455 (M+1) RMN ^1H ($CDCl_3$-base libre) 7,88 (sa, 1 H), 7,48-7,45 (m, 3 H), 7,41-7,34 (m, 2 H), 7,35-7,30 (m, 1 H), 7,25-7,23 (m, 1 H), 6,95-6,93 (m, 1 H), 6,91-6,90 (m, 2 H), 6,88-6,86 (m, 2 H), 6,81-6,79 (m, 1 H), 5,10 (s, 2 H), 4,31-4,25 (m, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 2,96 (s, 4 H), 1,65 (sa, H).
464	6-benciloxi	2,2,3,3-tetrafluoropropil	EMPI 487 (M+1) Análisis para $C_{27}H_{27}F_4N_2O_2 \cdot HCl$: Calc. C, 62,01; H,

			5,20; N, 5,36; hallado: C, 61,69; H, 5,07; N, 5,33.
465	6-butiloxi	2,2,2-trifluoroetil	RMN ^{1}H ($CDCl_3$ - base libre) 7,86 (sa, 1 H), 7,45-7,43 (m, 1 H), 7,23-7,19 (m, 1 H), 6,94-6,92 (m, 1 H), 6,89-6,88 (m, 1 H), 6,84-6,75 (m, 4 H), 4,29-4,23 (m, 2 H), 3,99-3,96 (m, 2 H), 3,78 (s, 2 H), 2,94 (s, 4 H), 1,81-1,74 (m, 2 H), 1,55-1,45 (m, 3 H), 0,99-0,95 (m, 3 H); Análisis para $C_{23}H_{27}F_3N_2O_2 \cdot HCl$: Calc. C, 60,46; H, 6,18; N, 6,13; hallado: C, 60,23; H, 5,99; N, 6,01.
466	5-butiloxi	2,2,3,3-tetrafluoropropil	Análisis para $C_{24}H_{28}F_4N_2O_2 \cdot HCl$: Calc. C, 58,96; H, 5,98; N, 5,73; hallado: C, 58,62; H, 5,96; N, 5,77. EMPI 453 (M+1)
467	6-etoxi	2,2,2-trifluoroetil	EMPI 393 (M+1); Análisis para $C_{21}H_{23}F_3N_2O_2 \cdot HCl$: Calc. C, 58,81; H, 5,64; N, 6,53; hallado: C, 58,94; H, 5,58; N, 6,55.
468	6-fenilsulfonato	2,2,2-trifluoroetil	EMPI 505 (M+1); Análisis para $C_{25}H_{23}F_3N_2O_4S \cdot HCl$: Calc. C, 55,51; H, 4,47; N, 5,18; hallado: C, 55,27; H, 4,41; N, 5,15
469	6-fenilsulfonato	2,2,3,3-tetrafluoropropil	EMPI 536 (M+1); Análisis para $C_{26}H_{24}F_4N_2O_4S \cdot HCl$: Calc. C, 54,50; H,

			4,40; N, 4,89; hallado: C, 54,63; H, 4,41; N, 4,86
470	6-fenil	fenil	EMPI 419 (M+1); Análisis para $C_{26}H_{24}F_4N_2O_4S \cdot HCl \cdot 0{,}2\ H_2O$: Calc. C, 75,65; H, 6,04; N, 6,08; hallado: C, 75,63; H, 5,89; N, 6,07
470A	6-butiloxi	2,2,3,3-tetrafluoropropil	Análisis para $C_{23}H_{27}F_3N_2O_2 \cdot HCl \cdot HCl$: Calc. C, 58,52; H, 6,02; N, 5,69; hallado: C, 58,15; H, 5,64; N, 5,58

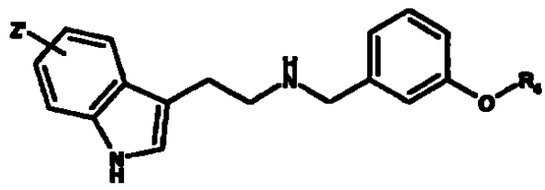
Ejemplo 471

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



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 5 N y 300 mg de Pd/C al 5% e hidrogenar a presión atmosférica hasta la mañana siguiente. Filtrar la reacción con una capa de celite y concentrar a sequedad, después purificar por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título: EMPI 365 (M+1); RMN ^{1}H (DMSO-d_6) 10,6 (sa, 1 H), 9,4 (sa, 2 H), 8,75 (s, 1 H), 7,45-6,6 (m, 7 H), 4,9-4,7 (m, 2 H), 4,2 (sa, 2 H), 3,2-2,9 (m, 4 H).

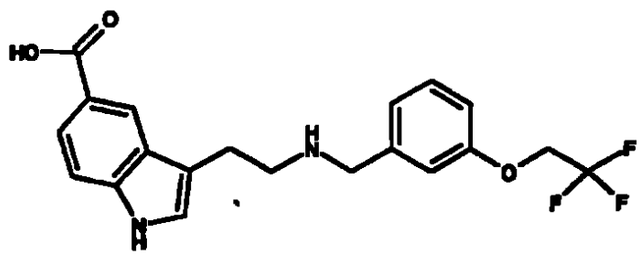
Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 471, aislados en forma del clorhidrato excepto donde se indique lo contrario:



Nº	Z'	R_4	Datos
472	5-hidroxi	2,2,3,3-tetrafluoropropil	EMPI 397 (M+1); $C_{20}H_{20}F_4N_2O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$: Calc.: C, 53,28; H, 5,14; N, 6,21. Hallado: C, 53,31; H, 4,91; N, 6,33
473	6-hidroxi	2,2,2-trifluoroetil	EMPI 487 (M+1); RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ 10,52 (as 1 H); 9,36 (s, 2 H), 8,91 (s, 1 H), 7,38-7,33 (m, 2 H), 7,28 -7,26 (m, 1 H), 7,20-7,18 (m, 1 H), 7,09-7,07 (m, 1 H), 6,94-6,93 (m, 1 H), 6,68-6,67 (m, 1 H), 6,50-6,47 (m, 1 H), 4,79-4,72 (m, 2 H), 4,13 (s, 2 H), 3,05-3,02 (m, 4 H)
474	6-hidroxi	2,2,3,3-tetrafluoropropil	EMPI 397 (M+1); $C_{20}H_{20}F_4N_2O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$: Calc.: C, 53,28; H, 5,14; N, 6,21. Hallado: C, 53,33; H, 4,76; N, 6,12

Ejemplo 475

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



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. Someter la mezcla a reflujo hasta la mañana siguiente, tratar con 0,7 ml de HCl 5 N y concentrar a sequedad. Purificar por cromatografía para dar el compuesto del título: EMPI 393 (M+1); $C_{20}H_{19}F_3N_2O_3 \cdot CF_3COOH$ 1,2 C_7H_8 2,1H_2O: Calc.: C, 55,76; H, 5,20; N, 4,28. Hallado: C, 55,51; H, 5,47; N, 4,50.

Ejemplo 480

3-(3-Fluoropropoxi)benzaldehído

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 potásico en porciones (21,3 g, 144,2 mmol). Calentar la mezcla de reacción a 100°C durante 36 horas, después verter en una mezcla 1:1 de agua helada y diclorometano. Separar las fases y extraer la fase acuosa con más diclorometano. Lavar los extractos orgánicos combinados de forma secuencial con hidróxido sódico 1,0 N, bicarbonato sódico saturado, salmuera, y después secar sobre sulfato sódico. La filtración y eliminación del disolvente a vacío da un residuo. Purificar por cromatografía el residuo en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 40% en hexanos para dar el compuesto del título en forma de aceite amarillo: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) 9,98 (s, 1 H), 7,50-7,42 (m, 2 H), 7,42-7,38 (m, 1 H), 7,22-7,16 (m, 1 H), 4,66 (dt, 2 H, J = 46,8, 5,8 Hz), 4,17 (t, 2 H, J = 6,0 Hz), 2,19 (d quintupletes, 2 H,

J = 26,0, 6,0 Hz); EM(IQPA): m/e 183,1 (M+1) .

Ejemplo 481

2,2-Difluoroetiltosilato

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 jeringuilla. Agitar la mezcla de 'reacción en atmósfera de nitrógeno durante 72 horas, fraccionar entre agua (20 ml) y diclorometano (20 ml). Separar la fase acuosa y extraer con más adicional (2 x 40 ml). Combinar los extractos orgánicos y lavar secuencialmente con ácido clorhídrico 1 N (2 x 50 ml), bicarbonato sódico (2 x 50 ml), y salmuera (2 x 50 ml). Secar la fase orgánica sobre sulfato sódico y concentrar a vacío para dar el compuesto del título en forma de aceite amarillento: RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): 7,82 (d, 2 H, J = 9,0 Hz), 7,40 (d, 2 H, J = 9,0 Hz), 5,92 (tt, 1 H, J = 55,0, 0,4 Hz), 4,19 (td, 2 H, J = 12,6, 4,0 Hz), 2,48 (s, 3 H).

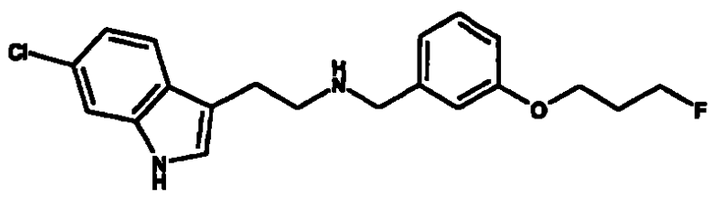
Ejemplo 482

3-(2,2-Difluoroetoxi)benzaldehído

El procedimiento del Ejemplo 480 da el compuesto del título en forma de aceite amarillo. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 9,97 (s, 1 H), 7,56-7,44 (m, 2 H), 7,41-7,37 (m, 1 H), 7,21 (ddd, 1 H, J = 8,0, 2,8, 1,2 Hz), 6,11 (tt, 1 H, J = 55,0, 4,0 Hz), 4,24 (td, 2 H, J = 12,6, 4,0 Hz).

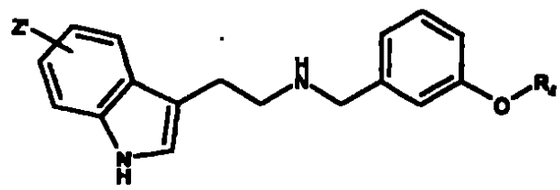
Ejemplo 483

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



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 hasta la mañana siguiente. Filtrar la mezcla de reacción con una capa de celite, y tratar el filtrado resultante con borohidruro sódico (817 mg, 21,6 mmol) y agitar hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente. Evaporar el disolvente a vacío para dar un residuo. Purificar por cromatografía el residuo en gel de sílice eluyendo con una mezcla 9:1 de diclorometano y amoniaco 1 N en metanol para dar un residuo. Purificar por cromatografía ese residuo en una columna SCX de 10 g (lavar la columna con metanol y eluir con amoniaco 1 N en metanol) y concentrar a vacío para dar un aceite amarillo pálido. Disolver el aceite en metanol y tratar con una solución metanólica de cloruro de amonio (112 mg, 2,1 mmol). Someter a ultrasonidos la mezcla resultante durante 10 minutos, eliminar el disolvente a vacío, y triturar el residuo resultante con éter que contiene unas pocas gotas de acetonitrilo para dar un sólido. Recolectar el sólido por filtración para dar el compuesto del título en forma del clorhidrato: pf 177,8-178,9°C; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 11,15 (s a, 1 H), 9,41 (s a, 2 H), 7,57 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,39 (d, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,32 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,26 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 7,25-7,21 (m, 1 H), 7,11 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,01 (dd, 1 H, J = 8,8, 2,0 Hz), 6,97 (dd, 1 H, J = 8,0, 2,0 Hz9; 4,60 (dt, 2 H, J = 47,6, 6,0 Hz), 4,13 (s a, 2 H), 4,08 (t, 2 H, J = 6,4 Hz), 3,10 (s a, 4 H), 2,11 (d, quintupletes, 2 H, J = 26,0, 6,0 Hz); EM (EP+): m/e 361,3 (M+1); CHN (para $C_{20}H_{22}ClFN_2O \cdot HCl$) Calc.: C, 60,46; H, 5,83; N, 7,05; hallado: C, 60,48; H, 5,86; N, 7,16.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 483, aislados en forma del clorhidrato excepto donde se indique lo contrario:



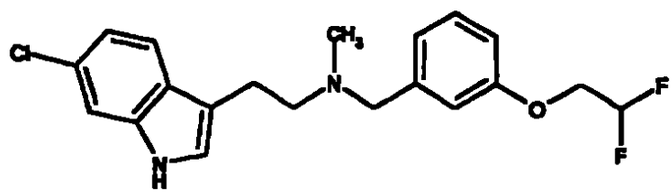
Nº	Z'	R_4	Datos
484	6-fluoro	3-fluoropropil	pf 174,8-176 ºC; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 11,03 (s a, 1 H), 9,35 (s a, 2 H), 7,52 (dd, 1 H, J = 8,8, 5,2 Hz), 7,30 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,22-7,17 (m, 2 H), 7,13-7,06 (m, 2 H), 6,95 (dd, 1 H, J = 7,8, 2,2 Hz), 6,83 (ddd, 1 H, J = 9,6, 8,8, 2,4 Hz), 4,58 (dt, 2 H, J = 47,2, 5,8 Hz), 4,11 (s, 2 H), 4,06 (t, 2 H, J = 6,2 Hz), 3,08 (s a, 4 H), 2,08 (d quintupletes, 2 H, J = 26,0, 6,0 Hz); EM (EP+): m/e 345,3 (M+1); CHN (para $C_{20}H_{22}F_2N_2O \cdot HCl$): C, 63,07; H, 6,09; N, 7,36. Hallado: C, 62,82; H, 6,13; N, 7,57.
485	6-fluoro	2,2-difluoroetil	pf 165,0-166,5ºC; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 11,08 (s a, 1 H), 7,56 (dd, 1 H, J = 8,7, 5,2 Hz), 7,39-7,31 (m, 2 H), 7,21 (d, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,18 (d, 1 H, J = 6,9 Hz), 7,12 (dd, 1 H, J = 10,4, 1,7 Hz), 7,04 (dd, 1 H, J = 8,7, 1,7 Hz), 6,89-6,81

			(m, 1 H), 6,42 (tt, 1 H, J = 53,9, 3,5 Hz), 4,32 (td, 2 H, J = 11,3, 3,2 Hz), 4,14 (s, 2 H), 3,20-3,00 (m, 4 H); EM (EP+): m/e 349,0 (M+1).
486	6-cloro	2,2-difluoroetil	pf 131,6-133°C; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 11,15 (s a, 1 H), 9,50 (s a, 2 H), 7,57 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,39 (d, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,36 (t, 1 H, J = 8,2 Hz), 7,32 (s a, 1 H), 7,26 (d, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,17 (d, 1 H; J = 7,6 Hz), 7,04 (dd, 1 H, J = 7,8, 2,2, Hz), 7,01 (dd, 1 H, J = 8,4, 2,0 Hz), 6,41 (tt, 1 H, J = 54,4, 3,4 Hz), 4,32 (td, 2 H, J = 14,8, 3,6 Hz), 4,14 (s a, 2 H), 3,11 (s a, 4 H); EM (EP+): m/e 365,3 (M+1); CHN (para $C_{19}H_{19}F_2ClN_2O \cdot HCl \cdot 0{,}3\ H_2O$) Calc.: C, 56,11; H, 5,11; N, 6,89. Hallado: C, 56,03; H, 4,95; N, 7,18.
487	6-cloro	2,2,3,3,3-pentafluoropropil	pf 199,8-201,1; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 11,15 (s a, 1 H), 9,35 (s a, 2 H), 7,57 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 7,44-7,32 (m, 3 H), 7,26 (d, 1 H, J = 2,0 H), 7,22 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,10 (dd, 1 H, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,00 (dd, 1 H, J = 8,6, 1,8 Hz), 4,85 (t, 2 H, J = 13,2 Hz), 4,13 (s, 2 H), 3,10 (s a, 4 H); EM (EP+): m/e 433,0

			(M+1); CHN (para $C_{20}H_{18}ClF_5N_2O \cdot 0{,}97HCl$): C, 51,31; H, 4,08; N, 5,98. Hallado: C, 51,61; H, 4,07; N, 6,00.
488	5-isopropil	2,2,3,3,3-pentafluoropropil	pf 168,5-171,0ºC; EM (EP+): m/e 441,1 (M+1); CHN (para $C_{23}H_{25}F_5N_2O \cdot HCl \cdot 0{,}3\ H_2O$: C, 57,28; H, 5,56; N, 5,81. Hallado: C, 57,10; H, 5,21; N, 6,03.
489	5-isopropil	2,2,3,3-tetrafluoropropil	pf 167,0-168,2ºC; RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6): 10,72 (s a, 1 H), 7,44 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,34 (s a, 1 H), 7,22-7,15 (m, 2 H), 7,14 (s a, 1 H), 7,06 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,01 (dd, 1 H, J = 8,4, 1,6 Hz), 6,69 (tt, 1 H, J = 51,6, 5,6 Hz), 5,86 (s, 1 H), 4,70-4,50 (m, 2 H), 3,50-3,25 (m, 4 H, superpuesto a H_2O), 3,17-3,05 (m, 1h), 3,05-2,91 (m, 2 H), 1,24 (d, 6 H, J=6,8 Hz; EM (EP+): m/e 422,1 (M+1).

Ejemplo 490

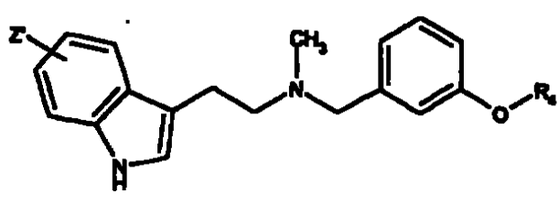
N-(2-(6-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-N-metil-3-(2,2,-difluoroetoxi)bencilamina



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; después añadir en dos partes en 10 minutos triacetoxiborohidruro sódico (321 mg, 1,51 mmol). Agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente y diluir con metanol (10 ml) e inactivar con una gota de ácido acético glacial. Eliminar el disolvente a vacío, para dar un residuo, volver a disolver el residuo bruto en metanol y cargar directamente en una columna SCX de 10 g. Después de lavar la columna abundantemente con metanol, eluir con amoniaco 2 N en metanol. Concentrar a vacío para dar el compuesto del título en forma de 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). Someter la mezcla a ultrasonidos durante 10 minutos antes de eliminar el disolvente a vacío para dar el compuesto del título en forma de la sal clorhidrato. Disolver la sal en 10 ml de acetonitrilo:agua 1:1 y liofilizar hasta la mañana siguiente, proporcionando un sólido esponjoso blanco. Triturar el sólido con éter dietílico (10 ml) y acetonitrilo (2 gotas), filtrar, y secar para dar el compuesto del título en forma de la sal clorhidrato: pf 63,8°C-65,8°C; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 11,10 (s a, 1 H), 7,52 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 7,36 (d, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,40-7,26 (m, 2 H), 7,22 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 7,20-7,11 (m, 1 H), 7,04 (d a, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,96 (dd, 1 H, J = 8,6, 1,4 Hz); 6,38 (tt, 1 H, J = 54,4, 3,6 Hz), 4,50-4,02 (m a, 2 H), 4,30 (td, 2 H, J = 14,4, 3,2 Hz), 3,15 (s a, 4 H), 2,68 (s a, 3 H); EM (EP+): m/e 378,9 (M+1).

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 490, aislados en forma del clorhidrato excepto donde se indique lo contrario:

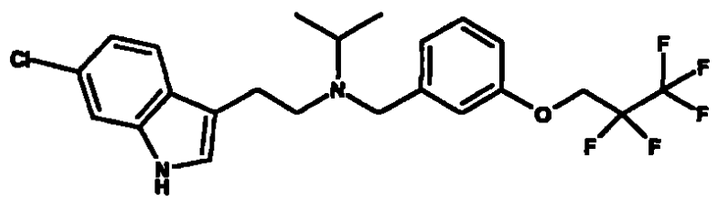


Nº	Z'	R_4	Datos
491	6-fluoro	2,2-difluoroetil	pf 70,8-73,0ºC; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 9,01 (s a, 1 H), 7,40-7,35 (m, 1 H), 7,35 (dd, 1 H, J = 8,8, 5,6 Hz), 7,31-7,25 (m, 1 H), 7,10-7,02 (m, 2 H), 6,97-6,91 (m, 2 H), 6,77 (td, 1 H, J = 9,2, 2,0 Hz), 6,05 (tt, 1 H, J = 54,8, 4,0 Hz), 4,21 (td, 2 H, J = 13,0, 4,0 Hz), 4,08 (s a, 2 H), 3,30-3,18 (m, 2 H), 3,18-3,05 (m; 2 H), 2,66 (s, 3 H); EM (IQPA): m/e 363,1 (M+1).
492	6-fluoro	3-fluoropropil	pf: 66,4-69,3ºC; RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6): 11,04 (s, 1 H), 11,20-10,70 (s a, 1 H), 7,52 (dd, 1 H, J = 8,8, 5,5 Hz), 7,34 (t, 1 H, J = 7,9 Hz), 7,30-7,20 (m, 1 H); 7,20 (d, 1 H, J = 2,2 Hz), 7,12 (AB_Q, 2 H, J_{AB} 2,4 Hz, ΔJ_{AB} = 9,8 Hz), 7,00 (d a 1 H, J = 8,4 Hz), 6,84 (ddd, 1 H, J = 9,9, 8,8, 2,2 Hz), 4,61 (dt, 2 H, J = 47,2, 5,9 Hz), 4,44-4,03 (m a, 2 H), 4,08 (t, 2 H, J = 6,4 Hz), 3,17 (s a, 4 H), 2,68 (s a, 3 H), 2,11 (d quintupletes, 2 H, J = 25,6, 6,1 Hz); EM (EP+): m/e 358,9 (M+1).
493	6-cloro	3-fluoropropil	pf: 61,4-63,4ºC; RMN ^{1}H (400 MHz,

			DMSO-d_6): 11,14 (s, 1 H), 7,54 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 7,40 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 7,35 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,32-7,23 (m, 2 H), 7,13 d a, 1H, J=7,2 Hz), 7,07-7,00(m, 1H), 6,99 (dd, 1H, J=8,6, 1,8Hz), 4,60 (dt, 2 H, J = 46,8, 5,8 Hz), 4,50-4,15 (m a, 2 H), 4,08 (t, 2 H, J = 6,4 Hz), 3,18 (s a, 4 H), 2,72 (s a, 3 H), 2,11 (d quintupletes, 2 H, J = 26,0, 6,4 Hz); EM (IQPA): m/e 375,1 (M+1).
494	6-cloro	2,2,3,3,3-pentafluoropropil	Pf 206,6-207,5°C; RMN ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4): 7.97 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,93-7,85 (m, 2 H), 7,75-7,68 (m, 2 H), 7,65 (d a, 1 H, J = 7,2 Hz), 7,58 (d a, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,47 (d a, 1 H, J = 9,2 Hz), 5,21 (t, 2 H, J = 13,0 Hz), 4,60 (s a, 2 H), 3,61 (s a, 4 H), 3,14 (s a, 3 H); EM (EP+): m/e 447,1 (M+1); CHN para $C_{21}H_{20}ClF_5N_2O \cdot HCl$: Calc.: C, 52,19; H, 4,38; N, 5,80; hallado: C, 52,16; H, 4,29; N, 5,82.

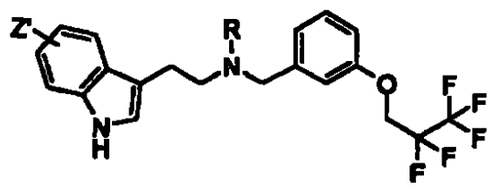
Ejemplo 495

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



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 metanol-ácido acético 95:5, tratar con acetona (441 µl, 5,9 mmol) seguido de cianoborohidruro sódico en porciones (148 mg, 2,3 mmol). Agitar la mezcla de reacción a 50°C hasta la mañana siguiente; después a temperatura ambiente durante otros 2 días más. Eliminar el disolvente a vacío para dar un residuo. Purificar por cromatografía en gel de sílice eluyendo con metanol al 4% en diclorometano para dar el compuesto del título en forma de 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). Someter la mezcla a ultrasonidos durante 10 minutos antes de concentrar hasta dar un sólido blanco pegajoso. Disolver el sólido pegajoso en 10 ml de acetonitrilo:agua 1:1 y liofilizar para dar 241 mg (96%) del compuesto del título en forma del clorhidrato: pf 77,0-80,2°C; RMN ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4): 7,31 (t a, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,26-7,21 (m, 1 H), 7,16 (br d, 1 H, J = 8,4 Hz), 7,15-7,07 (m, 2 H), 7,05-6,95 (m, 2 H), 6,83 (dd, 1 H, J = 8,0, 2,0 Hz), 4,52 (t, 2 H), J = 12,8 Hz), 4,12 (s a, 2 H), 3,53 (s a, 1 H), 3,11 (s a, 2 H), 2,89 (s a, 2 H), 1,27 (s a, 6 H); EM (IQPA): m/e 475,1 (M+1).

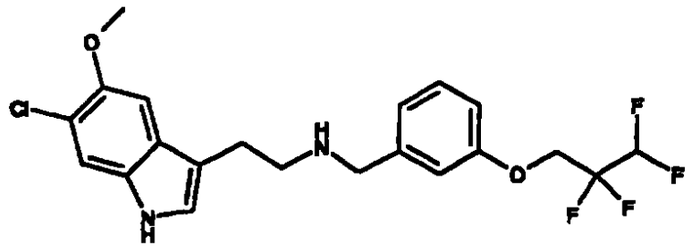
Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 495, aislados en forma del maleato:



Nº	Z'	R	Datos
496	6-cloro	propil	pf 92,4-94,6ºC; Masa (EM+): m/z 475,0 (M+1). Análisis elemental calculado para $C_{23}H_{24}ClF_5N_2O \cdot 0,1\ C_4H_4O_4 \cdot 0,5\ H_2O$: Calc.: C, 53,30; H, 4,93; N, 4,57; hallado: C, 53,00; H, 4,55; N, 4,86.
497	6-cloro	etil	pf 101,0-104,0ºC. Masa (EM+): m/z 461,0 (M+1).

Ejemplo 500

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



Combinar 5-metoxi-6-clorotriptamina (0,2 mmol) en diclorometano (1 ml) y 3-(2,2,3,3-tetrapropilfluoropropoxi)benzaldehído (0,32 mmol) en diclorometano (1 ml) y dar vueltas. Después de 2 horas, añadir borohidruro sódico (37,83 mg, 1,0 mmol) como solución madre en diclorometano (1 ml). Después de rotación hasta la mañana siguiente, diluir la mezcla de reacción con 1 ml de metanol, y aplicar la solución

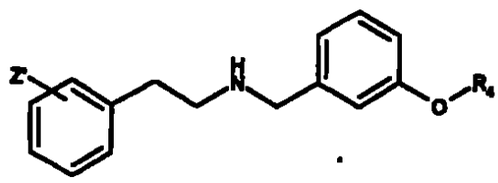
resultante directamente a una columna SCX de 2 g. Lavar abundantemente la columna con metanol, eluir con amoniaco-metanol 2 M y concentrar a residuo. Si una TLC del eluyente, indica que no se ha completado la reacción. Diluir el residuo con diclorometano (1 ml) y añadir una segunda solución madre de borohidruro sódico (37,83 mg, 1,0 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (1 ml). Después de dar vueltas durante 2 horas, diluir la mezcla de reacción con 1 ml de metanol, y aplicar directamente la solución resultante a una columna SCX de 2 g. Lavar abundantemente la columna con metanol, eluir con amoniaco-metanol 2 M y concentrar hasta un residuo. Purificar adicionalmente en una columna SI. Eluir con acetato de etilo puro. El compuesto se caracterizó usando el procedimiento 1 ó 2 de CL. EMCL R_t 2,749 minutos a 254 nm, 2,800 minutos a 220 nm; m/e 445 (M+1).

Procedimientos generales de CL:

Procedimiento 1: (Shimadzu QP8000) 10-90 en 4,5 minutos. Disolvente A: agua, ácido trifluoroacético al 0,1%, Disolvente B: acetonitrilo, ácido trifluoroacético al 0,1%. Columna: Metachem C18, monocromo de 3 micrones, 2,5 x 25.

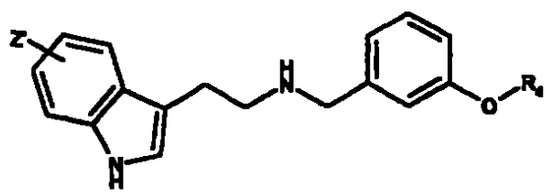
Procedimiento 2: (Shimadzu) 10-80 en 9 minutos. Disolvente A: agua, ácido trifluoroacético al 0,1%, Disolvente B: acetonitrilo, ácido trifluoroacético al 0,08%. Columna: Metachem C18, monocromo de 5 micrones, 4,6 x 50.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar al Ejemplo 500 y se aislaron en forma de base a no ser que se indique lo contrario:



Nº	Z'	R_4	Datos
501	3-CF_3	2,2,2-trifluoroetil	Procedimiento 2: CL Rf 3,90 minutos a 220 nm, 3,908 minutos a 264 nm.
502	3,5-dimetoxi	2,2,2-trifluoroetil	Procedimiento 2: CL Rf 3,620 minutos a 254 nm, 3,62 minutos a 220 nm, m/e 367 (M+1).
503	3-cloro	2,2,3,3-tetrafluoropropil	Procedimiento 1: EMCL Rf 2,800 minutos a 220 nm, m/e 376 (M+1).
504	3-CF_3	2,2,3,3-tetrafluoropropil	Procedimiento 1: EMCL Rf 2,885 minutos a 254 nm, m/e 410 (M+1).
506	3-cloro	2-fluoroetil	Procedimiento 2: CL Rf 3,420 minutos a 254 nm, 3,42 minutos a 220 nm.
507	3-trifluorometil	2-fluoroetil	Procedimiento 2: CL Rf 3,580 minutos a 254 nm, 3,58 minutos a 220 nm.
508	3,5-dimetoxi	2-fluoroetil	Procedimiento 2: CL Rf 3,212 minutos a 254 nm, 3,22 minutos a 220 nm.
509	3-trifluorometil	propil	Procedimiento 2: CL Rf 3,892 minutos a 254 nm, 3,89 minutos a 220 nm.
510	2-cloro	fenil	Procedimiento 1: EMCL Rf 2,479 minutos a 254 nm, m/e 338 (M+1).
511	3-	fenil	Procedimiento 1: EMCL Rf 2,969

	trifluorometil		minutos a 254 nm, m/e 372 (M+1).

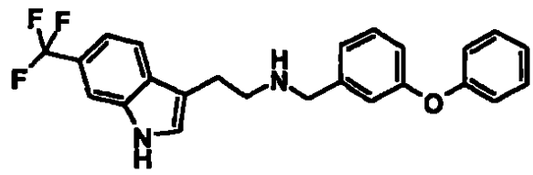


Nº	Z'	R_4	Datos
512	5-metoxi 6-cloro	2,2,2-trifluoroetil	Procedimiento 1: EMCL Rf 2,651 minutos a 220 nm; m/e 413 (M+1).
513	6-fluoro	2,2,2-trifluoroetil	Procedimiento 1: EMCL Rf 2,618 minutos a 254 nm, 2,700 minutos a 220 nm, m/e 367 (M+1).
514	4-cloro 5-metoxi	2,2,2-trifluoroetil	Procedimiento 1: EMCL Rf 2,683 minutos a 254 nm, 2,661 minutos a 220 nm, m/e 399 (M+1).
515	5-metoxi 6-cloro	2,2,3,3-tetrafluoropropil	Procedimiento 1: EMCL Rf 2,749 minutos a 254 nm, 2,800 minutos a 220 nm, m/e 445 (M+1).
516	6-fluoro	2,2,3,3-tetrafluoropropil	Procedimiento 1: EMCL Rf 2,683 minutos a 254 nm, 2,661 minutos a 220 nm, m/e 399 (M+1).
517	4-cloro 5-metoxi	2,2,3,3-tetrafluoropropil	Procedimiento 1: EMCL Rf 2,682 minutos a 254 nm, 2,663 minutos a 220

			nm, m/e 445 (M+1).
522	5-metoxi	2-fluoroetil	Procedimiento 2: CL Rf 3,19 minutos a 220 nm.

Ejemplo 523

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

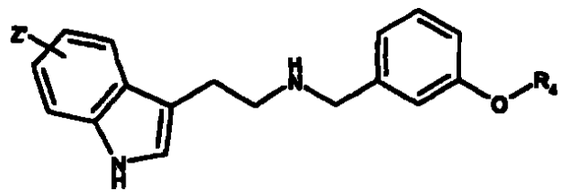


Combinar 5-trifluorometiltriptamina (0,1 mmol) en metanol (1 ml) y 3-fenoxibenzaldehído (0,2 mmol) en metanol (1 ml) y dar vueltas. Después de 3 horas, añadir borohidruro sódico (18 mg, 0,5 mmol) en forma de solución madre en 1-metil-2-pirrolidinona (0,5 ml). Después de dar vueltas hasta la mañana siguiente, diluir la mezcla de reacción con 1 ml de metanol, y aplicar la solución resultante directamente a una columna SCX de 2 g. Lavar abundantemente la columna con metanol, eluir con amoniaco-metanol 2 M y concentrar el eluyente. Purificar adicionalmente en una columna SI eluyendo con acetato de etilo para dar el compuesto deseado. La caracterización del compuesto se logra usando el procedimiento 1. EMCL Rf 2,954 minutos a 254 nm, 2,954 minutos a 220 nm; m/e 411 (M+1).

Procedimiento de CL:

Procedimiento 1: (Shimadzu QP8000) 10-90 en 4,5 minutos. Disolvente A: agua, ácido trifluoroacético al 0,1%, Disolvente B: acetonitrilo, ácido trifluoroacético al 0,1%. Columna: Metachem C18, monocromo de 3 micrones, 2,5 x 25.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar al Ejemplo 523 y se aislaron en forma de base a no ser que se indique lo contrario:

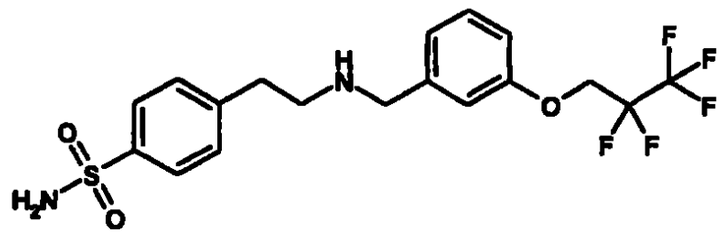


Nº	Z^3	R_4	Datos
524	6-trifluorometil	fenil	Procedimiento 1: EMCL Rf 2,954 minutos a 254 nm, 2,954 minutos a 220 nm, m/e 411 (M+1).
525	6-fluoro	fenil	Procedimiento 1: EMCL Rf 2,712 minutos a 254 nm, 2,712 minutos a 220 nm, m/e 361 (M+1).
526	5-metoxi 6-cloro	fenil	Procedimiento 1: EMCL Rf 2,757 minutos a 254 nm, 2,757 minutos a 220 nm, m/e 407 (M+1).
527	4-cloro 5-metoxi	propil	Procedimiento 1: EMCL Rf 2,578 minutos a 254 nm, 2,577 minutos a 220 nm, m/e 373 (M+1).
528	6-trifluorometil	propil	Procedimiento 1: EMCL Rf 2,850 minutos a 254 nm, 2,849 minutos a 220 nm, m/e 377 (M+1).
529	6-fluoro	propil	Procedimiento 1: EMCL Rf 2,576 minutos a 254 nm, 2,576 minutos a 220

			nm, m/e 327 (M+1).
530	5-metoxi 6-cloro	propil	Procedimiento 1: EMCL Rf 2,637 minutos a 220 nm, m/e 373 (M+1).

Ejemplo 531

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



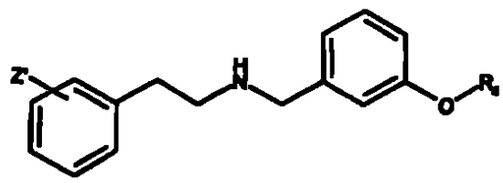
Combinar 4-sulfonamidofeniletilamina (0,2 mmol) en metanol (1 ml) y 3-(2,2,3,3,3-pentapropilfluoropropoxi)benzaldehído (0,32 mmol) en metanol (1 ml) y dar vueltas. Después de 1 hora, añadir borohidruro sódico (18 mg, 1,0 mmol) en forma de solución madre en 1-metil-2-pirrolidinona (1 ml). Después de dar vueltas hasta la mañana siguiente, diluir la mezcla de reacción con 1 ml de metanol, y aplicar la solución resultante directamente a una columna SCX de 2 g. Lavar abundantemente la columna con metanol, eluir con amoniaco-metanol 2 M y concentrar el eluyente. La purificación adicional mediante un sistema de prep. Gilson UV dio el compuesto deseado y el compuesto se caracterizó usando el procedimiento 1. EMCL Rf 2,345 minutos a 254 nm, 2,347 minutos a 220 nm; m/e 439 (M+1), 461 (M+22).

Procedimiento de CL:

Procedimiento 1: (Shimadzu QP8000) 10-90 en 4,5 minutos. Disolvente A: agua, ácido trifluoroacético al 0,1%, Disolvente B: acetonitrilo, ácido trifluoroacético al

0,1%. Columna: Metachem C18, monocromo de 3 micrones, 2,5 x 25.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar al Ejemplo 531 y se aislaron en forma de base a no ser que se indique lo contrario:



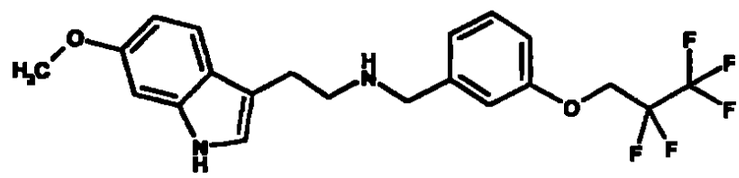
5

Nº	Z'	R_4	Datos
532	2,5-dimetoxi	2,2,3,3,3-pentafluoropropil	Procedimiento 1: EMCL Rf 2,816 minutos a 254 nm, 2,815 minutos a 220 nm, m/e 420 (M+1).
533	3,4-dimetoxi	2,2,3,3,3-pentafluoropropil	Procedimiento 1: EMCL Rf 2,634 minutos a 254 nm, 2,637 minutos a 220 nm, m/e 420 (M+1).
534	4-sulfonamida	2,2,3,3-tetrafluoropropil	Procedimiento 1: EMCL Rf 2,155 minutos a 254 nm, 2,156 minutos a 220 nm, m/e 421 (M+1).
535	4-sulfonamida	3-fluoropropil	Procedimiento 1: EMCL Rf 1,816 minutos a 254 nm, 1,818 minutos a 220nm, m/e (M+1), 389 (M+22).
537	4-sulfonamida	2-fluoroetil	Procedimiento 1: EMCL Rf 1,606 minutos a 254 nm, 1,606 minutos a 220 nm, m/e 375 (M+22).
538	3,4-dimetoxi	fenil	Procedimiento 1: EMCL Rf 2,511

			minutos a 254 nm, 2,511 minutos a 220 nm, m/e 364 (M+1).
539	4-sulfonamida	2,2-difluoroetil	Procedimiento 1: EMCL Rf 1,782 minutos a 254 nm, 1,782 minutos a 220 nm, m/e 371 (M+1), 393 (M+22).
540	2,5-dimetoxi	2,2-difluoroetil	Procedimiento 1: EMCL Rf 2,359 minutos a 254 nm, m/e 352 (M+1).
541	3,4-dimetoxi	2,2-difluoroetil	Procedimiento 1: EMCL Rf 2,085 minutos a 254 nm, 2,070 minutos a 220 nm, m/e 335 (M+1), 352 (M+22)
542	4-sulfonamida	2,2-difluoroetil	Procedimiento 1: EMCL Rf 1,816 minutos a 254 nm, 1,818 minutos a 220 nm, m/e 367 (M+1), 389 (M+22).
543	2,5-dimetoxi	3-fluoropropil	Procedimiento 1: EMCL Rf 2,387 minutos a 254 nm, 2,381 minutos 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



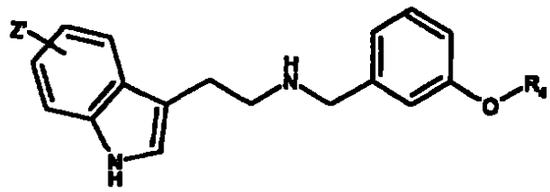
Combinar amina (0,2 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (1 ml) y aldehído (0,32

mmol) en diclorometano (1 ml) y dar vueltas Después de 1 hora, añadir borohidruro sódico (18 mg, 1,0 mmol) en forma de solución madre en 1-metil-2-pirrolidinona (1 ml). Después de dar vueltas hasta la mañana siguiente, diluir la mezcla de reacción con 1 ml de ácido acético al 10%metanol, y aplicar la solución resultante directamente a una columna SCX de 2 g. Lavar abundantemente la columna con metanol, eluir con amoniaco-metanol 2 M y concentrar el eluyente hasta un residuo, que se purificó adicionalmente mediante un sistema de prep. Gilson UV. Caracterizar el compuesto usando el procedimiento 1. EMCL Rf 3,752 minutos a 254 nm, 3,753 minutos a 220 nm; m/e 429 (M+1).

Procedimiento de CL:

Procedimiento 1: (Shimadzu QP8000) 10-90 en 4,5 minutos. Disolvente A: agua, ácido trifluoroacético al 0,1%, Disolvente B: acetonitrilo, ácido trifluoroacético al 0,1%. Columna: Metachem C18, monocromo de 3 micrones, 2,5 x 25.

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



Nº	Z'	R_4	Datos
546	4-cloro	2,2,3,3,3-pentafluoropropil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,873 minutos a 254 nm, 3,877 minutos a 220 nm, m/e 433 (M+1).
547	4-metoxi	2,2,3,3,3-	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,828

		pentafluoropropil	minutos a 254 nm, 3,833 minutos a 220 nm, m/e 429 (M+1).
548	5-metoxi 2-metil	2,2,3,3,3-pentafluoropropil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,802 minutos a 254 nm, 3,805 minutos a 220 nm, m/e 433 (M+1).
549	7-metoxi	2,2,3,3,3-pentafluoropropil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,800 minutos a 254 nm, 3,806 minutos a 220 nm, m/e 429 (M+1).
550	6-cloro	2,2,3,3,3-pentafluoropropil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,947 minutos a 254 nm, 3,952 minutos a 220 nm, m/e 433 (M+1).
551	4-metoxi	2,2,3,3-tetrafluoropropil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,695 minutos a 254 nm, 3,695 minutos a 220 nm, m/e 411 (M+1).
552	5-metoxi 2-metil	2,2,3,3-tetrafluoropropil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,654 minutos a 254 nm, 3,654 minutos a 220 nm, m/e 425 (M+1).
553	7-metoxi	2,2,3,3-tetrafluoropropil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,659 minutos a 254 nm, 3,661 minutos a 220 nm, m/e 411 (M+1).
554	6-cloro	2,2,3,3,-tetrafluoropropil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,821 minutos a 254 nm, 3,821 minutos a 220 nm, m/e 415 (M+1).
555	6-metoxi	2-fluoroetil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,169 minutos a 254 nm, 3,169 minutos a 220

			nm, m/e 345 (M+1).
556	4-cloro	2-fluoroetil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,411 minutos a 254 nm, 3,412 minutos a 220 nm, m/e 347 (M+1).
557	4-metoxi	2-fluoroetil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,303 minutos a 254 nm, 3,304 minutos a 220 nm, m/e 343 (M+1).
558	5-metoxi 2-metil	2-fluoroetil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,236 minutos a 254 nm, 3,236 minutos a 220 nm, m/e 357 (M+1).
559	7-metoxi	2-fluoroetil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,263 minutos a 254 nm, 3,264 minutos a 220 nm, m/e 343 (M+1).
560	6-cloro	2-fluoroetil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,465 minutos a 254 nm, 3,466 minutos a 220 nm, m/e 347 (M+1).
561	6-metoxi	2,2-difluoroetil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,190 minutos a 254 nm, 3,190 minutos a 220 nm.
562	6-cloro	Fenil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,795 minutos a 254 nm, 3,795 minutos a 220 nm, m/e 377 (M+1).
563	6-fluoro	2-fluoroetil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,305 minutos a 254 nm, 3,306 minutos a 220 nm, m/e 331 (M+1).

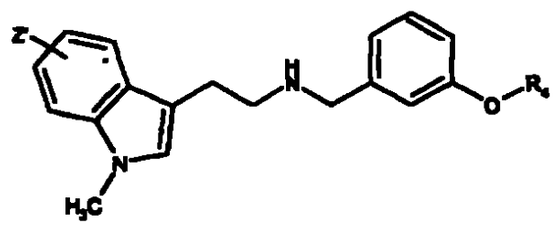
571	4-cloro	Propil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,668 minutos a 254 nm, 3,668 minutos a 220 nm, m/e 343 (M+1).
572	4-metoxi	Propil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,581 minutos a 254 nm, 3,582 minutos a 220 nm, m/e 339 (M+1).
573	5-metoxi 2-metil	Propil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,524 minutos a 254 nm, 3,524 minutos a 220 nm, m/e 353 (M+1).
574	7-metoxi	Propil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,553 minutos a 254 nm, 3,554 minutos a 220 nm, m/e 339 (M+1).
575	6-cloro	Propil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,736 minutos a 254 nm, 3,736 minutos a 220 nm, m/e 343 (M+1).
576	4,6-difluoro 5-metoxi	Fenil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,830 minutos a 254 nm, 3,832 minutos a 220 nm, m/e 423 (M+1).
577	6-metoxi	Fenil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,527 minutos a 254 nm, 3,531 minutos a 220 nm, m/e 373 (M+1).
578	4-cloro	Fenil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,749 minutos a 254 nm, 3,749 minutos a 220 nm, m/e 377 (M+1).
579	4-metoxi	fenil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,657

			minutos a 254 nm, 3,658 minutos a 220 nm, m/e 373 (M+1).
580	5-metoxi 2-metil	Fenil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,609 minutos a 254 nm, 3,609 minutos a 220 nm, m/e 387 (M+1).
581	7-metoxi	Fenil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,622 minutos a 254 nm, 3,622 minutos a 220 nm, m/e 373 (M+1).
582	6-cloro	fenil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,795 minutos a 254 nm, 3,795 minutos a 220 nm, m/e 377 (M+1).
583	4,6-difluoro 5-metoxi	2,2-difluoroetil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,514 minutos a 254 nm, 3,519 minutos a 220 nm, m/e 411 (M+1).
585	4-cloro	2,2-difluoroetil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,418 minutos a 254 nm, 3,419 minutos a 220 nm, m/e 365 (M+1).
586	4-metoxi	2,2-difluoroetil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,301 minutos a 254 nm, 3,305 minutos a 220 nm, m/e 361 (M+1).
587	5-metoxi 2-metil	2,2-difluoroetil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,269 minutos a 254 nm, 3,269 minutos a 220 nm, m/e 375 (M+1).
588	7-metoxi	2,2-difluoroetil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,265 minutos a 254 nm, 3,271 minutos a 220

			nm, m/e 361 (M+1).
589	6-cloro	2,2-difluoroetil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,476 minutos a 254 nm, 3,476 minutos a 220 nm, m/e 365 (M+1).
590	6-fluoro	2,2-difluoroetil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,326 minutos a 254 nm, 3,326 minutos a 220 nm, m/e 349 (M+1).
592	6-metoxi	3-fluoropropil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,170 minutos a 254 nm, 3,176 minutos a 220 nm, m/e 357 (M+1).
593	4-cloro	3-fluoropropil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,400 minutos a 254 nm, 3,407 minutos a 220 nm, m/e 361 (M+1).
594	4-metoxi	3-fluoropropil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,326 minutos a 254 nm, 3,327 minutos a 220 nm, m/e 357 (M+1).
595	5-metoxi 2-metil	3-fluoropropil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,277 minutos a 254 nm, 3,277 minutos a 220 nm, m/e 371 (M+1).
596	7-metoxi	3-fluoropropil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,290 minutos a 254 nm, 3,291 minutos a 220 nm, m/e 357 (M+1).
597	6-cloro	3-fluoropropil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,498 minutos a 254 nm, 3,499 minutos a 220 nm, m/e 361 (M+1).

598	6-fluoro	3-fluoropropil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,329 minutos a 254 nm, 3,330 minutos a 220 nm, m/e 345 (M+1).
600	6-metoxi	2,2,2-trifluoroetil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,288 minutos a 254 nm, 3,228 minutos a 220 nm, m/e 379 (M+1).
601	4-cloro	2,2,2-trifluoroetil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,518 minutos a 254 nm, 3,518 minutos a 220 nm, m/e 383 (M+1).
602	4-metoxi	2,2,2-trifluoroetil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,427 minutos a 254 nm, 3,428 minutos a 220 nm, m/e 379 (M+1).
603	5-metoxi 2-metil	2,2,2-trifluoroetil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,378 minutos a 254 nm, 3,378 minutos a 220 nm, m/e 393 (M+1).
604	7-metoxi	2,2,2-trifluoroetil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,234 minutos a 254 nm, 3,255 minutos a 220 nm, m/e 379 (M+1).
605	6-cloro	2,2,2-trifluoroetil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,587 minutos a 254 nm, 3,587 minutos a 220 nm, m/e 383 (M+1).

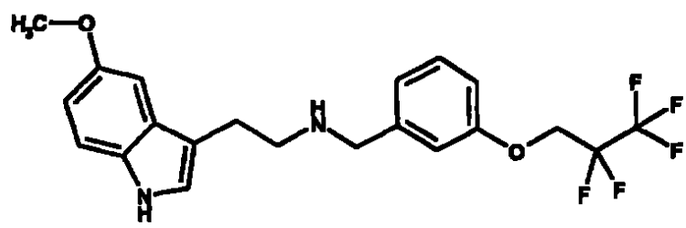
Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo un procedimiento similar al Ejemplo 545:



Nº	Z'	R_4	Datos
606	6-metoxi	2,2-difluoroetil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,190 minutos a 254 nm, 3,190 minutos a 220 nm.
607	4-fluoro 5-metoxi 6-fluoro	3-fluoropropil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,390 minutos a 254 nm, 3,395 minutos a 220 nm, m/e 401 (M+1).
608	4-fluoro 6-fluoro 5-metoxi	2,2,2-trifluoroetil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,442 minutos a 254 nm, 3,453 minutos 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)bencilamina



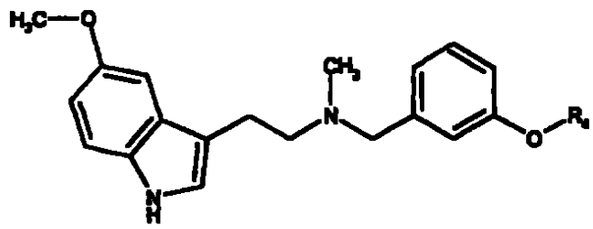
Combinar amina (0,2 mmol) en diclorometano (0,5 ml) y aldehído (0,4 mmol)

en diclorometano (1 ml) y dar vueltas. Después de 1 hora, añadir triacetoxiborohidruro sódico (82 mg, 0,8 mmol) en forma de solución madre en 1-metil-2-pirrolidinona (1 ml). Después de dar vueltas hasta la mañana siguiente, diluir la mezcla de reacción con 1 ml de metanol, y aplicar la solución resultante directamente a una columna SCX de 2 g. Lavar abundantemente la columna con metanol, eluir con amoniaco-metanol 2 M y concentrar el eluyente hasta un residuo, que se purificó adicionalmente mediante un sistema de prep. Gilson UV. El compuesto se caracterizó usando el procedimiento 3. EMCL Rf 4,823 minutos a 254 nm, 4,823 minutos a 220 nm; m/e 443 (M+1).

Procedimiento de CL:

Procedimiento 3: (Shimadzu QP8000) 5-90 en 4,5 minutos. Disolvente A: agua, ácido trifluoroacético al 0,1%, Disolvente B: acetonitrilo, ácido trifluoroacético al 0,1%. Columna: Metachem C18, monocromo de 3 micrones, 2,5 x 25.

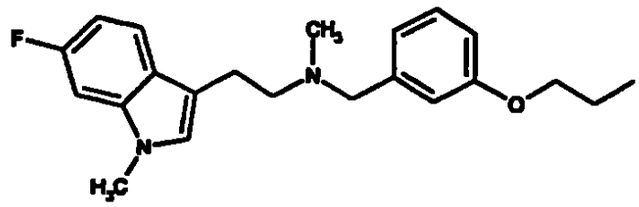
Los siguientes compuestos se prepararon usando un procedimiento similar al Ejemplo 620:



Nº	R_4	Datos
622	2,2,3,3-tetrafluoropropil	Procedimiento 3: EMCL Rf 4,681 minutos a 254 nm, 4,692 minutos a 220 nm, m/e 425 (M+1).
623	2,2,2-trifluoroetil	Procedimiento 3: EMCL Rf 4,639 minutos a 254 nm, 4,643 minutos a 220 nm, m/e 393 (M+1).

Ejemplo 624

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

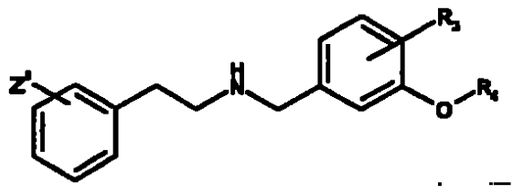


Combinar N-metil-N-(2-(6-fluoro-1-metil-*1H*-indol-3-il)etilamina (0,2 mmol) en 1-metil-2-pirrolidinona (0,5 ml) y 3-propiloxibenzaldehído (0,32 mmol) en diclorometano (1 ml) y dar vueltas. Después de dar vueltas hasta la mañana siguiente, añadir borohidruro sódico (1,0 mmol) en forma de solución madre en 1-metil-2-pirrolidinona (0,5 ml) y dar vueltas. Después de dar vueltas durante 3 horas, diluir la mezcla de reacción con 1 ml de ácido acético al 10%/metanol, y aplicar la solución resultante directamente a una columna SCX de 2 g. Lavar abundantemente la columna con metanol, eluir con amoniaco-metanol 2 M y concentrar el eluyente hasta un residuo que se purifica adicionalmente mediante un sistema de prep. Gilson UV.

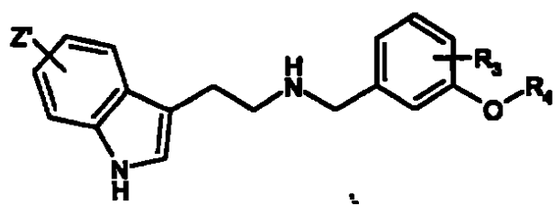
Procedimiento de CL:

Procedimiento 1: (Shimadzu QP8000) 10-90 en 4,5 minutos. Disolvente A: agua, ácido trifluoroacético al 0,1%, Disolvente B: acetonitrilo, ácido trifluoroacético al 0,1%. Columna: Metachem C18, monocromo de 3 micrones, 2,5 x 25.

Los siguientes compuestos se prepararon de forma similar al Ejemplo 624:



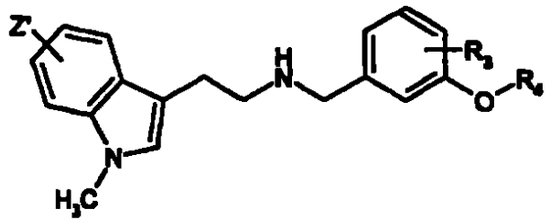
	Z'	R_3	R_4	Datos
625	3-trifluorometil 4-fluoro	4-CH_3	propil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,214 minutos a 254 nm, 3,213 minutos a 220 nm, m/e 371 (M+1).
626	3-trifluorometil 4-fluoro	H	3,3,3-trifluoropropil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,042 minutos a 254 nm, 3,042 minutos a 220 nm, m/e 410 (M+1).
627	3-trifluorometil 4-fluoro	H	2,2-difluoroetil	Procedimiento 1: EMCL Rf 2,828 minutos a 254 nm, 2,828 minutos a 220 nm, m/e 378 (M+1).
628	3-trifluorometil 4-fluoro	H	2,2,3,3,3-pentafluoro-propil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,196 minutos a 254 nm, 3,196 minutos a 220 nm, m/e 446 (M+1).
629	3-trifluorometil 4-fluoro	H	2,2,2-trifluoroetil	Procedimiento 1: EMCL Rf 2,984 minutos a 254 nm, 2,984 minutos a 220 nm, m/e 396 (M+1).
630	3-trifluorometil 4-fluoro	H	3-fluoropropil	Procedimiento 1: EMCL Rf 2,855 minutos a 254 nm, 2,855 minutos a 220 nm, m/e 374 (M+1).



Nº	Z'	R_3	R_4	Datos
632	5-fluoro 6-cloro	4-metil	propil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,141 minutos a 254 nm, 3,140 minutos a 220 nm, m/e 375 (M+1).
633	6-trifluorometil	H	3,3,3-trifluoropropil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,065 minutos a 254 nm, 3,066 minutos a 220 nm, m/e 431 (M+1).
634	5-fluoro 6-cloro	H	3,3,3-trifluoropropil	Procedimiento 1: EMCL Rf 2,977 minutos a 254 nm, 2,977 minutos a 220 nm, m/e 415 (M+1).
635	5,6-difluoro	H	3,3,3-trifluoropropil	Procedimiento 1: EMCL Rf 2,871 minutos a 254 nm, 2,872 minutos a 220 nm, m/e 399 (M+1).
636	6-trifluorometil	H	3,3,3-trifluoropropil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,065 minutos a 254 nm, 3,066 minutos a 220 nm, m/e 431 (M+1).
637	5-fluoro 6-cloro	H	2,2-difluoroetil	Procedimiento 1: EMCL Rf 2,782 minutos a 254 nm, 2,782 minutos a 220 nm, m/e 383 (M+1).
638	5,6-difluoro	H	2,2-difluoroetil	Procedimiento 1: EMCL Rf 2,655 minutos a 254 nm, 2,655 minutos a 220 nm, m/e 367 (M+1).
639	6-trifluorometil	H	2,2-difluoroetil	Procedimiento 1: EMCL Rf 2,876 minutos a 254 nm, 2,875 minutos

				a 220 nm, m/e 399 (M+1).
640	6-trifluorometil	H	2,2,2-trifluoroetil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,009 minutos a 254 nm, 3,009 minutos a 220 nm, m/e 417 (M+1).
641	5-fluoro 6-cloro	H	2,2,3,3,3-pentafluoropropil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,135 minutos a 254 nm, 3,135 minutos a 220 nm, m/e 451 (M+1).
642	5,6-difluoro	H	2,2,3,3,3-pentafluoropropil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,027 minutos a 254 nm, 3,027 minutos a 220 nm, m/e 435 (M+1).
643	6-trifluorometil	H	2,2,3,3,3-pentafluoropropil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,202 minutos a 254 nm, 3,202 minutos a 220 nm, m/e 467 (M+1).
645	5,6-difluoro	H	2,2,2-trifluoroetil	Procedimiento 1: EMCL Rf 2,982 minutos a 254 nm, 2,982 minutos a 220 nm, m/e 396 (M+1).
646	6-trifluorometil	H	2,2,2-trifluoroetil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,009 minutos a 254 nm, 3,009 minutos a 220 nm, m/e 417 (M+1).
647	5-fluoro 6-cloro	H	3-fluoropropil	Procedimiento 1: EMCL Rf 2,796 minutos a 254 nm, 2,796 minutos a 220 nm, m/e 379 (M+1).
648	5,6-difluoro	H	3-fluoropropil	Procedimiento 1: EMCL Rf 2,644 minutos a 254 nm, 2,646 minutos a 220 nm, m/e 363 (M+1).

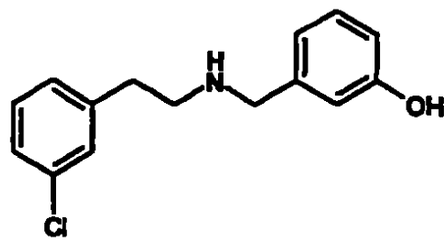
649 A	6-trifluorometil	H	3-fluoropropil	Procedimiento 1: EMCL Rf 2,900 minutos a 254 nm, 2,900 minutos a 220 nm, m/e 395 (M+1).



Nº	Z'	R_3	R_4	Datos
631	6-fluoro	4-metil	propil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,152 a 220 nm, m/e 355 (M+1).
633 A	6-fluoro	H	3,3,3-trifluoropropil	Procedimiento 1: EMCL Rf 2,949 minutos a 254 nm, 2,953 minutos a 220 nm, m/e 395 (M+1).
640 A	6-fluoro	H	2,2,3,3,3-pentafluoropropil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,112 minutos a 254 nm, 3,117 minutos a 220 nm, m/e 431 (M+1).
649	6-fluoro	H	2,2,2-trifluoroetil	Procedimiento 1: EMCL Rf 2,895 minutos a 254 nm, 2,898 minutos a 220 nm, m/e 381 (M+1).

Ejemplo 650

N-2-(3-Clorofenil)etil-3-hidroxibencilamina



Combinar 2-(3-clorofenil)etilamina (1,866 g; 15,28 mmol) y 3-hidroxibenczaldehído (1,567 g; 10,07 mmol) en 40 ml de metanol y agitar a temperatura ambiente durante 20 minutos y tratar con borohidruro sódico (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 mediante rotavapor. Añadir agua (25 ml) a esta mezcla espesa 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 $MgSO_4$, y concentrar para dar el compuesto del título.

Ejemplo 650A

N-*terc*-Butoxicarbonil-N-2-(3-clorofenil)etil-3-hidroxibencilamina

Combinar N-2-(3-clorofenil)etil-3-hidroxibencilamina, 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 $MgSO_4$, y concentrar. Purificar por cromatografía en gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 5% en hexanos para dar el compuesto del título.

Ejemplo 651

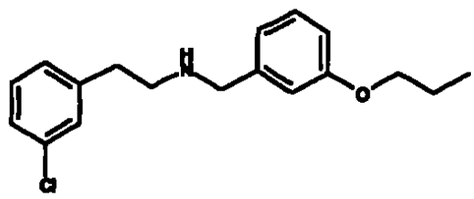
N-*terc*-Butoxicarbonil-N-2-(3-clorofenil)etil-3-propoxibencilamina

Añadir una solución de hidróxido sódico al 50% en agua (0,8 ml) a una solución

de N-*terc*-butoxicarbonil-N-2-(3-clorofenil)etil-3-hidroxibencilamina (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 sódico, y después salmuera saturada, secar ($MgSO_4$), y concentrar para dar un residuo. Purificar por cromatografía en gel de sílice para dar el compuesto del título: EM (EP+): m/e (M+1) 404. TLC (EtOAc al 20% en hexanos, R_f 0,54).

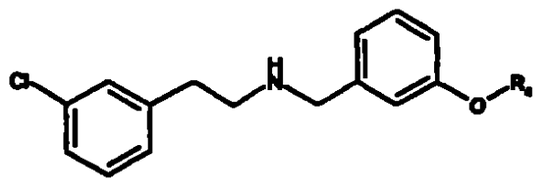
Ejemplo 652

N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-propoxibencilamina



Añadir ácido metanosulfónico (70 µl) a una solución de N-*terc*-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 corriente de nitrógeno para dar un residuo. Disolver el residuo en 4 ml de ácido acético al 5% en metanol y pasar por una columna SCX de 1 g, eluyendo con amoniaco 1 M en metanol para dar el compuesto del título: EM (EP+): m/e (M+1). HPLC (agua al 10-90%/acetonitrilo en 7,5 minutos, Tr = 4,490 minutos).

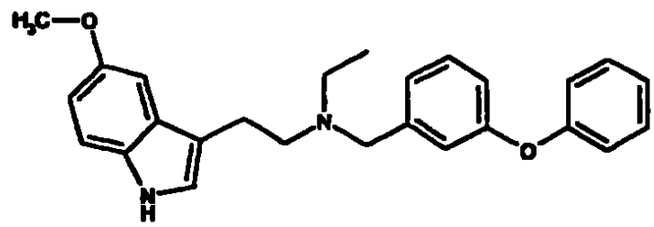
Los siguientes compuestos se prepararon por un procedimiento similar a los Ejemplos 651 y 652:



Nº	R_4	Datos
654	etil	Procedimiento 1: EMCL Rf 4,223 minutos a 254/220 nm, m/e 298,9 (M+1).
655	butil	Procedimiento 1: EMCL Rf 4,715 minutos a 254/220 nm, m/e 317,9 (M+1).
656	hexil	Procedimiento 1: EMCL Rf 5,137 minutos a 254/220 nm, m/e 345,9 (M+1).
658	alil	Procedimiento 1: EMCL Rf 4,373 minutos a 254/220 nm, m/e 301,9 (M+1).
660	piridin-2-ilmetil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,547 minutos a 254/220 nm, m/e 352,9 (M+1).
661	piridin-3-ilmetil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,487 minutos a 254/220 nm, m/e 352,9 (M+1).
662	piridin-4-ilmetil	Procedimiento 1: EMCL Rf 3,455 minutos a 254/220 nm, m/e 352,9 (M+1).

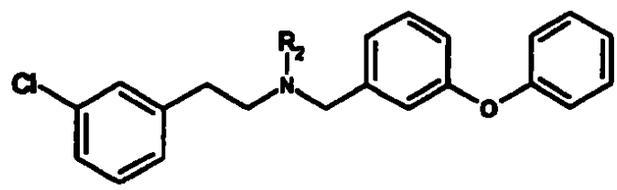
Ejemplo 665

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



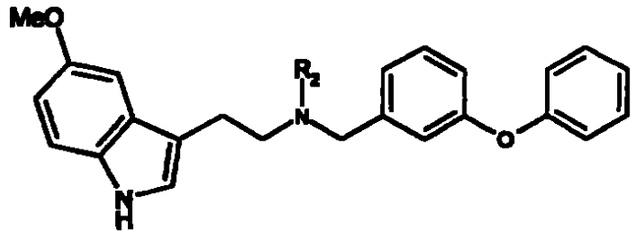
Añadir acetaldehído (0,080 ml; 0,77 mmol) a una solución de N-(2-(5-metoxi-*1H*-indol-3-il)etil-3-fenoxibencilamina (base libre, 55,5 mg, 0,149 mmol) en diclorometano (1 ml) seguido de una suspensión de triacetoxiborohidruro sódico (64 mg; 0,30 mmol) en diclorometano (1 ml). Después de 44 horas, inactivar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

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



Nº	R_2	Datos
666	metil	Procedimiento 2 de CL: Rf 5,12 minutos a 254/220 nm, m/e

		351,9 (M+1).
667	etil	Procedimiento 2 de CL: Rf 5,25 minutos a 254/220 nm, m/e 365,9 (M+1).



Nº	R_2	Datos
668	etil	Procedimiento 2 de CL: Rf 4,98 minutos a 254/220 nm, m/e 401,09 (M+1).

Ejemplo 670

3-Propoxibenzaldehído

Combinar 3-hidroxibenzaldehído (7,50 g; 61,4 mmol), yoduro de n-propilo (17,3 g; 102 mmol), y carbonato potásico (16,90 g; 122 mmol) en 2-butanona (100 ml) y someter a reflujo. Después de 17 h, dejar enfriar la mezcla a temperatura ambiente, decantar la solución y concentrar con rotavapor. Fraccionar el residuo entre éter diétilico (150 ml) y agua (150 ml), separar las fases y extraer la fase acuosa con éter dietílico (2 x 100 ml). Combinar las fases orgánicas y lavar con agua, NaOH 1 N, y después agua, secar sobre $MgSO_4$, y concentrar para dar un residuo. Destilar el residuo para dar el compuesto del título: pe: 122-125ºC (15 mm); TLC (Et_2O/hexanos al 10%; Rf 0,35).

Ejemplo 671

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

Enfriar una mezcla de cloruro de toluenosulfonilo (7,43 g; 39,0 mmol) y piridina (50 ml) a 0°C, añadir 3,3,3-trifluoropropanol (2,23 g; 19,5 mmol) y almacenar la mezcla a 3°C. Después de 48 horas, verter la mezcla de reacción en 350 ml de agua helada y extraer con éter dietílico (3 x 125 ml). Combinar las fases orgánicas y lavar con HCl 5 N, agua, solución saturada de bicarbonato sódico, y salmuera, secar sobre $MgSO_4$, y concentrar para dar tosilato de 3,3,3-trifluoropropilo. El material se llevó a la siguiente etapa sin purificación.

Combinar tosilato de 3,3,3-trifluoropropilo (4,057 g; 15,12 mmol), 3-hidroxibenzaldehído (1,85 g; 15,12 mmol) y K_2CO_3 (4,15 g; 30,0 mmol) en DMF (80 ml) y calentar a 100°C. Después de 18 horas, enfriar a temperatura ambiente, diluir con agua (200 ml) y extraer con diclorometano (2 x 200 ml). Combinar los extractos orgánicos lavar secuencialmente con agua (100 ml), NaOH 0,1 M (2 x 100 ml), bicarbonato sódico saturado (100 ml) y salmuera saturada (100 ml), secar ($MgSO_4$), y concentrar. Purificar por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0-20% en hexano) para dar el compuesto del título.

Ejemplo 672

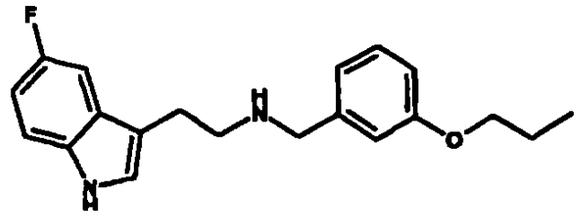
3-(2-Fluoroetoxi)benzaldehído

Combinar 1-bromo-2-fluoroetano (4,575 g; 36,0 mmol), 3-hidroxibenzaldehído (4,103 g; 33,60 mmol), y K_2CO_3 (7,05 g; 51,0 mmol) en 2-butanona (100 ml) y someter a reflujo. Después de 18 horas enfriar la mezcla a temperatura ambiente, concentrar, y fraccionar 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), NaOH 1 M (2 x 100 ml), $NaHCO_3$ (saturado, 100 ml), y salmuera (150 ml), secar ($MgSO_4$), concentrar, y purificar por

cromatografía en gel de sílice (éter dietílico al 0-25% en hexanos) para dar el compuesto del título.

Ejemplo 673

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



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 sódico en diglime (11 ml de una solución 0,5 M; 0,5 mmol) y agitar. Después de 63 horas a temperatura ambiente concentrar en una corriente de nitrógeno. Disolver el residuo en metanol y añadir a una columna SCX de 1 g previamente enjuagada con ácido acético al 5% en metanol. Eluir el producto de la columna SCX con amoniaco 1 M en metanol para dar el compuesto del título: EM (EP+): m/e (M+1); HPLC: (agua al 10-90%/acetonitrilo en 10 minutos, Tr = 4,08 minutos).

Procedimientos generales de CL:

Procedimiento 1: (Shimadzu Class HPLC VP y Plataforma Micromass de CL con sistema de CL HP1100) 10-90 en 7,5 minutos. Disolvente A: agua, ácido trifluoroacético al 0,1%, Disolvente B: acetonitrilo, ácido trifluoroacético al 0,1%. Columna: Metachem C18, monocromo de 3 micrones, 2,5 x 25.

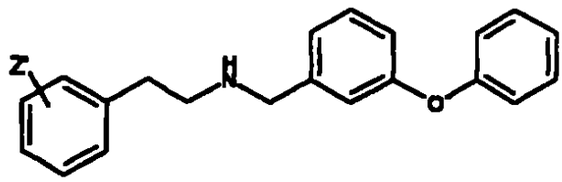
Procedimiento 2: (Shimadzu Class HPLC VP y Plataforma Micromass de CL con sistema de CL HP1100) 10-90 en 10 minutos. Disolvente A: agua, ácido

trifluoroacético al 0,1%, Disolvente B: acetonitrilo, ácido trifluoroacético al 0,1%. Columna: Metachem C18, monocromo de 3 micrones, 2,5 x 25.

Procedimiento 3: (HPLC de Waters Millennium y Plataforma Micromass de CL con sistema de CL HP1100) 10-100 en 10 minutos. Disolvente A: ácido trifluoroacético al 0,1%, Disolvente B: acetonitrilo, ácido trifluoroacético al 0,08%. Columna: YMC, 5 micrones, 2,5 x 25.

Procedimiento 4: (Shimadzu PQ8000) 10-90 en 4,5 minutos. Disolvente A: agua, ácido trifluoroacético al 0,1%, Disolvente B: acetonitrilo, ácido trifluoroacético al 0,1%. Columna: Metachem C18, monocromo de 3 micrones, 2,5 x 25.

Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo un procedimiento similar al Ejemplo 673:

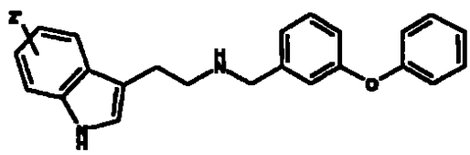


Nº	R_2	Datos
675	2-fluoro	Procedimiento 3 de CL: Rf 4,18 minutos a 254/220 nm, m/e 322,0 (M+1).
676	3-fluoro	Procedimiento 3 de CL: Rf 4,23 minutos a 254/220 nm, m/e 322,0 (M+1).
677	4-cloro	Procedimiento 3 de CL: Rf 4,48 minutos a 254/220 nm, m/e 337,9 (M+1).
678	4-hidroxi	Procedimiento 3 de CL: Rf 3,62 minutos a 254/220 nm, m/e

		320,0 (M+1).
679	2-metoxi	Procedimiento 3 de CL: Rf 4,30 minutos a 254/220 nm, m/e 334,0 (M+1).
680	4-bromo 3-metoxi	Procedimiento 3 de CL: Rf 4,50 minutos a 254/220 nm, m/e 411,9 (M+1).
681	4-fluoro	Procedimiento 3 de CL: Rf 4,22 minutos a 254/220 nm, m/e 322,0 (M+1).
682	2-cloro	Procedimiento 3 de CL: Rf 4,36 minutos a 254/220 nm, m/e 338,0 (M+1).
683	4-bromo	Procedimiento 3 de CL: Rf 4,55 minutos a 254/220 nm, m/e 383,91 (M+1).
684	4-metil	Procedimiento 3 de CL: Rf 4,42 minutos a 254/220 nm, m/e 318,0 (M+1).
685	3-metoxi	Procedimiento 3 de CL: Rf 4,19 minutos a 254/220 nm, m/e 334,0 (M+1).
686	4-metoxi	Procedimiento 3 de CL: Rf 4,15 minutos a 254/220 nm, m/e 334,0 (M+1).
687	2-etoxi	Procedimiento 3 de CL: Rf 4,55 minutos a 254/220 nm, m/e 348,0 (M+1).
688	4-etoxi	Procedimiento 3 de CL: Rf 4,43 minutos a 254/220 nm, m/e 348,0 (M+1).
689	4-fenoxi	Procedimiento 3 de CL: Rf 5,00 minutos a 254/220 nm, m/e 396,0 (M+1).
690	4-sulfonamida	Procedimiento 3 de CL: Rf 3,46 minutos a 254/220 nm, m/e 383,0 (M+1).

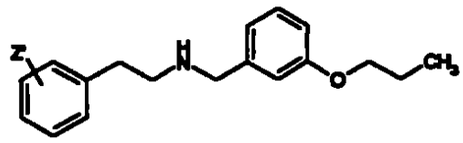
691	3,4-dicloro	Procedimiento 3 de CL: Rf 4,74 minutos a 254/220 nm, m/e 372,0 (M+1).
692	2,5-dicloro	Procedimiento 3 de CL: Rf 4,74 minutos a 254/220 nm, m/e 372,0 (M+1).
693	2,6-dicloro	Procedimiento 3 de CL: Rf 4,51 minutos a 254/220 nm, m/e 372,0 (M+1).
694	2,5-dimetoxi	Procedimiento 3 de CL: Rf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

Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo un procedimiento similar al Ejemplo 673:



Nº	Z'	Datos
698	5-metil	Procedimiento 4 de CL: Rf 2,852 minutos a 254/220 nm,

		m/e 357 (M+1).
699	5-cloro	Procedimiento 4 de CL: Rf 2,893 minutos a 254/220 nm, m/e 377 (M+1).

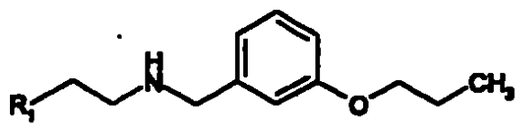


Nº	Z'	Datos
700	2-fluoro	Procedimiento 3 de CL: Rf 3,90 minutos a 254/220 nm, m/e 288,0 (M+1).
701	3-fluoro	Procedimiento 3 de CL: Rf 3,95 minutos a 254/220 nm, m/e 288,0 (M+1).
702	4-fluoro	Procedimiento 3 de CL: Rf 3,96 minutos a 254/220 nm, m/e 288,0 (M+1).
703	2-cloro	Procedimiento 3 de CL: Rf 4,23 minutos a 254/220 nm, m/e 303,9 (M+1).
704	4-cloro	Procedimiento 3 de CL: Rf 4,12 minutos a 254/220 nm, m/e 303,9 (M+1).
705	4-bromo	Procedimiento 3 de CL: Rf 4,33 minutos a 254/220 nm, m/e 347,9 (M+1).
706	4-metil	Procedimiento 3 de CL: Rf 4,17 minutos a 254/220 nm, m/e 284,0 (M+1).
707	4-hidroxi	Procedimiento 3 de CL: Rf 3,26 minutos a 254/220 nm, m/e 286,0 (M+1).

708	2-metoxi	Procedimiento 3 de CL: Rf 4,03 minutos a 254/220 nm, m/e 300,0 (M+1).
709	3-metoxi	Procedimiento 3 de CL: Rf 3,91 minutos a 254/220 nm, m/e 300,0 (M+1).
710	4-metoxi	Procedimiento 3 de CL: Rf 3,91 minutos a 254/220 nm, m/e 300,0 (M+1).
711	3-etoxi	Procedimiento 3 de CL: Rf 4,31 minutos a 254/220 nm, m/e 314,0 (M+1).
712	4-etoxi	Procedimiento 3 de CL: Rf 4,14 minutos a 254/220 nm, m/e 314,0 (M+1).
713	4-fenoxi	Procedimiento 3 de CL: Rf 4,77 minutos a 254/220 nm, m/e 362,0 (M+1).
714	4-sulfonamida	Procedimiento 3 de CL: Rf 3,06 minutos a 254/220 nm, m/e 349,0 (M+1).
715	3,4-dicloro	Procedimiento 3 de CL: Rf 4,52 minutos a 254/220 nm, m/e 337,9 (M+1).
716	2,5-dicloro	Procedimiento 3 de CL: Rf 4,51 minutos a 254/220 nm, m/e 337,9 (M+1).
717	2,6-dicloro	Procedimiento 3 de CL: Rf 4,28 minutos a 254/220 nm, m/e 337,9 (M+1).
718	3,4-dimetoxi	Procedimiento 3 de CL: Rf 3,59 minutos a 254/220 nm, m/e 330,0 (M+1).
719	2,5-dimetoxi	Procedimiento 3 de CL: Rf 4,04 minutos a 254/220 nm, m/e 330,0 (M+1).
720	2,3-dimetoxi	Procedimiento 3 de CL: Rf 3,96 minutos a 254/220 nm, m/e

		330,0 (M+1).
721	3,5-dimetoxi	Procedimiento 3 de CL: Rf 3,99 minutos a 254/220 nm, m/e 330,0 (M+1).
722	3-bromo 4-metoxi	Procedimiento 3 de CL: Rf 4,22 minutos a 254/220 nm, m/e 379,9 (M+1).
723	4-etoxi-3-metoxi	Procedimiento 3 de CL: Rf 3,88 minutos a 254/220 nm, m/e 344,0 (M+1).
724	3-etoxi-4-metoxi	Procedimiento 3 de CL: Rf 3,84 minutos a 254/220 nm, m/e 344,0 (M+1).

Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo un procedimiento similar al Ejemplo 673:

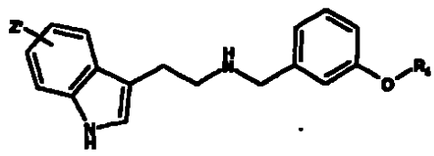


5

Nº	R_1	Datos
725	piridin-2-il	Procedimiento 3 de CL: Rf 2,38 minutos a 254/220 nm, m/e 271,0 (M+1).
726	piridin-3-il	Procedimiento 3 de CL: Rf 2,25 minutos a 254/220 nm, m/e 271,0 (M+1).
727	piridin-4-il	Procedimiento 3 de CL: Rf 2,21 minutos a 254/220 nm, m/e 271,0 (M+1).

729	7-metil-*1H*-indol-3-il	Procedimiento 3 de CL: Rf 4,19 minutos a 254/220 nm, m/e 323,0 (M+1).
730	6-metoxi-*1H*-indol-3-il	Procedimiento 3 de CL: Rf 3,90 minutos a 254/220 nm, m/e 339,0 (M+1).
731	tiofen-3-il	Procedimiento 3 de CL: Rf 3,70 minutos a 254/220 nm, m/e 275,9 (M+1).
732	5-metil-*1H*-indol-3-il	Procedimiento 4 de CL: Rf 2,680 minutos a 254/220 nm, m/e 323,0 (M+1).
733	5-cloro-*1H*-indol-3-il	Procedimiento 4 de CL: Rf 4,019 minutos a 254/220 nm, m/e 344 (M+1).

Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo un procedimiento similar al Ejemplo 673:

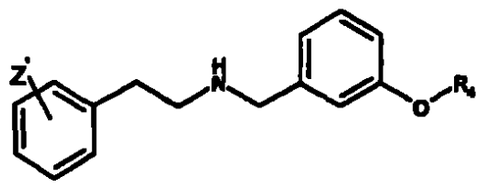


Nº	Z'	R_4	Datos
734	5-metil	2-fluoroetil	Procedimiento 4: EMCL Rf 2,381 minutos a 254/220 nm; m/e 327 (M+1)
735	5-fluoro	2-fluoroetil	Procedimiento 4: EMCL Rf 2,300 minutos a 254/220 nm; m/e 331 (M+1)
736	5-metil	2,2-difluoroetil	Procedimiento 4: EMCL Rf 2,520 minutos a 254/220 nm; m/e 345 (M+1)

737	5-fluoro	2,2-difluoroetil	Procedimiento 4: EMCL Rf 2,445 minutos a 254/220 nm; m/e 349 (M+1)
738	5-cloro	2,2-difluoroetil	Procedimiento 4: EMCL Rf 2,598 minutos a 254/220 nm; m/e 365 (M+1)
739	5-fluoro	4,4,4-trifluorobutil	Procedimiento 4: EMCL Rf 3,017 minutos a 254/220 nm; m/e 395 (M+1)
740	5-fluoro	2,2,2-trifluoroetil	Procedimiento 4: EMCL Rf 2,787 minutos a 254/220 nm; m/e 367 (M+1)
741	5-metoxi	2,2,2-trifluoroetil	Procedimiento 4: EMCL Rf 2,681 minutos a 254/220 nm; m/e 379 (M+1)
742	5-cloro	4,4,4-trifluorobutil	Procedimiento 4: EMCL Rf 2,151 minutos a 254/220 nm; m/e 411 (M+1)
743	5-fluoro	3-fluoropropil	Procedimiento 4: EMCL Rf 2,475 minutos a 254/220 nm; m/e 345 (M+1)
744	5-metoxi	3,3,3-trifluoropropil	Procedimiento 4: EMCL Rf 2,889 minutos a 254/220 nm; m/e 393 (M+1)
745	5-cloro	3-fluoropropil	Procedimiento 4: EMCL Rf 2,628 minutos a 254/220 nm; m/e 361 (M+1)
746	5-fluoro	2,2,3,3-tetrafluoropropil	Procedimiento 4: EMCL Rf 2,680 minutos a 254/220 nm; m/e 399 (M+1)
747	5-metil	2,2,3,3-tetrafluoropropil	Procedimiento 4: EMCL Rf 2,756 minutos a 254/220 nm; m/e 397 (M+1)
748	5-cloro	2,2,3,3-tetrafluoropropil	Procedimiento 4: EMCL Rf 2,820 minutos a 254/220 nm; m/e 417 (M+1)
750	5-fluoro	2,2,3,3,3-	Procedimiento 4: EMCL Rf 2,833

		pentafluoropropil	minutos a 254/220 nm; m/e 417 (M+1)
751	5-metil	2,2,3,3,3-pentafluoropropil	Procedimiento 4: EMCL Rf 2,908 minutos a 254/220 nm; m/e 415 (M+1)
752	5-cloro	2,2,3,3,3-pentafluoropropil	Procedimiento 4: EMCL Rf 2,784 minutos a 254/220 nm; m/e 433 (M+1)
754	5-metil	3-fluoropropil	Procedimiento 4: EMCL Rf 2,457 minutos a 254/220 nm; m/e 341 (M+1)
755	5-metoxi	4,4,4-trifluorobutil	Procedimiento 4: EMCL Rf 2,931 minutos a 254/220 nm; m/e 406 (M+1)
756	5-metoxi	2,2,3,3-tetrafluoropropil	Procedimiento 4: EMCL Rf 2,795 minutos a 254/220 nm; m/e 411 (M+1)
757	5-cloro	2-fluoroetil	Procedimiento 4: EMCL Rf 2,477 minutos a 254/220 nm; m/e 347 (M+1)

Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo un procedimiento similar al Ejemplo 673:



Nº	Z'	R_4	Datos
758	3-trifluorometil	2,2,3,3-tetrafluoropropil	Procedimiento 4: EMCL Rf 2,650 minutos a 254/220 nm; m/e 410 (M+1)

759	3-trifluorometil	4,4,4-trifluorobutil	Procedimiento 4: EMCL Rf 2,761 minutos a 254/220 nm; m/e 406 (M+1)

Ejemplo 760

3-Trifluorometoxifenetilamina

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 Na_2SO_4, filtrar y concentrar para dar un residuo. Purificar por cromatografía el residuo en gel de sílice para dar 2-nitro-1-(3-trifluoroetoxifenil)etanol: EM (M-1) 250; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) 7,45 (1 H, t, J = 8m4 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).

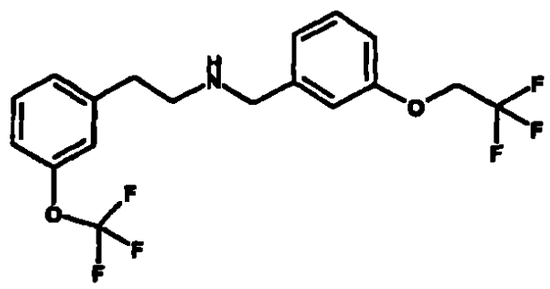
Combinar 2-nitro-1-(3-trifluoroetoxifenil)etanol (6,1 g, 24,2 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (2,02 ml) en diclorometano (50 ml) y enfriar en un baño de hielo. Añadir trietilamina (7,28 ml) gota a gota manteniendo la temperatura próxima a 0°C. Después de 2 horas, verter en acetato de etilo, lavar con agua, secar con Na_2SO_4, filtrar y después concentrar a residuo. Purificar por cromatografía el residuo en gel de sílice para dar 3-(2-nitrovinil)-1-trifluoroetoxibenceno: EM (MH^+) 234; RMN ^{1}H ($CDCl_3$) 7,97 (1 H, d, J = 13,6 Hz), 7,57 (1 H, d, J = 13,6 Hz); 7,52-7,48 (2 H, m), 7,40-7,35 (2 H, m).

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 (430 kPa) en presencia de PtO_2 (0,6 g). Después de 5 horas, filtrar el catalizador, diluir el filtrado con HCl 1 N (50 ml) y lavar con acetato de etilo. Separar la fase acuosa, neutralizar con NaOH 2 N (100 ml), extraer con éter, secar con Na_2SO_4, filtrar y

después concentrar para dar el compuesto del título que puede usarse sin purificación adicional. EM (MH^+) 206; RMN ^1H ($CDCl_3$) 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 = 7,22 Hz).

Ejemplo 761

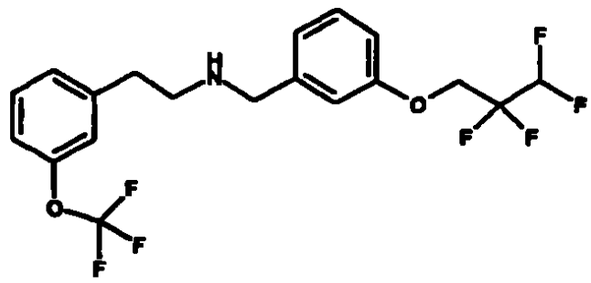
N-(2-(3-Trifluorometoxifenil)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)bencilamina



Combinar trifluorometoxifenetilamina (400 mg, 1,95 mmol), y 3-(2-trifluoroetoxi)benzaldehído (596 mg, 2,92 mmol), y tamices moleculares de 4Å (4,0 g) en etanol (30 ml) y someter a reflujo. Después de 4,5 horas, decantar y tratar con $NaBH_4$ (221 mg, 5,85 mmol). Después de 1 hora, evaporar y fraccionar entre NaOH 5 N y diclorometano. Separar la fase orgánica, secar sobre Na_2SO_4, filtrar y concentrar para dar un residuo. Purificar por cromatografía el residuo por HPLC para dar el compuesto del título. La sal HCl del compuesto del título da un sólido blanco: EM (MH^+) 394; RMN ^1H (DMSO-d_6) 9,48 (2 H, br s)), 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).

Ejemplo 762

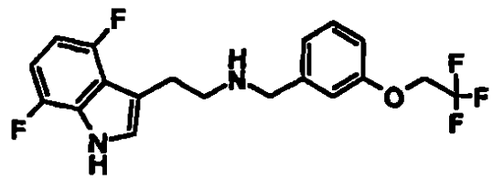
N-(2-(3-Trifluorometoxifenil)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropil)bencilamina



El procedimiento del Ejemplo 761 da el compuesto del título. La sal HCl del compuesto del título da un sólido blanco: EM (MH^+) 426; RMN ^1H (DMSO-d_6) 9,42 (2 H, br s), 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 = 52 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

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

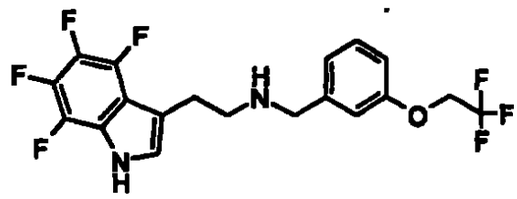


Combinar 2-(4,7-difluoro-*1H*-indol-3-il)etilamina (483 mg, 2,46 mmol) y etanol (45 ml) y agitar. Después de 10 minutos tratar con 3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzaldehído (502 mg, 2,46 mmol) y sulfato sódico anhidro (3,5 g) y agitar en atmósfera de nitrógeno y calentar a 70°C. Después de 2 h, enfriar la reacción, filtrar a vacío para eliminar el sulfato sódico y tratar con borohidruro sódico (279 mg, 7,38 mmol) en un matraz de base esférica provisto con agitador magnético. Dejar agitar la reacción durante 2 horas a temperatura ambiente y después tratar con precaución 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 en una columna SCX de 10 g lavando abundantemente con metanol, eluyendo con amoniaco 2 N en metanol, y concentrando

a vacío para dar el compuesto del título en forma de aceite de color pajizo. Preparar la sal clorhidrato disolviendo la base libre (800 mg, 2,08 mmol) en metanol (15 ml) y tratar con una solución de cloruro amónico (111 mg, 2,08 mmol) en metanol (5 ml). Someter la mezcla a ultrasonidos durante 10 minutos antes de concentrar a vacío para dar un sólido blanco. Recristalizar de acetato de etilo para obtener la sal clorhidrato del compuesto del título: pf 208,5-210,0°C; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 11,79 (s a, 1 H), 9,21 (s a, 2 H), 7,39 (t, 1 H, J = 7,8 Hz), 7,32 (d, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,30 (s, 1 H), 7,18 (d, 1h; J = 8,0 Hz), 7,11 (dd, 1 H, J = 2,6, 8,2 Hz), 6,85-6,91 (m, 1 H), 6,67-6,73 (m, 1 H), 4,77 (q, 2 H, J = 8,8 Hz), 4,16 (s, 4H9, 3,12-3,16 (m, 4 H); pf 134-138°C, EM (IQPA): m/e 385,1 (M+1). CHN (para $C_{19}H_{17}F_5N_2O$·HCl): Calc. C, 54,23; H, 4,31; N, 6,66; hallado: C, 54,20; H, 4,30; N, 6,66.

Ejemplo 764

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, usando 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 sódico anhidro (3,5 g), borohidruro sódico (236 mg, 6,24 mmol) para dar la base libre del compuesto del título en forma de sólido de color pajizo. Recristalizar de cloruro de metileno para obtener el compuesto del título: pf 107,2-108,2°C; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 11,92 (s a, 1h), 7,32 (s, 2 H), 6,95-6,99 (m, 2 H), 6,87 (dd, 1 H, J = 2,4, 8,0 Hz), 4,68 (q, 2 H, J = 8,8 Hz), 3,70 (s, 2 H), 2,88 (t, 2 H, J = 7,2 Hz), 2,75 (t, 2 H, J = 7,2 Hz). EM (EP+): m/e 421,1 (M+1). CHN (para $C_{19}H_{15}F_7N_2O$·0,20 H_2O) Calc.: C, 53,83; H, 3,66; N, 6,61;

hallado: C, 53,75; H, 3,33; N, 6.

Ejemplo 765

5-Trifluorometiltriptamina

Combinar 4-trifluorometilanilina (32,2 g, 199,8 mmol) y diclorometano (600 ml) en un matraz de base esférica de 2l en atmósfera de nitrógeno y enfriar a -70°C. Añadir hipoclorito de *terc*-butilo (protegido de la luz) (22,8 g, 210 mmol) en diclorometano (150 ml), agitar durante un total de 45 minutos a aproximadamente -65 a -70°C. A los 35 minutos, añadir una solución de metiltioacetaldehído dimetilacetal (30 g, 220,2 mmol) en diclorometano (150 ml). A los 45 minutos 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 a temperatura ambiente. Lavar con agua y evaporar a sequedad para dar 72 g de un aceite.

Disolver el aceite en tolueno (600 ml) y añadir trietilamina (60 ml). Calentar a reflujo. Después de 24 horas, evaporar el disolvente y secar el residuo a vacío para dar un residuo. Combinar el residuo, éter dietílico (600 ml), y HCl 2 N (500 ml) y agitar 24 horas a temperatura ambiente. Separar la fase acuosa y lavar la fase orgánica sucesivamente con agua y $NaHCO_3$ saturado, secar sobre $MgSO_4$, filtrar y evaporar para dar un residuo. Purificar por cromatografía en gel de sílice eluyendo con ciclohexano-acetato de etilo (8/2, v/v), y juntar las fracciones que contienen lo esperado y evaporar para dar 33,8 g de 2-metiltio-5-trifluorometil-*1H*-indol.

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

Disolver 5-trifluoroindol (24 g, 130 mmol) en éter dietílico anhidro (288 ml) y

enfriar a 10ºC y añadir gota a gota cloruro de oxalilo (12 ml) en 10 minutos (reacción exotérmica) y agitar a temperatura ambiente durante 4 horas. Añadir una cantidad adicional de cloruro de oxalilo (3 ml) y agitar hasta la mañana siguiente a temperatura ambiente para dar un sólido. Recolectar el sólido, lavar con éter dietílico anhidro (20 ml), y secar para dar cloruro de 2-(5-(trifluorometil-*1H*-indol-3-il)-2-oxo-acetilo.

Combinar cloruro de 2-(5-(trifluorometil-*1H*-indol-3-il)-2-oxo-acetilo y NH_4OH 1 N (700 ml) y agitar la suspensión de forma intensa. Después de 3 horas, recolectar la 2-(5-(trifluorometil)-*1H*-indol-3-il)-2-oxoacetamida.

Añadir $LiAlH_4$ (37,95 g, 1,00 mol) a THF (650 ml) en un baño refrigerante de hielo. Preparar una solución de $AlCl_3$ (50 g, 375 mmol) en THF (600 ml) y añadir gota a gota a la solución de $LiAlH_4$ durante 45 minutos a 5-10ºC. Mientras se mantiene la temperatura a aproximadamente 5ºC, añadir una solución de 2-(5-(trifluorometil)-*1H*-indol-3-il)-2-oxoacetamida (21,4 g, 83,5 mmol) en THF (600 ml) y agitar hasta la mañana siguiente calentando a temperatura ambiente. Enfriar la mezcla con agua helada y tratar con NaOH al 30% (100 ml) manteniendo la temperatura por debajo de aproximadamente 30ºC. Después de agitar durante aproximadamente 30 minutos, filtrar, lavar con THF (2 l), y evaporar el filtrado para dar el compuesto del título. Formar la sal HCl disolviendo el compuesto del título en éter dietílico y añadiendo una solución de HCl en éter dietílico (hasta que se vuelva ácida). Recolectar el sólido por filtración, lavar con éter dietílico, y secar con presión reducida para dar la sal clorhidrato del compuesto del título.

El compuesto del título puede purificarse adicionalmente mediante extracción básica de la sal clorhidrato en acetato de etilo, secando sobre $MgSO_4$, filtrar, y evaporar a sequedad, seguido de la formación de la sal clorhidrato en éter dietílico.

Ejemplo 766

3-Propoxibenzaldehído

Combinar 3-hidroxibenzaldehído (790 g), K_2CO_3 (1627 g) y DMF (8 l). Añadir 1-yodopropano (1000 g) y calentar a 105°C y agitar durante 4 horas. Enfriar a aproximadamente 50°C y añadir agua (5 l), continuar enfriando a 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 1 N (2 x 5,8 l), concentrar las fases orgánicas combinadas a vacío para dar el compuesto del título.

Ejemplo 777

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

Combinar 3-propoxibenzaldehído (14,05 g, 0,0856 mol) y 5-metoxitriptamina (13,64 g, 0,0717 mol) en 390 ml de EtOH aasoluto. Añadir tamices moleculares (19,2 g) y calentar la suspensión a reflujo. Después de 4 horas, enfriar a temperatura ambiente y añadir $NaBH_4$ (37,02 g, 0,2146 mol) en 3 porciones. Agitar la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente, filtrar, evaporar el filtrado a una masa de aproximadamente 100 g, añadir agua y diclorometano. Después de la separación, lavar la fase acuosa con diclorometano, combinar las fases orgánicas, secar sobre $MgSO_4$, filtrar, evaporar el disolvente a vacío para dar el compuesto del título.

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

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 entre 0°C y 10°C y añadir en porciones el cloruro de *p*-toluenosulfonilo (6,2 g) y agitar calentando a temperatura ambiente. Después de 3 horas a temperatura ambiente, verter la mezcla de reacción en agua helada y agitar durante 30 minutos para dar un sólido. Filtrar el sólido, lavar con agua, y secar para dar el compuesto del título.

Ejemplo 779

Tosilato de 3,3,3-trifluoropropilo

Añadir 3,3,3-trifluoropropan-1-ol (61,8 ml) y piridina (224 ml). Enfriar entre 0°C y 10°C y añadir *p*-toluenosulfonilo en porciones (147 g). Dejar calentar a temperatura ambiente y agitar hasta la mañana siguiente. Añadir HCl 0,5 N (1,6 l), extraer con acetato de etilo, combinar las fases orgánicas, secar sobre $MgSO_4$, filtrar, y evaporar para dar el compuesto del título.

Ejemplo 780

6-Fluorotriptamina

Añadir gota a gota 422 ml de ácido acético glacial a dimetilamina acuosa al 40$ (408 ml) en 40 minutos, manteniendo la temperatura por debajo de aproximadamente 15°C. Enfriar a 0°C. Después de agitar durante 20 minutos a 0°C, lentamente añadir formaldehído acuoso al 37% (289 ml, 1,3 eq.) en aproximadamente 15 minutos. Añadir 6-fluoroindol (400 g, 2,96 mol, 1 eq.) en cuatro porciones en aproximadamente 15 minutos. Después de 30 minutos, dividir la mezcla de reacción en dos partes. A una parte, añadir lentamente 1149 g (75% de la masa total) en 30 minutos a 3 l de NaOH al 10% y agitar a temperatura ambiente. Después de 18 horas, recolectar 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 parte de la mezcla de reacción (383 g, 25% de la masa total) con

NaOH hasta pH 12-13 para dar un sólido. Después de 30 minutos, recolectar el sólido por filtración, lavar con agua, secar a 50°C hasta la mañana siguiente para dar 3-(*N,N*-dimetilaminometil)-6-fluoroindol.

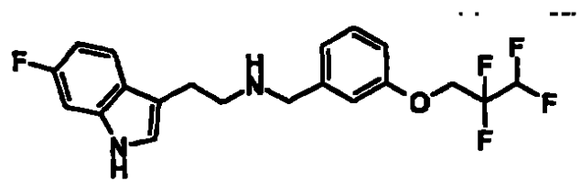
Combinar KCN (50,8 g, 0,78 mol), 3-(*N,N*-dimetilaminometil)-6-fluoroindol (100 g, 0,52 mol), DMF (400 ml) y agua (200 ml). Calentar a reflujo. La formación de gas comienza a aproximadamente 70°C. Mantener el reflujo durante 4 horas. Enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, diluir con agua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

Combinar 2-(6-fluoro-*1H*-indol-3-il)acetonitrilo (165 g, 0,925 mol) y THF (1,32 l). Lentamente añadir una solución 1 M de BH_3 82,042 l, 1,832 kg, 0,131 mol) en THF durante aproximadamente 40 minutos. Cuando se ha completado la adición, calentar a reflujo en 1 hora. Después de 1 hora a reflujo, enfriar a temperatura ambiente y añadir la mezcla de reacción, en aproximadamente 25 minutos, a una solución acuosa al 15% de NaOH (1,9 l, 9,5 mol) bien agitada. Después de la adición, lenta y gradualmente calentar a 50°C. Después de 1 horas, calentar a 60°C. Después de 30 minutos, calentar a reflujo durante 1 hora. Enfriar a temperatura ambiente y agitar hasta la mañana siguiente, decantar la fase acuosa alcalina durante 1 hora. Calentar a 30°C con una presión de 200 mbares para destilar el THF hasta eliminar aproximadamente 2,5 kg del destilado. Extraer la mezcla con diclorometano. Lentamente añadir a las fases orgánicas combinadas en 25 minutos, una mezcla de HCl acuoso al 37% (143 g) y agua (220 g) y agitar para dar un sólido. Después de 1 hora, recolectar el sólido por filtración, lavar con diclorometano, y secar hasta la mañana siguiente para dar la sal clorhidrato del compuesto del título.

Combinar clorhidrato de 6-fluorotriptamina (100 g, 437 mol), NaOH al 2% p/p (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 con isopropanol y evaporar a vacío para dar el compuesto del título.

Ejemplo 782

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



Combinar isopropanol (500 g), 2,2,3,3-tetrafluoropropilbenzaldehído (116,8 g) y 6-fluorotriptamina (1,15 eq.). Calentar a reflujo durante aproximadamente 1,5 horas. Después de 30 minutos a reflujo, destilar y en 30 minutos recolectar aproximadamente 380 g de destilado. Enfriar la mezcla de reacción a 50ºC y añadir $NaBH_4$ (19,71 g) en una parte. Después de 1 hora a 50ºC, lentamente añadir agua durante 15 minutos y dejar que la solución resultante se enfríe a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Destilar el isopropanol a presión reducida para dar un residuo y extraer con diclorometano, combinar las fases orgánicas, y tratar con HCl acuoso 1 N (650 ml) para dar un sólido. Agitar la suspensión pesada durante 2 horas a 20-25ºC. Recolectar el sólido por filtración, lavar con diclorometano y secar a 50ºC a vacío para dar el compuesto del título.

Ejemplo 783A

3-(2,2,2-Trifluoroetoxi)benzaldehído

Combinar 3-hidroxibenzaldehído (124,3 g), carbonato potásico (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 a temperatura ambiente, verter en agua helada, y extraer con diclorometano. Combinar las fases orgánicas, lavar con hidróxido sódico 1 N, y después con agua. Secar la fase orgánica con sulfato de magnesio, filtrar y concentrar a residuo. Disolver el residuo en tolueno (200 ml). Purificar por cromatografía en gel de sílice eluyendo secuencialmente con tolueno y después acetato de etilo para dar un residuo. Destilar el residuo a presión reducida usando un matraz Claisen provisto de una columna Vigreux para dar el compuesto del título: pe 0,8 mm Hg, 84-85°C. Volver a destilar algunas fracciones usando un matraz Claisen provisto de una columna Vigreux y suasiguientemente una columna adiabática llena de anillo Rasching para dar el compuesto del título: pe 0,9-1,0 mm Hg, 74-76°C.

Ejemplo 783B

3-(2,2,3,3-Tetrafluoropropoxi)benzaldehído

Combinar tosilato de 3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi) (200 g, 0,664 mol), 3-hidroxibenzaldehído (101,7 g, 0,833 mol), dimetilformamida (1,5 l) y carbonato potásico en polvo (192 g). Calentar agitando a 92°C durante aproximadamente 22 h. Enfriar la mezcla de reacción a 40°C, verter sobre agua helada y extraer con acetato de etilo. Combinar las fases orgánicas, lavar con hidróxido sódico 1 N (1 l y 0,5 l) y después una solución de hidrogenocarbonato sódico saturada, secar sobre sulfato de magnesio, filtrar, evaporar a sequedad para dar un residuo aceitoso. Destilar el residuo aceitoso a presión reducida en un matraz Claisen para dar una primera fracción del compuesto del título: pe 108-110°C a 0,4-0,5 mm Hg y una segunda fracción a 110-111°C a 0,4-0,5 mm Hg.

Ejemplo 784

3-(2,2,3,3-Tetrafluoropropoxi)benzaldehído

Combinar tosilato de 3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi) (5,72 g, 17,2 mmol), 3-

hidroxibenzaldehído (2,44 g, 20,03 mol), dimetilformamida (36 ml) y carbonato potásico en polvo (3,03 g) y calentar a 110°C durante 10 horas. Enfriar a 20°C. Pasar por una capa de óxido de aluminio-90 (57,2 g, mesh 70-230, calidad II-III, Brockmann: Merck nº 1.01097) y eluir con tolueno (120 ml). Lavar la fase orgánica eluida con HCl 1N (36 ml) y después agua. Evaporar la fase orgánica a presión reducida para dar el compuesto del título.

Ejemplo 785

Cloruro de 2-(5-cloro-*1H*-indol-3-il)-2-oxoacetilo

Combinar 5-cloroindol (20 g, 0,13 mol) y éter dibutílico (230 ml) y enfriar a 5°C y lentamente añadir el cloruro de oxalilo (20,08 g, 0,16 mol) en 15 minutos manteniendo la temperatura entre 5°C y 10°C. Calentar a temperatura ambiente y agitar durante 1 hora para dar un sólido. Enfriar a 5°C y agitar durante 15 minutos, recolectar el sólido por filtración, lavar con éter dibutílico, y secar a vacío para dar el compuesto del título.

Ejemplo 786

(2-(5-Cloro-*1H*-indol-3-il)-2-oxoacetamida

Combinar cloruro de 2-(5-cloro-*1H*-indol-3-il)-oxoacetilo (28,9 g, 0,12 mol) y una solución de NH_4OH 1 N (720 ml) para dar una suspensión. Después de 18 horas, filtrar, lavar con agua, y secar a vacío para dar el compuesto del título.

Ejemplo 787

5-Clorotriptamina

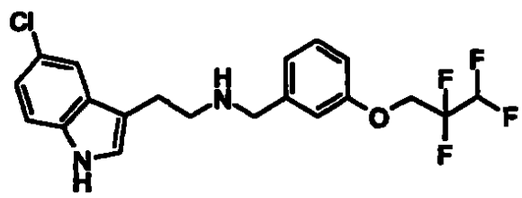
Enfriar a 5°C una suspensión de $LiAlH_4$ (40,97 g) en THF (700 ml). Añadir una solución de $AlCl_3$ (53,9 g, 0,40 mol) a THF (645 ml) en aproximadamente 30 minutos manteniendo la temperatura aproximadamente de 5°C a 10°C. Añadir (2-(5-cloro-*1H*-indol-3-il)-2-oxo-acetamida (20 g, 0,09 mol) en THF (900 ml) manteniendo la

temperatura a entre 5°C y 7,5°C. Cuando se ha completado la adición calentar a temperatura ambiente. Agitar hasta la mañana siguiente y después enfriar a 7°C y lentamente añadir una solución de NaOH al 50% (342 g, 4,28 mol). Después de agitar durante aproximadamente 1 hora, añadir Na_2SO_4 anhidro (30 g) y filtrar la suspensión con una capa de celite. Evaporar el filtrado a sequedad para dar un aceite. Combinar con Et_2O (500 ml) y añadir a una solución de Et_2O/HCl 4,5 N (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 Et_2O, secar a vacío a 50°C para dar el clorhidrato del compuesto del título.

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 $MgSO_4$, filtrar, y evaporar a sequedad a vacío para dar el compuesto del título.

Ejemplo 789

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



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 a reflujo durante 4 h. Enfriar la mezcla a temperatura ambiente y añadir $NaBH_4$ (7 g, 0,1876 mol) en 3 partes. Agitar durante 1 h 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 $MgSO_4$,

filtrar, y eliminar el disolvente a presión reducida para dar el compuesto del título.

Combinar el compuesto del título (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 a reflujo y agitar durante 30 minutos y después enfriar a temperatura ambiente. Agitar durante 1 hora a temperatura ambiente, recolectar el sólido por filtración, lavar con isopropanol, y secar a vacío para dar el oxalato del compuesto del título.

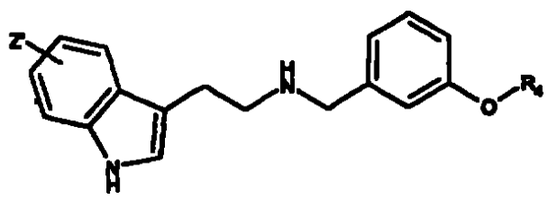
Ejemplo 790

Sal L-tartárica de N-(2-(5-cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina

Combinar la sal del ácido N-2-(5-cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-(3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilaminaoxálico y diclorometano (700 ml) y añadir NaOH 1 N (150 l), agua (450 ml) y MeOH (190 ml). Agitar la mezcla durante 1 hora a temperatura ambiente. Separar las fases. Añadir agua (200 ml) a la fase acuosa y extraer con diclorometano, combinar las fases orgánicas, secar sobre $MgSO_4$, filtrar, y evaporar a vacío para dar 19,4 g de N-2-(5-cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina.

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

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 221, aislados en forma del maleato excepto donde se indique lo contrario:



Nº	Z'	R_4	Datos
791	6-bromo	2,2,3,3-tetrafluoropropil	pf 162-164ºC. Análisis para $C_{24}H_{23}BrF_4N_2O_5$: Calc. C, 50,10; H, 4,03; N, 4,87; hallado: C, 50,24; H, 4,02; N, 4,87.
792	6-bromo	2,2,2-trifluoroetil	pf 168-171ºC. Análisis para $C_{23}H_{22}BrF_3N_2O_5$: Calc. C, 50,84; H, 4,08; N, 5,16; hallado: C, 51,02; H, 4,13; N, 5,12.
793	6-metanosulfonilo	2,2,3,3-tetrafluoropropil	pf 233-235ºC. EM (IQPA): m/e 459,1 (M+1). Análisis para $C_{21}H_{23}ClF_4N_2O_3S$: Calc. C, 50,96; H, 4,68; N, 5,66; hallado: C, 50,87; H, 4,65; N, 5,64. (aislado en forma de clorhidrato)
794	6-metanosulfonilo	2,2,2-trifluoroetil	pf 234-236ºC. EM (IQPA): m/e 427,0 (M+1). Análisis para $C_{20}H_{22}ClF_3N_2O_3S$: Calc. C, 51,89; H, 4,79; N, 6,05; hallado: C, 51,84; H, 4,79; N, 6,10. (aislado en forma de clorhidrato)
795	6-	2,2,3,3-	pf 213-215ºC. EM (IQPA): m/e 521,0

	bencenosulfonilo	tetrafluoropropil	(M+1). Análisis para $C_{26}H_{25}ClF_4N_2O_3S$: Calc. C, 56,07; H, 4,52; N, 5,03; hallado: C, 55,81; H, 4,66; N, 4,96. (aislado en forma de clorhidrato)
796	6-bencenosulfonilo	2,2,2-trifluoroetil	pf 231-233,5°C. EM (IQPA): m/e 489,0 (M+1). Análisis para $C_{25}H_{24}ClF_3N_2O_3S$: Calc. C, 57,20; H, 4,61; N, 5,34; hallado: C, 56,98; H, 4,63; N, 5,21. (aislado en forma de clorhidrato)

Ejemplo 799

6-Metanosulfonil-*1H*-indol

Disolver 6-metanosulfonilindol-1-ol (5,0 g, 23,7 mmol) en trietilfosfito (35 ml) y calentar a 160°C durante 5 horas. Enfriar la solución a temperatura ambiente y diluir con éter dietílico. Lavar la solución en éter con salmuera y agua seguido de secado (sulfato sódico) y reducir a residuo. Cristalizar el residuo de acetato de etilo caliente para dar el compuesto del título en forma de cubos incoloros: pf 149-152°C. pf 134-138°C, EM (IQPA): m/e 196309,1 (M+1). Análisis para $C_9H_9NO_2S$: Calc. C, 55,37; H, 4,65; N, 7,17; hallado: C, 55,14; H, 4,71; N, 7,20.

Ejemplo 800

6-Bencenosulfonil-*1H*-indol

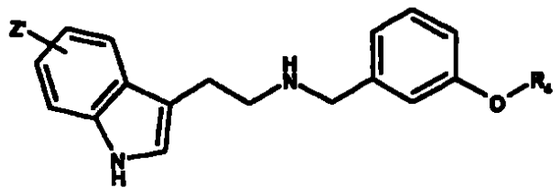
Disolver 6-Bromoindol (6,0 g, 30,6 mmol) en THF (100 ml) y enfriar la mezcla a -10°C. Lentamente añadir NaOH al 60% en aceite mineral (3,67 g). Después de 1 hora, añadir sulfonato de triisopropilsililtrifluorometano (9,9 ml, 36,7 mmol) lentamente, eliminar el baño refrigerante, y agitar durante 24 horas. Inactivar el exceso

de NaOH con hielo y extraer con diclorometano. Combinar, lavar (salmuera), secar (sulfato sódico), y reducir los extractos a residuo. Purificar el residuo en gel de sílice usando hexanos al 60%/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 de THF anhidro a -78°C en atmósfera de nitrógeno y tratar con *terc*-butillitio 1,7 M (20,5 mol, 34,5 mmol) manteniendo la temperatura a -78°C. Después de la adición, lentamente añadir fluoruro de fenilsulfonilo (2,1 ml, 17,3 mmol) y agitar durante 30 minutos a -78°C. Calentar la mezcla a temperatura ambiente y agitar durante 1 hora. Inactivar el exceso de *terc*-butillitio con hielo y diluir la mezcla con agua seguido de la extracción con acetato de etilo. Combinar, lavar (salmuera), secar (sulfato sódico), y reducir los extractos a residuo. Purificar el residuo en gel de sílice usando hexanos al 50%/diclorometano para dar el producto en forma de sólido blanco.

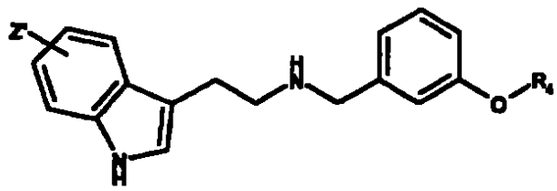
Disolver el sólido blanco resultante en THF (50 ml) y tratar la solución con fluoruro de tetrabutilamonio 1 M (18,1 ml) y ácido bórico 1 M (18,1 ml). Después de agitar durante 1,5 horas a temperatura ambiente, diluir la mezcla con agua y extraer con acetato de etilo. Combinar, lavar (salmuera, secar (sulfato sodio) y reducir los extractos a residuo. Purificar el residuo en gel de sílice usando metanol l 1%/diclorometano para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco: pf 141-144°C, EM (IQPA): m/e 258,0 (M+1). Análisis para $C_{14}H_{11}NO_2S$: Calc. C, 65,35; H, 4,31; N, 5,44; hallado: C, 64,99; H, 4,31; N, 5,39.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 440, aislados en forma del maleato excepto donde se indique lo contrario:



Nº	Z'	R_4	Datos
802	7-cloro	2,2,3,3-tetrafluoropropil	EMPI 415 (M+1); RMN ^{1}H (DMSO-d_6-sal clorhidrato) 11,3 (sa, 1 H), 9,4 (sa, 2 H), 7,6-7,5 (m, 1 H), 7,45-7,3 (m, 3 H), 7,25-6,95 (m, 4 H), 6,9-6,5 (m, 1 H), 4,7-4,5 (m, 2 H), 4,2 (sa, 2 H), 3,25 (sa, 4 H).
803	6-metoxi	2,2,3,3-tetrafluoropropil	RMN ^{1}H ($CDCl_3$-base libre) 7,99 (sa, 1 H), 7,47-7,44 (d, 1 H), 7,23-7,19 (m, 1 H), 6,94-6,92 (d, 1 H), 6,89-6,88 (m, 1 H), 6,83-6,82 (m, 2 H), 6,79-6,75 (m, 2), 6,19-5,90 (m, 1 H), 4,29-4,22 (m, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,78 (m, 2 H), 2,95 (s, 4 H), no se oaserva N-H.

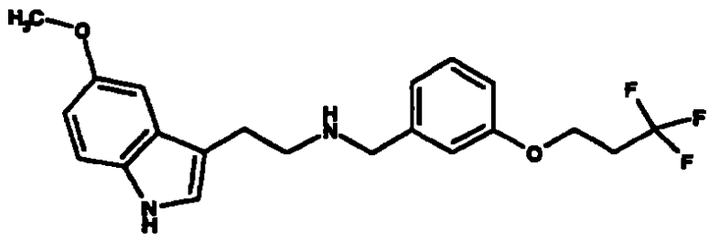
Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 270, aislados en forma del maleato excepto donde se indique lo contrario:



Nº	Z'	R_4	Datos
809	5-(4-fluorofenil)	fenil	EMPI 437 (M+1); $C_{29}H_{26}FClN_2O.0,2$ H_2O: H), Calc.: C, 73,08, H: 5,58, N: 5,88. Hallada: C: 72,99, H: 5,38, N: 5,83.

Ejemplo 811

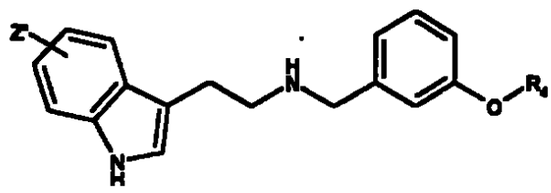
N-(2-(5-Metoxi-*1H*-indol-3-il)-etil)-(3-(3,3,3-trifluoropropoxi)bencil)amina



Combinar 350 mg (1,8 mmol) de 5-metoxitriptamina, 401 mg de 3-trifluoropropoxibenzaldehído (1,8 mmol) y tamices moleculares de 4Å en 35 ml de EtOH y someter a reflujo hasta la mañana siguiente. Decantar el líquido en un matraz aparte y tratar con 209 mg (5,5 mmol) de $NaBH_4$. Agitar la reacción a temperatura ambiente durante 1 hora. Concentrar a vacío, y fraccionar entre 50 ml de 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 a sequedad. Purificar el aceite resultante por cromatografía radial (SiO_2; MeOH al 1% en $CHCl_3$ mezclado con NH_4OH conc.) para dar 705 mg (1,8 mmol; 100%) del compuesto deseado en forma de aceite. Convertir a su sal agitando una solución del compuesto en 50 ml de THF/EtOH 50/50 con 1 g de clorhidrato de polivinilpiridina hasta la mañana siguiente, filtrando y concentrando a sólido. Recristalizar el producto de EtOAc: Análisis para $C_{21}H_{23}F_3N_2O_2 \cdot HCl$: Calc. C, 58,81; H, 5,64; N, 6,53; hallado: C, 58,42; H, 5,44; N, 6,51. EMPI 393 (M+1).

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 811, aislados en forma del maleato excepto donde se indique lo contrario:



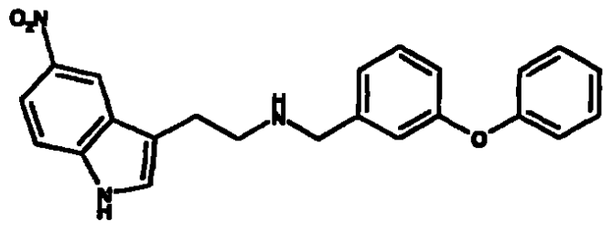
Nº	Z'	R_4	Datos
812	5-fluoro	3,3,3-trifluoropropil	Análisis para $C_{20}H_{20}F_4N_2O \cdot HCl$: Calc. C, 57,63; H, 5,08; N, 6,72; hallado: C, 57,49; H, 5,04; N, 6,76; EMPI 381 (M+1)
814	5-bromo	fenil	Análisis para $C_{23}H_{21}BrN_2O \cdot HCl \cdot 0,5 H_2O$: Calc. C, 59,18; H, 4,97; N, 6,00; hallado: C, 59,18; H, 4,80; N, 5,92; EMPI 422 (M+1)
815	5-bromo	2,2,3,3-	Análisis para $C_{20}H_{20}BrF_4N_2O \cdot HCl$:

		tetrafluoropropil	Calc. C, 48,46; H, 4,07; N, 5,65; hallado: C, 48,39; H, 3,95; N, 5,55; EMPI 495 (M+1)
816	5-bromo	2,2,3,3,3-pentafluoropropil	Análisis para $C_{20}H_{18}BrF_5N_2O \cdot HCl$: Calc. C, 46,76; H, 3,73; N, 5,45; hallado: C, 46,47; H, 3,67; N, 5,46; EMPI 478 (M+1)
817	5-SO_2CH_3	fenil	Análisis para $C_{20}H_{18}BrF_5N_2O \cdot HCl \cdot 0,5H_2O$: Calc. C, 64,01; H, 5,85; N, 5,57; hallado: C, 64,09; H, 5,64; N, 5,48; EMPI 421 (M+1)
818	5-ciano	fenil	Análisis para $C_{24}H_{21}N_3O \cdot HCl \cdot 0,3\ H_2O$: Calc. C, 70,42; H, 5,57; N, 10,27; hallado: C, 70,55; H, 5,41; N, 10,25; EMPI 368 (M+1)
819	éster metílico del ácido 5-carboxílico	fenil	Análisis para $C_{25}H_{24}N_2O_3 \cdot HCl \cdot 0,3\ H_2O$: Calc. C, 68,04; H, 5,62; N, 6,35; hallado: C, 688306 H, 5,64; N, 6,43; EMPI 401 (M+1)
820	éster metílico del ácido 5-carboxílico	2,2,2-trifluoroetil	Análisis para $C_{21}H_{21}F_3N_2O_3 \cdot HCl \cdot 0,1\ H_2O$: Calc. C, 56,72; H, 5,03; N, 6,30; hallado: C, 56,46; H, 4,77; N, 6,04; EMPI 407 (M+1)
821	amida del ácido	fenil	EMPI 385 (M+); Análisis para

	5-carboxílico		$C_{24}H_{23}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0,9\ H_2O$: Calc. C, 66,32; H, 5,99; N, 9,39; hallado: C, 66,07; H, 5,68; N, 9,01; RMN ^1H (base libre $CDCl_3$) □ 8,56 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), y,64-7,62 (m, 1 H), 7,33-7,22 (m, 4 H), 7,10-6,94 (m, 6 H); 6,87-6,84 (m, 1 H), 6,2 (sa, 1 H), 5,8 (sa, 1 H), 3,77 (s, 2 H), 2,99-2,94 (m, 4 H), 1,7 (sa, 1 H).

Ejemplo 825

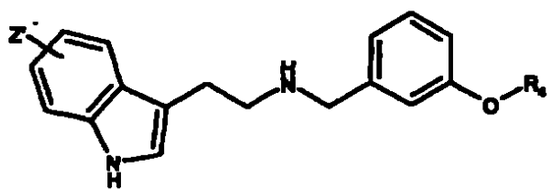
N-(2-(5-Nitro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina



Combinar 5-nitrotriptamina (500 mg, 2,4 mmol), 3-fenoxibenzaldehído (480 mg, 2,4 mmol), 3-fenoxibenzaldehído (480 mg, 2,4 mmol) y 4 g de tamices moleculares de 4Å en 30 ml de EtOH y someter a reflujo hasta la mañana siguiente. Decantar el líquido en un matraz separado y tratar con $NaBH_4$ (280 mg, 7,2 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1 hora concentrar a vacío y fraccionar 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 $MgSO_4$ y concentrar a sequedad. Purificar el aceite resultante por cromatografía radial (SiO_2; MeOH al 2% en

$CHCl_3$) para dar el compuesto deseado en forma de aceite. Convertir a la sal HCl tratando una solución del compuesto en 10 ml de EtOH con 0,25 ml de HCl 5 N y 40 ml de tolueno y después concentrando a sólido. Análisis para $C_{23}H_{21}N_3O_3 \cdot HCl \cdot 0{,}2EtOH$: Calc. C, 64,62; H, 5,17; N, 9,75; hallado: C, 64,89; H, 5,40; N, 9,75; EMPI 388 (M+1).

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 825, aislados en forma del maleato excepto donde se indique lo contrario:



Nº	Z'	R_4	Datos
826	5-butoxi	fenil	Análisis para $C_{27}H_{30}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0{,}4 H_2O$: Calc. C, 70,77; H, 7,00; N, 6,11; hallado: C, 70,87; H, 6,84; N, 6,14; EMPI 415 (M+1)
827	5-benzamida	fenil	Análisis para $C_{30}H_{27}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0{,}2 H_2O$: Calc. C, 71,83; H, 5,71; N, 8,38; hallado: C, 71,63; H, 5,35; N, 8,09; EMPI 462 (M+1)
828	5-benzamida	2,2,2-trifluoroetil	Análisis para $C_{26}H_{24}F_3N_3O_2 \cdot HCl$: Calc. C, 61,97; H, 5,00; N, 8,33; hallado: C, 61,78; H, 5,16; N, 7,97; EMPI 468 (M+1)

829	5-benzamida	2,2,3,3-tetrafluoropropil	Análisis para $C_{27}H_{25}F_4N_3O_2 \cdot HCl$: Calc. C, 60,51; H, 4,89; N, 7,84; hallado: C, 60,47; H, 4,95; N, 7,49; EMPI 500 (M+1)
830	5-metanosulfonamida	fenil	Análisis para $C_{24}H_{25}N_3O_3S \cdot HCl \cdot 0,5 H_2O \cdot 0,5 C_7H_8$: Calc. C, 63,53; H, 5,86; N, 8,08; hallado: C, 63,57; H, 5,77; N, 7,81; EMPI 436 (M+1)
831	5-metanosulfonamida	2,2,2-trifluoroetil	Análisis para $C_{20}H_{22}F_3N_3O_3S \cdot HCl \cdot 0,1 H_2O \cdot 0,5 C_7H_8$: Calc. C, 65,68; H, 5,21; N, 7,99; hallado: C, 53,48; H, 5,19; N, 7,72; EMPI 442 (M+1)
832	5-metanosulfonamida	2,2,3,3-tetrafluoropropil	Análisis para $C_{21}H_{23}F_4N_3O_3S \cdot HCl \cdot 0,1EtOH \cdot 0,8 C_7H_8$: Calc. C, 54,72; H, 5,31; N, 7,14; hallado: C, 54,63; H, 5,25; N, 6,99; EMPI 474 (M+1)
833	5-isopropil	fenil	Análisis para $C_{26}H_{28}N_2O_2 \cdot 1,1HCl \cdot 0,1 H_2O$: Calc. C, 70,58; H, 6,68; N, 6,33; hallado: C, 70,37; H, 6,31; N, 6,35; EMPI 401 (M+1)
834	5-isopropil	2,2,2-trifluoroetil	Análisis para $C_{22}H_{25}F_3N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0,3 H_2O$: Calc. C, 58,94; H, 5,98; N, 6,25; hallado: C, 59,08; H, 5,78; N, 6,25; EMPI 407 (M+1)

835	5-isopropil	2,2,3,3-tetrafluoropropil	Análisis para $C_{23}H_{26}F_4N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0,3 H_2O$: Calc. C, 57,51; H, 5,79; N, 5,83; hallado: C, 57,66; H, 5,55; N, 5,80; EMPI 439 (M+1)
836	5-etoxi	fenil	Análisis para $C_{25}H_{26}N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0,2 H_2O$: Calc. C, 70,39; H, 6,47; N, 6,57; hallado: C, 70,40; H, 6,32; N, 6,68; EMPI 387 (M+1)
837	5-etoxi	2,2,2-trifluoroetil	Análisis para $C_{21}H_{23}F_3N_2O_2 \cdot HCl$: Calc. C, 58,81; H, 5,64; N, 6,53; hallado: C, 58,61; H, 5,61; N, 6,52; EMPI 393 (M+1)
838	5-etoxi	2,2,3,3-tetrafluoropropil	Análisis para $C_{22}H_{24}F_4N_2O_2 \cdot HCl$: Calc. C, 57,33; H, 5,47; N, 6,08; hallado: C, 57,01; H, 5,35; N, 6,03; EMPI 425 (M+1)
839	2,2,2-trifluoroetoxi	fenil	Análisis para $C_{25}H_{23}F_3N_2O_2 \cdot HCl$: Calc. C, 62,96; H, 5,07; N, 5,87; hallado: C, 62,76; H, 4,93; N, 5,88; EMPI 441 (M+1)
840	2,2,2-trifluoroetoxi	2,2,2-trifluoroetil	Análisis para $C_{21}H_{20}F_6N_2O_2 \cdot HCl$: Calc. C, 52,24; H, 4,38; N, 5,80; hallado: C, 52,21; H, 4,28; N, 6,18; EMPI 447 (M+1)
841	2,2,2-trifluoroetoxi	2,2,3,3-	Análisis para $C_{22}H_{21}F_7N_2O_2 \cdot HCl \cdot 0,2$

		tetrafluoropropil	$H_2O \cdot 0,2C_7H_8$: Calc. C, 52,35; H, 4,51; N, 5,22; hallado: C, 52,15; H, 4,30; N, 5,58; EMPI 479 (M+1)
842	5-butiloxi	piridin-2-il	Análisis para $C_{26}H_{29}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot 0,5EtOH \cdot 0,3\ C_7H_8$: Calc. C, 64,83; H, 6,81; N, 7,79; hallado: C, 64,99; H, 6,48; N, 7,47; EMPI 416 (M+1)
843	5-isopropil	2,2,2-trifluoroetil	Análisis para $C_{22}H_{25}F_3N_2O_2 \cdot HCl$: Calc. C, 61,90; H, 6,14; N, 6,56; hallado: C, 61,72; H, 6,14; N, 6,42; EMPI 391 (M+1)
844	5-isopropil	fenil	Análisis para $C_{26}H_{28}N_2O \cdot HCl$: Calc. C, 74,18; H, 6,94; N, 6,65; hallado: C, 73,82; H, 6,79; N, 6,65; EMPI 385 (M+1)
845	5-bencenosulfonilo	fenil	Análisis para $C_{29}H_{26}N_2O_3S \cdot 2HCl$: Calc. C, 67,11; H, 5,24; N, 5,40; hallado: C, 67,46; H, 5,37; N, 5,09; EMPI 483 (M+1)
846	5-bencenosulfonilo	2,2,3,3-tetrafluoropropil	Análisis para $C_{26}H_{24}F_4N_2O_3S \cdot HCl \cdot 0,3EtOH \cdot 0,2C_7H_8$: Calc. C, 57,07; H, 4,68; N, 4,75; hallado: C, 56,95; H, 4,68; N, 4,77; EMPI 521 (M+1)

847	5-bencenosulfonilo	2,2,2-trifluoroetil	Análisis para $C_{26}H_{29}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0,6 H_2O$: Calc. C, 56,04; H, 4,74; N, 5,23; hallado: C, 56,05; H, 4,71; N, 5,12; EMPI 489 (M+1)
848	éster etílico del ácido 5-carboxílico	2,2,2-trifluoroetil	Análisis para $C_{22}H_{23}F_3N_2O_3 \cdot HCl$: Calc. C, 57,84; H, 5,30; N, 6,13; hallado: C, 57,85; H, 5,17; N, 6,09; EMPI 421 (M+1)
849	propilamida del ácido 5-carboxílico	2,2,3,3-tetrafluoropropil	Análisis para $C_{23}H_{26}F_3N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0,6 H_2O \cdot 0,1C_7H_8$: Calc. C, 56,84; H, 5,79; N, 8,05; hallado: C, 56,65; H, 4,63; N, 7,71; EMPI 466 (M+1)
850	propilamida del ácido 5-carboxílico	fenil	Análisis para $C_{27}H_{29}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0,4 H_2O \cdot 0,2C_7H_8$: Calc. C, 69,66; H, 6,67; N, 8,58; hallado: C, 69,75; H, 6,57; N, 8,38; EMPI 428 (M+1)
851	propilamida del ácido 5-carboxílico	2,2,2-trifluoroetil	Análisis para $C_{23}H_{26}F_3N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0,8 H_2O \cdot 0,1C_7H_8$: Calc. C, 57,67; H, 6,00; N, 8,51; hallado: C, 57,55; H, 5,77; N, 8,43; EMPI 434 (M+1)
852	butilamida del ácido 5-carboxílico	fenil	Análisis para $C_{28}H_{31}N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0,7 H_2O$: Calc. C, 68,54; H, 6,86; N, 8,56; hallado: C, 68,41; H, 6,60; N, 8,37; EMPI 442 (M+1)
853	butilamida del	2,2,3,3-	Análisis para $C_{25}H_{29}F_4N_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$:

	ácido 5-carboxílico	tetrafluoropropil	Calc. C, 56,23; H, 6,04; N, 7,87; hallado: C, 56,23; H, 5,79; N, 7,84; EMPI 480 (M+1)
854	H	2,2,3,3-tetrafluoropropil	Análisis para $C_{20}H_{20}F_4N_2O \cdot HCl \cdot 0,5\ H_2O$: Calc. C, 56,41; H, 5,21; N, 6,58; hallado: C, 56,98; H, 4,93; N, 6,53; EMPI 381 (M+1)
855	5-benciloxi	2,2,2-trifluorofenil	Análisis para $C_{26}H_{25}F_3N_2O_2 \cdot HCl$: Calc. C, 63,61; H, 5,34; N, 5,71; hallado: C, 63,46; H, 5,53; N, 5,72; EMPI 455 (M+1)
856	5-benciloxi	2,2,3,3-tetrafluoropropil	Análisis para $C_{27}H_{26}F_4N_2O_2 \cdot HCl$: Calc. C, 62,01; H, 5,20; N, 5,36; hallado: C, 62,04; H, 5,16; N, 5,36; EMPI 487 (M+1)
857	6-fenoxi	fenoxi	EMPI 435 (M+1). Análisis para $C_{29}H_{27}ClN_2O_2 \cdot 0,1\ H_2O$: Calc. C, 73,67; H, 5,80; N, 5,93; hallado: C, 73,49; H, 5,49; N, 5,82.
858	6-fenoxi	2,2,3,3-tetrafluoropropil	EMPI 473 (M+1). Análisis para $C_{26}H_{25}F_4ClN_2O_2$: Calc. C, 61,36; H, 4,95; N, 5,50; hallado: C, 61,02; H, 4,67; N, 5,42.
859	6-fenoxi	2,2,2-trifluoroetil	EMPI 441 (M+1). Análisis para $C_{26}H_{25}F_4ClN_2O_2 \cdot 0,2\ H_2O$: Calc. C,

			62,49; H, 5,12; N, 5,83; hallado: C, 62,27; H, 4,78; N, 5,74.
860	5-(3-piridiloxi)	2,2,3,3-tetrafluoropropil	EMPI 474 (M+1). Análisis para $C_{25}H_{25}F_4Cl_2N_3O_2 \cdot 0,5\ H_2O$: Calc. C, 54,06; H, 4,72; N, 7,57; hallado: C, 53,97; H, 4,76; N, 7,29.
861	5-(piridinil-3-oxi)	2,2,2-trifluoroetil	EMPI 442 (M+1); RMN ^1H ($CDCl_3$) 8,37-8,36 (m, 1 H), 8,27-8,26 (m, 1 H), 8,01 (sa, 1 H), 7,35-7,32 (m, 1 H), 7,26-7,24 (m, 3 H), 7,22-7,18 (m, 2 H), 7,08-7,07 (m, 1 H), 6,93-6,91 (m, 2 H), 6,9-6,86 (m, 1 H), 6,79-6,76 (m, 1 H), 4,31-4,25 (m, 2 H), 3,77 (s, 2 H), 3,77 (s, 4 H). Aislado en forma de sal clorhidrato.

Ejemplo 863

6-Fenoxitriptamina

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 442: EMPI 253 (M+1); RMN ^1H ($CDCl_3$) 8,1 (sa, 1 H), 7,56-7,54 (m, 1 H), 7,32-7,28 (m, 3 H), 7,07-6,98 (m, 4 H), 6,89-6,86 (m, 1 H), 3,06-3,02 (m, 2 H), 2,92-2,88 (m, 2 H), 1,68 (sa, 2 H).

Ejemplo 864

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

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 442: EMPI 254 (M+1); $C_{15}H_{15}N_3O \cdot 1,1\ C_2H_2O_4 \cdot 0,2\ H_2O$: Calc. C, 58,04; H, 4,98; N,

11,81; hallado: C, 58,17; H, 4,62; N, 11,45.

Ejemplo 865

6-Fenoxi-*1H*-indol-3-carbaldehído

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 414: EMPI 238 (M+1); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) 10,78 (sa, 1 H), 9,95 (s, 1 H), 8,20-8,18 (m, 1 H), 7,76-7,75 (m, 1 H), 7,30-7,26 (m, 2 H), 7,06-7,02 (m, 2 H), 7,00-6,95 (m, 3 H).

Ejemplo 866

2-(5-(Piridin-3-iloxi)-*1H*-indol-3-carbaldehído

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 414: EMPI 239 (M+1); $C_{14}H_{10}N_2O_2 \cdot 0,3\ H_2O$: Calc. C, 69,01; H, 4,39; N, 11,50; hallado: C, 68,91; H, 4,16; N, 11,39.

Ejemplo 867

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

Enjuagar una dispersión en aceite al 35% de KH (12 g, 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, después una solución de 3-hidroxipiridina (10 g, 105 mmol) en 50 ml de 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 $MgSO_4$ y concentrar a 24 g de un aceite oscuro. La purificación por cromatografía con EtOAc al 20% en hexanos dio el compuesto del título en forma de aceite: EMPI 231 (M+1); $C_{12}H_{10}N_2O_3$: Calc. C, 62,61; H, 4,38; N, 12,17; hallado: 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 a 80°C y tratar con 22,4 g de carbonato de cesio (69 mmol) en partes y agitar. Después de 1 hora, verter en 200 ml de salmuera y extraer dos veces con 150 ml de éter dietílico. Combinar los extractos y lavar dos veces con 200 ml de salmuera, secar sobre $MgSO_4$ y concentrar a vacío para dar un aceite. La purificación por cromatografía (SiO_2; EtOAc al 2,5% en hexanos da 5,73 g (38 mmol; 83%) del compuesto deseado en forma de aceite: RMN ^1H ($CDCl_3$) 9,94 (s, 1 H), 7,42-7,41 (m, 2 H), 7,36-7,35 (m, 1 H), 7,16-7,13 (m, 1 H), 4,10-4,04 (q, 2 H), 1,64-1,40 (t, 3 H).

Ejemplo 870

3-Propoxibenzaldehído

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 869: RMN ^1H ($CDCl_3$) 9,95 (s, 1 H), 7,43-7,41 (m, 2 H), 7,37-7,36 (m, 1 H), 7,17-7,14 (m, 1 H), 9,98-9,95 (t, 2 H), 1,84-1,79 (m, 2 H), 1,05-1,02 (t, 3 H).

Ejemplo 872

4-Fenoxi-1-metil-2-nitrobenceno

Combinar ácido fenilborónico (7,32 g, 60 mmol), 4-metil-3-nitrofenol (4,5 g, 30 mmol), y $Cu(OAC)_2$-H_2O (6 g, 30 mmol) en 30 ml de CH_2Cl_2 y tratar con 6 g de tamices moleculares de 4Å en polvo. Añadir Et_3N (15,18 g, 150 mmol) gota a gota, y agitar la reacción a temperatura ambiente durante 8 días. Diluir con 100 ml de CH_2Cl_2 y filtrar con celite y concentrar a sequedad. La purificación por cromatografía usando EtOAc al 2% en hexanos dio el producto deseado en forma de aceite amarillo.

Ejemplo 873

6-Fenoxi-*1H*-indo

Combinar 4-fenoxi-1-metil-2-nitrobenceno (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 a temperatura ambiente y concentrar a sequedad. Disolver el residuo en 50 ml de EtOAc e hidrogenar con 2 g de Pd/C al 5% e hidrógeno durante 3 horas a presión atmosférica. Filtrar con celite y concentrar a aceite. Purificar por cromatografía usando Hex/EtOAc para obtener un sólido tostado: EMPI 210 (M+1); RMN ^{1}H ($CDCl_3$) 8,08 (sa, 1 H), 7,61-7,59 (m, 1 H), 7,34-7,29 (m, 2 H), 7,18-7,17 (m, 1 H), 7,18-7,0 (m, 4 H), 6,92-6,89 (m, 1 H), 6,56-6,54 (m, 1 H).

Ejemplo 874

5-Piridin-3-il-1-metil-2-nitrobenceno

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 872.

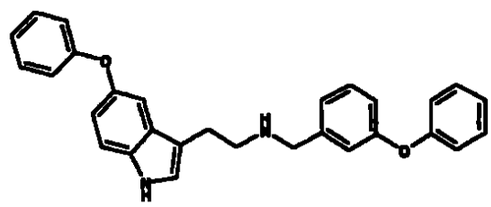
Ejemplo 875

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

El compuesto del título se preparó usando un procedimiento similar al Ejemplo 873: EMPI 211 (M+1); Análisis para $C_{13}H_{10}N_2O \cdot 0{,}1\ H_2O$: Calc. C, 73,64; H, 4,85; N, 13,21; hallado: C, 73,76; H, 4,80; N, 13,09.

Ejemplo 877

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



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 4 horas, filtrar los tamices moleculares y lavar varias veces con MeOH. A esta solución de MeOH, añadir $NaBH_4$ en porciones 61,5 mg, 1,59 mmol), agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 h. Eliminar el MeOH a vacío, diluir el residuo con CH_2Cl_2/agua, extraer con CH_2Cl_2, después combinar las fases orgánicas y secar sobre Na_2SO_4. Concentrar a vacío el disolvente, la purificación en gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH) para dar la base libre del compuesto del título. Hacer reaccionar la base libre con ácido oxálico para formar la sal: pf 196-198°C; RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) 2,95-3,15 (m, 4 H), 4,15 (s, 2 H), 6,85-7,46 (m, 18H), 11,06 (br, 1 H); EM (ELECTROPULVERIZACIÓN), m/e: 435,3 (M+1). HRMS (EP+) Calc. para $C_{29}H_{27}N_2O_2$ (M+H) 435,2084 hallado 435,2073.

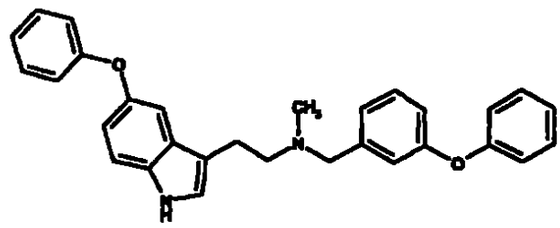
Ejemplo 878

Éster *terc*-butílico del ácido (3-fenoxibencil)-(2-(5-fenoxi-*1H*-indol-3-il)etil)carbámico

Combinar (3-fenoxibencil)-(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 minutos. Añadir dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,58 g, 2,64 mmol) en THF (10 ml) y agitar. Después de 2 horas, diluir la reacción con agua, extraer con EtOAc (3 x 15 ml), secar sobre Na_2SO_4. Concentrar el disolvente orgánico a vacío para dar el compuesto del título en forma de aceite: RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) 1,36 (s, 9H), 2,85-2,91 (m, 2 H), 3,89-3,65 (m, 2 H), 4,26 (s, 1 H), 4,39 (s, 1 H), 6,83-7,13 (m, 10H), 7,21-7,33 (m, 7 H), 8,00 (s, 1 H); EM (ELECTROPULVERIZACIÓN), m/e: 534,9 (M+1).

Ejemplo 879

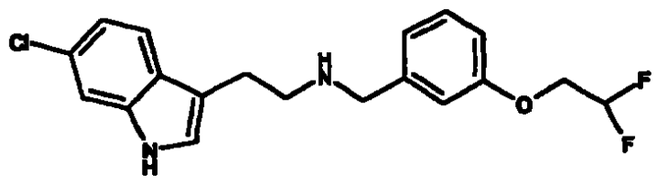
N-Metil-N-2-(5-Fenoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina



Añadir lentamente una solución 1 M de $LiAlH_4$-THF (5,5 ml, 5,5 mmol) a una solución de éster *terc*-butílico del ácido (3-fenoxibencil)-(2-(5-fenoxi-*1H*-indol-3-il)etil)carbámico (0,60 g, 1,12 mmol) en 10 ml de THF seco. Después de la adición, calentar a reflujo la mezcla de reacción. Después de 2 horas, enfriar a temperatura ambiente, inactivar la reacción añadiendo 1,5 ml de agua con precaución, seguido de NaOH 1 N (1,0 ml). Filtrar la suspensión y lavar repetidamente con éter, secar la solución orgánica sobre Na_2SO_4 y concentrar a vacío. La purificación en gel de sílice usando CH_2Cl_2/MeOH como eluyente da la base libre del compuesto del título y la reacción adicional con ácido oxálico para formar la sal: pf 174-175°C; RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6) 2,51 (s, 3 H); 3,00-3,13 (m, 4 H), 4,15 (s, 2 H), 6,81-7,03 (m, 7 H), 7,,1-7,42 (m, 11H), 11,05 (br, 1 H); EM (ELECTROPULVERIZACIÓN), m/e: 449,1 (M+1 $C_2H_2O_4$).

Ejemplo 880

N-(2-(6-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-(3-(2,2-difluoroetoxi)bencil)amina

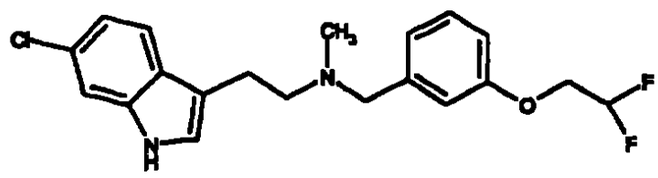


Combinar clorhidrato de 2-(6-cloro-*1H*-indol-3-il)etilamina (1,0 g, 4,3 mmol) y etildiisopropilamina (900 □l, 5,2 mmol) en etanol (150 ml) y agitar a temperatura ambiente y tratar con 3-(2,2-difluoroetoxi)benzaldehído (856 mg, 4,6 mmol) y sulfato sódico anhidro (12 g) y calentar a 78°C hasta la mañana siguiente. Enfriar a temperatura

ambiente y filtrar. Tratar el filtrado resultante con borohidruro sódico (488 mg, 12,9 mmol) y agitar la mezcla blanco lechoso a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Eliminar el disolvente a vacío, y purificar el producto bruto en gel de sílice eluyendo con metanol al 10% en diclorometano para dar la base libre del compuesto del título en forma de aceite amarillo pálido. Disolver una parte del aceite (651 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). Someter a ultrasonidos la solución resultante durante 10 minutos antes de eliminar el disolvente a vacío para proporcionar un sólido blanquecino. Triturar con éter dietílico que contiene unas pocas gotas de acetonitrilo. Filtrar y secar el precipitado para dar el clorhidrato del título en forma de sólido blanco: pf 131,6-133°C; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 11,15 (s a, 1 H), 9,50 (s a, 2 H), 7,57 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,39 (d, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,36 (t, 1 H, J = 8,2 Hz), 7,32 (s a, 1 H), 7,26 (d, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,17 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,04 (dd, 1 H, J = 7,8, 2,2 Hz), 7,01 (dd, 1 H, J = 8,4, 2,0 Hz), 6,41 (tt, 1 H, J = 54,4, 3,4 Hz), 4,32 (td, 2 H, J = 14,8, 3,6 Hz), 4,14 (s a, 2 H), 3,11 (s a, 4 H); EM (EP+): m/e 365,3 (M+1); CHN (para $C_{19}H_{19}F_2ClN_2O \cdot HCl \cdot 0{,}3\ H_2O$): Calc. C, 56,11; H, 5,11; N, 6,89; hallado: C, 56,03; H, 4,95; N, 7,18.

Ejemplo 881

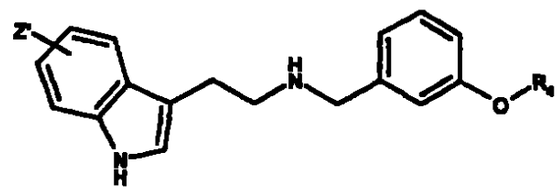
N-Metil-N-(2-(6-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2-difluoroetoxi)bencilamina



Combinar (2-(6-cloro-*1H*-indol-3-il)etil-(3-(2,2-difluoroetoxi)bencil)amina (276 mg, 0,76 mmol) y formaldehído (55,5 □l de una solución acuosa al 38%, 0,76 mmol) en diclorometano (15 ml) y agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos; añadir en

dos partes triacetoxiborohidruro sódico (321 mg, 1,51 mmol) en 10 minutos y agitar a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente antes de diluir con metanol (10 ml) e inactivar con una gota de ácido acético glacial. Eliminar el disolvente a vacío, y volver a disolver el residuo bruto en metanol y cargar directamente en una columna SCX de 10 g. Después de lavar abundantemente con metanol, eluir la columna con amoniaco 2 N en metanol. Concentrar a vacío el eluyente para dar la base libre del compuesto del título en forma de aceite de color pajizo. 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). Someter la mezcla a ultrasonidos durante 10 minutos antes de eliminar el disolvente a vacío para dar la sal clorhidrato en forma de aceite amarillo pegajoso. Disolver el aceite en 10 ml de acetonitrilo-agua 1:1 y liofilizar hasta la mañana siguiente, proporcionando un sólido blanco esponjoso y triturar con éter dietílico (10 ml) y acetonitrilo (2 gotas). La filtración y secado del precipitado resultante dio el clorhidrato resultante en forma de sólido blanco amorfo: pf: 63,8-65,8°C; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 11,10 (s a, H), 7,52 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 7,36 (d, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,40-7,26 (m, 2 H), 7,22 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 7,20-7,11 (m, 1 H), 7,04 (br d, 1 H, J = 7,6 Hz), 6,96 (dd, 1 H, J = 8,6, 1,4 Hz), 6,38 (tt, 1 H, J = 54,4, 3,6 Hz), 4,50-4,02 (br m, 2 H), 4,30 (td, 2 H, J = 4,4, 3,2 Hz), 3,15 (s a, 4 H), 2,68 (s a, 3 H); EM (EP+): m/e 378,9 (M+1); CHN (para $C_{20}H_{21}ClF_2N_2O \cdot CHl \cdot 0,7\ H_2O$: Calc. C, 56,14; H, 5,51; N, 6,55; hallado: C, 55,72; H, 5,32; N, 7,07.

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 319, aislados en forma del maleato excepto donde se indique lo contrario:



Nº	Z'	R_4	Datos
883	4,7-difluoro	2,2,2-trifluoroetil	pf 208,5-210,0ºC; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 11,79 (s a, 1 H), 9,21 (s a, 2 H), 7,39 (t, 1 H, J = 7,8 Hz9; 7,32 (d, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,30 (s, 1 H), 7,18 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,11 (dd, 1 H, J = 2,6, 8,2 Hz), 6,85-6,91 (m, 1 H), 6,67-6,73 (m, 1 H), 4,77 (q, 2 H, J = 8,8 Hz), 4,16 (s, 4 H), 3,12-3,16 (m, 4 H). EM (IQPA): m/e 385,1 (M+1). CHN (para $C_{19}H_{17}F_5N_2O \cdot 1HCl$: Calc.: C, 54,23; H, 4,31; N, 6,66; hallado: C, 54,20; H, 4,30; N, 6,66.
884	4,5,6,7-tetrafluoro	2,2,2-trifluoroetil	pf 107,2-108,2ºC; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 11,92 (s a, 1 H), 7,32 (s, 2 H), 6,95-6,99 (m, 2 H), 6,87 (dd, 1 H, J = 2,4, 8,0 Hz), 4,68 (q, 2 H, J = 8,8 Hz, 3,70 (s, 2 H), 2,88 (t, 2 H, J = 7,2 Hz), 2,75 (t, 2 H, J = 7,2 Hz). EM (EP+): m/e 421,1 (M+1). CHN (para $C_{19}H_{15}F_7N_2O \cdot 1HCl \cdot 0{,}20\ H_2O$) Calc.: C, 53,83; H, 3,66; N, 6,61; hallado: C, 53,75; H, 3,33; N, 6,54.

885	4,7-difluoro	2,2,3,3-tetrafluoropropil	pf 171,8-173,0°C; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 11,80 (s a, 1 H), 9,21 (s, 2 H), 7,39 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,30-7,33 (m, 2 H), 7,18 (d, 1 H, J = 7,6 Hz); 7,10 (dd, 1 H, J = 2,4, 8,0 Hz), 6,85-6-91 (m, 1 H, 6,54-6,83 (m, 2 H), 4,60 (t, 2 H, J = 13,6 Hz), 4,16 (s, 2 H), 3,16 (s, 4 H). EM (IQPA): m/e 417,1 (M+1). CHN (para $C_{20}H_{18}F_6N_2O \cdot 1HCl \cdot 0,25\ H_2O$) Calc.: C, 52,53; H, 4,30; N, 6,13; hallado: C, 52,75; H, 4,24; N, 5,76.
886	4,5,6,7-tetrafluoro	2,2,3,3-tetrafluoropropil	pf 262,5-263,8°C; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 12,16 (s a, 1 H), 9,43 (s, 2 H), 7,44 (d, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,34-7,40 (m, 2 H), 7,19-7,21 (d, 1 H, J = 3,6 Hz), 7,08-7,10 (dd, 1 H, J = 2,0, 8,0 Hz), 6,69 (tt, 1 H, J = 5,2, 52,0 Hz), 4,59 (t, 2 H, J = 13,4 Hz), 4,15 (s, 2 H), 3,16 (s, 4 H). EM (IQPA): m/e 453,1 (M+1). CHN (para $C_{20}H_{16}F_8N_2O \cdot 1HCl \cdot 0,10\ H_2O$) Calc.: C, 48,96; H, 3,53; N, 5,71; hallado: C, 48,74; H, 3,33; N, 5,61.
887	7-trifluorometil	2,2,2-trifluoroetil	pf 173,8-175,6°C; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 11,36 (s a, 1 H), 9,07 (s a, 1 H), 7,87 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,45 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,38-7,42 (m, 1 H), 7,36 (d, 1 H, J = 2,4 Hz), 7,28-7,29 (m, 2 H), 7,16-7,29 (m 2 H),

			7,11 (dd, 1 H, J = 2,0, 8,0 Hz), 4,77 (q, 2 H, J = 8,8 Hz), 4,15 (s, 2 H), 3,12-3,16 (m, 4 H). EM (IQPA): m/e 417,1 (M+1). CHN (para $C_{20}H_{18}F_6N_2O \cdot 1HCl \cdot 0{,}20\ H_2O$) Calc.: C, 52,63; H, 4,28; N, 6,14; hallado: C, 52,56; H, 4,05; N, 5,79.
888	7-trifluorometil	2,2,3,3-tetrafluoropropil	pf 154,0-155,8°C; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 11,35 (s a, 1 H), 9,51 (s a, 2 H), 7,91 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,36-7,45 (m, 4 H), 7,22 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,17 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,09 (dd, 1 H, J = 2,2, 8,0 Hz), 6,69 (tt, 1 H, J = 5,2, 52,0 Hz), 4,60 (t, 2 H, J = 13,6 Hz), 4,15 (s, 2 H), 3,13-3,20 (m, 4 H). EM (IQPA): m/e 449,0 (M+1). CHN (para $C_{21}H_{19}F_7N_2O \cdot 1HCl \cdot 0{,}10\ H_2O$) Calc.: C, 51,83; H, 4,18; N, 5,76; hallado: C, 51,54; H, 3,97; N, 5,68.
889	7-nitro	2,2,2-trifluoroetil	pf 133,0-134,8°C; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 11,81 (s, 1 H), 9,46 (s a, 2 H), 8,14 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 8,11 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,45 (d, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,39 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,36-7,37 (m, 1 H), 7,10 (dd, 1 H, J = 2,9, 8,0 Hz), 4,78 (q, 2 H, J = 8,8 Hz), 4,15 (s, 2 H), 3,12-3,24 (m, 4 H). EM (IQPA): m/e 394,1 (M+1). CHN (para

			$C_{19}H_{18}F_3N_3O_3 \cdot 1HCl \cdot 0{,}80\ H_2O$) Calc.: C, 51,37; H, 4,67; N, 9,46; hallado: C, 51,02; H, 4,43; N, 10,19.
890	7-nitro	2,2,3,3-tetrafluoropropil	pf 175,0-176,8°C; RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 11,81 (s a, 1 H), 9,32 (s a, 2 H), 8,13 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 8,11 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,45 (d, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,39 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,31-7,32 (m, 1 H), 7,25 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,20 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,10 (dd, 1 H, J = 2,4, 8,4 Hz), 6,69 (tt, 1 H, J = 5,2, 52,0 Hz), 4,60 (t, 2 H, J = 13,2 Hz), 4,16 (s, 2 H), 3,18 (s, 4 H). EM (IQPA): m/e 426,1 (M+1). CHN (para $C_{20}H_{19}F_4N_3O_3 \cdot 1HCl \cdot 0{,}90\ H_2O$) Calc.: C, 50,25; H, 4,60; N, 8,79; hallado: C, 49,98; H, 4,38; N, 9,47.

Ejemplo 892

2-(7-Trifluorometil-*1H*-indol-3-il)etilamina

Combinar en un matraz de base esférica de 500 ml provisto de agitador magnético (2-trifluorometilfenil)hidrazina (5,0 g, 28,4 mmol) y dimetilacetal de 4-aminobutilaldehído (4,54 g, 34,1 mmol) y agitar. Después de 5 minutos, añadir lentamente HCl 1 N (200 m) y calentar la reacción 85°C durante 2 horas formando una solución de color naranja rojizo. Aumentar la temperatura a 100°C durante 10 minutos y enfriar a temperatura ambiente. Verter la mezcla de reacción sobre hielo y agitar durante 10 minutos seguido de ajuste a pH ~10 con hidróxido de amonio. Extraer la mezcla con

cloruro de metileno, juntar las fases orgánicas, secar sobre sulfato sódico, y concentrar a vacío para dar un aceite oscuro naranja-marrón. La purificación en una columna preparada de sílice tratada con HMDS usando un gradiente en etapas del 9% al 17% de metanol en cloruro de metileno da el compuesto del título puro en forma de un aceite naranja: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 11,18 (s a, 1 H), 7,82 (d, 1 H, J = 7,6 Hz), 7,40 (d, 1 H, J = 7,2 Hz), 7,24 (d, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,13 (t, 1 H, J = 7,6 Hz), 2,76-2,83 (m, 4 H). EM (APCI): m/e 229,0 (M+1), 212,0 (M-NH_2).

Ejemplo 893

(7-Nitro-*1H*-indol-3-il)acetonitrilo

Disolver en un matraz de base esférica de 500 ml provisto de agitador magnético, 7-nitroindol (4,55 g, 28, 1 mmol) en ácido acético glacial y calentar a 70°. Añadir yoduro de dimetilmetilenamonio (sal de Eschenmoser) y agitar a 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. Juntar las fases orgánicas y secar sobre sulfato de magnesio y concentrar a vacío para dar el intermedio amina en forma de sólido cristalino amarillo. Inmediatamente disolver el intermedio en 200 ml de sulfóxido de dimetilo, tratar con yoduro de metilo (4,55 ml, 56,2 mmol), y 18-corona-6 (226 mg) y agitar la mezcla a 50°C durante 25 minutos. Verter la suspensión marrón amarillenta resultante en hielo, agitar durante 10 minutos, saturar con cloruro sódico, y extraer con acetato de etilo. Lavar los extractos juntos una vez con agua, dos veces con salmuera, secar sobre sulfato sódico, y concentrar a vacío para dar el compuesto del título en forma de sólido marrón amarillento. No fue necesaria purificación adicional. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 11,92 (s a, 1H9, 8,14 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 8,12 (d, 1 H, J = 8,0 Hz), 7,53 (d, 1 H, J = 2,0 Hz), 7,31 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 4,16 (s, 2 H), EM (EP-): m/e

200,0 (M-1).

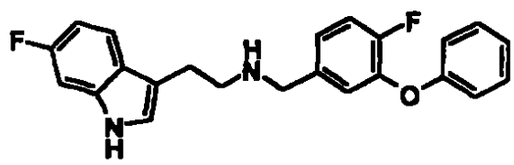
Ejemplo 894

2-(7-Nitro-*1H*-indol-3-il)etilamina

Disolver en un matraz de base esférica de 500 ml provisto de agitador magnético, y una admisión de nitrógeno, (7-nitro-*1H*-indol-3-il)acetonitrilo (5,27 g, 26 mmol) en tetrahidrofurano seco (150 ml). Tratar la solución con BH_3:THF 1 M (55 ml, 55 mmol) y agitar a temperatura ambiente. Después de 20 horas, inactivar la reacción añadiendo con precaución agua (9 ml) gota a gota, y agitar hasta que termine la espuma y la producción de gas. Concentrar la mezcla a sequedad a vacío, volver a disolver en HCl 1 N (300 ml) y extraer con acetato de etilo. Basificar la fase acuosa NaOH 5 N y extraer con acetato de etilo. Juntar los extractos de acetato de etilo y secar sobre sulfato sódico y concentrar a vacío para dar el compuesto del título en forma de sólido marrón anaranjado: RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6): 11,66 (s a, 1H9, 8,07 (t, 2 H, J = 7,6 Hz9; 7,32 (s, 1 H), 7,20 (t, 1 H, J = 8,0 Hz), 2,79-2,83 (m, 4 H), EM (IQPA): m/e 189,0 (M-NH_2).

Ejemplo 895

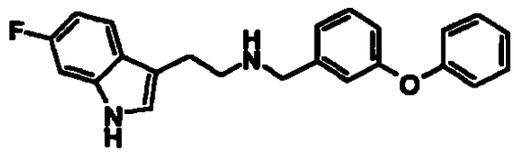
N(2-(6-Fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-4-fluoro-3-fenoxibencilamina



El procedimiento del Ejemplo 340 da el clorhidrato del compuesto del título: pf 173-175°C; EM (m/e) 179 (M+1), 377 (M-1); Calculado para $C_{23}H_{20}F_2N_2O$·HCl: Calc.: C, 66,59, H: 5,10, N: 6,75. Hallada: C: 66,39, H: 5,05, N: 6,57.

Ejemplo 896

N(2-(6-Fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina



El procedimiento del Ejemplo 340 da el clorhidrato del compuesto del título: pf 196-199ºC; EM (m/e) 361 (M+1), 359 (M-1); Calculado para $C_{23}H_{21}FN_2O \cdot HCl$: Calc.: C, 69,60, H: 5,59, N: 7,06. Hallada: C: 69,23, H: 5,85, N: 7,00.

Ejemplo 897

4-Fluoro-1-metil-3-fenoxibenceno

Añadir gota a gota trietilamina (28,6 ml, 205 mmol) 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 moleculares de 4Å (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 en gel de sílice (cloruro de metileno al 50%/hexanos), concentrar y purificar de nuevo por cromatografía en gel de sílice (hexanos al 100%) para dar 2,4 g (29%) del compuesto del título: EM (m/e) 202 (M^+).

Ejemplo 898

4-Fluoro-3-fenoxibenzaldehído

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 a 0ºC durante 64 horas. Filtrar los sólidos y concentrar el filtrado. Disolver el residuo en cloroformo y lavar con solución de carbonato sódico helado. Secar la solución de cloroformo sobre sulfato sódico, filtrar y concentrar a presión reducida. Disolver el residuo en acetonitrilo (50 ml) y añadir 4-óxido de 4-metilmorfolina (4,6 g, 39,1 mmol) y tamices moleculares de 4Å (200 mg). Agitar a temperatura ambiente durante 20 horas, filtrar y concentrar. Purificar por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 5%, 30%/hexanos) para dar 220 mg (8%) del compuesto del título: EM(m/e): 216 (M^+).

Ejemplo 899

7-Fluorotriptamina

Combinar hidruro de litio y aluminio (12,8 g; 336,1 mmol) y tetrahidrofurano anhidro a 0ºC (160 ml). Enfriar la reacción exotérmica resultante a 0ºC. Añadir 7-fluoro-3-(2-nitrovinil)-*1H*-indol (1,55 g, 56,0 mmol) en THF anhidro (200 ml) gota a gota. Después de 30 minutos, calentar a temperatura ambiente. Después de 4 horas, enfriar a 0ºC y añadir solución de sulfato sódico saturado (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 en forma de cristales marrones. Concentrar el filtrado y purificar por cromatografía en gel de sílice eluyendo con amoniaco 2 N al 5%, 7%, 10% en metanol/cloruro de metileno para dar el producto: EM(m/e): 179 (M+1), 177 (M-1); Calculado para $C_{10}H_{11}FN_2$: Calc.: C, 67,40, H: 6,22, N: 15,72. Hallada: C: 67,06, H: 6,11, N: 15,48.

Ejemplo 900

3-(2-Nitrovinil)-6-metanosulfonil-*1H*-indol

Combinar 1-dimetilamino-2-nitroetileno (892,1 mg, 7,68 mmol) y TFA (9,0 ml) y agitar hasta que se disuelve. 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, después lavar el acetato de etilo con agua y bicarbonato sódico saturado. Filtrar, lavar, y secar el precipitado para dar el compuesto del título en forma de polvo amarillo: pf > 250°C. EM (IQPA): m/e 267,0 (M+1). Análisis para $C_{11}H_{10}N_2O_4S$: Calc. C, 49,62; H, 3,79; N, 10,52; hallado: C, 49,86; H, 3,97; N, 10,25.

Ejemplo 901

3-(2-Nitrovinil)-6-bencenosulfonil-*1H*-indol

Combinar 1-dimetilamino-2-nitroetileno (676,9 mg, 5,83 mmol) y TFA (9,0 ml) y agitar hasta que se disuelve. 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 a pH 8. Después de agitar, filtrar el precipitado, lavar con agua, y secar para dar el compuesto del título en forma de un polvo amarillo: pf 110°C, EM (IQPA): m/e 329,0 (M+1). Análisis para $C_{16}H_{12}N_2O_4S$: Calc. C, 58,53; H, 3,68; N, 8,53; hallado: C, 58,54; H, 3,83; N, 7,85.

Ejemplo 902

Sal del ácido (3-fenoxibencil)-2-piridin-2-iletil)aminooxálico

Combinar 2-piridin-2-iletilamina (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 a reflujo durante 4 horas. Eliminar lo tamices moleculares de 3Å por filtración. Añadir borohidruro sódico (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 1 N y cloruro de metileno y extraer la mezcla con cloruro de metileno. Lavar el extracto orgánico con agua, secar (Na_2SO_4) y concentrar para dar un aceite amarillo pálido. Formar la sal con ácido oxálico y

cristalizar de acetato de etilo para dar un sólido blanco: pf = 183-185°C; EM: ión a 305,2.

Ejemplo 903

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

Combinar 2-aminopiridina (8,25 g, 95 mmol) ,2-(3-bromofenil)-[1,3]dioxolano (13,8 ml, 90 mmol), *terc*-butóxido sódico (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 a reflujo durante 48 horas. Enfriar la reacción a temperatura ambiente, disolver en éter y filtrar y concentrar la solución resultante. La purificación por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc (8,5:1,5) y después hexanos/EtOAc (7.3)) da el compuesto del título en forma de aceite amarillo.

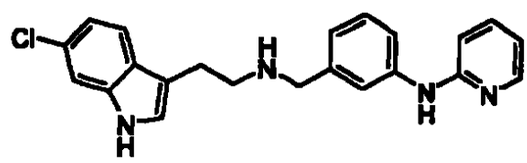
Ejemplo 904

3-(Piridin-2-ilamino)benzaldehído

Disolver (3-[1,3]dioxolan-2-ilfenil)piridin-2-ilamina (10,32 g, 42,6 mmol) en THF (150 ml). Añadir una solución concentrada de HCl (37,5 ml) y agitar la solución a temperatura ambiente hasta la mañana siguiente. Concentrar la reacción, tratar con agua, y extraer con CH_2Cl_2. Lavar el extracto orgánico con agua, secar (Na_2SO_4) y concentrar para dar el producto bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida (hexanos/EtOAc (7:3)) da el compuesto del título en forma de sólido amarillo.

Ejemplo 905

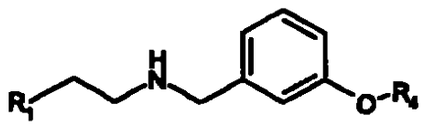
N-(3-(2-(6-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(pirid-2-ilamino)bencilamino



Combinar 6-clorotriptamina (0,22 g, 1,1 mmol), 3-(piridin-2-

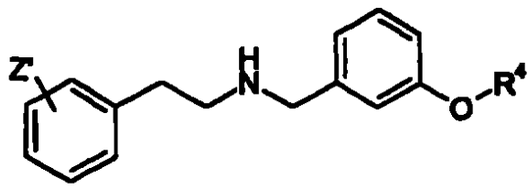
ilamino)benzaldehído (0,22 g, 1,1 mmol), tamices moleculares de 3Å (0,5 g), y metanol (25 ml) y calentar a reflujo durante 4 horas. Eliminar los tamices moleculares por filtración. Añadir borohidruro sódico (0,16 g, 3,3 mmol) lentamente y agitar la reacción a temperatura ambiente. Después de 1 hora, 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 (Na_2SO_4) y concentrar para dar el producto bruto. La purificación por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/MeOH (9:1) con solución concentrada de NH_4OH) da el producto deseado en forma de aceite incoloro. Formar la sal clorhidrato y cristalizar de EtOAc para dar el producto deseado: pf = 164-166°C; EM: ión a 377,1.

Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo un procedimiento similar al Ejemplo 673:



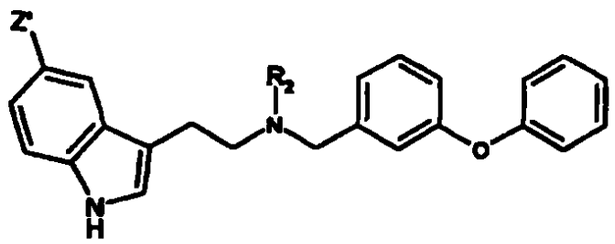
Nº	R_1	R_4	Datos
906	pirid-2-il	fenil	Procedimiento 3: Rf 2,83 minutos a 254/ 220 nm, m/e 305,0 (M+1).
907	tien-2-il	fenil	Procedimiento 3: Rf 4,00 minutos a 254/ 220 nm, m/e 3309,90 (M+1).

Los siguientes compuestos se prepararon siguiendo un procedimiento similar al Ejemplo 673:



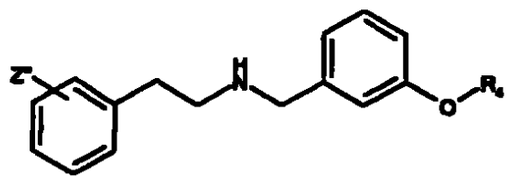
Nº	C	R_4	Datos
908	3-Br	propil	Procedimiento 3: Rf 4,48 minutos a 254/ 220 nm, m/e 349,9 (M+1).
909	3-$COOCH_3$	fenil	EM = 262 (M+1), IR; 1718,51, 1584,26, 1489,84, 1445,78, 1285,67, 1253,07, 1199,51 cm^{-1}

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



Nº	Z'	R_4	Datos
909	H	isopropil	Procedimiento 3: Rf 5,43 minutos a 254/ 220 nm, m/e 385,0 (M+1).
910	metoxi	metil	Procedimiento 3: Rf 4,86 minutos a 254/ 220 nm, m/e 385,0 (M+1).

Los siguientes compuestos se prepararon mediante el procedimiento del Ejemplo 221, aislados en forma de maleato salvo que se indique lo contrario:



Nº	Z''	R_4	Datos
911	3-cloro	2-fluorobencil	Procedimiento 3: Rf 4,61 minutos a 254/ 220 nm, m/e 369,9 (M+1).
912	3-cloro	4-fluorobencil	Procedimiento 3: Rf 4,62 minutos a 254/ 220 nm, m/e 369,9 (M+1).
913	3-cloro	2,3-difluorobencil	Procedimiento 3: Rf 4,76 minutos a 254/ 220 nm, m/e 387,9 (M+1).

Ejemplo 914

3-Propoxibenzonitrilo

Combinar 3-hidroxibenconitrilo (11,052 g; 92,8 mmol), bromuro de n-propilo (24,4 g; 198 mmol), y carbonato potásico (38,65 g, 280 mmol) en 2-butanona (175 ml) y calentar a reflujo. Después de 17 horas, enfriar la mezcla a temperatura ambiente, y decantar la solución y concentrar por evaporación giratoria. Fraccionar el residuo entre éter dietílico (150 ml) y agua (150 ml), separar las fases y extraer la fase acuosa con éter dietílico (2 x 100 ml). Combinar las fases orgánicas y lavar con agua, NaOH 1 N y agua, secar sobre $MgSO_4$, y concentrar. Destilar el residuo para dar el compuesto del título.

Ejemplo 915

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 10ºC. Dejar calentar la mezcla a temperatura ambiente y agitar. Después de un periodo de 1 h, eliminar los sólidos por filtración con tierra de diatomáceas usando nitrógeno a presión, y a la solución transparente añadir gota a gota una solución de nitrilo en 50 ml de THF a 0ºC. Dejar agitar la reacción. Después de 1 h a 0ºC, dejar calentar a temperatura ambiente y agitar durante un periodo de 2,5horas. Enfriar la reacción a 0ºC y 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 los sólidos con THF (2 x 100 ml), combinar las fases orgánicas, secar sobre sulfato sódico y concentrar. Disolver el residuo en éter seco (250 l) y acidificar con una solución de HCl/dioxano (20 ml de solución 4 M). Lavar el sólido resultante con éter para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco.

Ejemplo 916

2-(3-Bromofenil)-N-(3-propoxibencil)acetamida

Combinar 3-propoxibencilamina 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 0ºC. Dejar calentar la reacción a temperatura ambiente y agitar durante 18 horas. 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 ($MgSO_4$), y concentrar. La purificación por cromatografía en gel de sílice con EtOAc al 40% en hexanos da el compuesto del título.

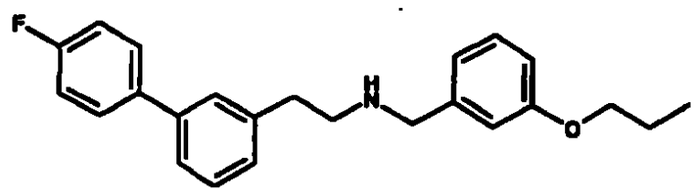
Ejemplo 917

2-(4'-Fluorobifenil-3-il)-N-(3-propoxibencil)acetamida

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 horas, enfriar a temperatura ambiente y diluir con 40 ml 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 partes de 10 ml de salmuera saturada, secar ($MgSO_4$) y concentrar. La purificación por cromatografía en gel de sílice con EtOAc al 40% en hexanos da el compuesto del título.

Ejemplo 918

N-(2-(3-(4-Fluorofenil)fenil)etil)-3-propoxibencilamina

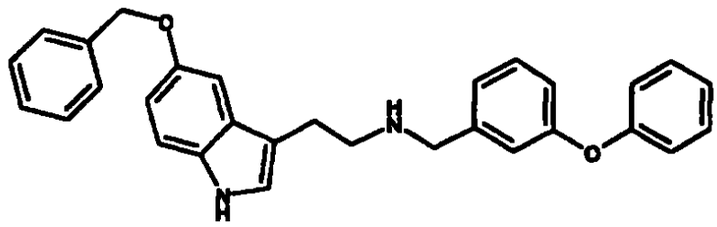


Combinar 2-(4'-fluorobifenil-3-il)-N-(3-propoxibencilacetamida en 15 ml de THF y añadir una solución de BH_3-SMe_2 (2 M en THF) gota a gota a 0°C. Dejar calentar la reacción a temperatura ambiente y agitar. Después de 5 horas añadir etanol (1 ml) con precaución, y concentrar la mezcla. Disolver el residuo en etanol (2 ml), calentar a reflujo durante 2 horas, y concentrar. La purificación usando da el compuesto del título en forma de sólido tostado. Disolver la amina en 10 ml de diclorometano/etanol 1:1 y añadir 600 mg de clorhidrato de polivinilpiridina. Agitar la mezcla durante 4 horas, eliminar el polímero por filtración y concentrar el residuo y

lavar con éter para dar el compuesto del título en forma del clorhidrato: EM (EP+): m/e 364 (M+1).

Ejemplo 919

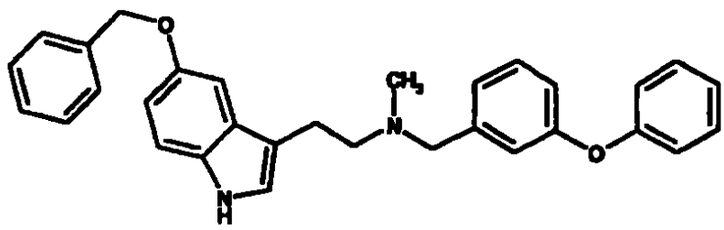
N-(2-(5-Benciloxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina



Combinar 5-benciloxitriptamina (1,23 g, 4,6 mmol), 3-fenoxibenzaldehído (97%, 1,09 g, 5,53 mmol) y tamices moleculares de 4Å (1,0 g) y agitar en metanol (15 ml) durante 4 horas. Filtrar los tamices moleculares y lavar varias veces con MeOH. A esta solución en MeOH, añadir $NaBH_4$ en porciones (174 mg, 4,60 mmol), agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 1 hora. 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 el disolvente a vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice (CH_2Cl_2 / MeOH) para dar la base libre. Combinar la base libre con ácido oxálico para formar la sal: RMN ^1H (DMSO-d_6) 2,95-3,15 (m, 4 H), 3,93 (s, 2 H), 4,10 (br, 1 H), 5,05 (s, 2 H), 6,85-7,46 (m, 18H), 10,67 (br, 1 H); EM (ELECTROPULVERIZACIÓN), m/e: 449,2 (M+1).

Ejemplo 921

N-(2-(5-Benciloxi-*1H*-indol-3-il)etil)-N-metil-3-fenoxibencilamina

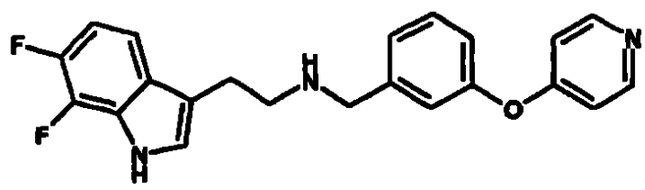


Combinar N-(2-(5-benciloxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina (1,61 g, 3,59 mmol) y NaOH (143,6 mg, 3,591,75 mmol) y disolver en THF (25 ml) y agitar a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, añadir dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,57 g, 7,18 mmol) en THF (20 ml) y calentar a reflujo durante 4 horas. 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 crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación.

Combinar una 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 lentamente añadir 15 ml de THF seco. Después de la adición, calentar la mezcla de reacción a reflujo. Después de 4,5 horas, enfriar a temperatura ambiente. Inactivar la reacción añadiendo agua (1,5 ml) con precaución, seguido de NaOH al 10%. Filtrar la suspensión y lavar repetidamente con éter. Secar la solución orgánica sobre Na_2SO_4 y concentrar el disolvente a vacío. Purificar por cromatografía en gel de sílice usando CH_2Cl_2 / MeOH como eluyente para dar la base libre: RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) 2,35 (s, 3 H), 2,69-2,74 (m, 2 H), 2,91-2,96 (m, 2 H), 3,65 (s, 2 H), 5,067 (s, 2 H), 6,90-7,53 (m, 18H), 7,80 (s, 1 H). Este compuesto reaccionó además con ácido oxálico para formar la sal.

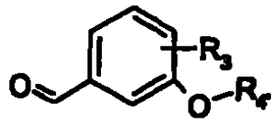
Ejemplo 922

N-(2-(6,7-Difluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(piridin-4-iloxi)bencilamina



Combinar 6,7-difluorotriptamina (0,285 g, 1,450 mmol), 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 4 horas filtrar los tamices moleculares y lavar varias veces con MeOH. A esta solución en MeOH, añadir $NaBH_4$ en porciones (55,0 mg, 1,45 mmol), y agitar a temperatura ambiente durante 1 horas. 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. Purificar por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (CH_2Cl_2/MeOH) para dar la base libre que se convierte en la sal clorhidrato: RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) 3,13 (s, 4 H), 4,20 (s, 2 H), 6,85-7,55 (m, 10H), 8,47-8,50 (m, 1 H), 9,58 (br, 1 H), 11,57 (br, 1 H): EM (ELECTROPULVERIZACIÓN), m/e: 380,2 (M+1-HCl).

La presente invención proporciona también intermedios novedosos de los compuestos de fórmula I. La presente invención proporciona intermedios de fórmula III:



en los que

R_3 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, fluoro, y metilo;

R_4 es alquilo C_2-C_4 fluorado.

La presente invención proporciona también formas cristalinas novedosas 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 en condiciones controladas para dar formas cristalinas novedosas. La cristalización a partir de una solución y por técnicas de formación de mezclas espesas se contempla como dentro del alcance del presente procedimiento. En la práctica, un número de factores pueden influenciar la forma de clorhidrato de N-(2-(6-fluoro-*1H*-Indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina obtenida, incluyendo la temperatura y la composición del disolvente. Aunque pueden determinarse empíricamente las condiciones precisas en las que se forma el clorhidrato de N-(2-(6-fluoro-*1H*-Indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina cristalino, únicamente es posible dar un número de procedimientos que se ha visto que son adecuados en la práctica. Una forma polimorfa preferida de clorhidrato de N-(2-(6-fluoro-*1H*-Indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina puede prepararse por cristalización o mezcla espesa de éter dietílico. Otra forma polimórfica preferida de clorhidrato de N-(2-(6-fluoro-*1H*-Indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina puede prepararse a partir de diclorometano acuoso, acetona acuosa, acetato de etilo, acetato de etilo/ciclohexano, acetato de etilo/hexano, acetato de etilo/heptano, acetona/ciclohexano, isopropanol/hexanos, acetonitrilo, acetonitrilo/tolueno, n-propanol/acetato de isoamilo/hexano, acetato de isopropilo/éter dietílico, *terc*-butiléter de metilo/acetona, agua, agua/acetona, agua/éter dietílico.

Puede prepararse clorhidrato de N-(2-(6-fluoro-*1H*-Indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina cristalino por cristalización directa en condiciones controladas. Las formas cristalinas novedosas 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 después formando la sal clorhidrato mediante la adición de una solución que contiene ácido clorhídrico y después

permitiendo la cristalización mientras se controla la temperatura.

Hay disponibles un número de procedimientos para caracterizar formas cristalinas de compuestos orgánicos. Por ejemplo, los procedimientos incluyen calorimetría de barrido diferencial, espectrometría por RMN de estado sólido, espectroscopia infrarroja, y difracción de rayos X. Entre éstas, la difracción de rayos X, y la espectrometría de RMN de estado sólido son muy útiles para identificar y distinguir entre las formas cristalinas.

Los análisis por difracción de rayos X se realizan por diversos procedimientos conocidos para los expertos en la técnica. Estos procedimientos pueden variarse para aumentar la sensibilidad de las técnicas de preparación de muestras y usando radiación más intensa, pasos de barrido menores, y velocidades de barrido menores. Un procedimiento es el siguiente. Moliendo ligeramente o sin moler la muestra en un mortero y mano de ágata, se carga en un receptáculo de la muestra para la medición de la difracción de rayos X. Los patrones de difracción de rayos X se miden usando un difractómetro de rayos X Siemens D5000 provisto de una fuente de CuK□ (□ = 1,54956 Å) funcionando a 50 kV y 40 mA usando un tamaño de abertura de divergencia de 1 mm, una abertura de recepción de 1 mm, y una abertura de detección de 0,1 mm. Pueden someterse a barrido las muestras entre 4° y 35° (2□) con un paso de 0,02° y una velocidad de barrido máxima de 3 seg./etapa. Los datos se recogen usando un detector de estado sólido de sílice litio Kevex. De modo óptimo, se analiza un patrón de sílice rutinariamente para comprobar la alineación del instrumental.

En la técnica cristalográfica es bien sabido que, para una forma cristalina dada, las intensidades relativas y anchuras máximas de los picos de difracción pueden variar debido a un número de factores, incluyendo los efectos de orientación preferida y/o tamaño de partícula. Cuando están presentes los efectos de orientación preferida y/o

tamaño de partícula, pueden alterarse las intensidades de los picos, pero las posiciones características de los picos del polimorfo permanecen inalteradas. Véase, por ejemplo, The United States Pharmacopoeia nº 24, Nacional Formulary nº 19, páginas 1843-1844, 2000.

Puede molerse para minimizar la intensidad de los picos. Sin embargo, si la molienda altera significativamente el difractograma o altera el estado cristalino de la muestra, entonces debe usarse el difractograma de la muestra sin moler. La molienda se realiza en un pequeño mortero y mano de ágata. El mortero se sujeta durante la molienda y se aplica una ligera presión a la mano.

Por lo tanto, una muestra preparada de forma adecuada de compuesto cristalino de fórmula I puede caracterizarse por uno o más valores 2□ en un patrón de difracción de rayos X obtenido como se describe anteriormente.

Los compuestos cristalinos de fórmula I pueden caracterizarse también por espectroscopia de RMN de estado sólido. Los desplazamientos químicos de ^{13}C en este estado sólido reflejan, no sólo la estructura molecular de la molécula en el cristal sino también su entorno electrónico.

El análisis de RMN (^{13}C) de estado sólido puede llevarse a cabo usando polarización crudaza de ^{13}C/spin del ángulo mágico (CP/MAS). Los espectros de RMN (RMN de estado sólido o RMNSS) se obtienen usando un espectrómetro de 400 MHz Varian Unity que opera en la frecuencia del carbono de 100,580 MHz, provisto con un accesorio de sólidos completo y una sonda Varian de 7 mm VT CP/MAS. Los parámetros de adquisición se determinan fácilmente y típicamente son anchura del pulso de f. r. de protones a 90º de 4,0 □s, tiempo de contacto 1,0 ms, y tiempo de repetición de pulsos de 5 s, frecuencia de MAS 7,0 KHz, anchura espectral 50 kHz, y tiempo de adquisición 50 ms. Los desplazamientos químicos generalmente se expresan en

referencia al grupo metilo del hexametilbenceno externo, es decir por sustitución de la muestra con hexametilbenceno.

Por lo tanto, los compuestos cristalinos de fórmula I pueden caracterizarse por una o más resonancias en el espectro magnético nuclear ^{13}C de estado sólido obtenido como se describe anteriormente.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en forma de una composición farmacéutica, es decir, combinados con vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de la presente invención, aunque efectivos en 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 forma de composiciones farmacéuticas, es decir, mezclados con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Por lo tanto, 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 por diversas vías. Para efectuar el tratamiento de un paciente aquejado de los trastornos descritos en la presente memoria, puede administrarse un compuesto de fórmula I y II en cualquier forma o modo que haga el compuesto biodisponible en una cantidad efectiva, incluyendo las vías oral y parenteral. Por ejemplo, los compuestos de fórmula I y II pueden administrarse oralmente, por inhalación, subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, intransal, rectal, ocular, tópica, sublingual, bucalmente o similares. Generalmente se prefiere la administración oral para el tratamiento de los trastornos descritos en la presente memoria.

Los expertos en la técnica de la preparación de formulaciones pueden seleccionar fácilmente la forma adecuada y modo de administración dependiendo de las características particulares del compuesto seleccionado, el trastorno o enfermedad a tratar, la etapa del trastorno o enfermedad, la solubilidad y propiedades químicas del compuesto seleccionado, la vía de administración elegida, y otras circunstancias relevantes consideradas en la práctica farmacéutica estándar. (*Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18ª Edición, Mack Publishing Co. (1990)).

Las composiciones farmacéuticas se preparan de forma notoria 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. Los vehículos o excipientes adecuados son notorios en la técnica. La composición farmacéutica puede adaptarse para el uso oral, inhalado, parenteral o tópico y puede administrarse al paciente en forma de comprimidos, cápsulas, aerosoles, inhalantes, supositorios, soluciones, suspensiones, o similares.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse oralmente, por ejemplo, con un diluyente inerte o cápsulas o comprimidos en forma de comprimidos. Para los fines de la administración terapéutica oral, los compuestos pueden incorporarse con excipientes y usarse en forma de comprimidos, tabletas, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, chicles y similares. Estas preparaciones deben contener al menos el 4% del compuesto de la presente invención, el ingrediente activo, pero pueden variarse dependiendo de la forma particular y pueden estar convenientemente entre el 4% y aproximadamente el 70% del peso de la unidad. La cantidad de compuesto presente en composiciones es tal que se obtenga una dosis adecuada. Las composiciones y preparaciones preferidas de acuerdo con la presente invención pueden ser determinadas por los expertos en la técnica.

Los comprimidos, tabletas, cápsulas y grageas y similares pueden contener también uno o más de los siguiente adyuvantes: pueden añadirse aglutinantes tales como celulosa microcristalina, tragacanto o gelatina; excipientes tales como almidón o lactosa, agentes disgregantes tales como ácido algínico, Primogel, almidón de maíz y similares; lubricantes tales como estearato de magnesio o Sterotex; deslizantes tales como dióxido de sílice coloidal; y agentes edulcorantes tales como sucrosa o sacarina o un agente aromatizante tal como hierbabuena, salicilato metílico o sabor de naranja. Cuando la forma monodosis es una cápsula puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como polietilenglicol o un aceite graso. Otras formas monodosis pueden contener otros materiales diversos que modifican la forma física de la monodosis, por ejemplo, como recubrimientos. Por lo tanto, los comprimidos o píldoras pueden recubrirse con azúcar, shellac, u otros agentes de recubrimiento. Un jarabe puede contener, además de los presentes compuestos, sucrosa como agente edulcorante y ciertos conservantes, tintes y colorantes y aromas. Los materiales usados para preparar estas diversas composiciones deben ser farmacéuticamente puros y no tóxicos en las cantidades usadas.

Para los fines de la administración terapéutica parenteral, los compuestos de la presente invención pueden incorporarse a una solución o suspensión. Estas preparaciones típicamente contienen al menos el 0,1% de un compuesto de la invención, pero pueden variarse para estar entre 0,1 y aproximadamente 90% del peso de la misma. La cantidad de compuesto de fórmula I y II presente en tales composiciones es tal que se obtenga una dosis adecuada. Las soluciones o suspensiones pueden incluir también uno o más de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles tales como agua para inyectar, solución salina, aceites inalterables, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o

metilparaben; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminatetraacético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para ajustar la tonicidad tales como cloruro sódico o dextrosa. La preparación parenteral puede introducirse en ampollas, jeringuillas desechables o viales multidosis de cristal o plástico. Las composiciones y preparaciones preferidas pueden ser determinadas por los expertos en la técnica.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse también tópicamente, y cuando se hace así, el vehículo puede comprender de forma adecuada una solución, ungüento, o base de gel. La base, por ejemplo, puede comprender uno o más de los siguientes: vaselina, lanolina, polietilenglicoles, cera de abejas, aceite mineral, diluyentes tales como agua y alcohol, y emulsionantes, y estabilizantes. Las formulaciones tópicas pueden contener una concentración de fórmula I y II o su sal farmacéutica de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 10% p/v (peso por unidad de volumen).

Los compuestos de fórmula I y II son antagonistas de los receptores 5-HT_6. Tales antagonismos pueden identificarse por los procedimientos a continuación.

Ejemplo A

Ensayo para la unión a 5-HT_6

El tampón de ensayo usado es Tris-HCl 50 mM, a pH 7,4, NaCl 120 mM, KCl 5 mM, $MgCl_2$ 5 mM, EDTA 1 mM. El radioligando usado es ^{3}H-LSD de New England Nuclear nº de cat. NET 638 - 75,9 Ci/mmol. Las membranas usadas son de Receptor Biology, nº de cat. RB-HS6. Estas son membranas de células HEK-239 que expresan el receptor 5-HT_6 humano.

Los compuestos de análisis se obtienen en forma de soluciones madre 10 mM en DMSO al 100%. Se diluyen a 1 mM en DMSO al 100% añadiendo 180 □l de DMSO a

20 □l de solución madre en placas de 96 pocillos usando una multigota. Las soluciones madre 1 mM se diluyen después para formar un intervalo de concentraciones de 11 puntos desde 125 □M hasta 1,25 nM en incrementos semilogarítmicos usando DMSO al 10% como diluyente. Esto se hace usando un robot TECAN. El DMSO final en esta etapa es 21,25%.

El radioligando se diluye en tampón de ensayo para hacer una solución 125 nM y cada vial de membranas se diluye hasta 92 ml en tampón de ensayo. El volumen final de ensayo es 250 □l constituido por 210 □l de membranas diluidas, 20 □l de compuesto o DMSO al 21,25% para la unión total, y 20 □l de radioligando diluido. Los compuestos se transfieren de placas de dilución de fármacos en placas de ensayo de 96 pocillos de corning usando un pipeteador de 96 pocillos Multimek. El radioligando y las membranas se añaden a las placas de ensayo usando pipeteadoras multigota. La unión no específica se determina en pocillos que contienen una concentración de serotonina final de 10 □M. En el volumen de ensayo final, el radioligando es 10 nM y la proteína de membrana es aproximadamente 25 □g/pocillo. La concentración final de fármaco en semilogaritmos es de 10 □M a 0,1 nM. El DMSO final en el ensayo es 1,7%.

Después de añadir el fármaco, la membrana, y el ligando, las placas se incuban durante una hora a temperatura ambiente. Durante este tiempo las placas de filtro de 96 pocillos de Millipore (MAFBNOB 50) se embeben durante al menos 30 minutos con 200 □l por pocillo de polietilenimina al 0,5%.

La PEI al 0,5% se elimina de los pocillos de la placa de filtrado usando un aspirador TiterTek MAP y 200 □l de la mezcla de incubación se transfieren de la placa de incubación a la placa de filtrado después de mezclar. Esta transferencia se realiza usando el pipeteador de 96 puntas Multimek. Después de transferir a las placas de filtrado se extraen y lavan dos veces con 220 □l por pocillo de tampón frío en la

aspiradora MAP. Se retiran los fondos extraíbles de las placas de filtrado y se añaden 100 □l por pocillo de fluido de centelleo microscint 20 por pocillo usando una multigota. Las placas se colocan en soportes adecuados y se dejan a temperatura ambiente durante tres horas y se recuentan para determinar ^{3}H en un contador Wallac Microbeta o en un Packard Topcount.

En una realización, la presente invención proporciona procedimientos para tratar trastornos asociados al receptor 5-HT_6, que comprenden: la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I. Por lo tanto, la presente invención contempla los diversos trastornos descritos para ser tratados en la presente memoria y otros que pueden ser tratados por dichos antagonistas como apreciarán los expertos en la técnica.

En particular, debido a su capacidad de antagonizar el receptor 5-HT_6, se reconoce que los compuestos de la presente invención son de utilidad para tratar trastornos cognitivos, es decir, trastornos que implican deficiencias cognitivas. Se conocen un número de trastornos que pueden ser tratados con antagonistas de 5-HT_6 de acuerdo con clasificaciones establecidas y aceptadas, mientras que otras no.

Algunos trastornos a tratar de acuerdo con la presente invención no están bien organizados y clasificados porque la cognición es un fenómeno complicado y a veces deficientemente definido. Sin embargo, está ampliamente reconocido que la cognición incluye diversos "dominios". Estos dominios incluyen la memoria a corto plazo, memoria a largo plazo, memoria operativa, función ejecutiva, y atención.

Mientras que muchos de los trastornos que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención no se han descrito ni clasificado de forma uniforme en la técnica, se entiende que los compuestos de la presente invención son de utilidad en el tratamiento de tratamientos caracterizados por una deficiencia en cualquiera de los dominios

cognitivos listados anteriormente o en otros aspectos de la cognición. Por lo tanto el término "trastornos cognitivos" se pretende que comprenda cualquier trastorno caracterizado por una deficiencia en uno o más dominios cognitivos, incluyendo, pero sin limitación memoria a corto plazo, memoria a largo plazo, memoria operativa, función ejecutiva, y atención.

Un trastorno cognitivo a tratar por la presente invención es el declive cognitivo relacionado con la edad. Este trastorno no está bien definido, pero incluye el declive de los dominios cognitivos, en particular los dominios de memoria y atención, que acompañan el envejecimiento. Otro es el deterioro cognitivo leve. De nuevo, este trastorno no está bien definido en la técnica, pero implica el declive de los dominios cognitivos, y se cree que representa un grupo de pacientes cuya mayoría tienen enfermedad de Alzheimer incipiente. También, una amplia variedad de agresiones, incluyendo embolias, isquemia, hipoxia, inflamación, y procesos infecciosos pueden dar como resultado deficiencias cognitivas como una secuela que puede tratarse de acuerdo con la presente invención.

Cuando los trastornos que pueden tratarse con antagonistas de 5-HT_6 son conocidos, actualmente, de acuerdo con clasificaciones establecidas y aceptadas, estas clasificaciones pueden encontrarse en diversas fuentes. Por ejemplo, actualmente, la cuarta edición de 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 Internacional Classification of Diseases, Décima Revisión, (ICD-10) proporciona clasificaciones para muchos de los trastornos descritos en la presente memoria. Los expertos reconocerán que hay nomenclaturas, nosologías, y sistemas de clasificación alternativos para los trastornos aquí descritos, incluyendo

aquellos no caracterizados bien en la técnica y aquellos descritos por el DMS-IV e ICD-10, y que los sistemas de terminología y clasificación evolucionan con el progreso científico médico.

En una realización, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar trastornos seleccionados del grupo constituido por trastorno cognitivo relacionado con la edad, deficiencia cognitiva leve, trastornos conductuales (incluyendo depresión, manía, trastornos bipolares), psicosis (en particular esquizofrenia), ansiedad (en particular incluyendo el trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, y trastorno compulsivo oasesivo), enfermedad de Parkinson idiopática e inducida por fármacos, epilepsia, convulsiones, migraña (incluyendo jaqueca), aastinencia de sustancias (incluyendo sustancias tales como opiáceos, nicotina, productos de tabaco, alcohol, benzodiazepinas, cocaína, sedantes, hipnóticos, etc.), trastornos del sueño (incluyendo narcolepsia), trastorno de deficiencia de atención/hiperactividad, trastorno conductual, trastornos del aprendizaje, demencia (incluyendo la enfermedad de Alzheimer y la demencia inducida por el SIDA), corea de Huntington, deficiencias cognitivas suasiguientes a cirugía de derivación o injerto cardiacos, embolia, isquemia cerebral, traumatismo de la médula espinal, traumatismo craneal, hipoxia perinatal, parada cardiaca, y daños neuronales hipoglucémicos, demencia vascular, demencia por multiinfarto, esclerosis lateral amilotrófica, y esclerosis múltiple, que comprende: la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad de un compuesto de fórmula I o II. Es decir, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula I y II o una composición farmacéutica del mismo para el tratamiento de trastornos asociados al receptor 5-HT_6.

Se reconoce que los términos "tratamiento" y "tratando" se pretende que incluyan la mejora del déficit cognitivo asociado a cada uno de los trastornos asociados

al receptor 5-HT_6 descrito en la presente memoria. También se reconoce que los expertos en la técnica pueden afectar los trastornos tratando un paciente aquejado actualmente de los trastornos o tratando de forma profiláctica a un paciente que se cree que es susceptible a tales trastornos con una cantidad efectiva del compuesto de fórmula I. Por lo tanto, los términos "tratamiento" y "tratando" se pretende que se refieran a todos los procesos en los que puede darse una ralentización, interrupción, detención, control, o parada de la progresión de los trastornos descritos en la presente memoria, pero no indica necesariamente una eliminación total de todos los síntomas, y se pretende que incluya el tratamiento profiláctico de tales trastornos. Por ejemplo, la presente invención específicamente engloba el tratamiento de deficiencias cognitivas asociadas a la esquizofrenia, embolia, enfermedad de Alzheimer, y los otros trastornos aquí descritos. Por lo tanto, se entiende que la presente invención incluye el tratamiento complementario de los trastornos descritos en la presente memoria. Más específicamente, los compuestos de fórmula I y II son de utilidad en el tratamiento de trastornos de cognición en combinación con una amplia variedad de agentes terapéuticos, en particular, en combinación con potenciadores de AMPA; con antipsicóticos típicos y atípicos, que incluyen olanzapina; con una variedad de agentes tales como agonistas de mGluR, con antagonistas de NMDA, con inhibidores de IL 1-6, y similares; con colinérgicos, incluyendo inhibidores de colinesterasa, tales como tacrina y donepecilo, y compuestos que inhiben el procesamiento de proteínas amiloides, incluyendo los inhibidores del procesamiento de las proteínas precursoras amiloides y anticuerpos dirigidos contra las proteínas amiloides; con antidepresivos, incluyendo SSRI; y con agentes ansiolíticos; etc. Se cree que las combinaciones anteriores son beneficiosas de forma sinérgica proporcionando eficacia en dosis que son una pequeña fracción de las necesarias para producir el mismo efecto con los

549

componentes individuales.

Como se usa en la presente memoria, el término "paciente" se refiere a un animal de sangre caliente tal como un mamífero que está aquejado de uno o más trastornos asociados al receptor 5-HT_6. Se entiende que las cobayas, perros, gatos, ratas, ratones, caballos, ganado vacuno, ovejas, cerdos, y humanos son ejemplos de animales dentro del alcance del significado del término.

Como se usa en la presente memoria, el término "cantidad efectiva" de un compuesto de fórmula I o II se refiere a una cantidad, es decir, la dosis que es efectiva en el tratamiento de los trastornos descritos en la presente memoria.

Una cantidad efectiva puede ser determinada fácilmente por el facultativo, como experto en la técnica, usando técnicas convencionales y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Para determinar una cantidad efectiva, la dosis de un compuesto de fórmula I, el facultativo considera un número de factores, incluyendo, pero sin limitación: el compuesto de fórmula I o II a administrar; la administración conjunta de otras terapias, si se usan; la especie de mamífero; su tamaño, edad, y salud general; el trastorno específico implicado; el grado de implicación o gravedad del trastorno; la respuesta del paciente individual; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; la posología seleccionada; el uso de otra medicación concomitante; y otras circunstancias relevantes.

Una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I y II se puede esperar que varíe de aproximadamente 0,1 miligramo por kilogramo de peso corporal al día (mg/kg/día) a aproximadamente 100 mg/kg/día. El experto en la técnica será capaz de determinar las cantidades preferidas.

De los trastornos a tratar de acuerdo con la presente invención, un número son particularmente preferidos.

En una realización preferida la presente invención proporciona un procedimiento para tratar trastornos cognitivos, que comprende: la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

En otra realización preferida la presente invención proporciona un procedimiento para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende: la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I.

En una realización preferida la presente invención proporciona un procedimiento para tratar la esquizofrenia, que comprende: la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad efectiva de un compuesto de fórmula I.

La cuarta edición de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV™) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), proporciona una herramienta de diagnóstico que incluye esquizofrenia y trastornos relacionados, todos los cuales se entiende que están incluidos específicamente en el alcance de esta invención.

En otra realización preferida la presente invención proporciona un procedimiento para tratar la migraña, que comprende: la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I o II o una composición farmacéutica de los mismos.

En una de las fuentes disponibles de herramientas de diagnóstico; *Dorland's Medical Dictionary* (23ª Edición, 1982, W. B. Saunders Company; Philidelphia, PA), la migraña se define como un complejo sintomático de cefaleas periódicas, habitualmente temporales y unilaterales, a menudo con irritabilidad, nauseas, vómitos, estreñimiento o diarrea, y fotofobia. Como se usa en la presente memoria el término "migraña" incluye estas cefaleas periódicas, tanto temporales como unilaterales, la irritabilidad, nauseas,

vómitos, estreñimiento 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, incluyendo la migraña, y que estos sistemas evolucionan con el progreso científico médico.

En una realización preferida, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar trastornos de ansiedad, incluyendo el trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, y trastorno compulsivo asesivo, que comprende: la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad efectiva de un compuesto de la fórmula I.

Actualmente, la cuarta edición de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV™) (1994, American Psychiatric Association, Washington, D.C.), proporciona una herramienta de diagnóstico que incluye la 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 asesivo compulsivo, trastorno post estrés traumático, 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 sin más especificación. Como se usa en la presente memoria el término "ansiedad" incluye el tratamiento de aquellos trastornos de ansiedad y trastornos relacionados como se describen específicamente en el DSM-IV y el término "ansiedad" se pretende que incluya los trastornos similares que se describen en otras fuentes de diagnóstico.

Se han descrito un número de modelos preclínicos de animales de laboratorio para los trastornos descritos en la presente memoria.

Ejemplo B

Paradigma de sobresalto potenciado por miedo

Se compraron ratas macho Sprague-Dawley que pesaban 325-400 g de Harlan Sprague-Dawley, Inc. (Cumberland, IN) y se les dio un periodo de aclimatación de una semana antes de las pruebas. Se alojó a las ratas individualmente con comida y agua a voluntad en una sala de animales en un ciclo de 12 h de luz-oscuridad con las luces encendidas de 6:00 A.M a 6:00 p.m. El compuesto del Ejemplo 16 se preparó en una suspensión de etanol al 5%, CMC, Tween 80 al 0,5% y agua al 90%. Se preparó ácido 2S-2-amino-2-(1S,2S-2-carboxiciclopropan-1-il)-3-(xant-9-il)propiónico en agua estéril. A las ratas control se les administró el vehículo respectivo.

El paradigma de sobresalto potenciado por miedo se lleva a cabo en tres días consecutivos. Los tres días comienzan con un periodo de adaptación de 5-minutos antes de comenzar el ensayo. El día uno (sobresalto inicial) después del periodo de adaptación, el animal recibe 30 ensayos de ruido auditivo de 120 dB. Se usa la amplitud de sobresalto media (V_{max}) para asignar los animales a los grupos con medias similares antes de comenzar el acondicionamiento. El día dos consiste en el acondicionamiento de los animales. Cada animal recibe 0,5 mA de choque durante 500 mseg precedido por una presentación de luz de 5 segundos de luz que permanece encendida durante la duración del choque. Se administran diez presentaciones de la luz y el choque. El día tres es el ensayo de prueba en el que se administra el fármaco antes de la prueba. Veinticuatro horas después del acondicionamiento, se realizan las sesiones de pruebas de sobresalto. Se presentan diez ensayos de sobresalto acústico (120 dB), no pareados con luz, al inicio de la sesión. Esto seguido de 20 ensayos aleatorios del ruido solo y 20 ensayos aleatorios de ruido precedido por luz. Excluyendo los 10 ensayos primeros, se promedian las amplitudes de respuesta de sobresalto para cada animal. Los datos se presentan como la diferencia entre luz + ruido y ruido solo. Las diferencias en las amplitudes de respuesta de sobresalto se analizaron mediante el programa Jmp de

estadística usando un Anova (análisis de varianza, test t) unilateral. Las diferencias entre los grupos se consideró significativa con $p<0,05$.

El modelo de laberinto radial puede usarse como modelo de cognición y puede usarse para evaluar los presentes compuestos.

Ejemplo C

Laberinto de brazos radiales

Se usó la tarea de retraso no asociado a la muestra para estudiar el efecto de los fármacos sobre la retención memorística (Pussinen, R. y Sirvio, *J of Psychopharm* 13:171-179 (1999); Staubli, U. y col. *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA 91: 777-781 (1994)) en el laberinto radial de ocho brazos.

Se dejó que ratas bien adiestradas obtuvieran recompensas de comida en cuatro brazos seleccionados del laberinto (fase de muestreo). Algún tiempo después, se expuso a las ratas a ocho brazos abiertos y se probó su capacidad de recordar y evitar los brazos en los que habían entrado previamente para obtener la comida. La entrada de nuevo en un brazo que contenía cebo durante la sesión de muestreo se computaba como un error de referencia, mientras que entrar en el mismo brazo más de una vez durante la sesión de retención se registraba como un error operacional. El número total de errores (de referencia + operacional) cometidos durante la prueba de retención al aumentar los periodos de retraso. Por ejemplo, las ratas macho jóvenes cometían 0,66 (+ 0,4) errores tras un retraso de 1 minuto, 2 (+0,5) errores después de una hora, y 3,95 (+0,2) errores después de un retraso de siete horas (oaservaciones de este laboratorio).

Se alojaron ratas macho Sprague-Dawley individualmente y se sometieron a un ciclo de 12 h de luz-oscuridad (la luz se encendía a las 6 am). A las ratas se les dejaba acceso libre al agua y se mantenían al 85% de su peso de referencia con alimentación suplementaria de Purina Lab Chow.

Al principio se entrenó a las ratas para que buscaran comida al final de cada uno de los ocho brazos. Una vez que las ratas conseguían no cometer más de dos errores (es decir entrar en el mismo brazo más de una vez durante una sesión) en tres días consecutivos, se aplicaba un retraso de 1 minuto entre la elección del cuarto y quinto brazo. Este entrenamiento era para asegurarse de que las ratas estaban completamente familiarizadas con los aspectos procedimentales de la tarea antes de la administración de los fármacos. Una vez que se conseguía una ejecución estable con el retraso (es decir, no se producía más de un error en tres días consecutivos), comenzaron las pruebas de fármaco y vehículo utilizando un periodo de retraso de siete horas. Se colocaban los cebos en un grupo nuevo de brazos cada día para cada rata, y el laberinto se limpiaba cuidadosamente durante el periodo de retraso.

Durante la sesión de muestreo, se colocaba cada rata en la cámara central bloqueando el acceso a los ocho brazos del laberinto. Se seleccionaban y se cebaban cuatro de los ocho brazos aleatoriamente. Las verjas de los brazos con cebo se levantaban y la rata disponía de cinco minutos para obtener la comida al final de cada uno de los cuatro brazos. Cuando la rata conseguía la comida, se sacaba, se le administraba el vehículo o diferentes dosis de compuestos, y se colocaba de nuevo en su jaula. Siete horas después (sesión de retención), se colocaba a la rata de nuevo en la cámara central bloqueando el acceso a los ocho brazos. Los cuatro brazos que anteriormente contenían comida se cebaban, y se levantaban las verjas de los ocho brazos. A cada rata se le dejaba cinco minutos para conseguir las otras cuatro píldoras de comida. Cada entrada en un brazo no cebado o la entrada de nuevo en un brazo ya visitado se contabilizaban como un error. Se determino la significación ($p<0,05$) utilizando un ANOVA de medición repetida y después un test de Dunnett para comparar con el control.

Para comparar los compuestos a prueba con los patrones, se administraba escopolamina y tacrina, se administraban inmediatamente después de la fase de muestreo. Se comprobaban los efectos de la escopolamina, un conocido amnésico, después de un retraso de tres horas, mientras que el efecto de la tacrina, un inhibidor de la colinesterasa utilizado en el tratamiento del Alzheimer se comprobaba después de un retraso de seis horas. La escopolamina mermaba la retención después de un retraso de tres horas de forma dependiente de la dosis. La Tacrina mejoraba significativamente la retención tras un retraso de seis horas con 10, pero no con 3 mg/kg.

Ejemplo D

Adquisición en el Laberinto Radial de 8 Brazos

Una característica temprana prominente de la sintomatología de la enfermedad de Alzheimer (AD) es una deficiencia pronunciada de la memora declarativa (R. W. Parks, R.F. Zec & R.S. Gilson (Eds.), *Neuropsychology of Alzheimer's disease and other dementias*. NY: Oxford University Press pgs. 3-80 (1993).

Al progresar la enfermedad, también afecta gravemente a otros dominios de la cognición. Entre las regiones del cerebro afectadas tempranamente en la progresión de la AD se encuentra el hipocampo, que es un sustrato neural crítico para la memoria declarativa. (West M.J, Coleman, P.D., Flood D.G. y Troncoso J. C. Differences in the pattern of hippocampal neural loss in normal aging and Alzheimer's disease. *Lancet*, 344: 769-772 (1994). Una prueba de comportamiento que se utiliza a menudo para analizar la función del hipocampo en modelos animales es el laberinto radial de 8 brazos (Olton D.S. The radial arm maze as a tool in behavioral pharmacology. Physiology & Behavior, 40: 793-797 (1986)).

Las lesiones o el bloqueo farmacológico del hipocampo merman el rendimiento

en este test. Además, los animales mayores generalmente muestras deficiencias en esta tarea (Porsolt, R.D., Roux S, & Wettstein, J.G. Animal models of dementia. Drug Development Research, 35: 214-229 (1995)).

En esta prueba de aprendizaje y memoria espaciales, una rata hambrienta se coloca en el centro del laberinto y se le permite recorrer el laberinto buscando la comida que se encuentra al final de cada brazo. En esta versión del laberinto, la rata aprende una estrategia para obtener la recompensa en la que un brazo visitado no se repone. Por lo tanto, la estrategia de búsqueda de comida más eficiente es la de visitar cada brazo una vez. La versión del laberinto también toca los procesos generales de aprendizaje ya que la rata desconoce el laberinto el día uno del experimento de cuatro días.

Al llegar, las ratas macho Sprague Dawley® se alojaron individualmente en una habitación de colonias con ciclo de luz regular para aclimatarse durante al menos 4 días antes de las pruebas. A cada rata se le reducía y mantenía el peso corporal al 85% de su peso corporal de referencia durante todo el experimento. El peso corporal apropiado se mantenía ajustando la cantidad de lab chow en base a una combinación de la edad y el peso corporal de la rata.

Cada sesión comenzaba colocando una rata en el centro del laberinto y entonces se levantaban todas las verjas, dejando así libre el acceso a todas las zonas del laberinto. Se colocaba una tolva de comida al final de cada uno de los 8 brazos radiales y una única píldora de comida en cada tolva. Cada sesión diaria terminaba cuando se habían visitado las 8 tolvas de comida, o cuando se terminaba el tiempo (15 minutos el Día 1; 5 minutos los Días 2-4). Se registraba el número de pasillos visitados. Las entradas repetidas en los pasillos o el no visitar un pasillo durante la sesión se contabilizaba como error. Los animales que no eran capaces de visitar al menos 1 pasillo el Día 1, 2 pasillos el Día 2, y al menos 4 pasillos los Días 3 y 4 se excluían del estudio.

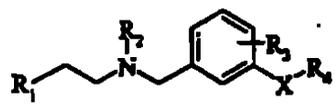
A cada rata se le asignaba de forma pseudo-aleatoria un grupo de vehículo o de fármaco y recibía el mismo tratamiento durante todo el periodo experimental. El vehículo contenía acacia al 5% en agua esterilizada. Las inyecciones se administraban por vía subcutánea 20-30 minutos antes de cada sesión diaria.

En esta tarea de adquisición, los animales tratados con vehículo no mostraban una adquisición significativa consistente del aprendizaje del laberinto comparado con el número de errores cometidos el Día 1. Hemos oaservado que los efectos de los compuestos que facilitan la adquisición del aprendizaje del laberinto a menudo no se oaservan hasta el cuarto día de entrenamiento. Por eso, los resultados comprendían en el total de errores el Día 4 en todos los grupos de tratamiento.

Habiendo descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo descrito en las siguientes

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula



Fórmula I

en el que

X se selecciona del grupo constituido por -O-, -NH-, -S-, $-SO_2-$, $-CH_2-$, -CH(F)-, -CH(OH)-, y -C(O)-;

R_1 se selecciona del grupo constituido por fenilo opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido, heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene un heteroátomo seleccionado del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre y dicho heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros está opcionalmente benzocondensado;

R_2 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C_1-C_3;

R_3 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, fluoro, y metilo;

R_4 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alilo, alquilo C_2-C_4, alquilo C_2-C_4 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 constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre, con la condición de que R_4 no sea fenilsulfonilo opcionalmente sustituido cuando X es $-SO_2-$, $-CH_2-$, -CH(F)-, -CH(OH)-, o -C(O)-; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que X se selecciona del grupo constituido por -O- y -NH-.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en el que X es -O-.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en el que R_3 es hidrógeno.

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 en el que R_4 se selecciona del grupo constituido por alquilo fluorado C_2-C_4 y fenilo opcionalmente sustituido.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en el que R_1 se selecciona del grupo constituido por fenilo opcionalmente sustituido y heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene un heteroátomo seleccionado del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre y dicho heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros está opcionalmente benzocondensado.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 en el que R_1 es fenilo opcionalmente sustituido.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 en el que R_1 es heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene un heteroátomo seleccionado del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre y dicho heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros está benzocondensado.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 en el que el heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros benzocondensado es indol-3-ilo opcionalmente sustituido.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9 en el que R_4 es fenilo opcionalmente sustituido.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9 en el que R_4 es alquilo C_2-C_4 fluorado.

12. Un compuesto de 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.

13. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que el compuesto es clorhidrato de N-(2-(6-Fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina.

14. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo constituido por N-(2-(5-Metoxi-6-fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetilamino)bencilamina, N-(2-(5-Metoxi-6-fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropilamino)bencilamina, N-(2-(5-Metoxi-6-fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Metoxi-6-fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(3-fluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-

tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5-Ciano-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5-Metilsulfonil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5-Ciano-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(3,3,3-trifluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Metilsulfonil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(3,3,3-trifluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(4-Fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(4-Fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(4-Fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(7-Fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(7-Fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(7-Fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Amido-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(3,3,3-trifluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Amido-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(6-Fenil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(6-Metil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Fenil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Fenil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Metil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(6-Metil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Etoxicarbonil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Etoxicarbonil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(6-Ciano-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(6-Ciano-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Amido-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(6-Amido-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-

tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Trifluorometoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Trifluorometoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(7-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(7-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5-Trifluorometil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5-Trifluorometil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(3,3,3-trifluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(4-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Ciano-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Ciano-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-(4-Fluorofenil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-(4-Fluorofenil)-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Fenil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Fenil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-(4-Fluorofenil)-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5-Fenil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(4-Fenil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(4-Fenil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(4-Fenil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(7-Fenil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(7-Fenil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-N-metil-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(4-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-N-metil-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(4-Fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-N-metil-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(6-Fenil-*1H*-indol-3-il)etil)-N-metil-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Carboxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-

tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Carboxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(6-Cloro-7-fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(6-Cloro-7-fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5,7-Difluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5,7-Difluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6,7-Difluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(6,7-Difluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5,6,7-Trifluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5,6,7-Trifluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(4,5,7-Trifluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(4,5,7-Trifluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(7-Ciano-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(7-Ciano-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5-Fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(3,3,3-trifluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(4-Cloro-5-metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(4-Cloro-5-metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(4-Cloro-5-metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(3,3,3-trifluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(6-Fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Cloro-5-metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-

559

trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(6-Cloro-5-metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(3,3,3-trifluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Trifluorometoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Trifluorometoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Trifluorometoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5-Nitro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5-Nitro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Nitro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(6-Nitro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Nitro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Amino-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5-Amino-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Amino-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(6-Amino-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Propoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-n-Propilamido-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5-Etoxicarbonil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Fenoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(*1H*-Indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(*1H*-Indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-n-Butilamido-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5-Hidroxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5-Benciloxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Benciloxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(6-Benciloxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-

tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Butiloxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5-Butiloxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Etoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(6-Fenilsulfoniloxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(6-Fenilsulfoniloxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Butoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Hidroxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5-Hidroxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Hidroxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(6-Hidroxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Carboxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(6-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(3-fluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(3-fluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2-difluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(6-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2-difluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(6-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Isopropil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Isopropil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-N-metil-3-(2,2-difluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(6-Fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-N-metil-3-(3-fluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-N-metil-3-(3-fluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-N-isopropil-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-N-propil-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-N-etil-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Cloro-5-metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-

3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Cloro-5-metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(4-Cloro-5-metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(4-Cloro-5-metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2-fluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(6-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(4-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(4-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(7-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(4-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(7-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2-fluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(4-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2-fluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(4-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2-fluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5-Metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2-fluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(7-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2-fluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(6-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2-fluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(6-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2-difluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(6-Fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2-fluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(4,6-Dicloro-5-metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2-difluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(4-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2-difluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(4-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2-difluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5-Metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2-difluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(7-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2-

difluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(6-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(3-fluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(4-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(3-fluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(4-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(3-fluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(3-fluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(7-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(3-fluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(3-fluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(4-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(4-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5-Metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(7-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(6-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(6-Metoxi-1-metil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2-difluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5-Metoxi-4,6-difluoro-1-metil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(3-fluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Metoxi-4,6-difluoro-1-metil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5-Metoxi-1-metil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Metoxi-1-metil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(6-Trifluorometil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(3,3,3-trifluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Fluoro-6-cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(3,3,3-trifluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5,6-Difluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(3,3,3-trifluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Fluoro-6-cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2-difluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5,6-Difluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2-difluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(6-Trifluorometil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2-difluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(6-Trifluorometil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5-Fluoro-6-cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3,3-

pentafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5,6-Difluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Trifluorometil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5,6-Difluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5,6-Difluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5,6-Difluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(3-fluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Trifluorometil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(3-fluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Fluoro-1-metil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(3,3,3-trifluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Fluoro-1-metil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Fluoro-1-metil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5-Metil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2-fluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5-Fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2-fluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5-Metil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2-difluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5-Fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2-difluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2-difluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5-Fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(4,4,4-trifluorobutoxi)bencilamina, N-(2-(5-Fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(4,4,4-trifluorobutoxi)bencilamina, N-(2-(5-Fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(3-fluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(3-fluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Metil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Metil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Metil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(3-fluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(4,4,4-trifluorobutoxi)bencilamina, N-(2-(5-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2-fluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(4,7-Difluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-

trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(4,5,6,7-Tetrafluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(6-Bromo-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Bromo-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetil)bencilamina, N-(2-(6-Metanosulfonil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Metanosulfonil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(6-Bencenosulfonil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Bencenosulfonil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(6-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(7-Fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(3,3,3-trifluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Bromo-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Bromo-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(6-Metoxicarbonil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5-Benzamido-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5-Benzamido-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Metilsulfonilamino-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5-Metilsulfonilamino-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Isopropil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5-Isopropil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Etoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5-Etoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-(2,2,2-Trifluoroetoxi)-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5-(2,2,2-Trifluoroetoxi)-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Butoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(pirid-2-iloxi)bencilamina, N-(2-(5-Bencenosulfonil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Bencenosulfonil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-

trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5-Etoxicarbonil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5-(N'-Propilamido)-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-(N'-Propilamido)-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5-(N'-Butilamido)-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(*1H*-Indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Benciloxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5-Benciloxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Fenoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-Fenoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5-(Pirid-3-iloxi)-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(5-(Pirid-3-iloxi)-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-metil-N-(2-(6-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2-difluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(4,7-Difluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(4,5,6,7-Tetrafluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(4,7-Difluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(4,5,6,7-Tetrafluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(7-trifluorometil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(7-trifluorometil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(7-Nitro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, y N-(2-(7-Nitro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina.

15. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo constituido por N-(2-Fenilfeniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(4-Fenilfeniletil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(4-Clorofenil)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina,

N-(2-(3-Trifluorometilfenil)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(3-Trifluorometilfenil)etil)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(3-Trifluorometilfenil)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(3-Trifluorometilfenil)etil)-3-(3,3,3-trifluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-(3,3,3-trifluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(3,5-Dimetoxifenil)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-(2-fluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(3-Trifluorometilfenil)etil)-3-(2-fluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(3,5-Dimetoxifenil)etil)-3-(2-fluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(3-Trifluorometil-4-fluorofenil)etil)-3-(3,3,3-trifluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(3-Trifluorometil-4-fluorofenil)etil)-3-(2,2-difluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(3-Trifluorometil-4-fluorofenil)etil)-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxi)bencilamina, N-(2-(3-Trifluorometil-4-fluorofenil)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina y N-(2-(3-Trifluorometil-4-fluorofenil)etil)-3-(3-fluoropropoxi)bencilamina.

16. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo constituido por N-(2-(5-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(*1H*-Indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(5-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(3-fluorofenoxi)bencilamina, N-(2-(*1H*-Indol-3-il)etil)-3-(3-fluorofenoxi)bencilamina, N-(2-(5-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2-fluorofenoxi)bencilamina, N-(2-(*1H*-Indol-3-il)etil)-3-(2-fluorofenoxi)bencilamina, N-(2-(5-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(4-fluorofenoxi)bencilamina, N-(2-(*1H*-Indol-3-il)etil)-3-(4-fluorofenoxi)bencilamina, N-(2-(5-Hidroxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(5-Fenoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(5-p-Toliloxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-

fenoxibencilamina, N-(2-(5-o-Toliloxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(5-m-Toliloxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(6-Fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-2-fluoro-3-fenoxibencilamina, N-(2-(6-Fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-6-fluoro-3-fenoxibencilamina, N-Metil-N-(2-(5-m-toliloxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(5-Nitro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(5-Amino-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(5-Propoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(5-Etoxicarbonil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(5-Fenil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(5-(4-Fluorofenil)-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(6-Fenil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(6-Trifluorometil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(6-Fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(6-Cloro-5-metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(4-Cloro-5-metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(6-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(4,6-Dicloro-5-metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(6-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(4-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(4-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(5-Metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(7-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(5-Metoxi-4,6-difluoro-1-metil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilamina, N-(2-(5-Metil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(5-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(5-(4-Fluorofenil)-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(5-Metanosulfonil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(5-Ciano-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(5-Metoxicarbonil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(5-Amido-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(5-Nitro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(5-Butoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(5-Benzamido-*1H*-indol-3-

il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(5-Metilsulfonilamino-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(5-Isopropil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(5-Etoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(5-(2,2,2-Trifluoroetoxi)-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(5-Bencenosulfonil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(5-(N'-Propilamido)-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(5-(N'-Butilamido)-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(5-Fenoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-metil-N-(2-(5-Fenoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(6-Fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-4-fluoro-3-fenoxibencilamina, N-(2-(6-Fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(5-Benciloxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenoxibencilamina, y N-(2-(5-Benciloxi-*1H*-indol-3-il)etil)-N-metil-3-fenoxibencilamina.

17. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo constituido por N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(3-Trifluorometilfenil)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(4-Metoxifenil)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(3,4-Dimetoxifenil)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(3-Metoxifenil)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(3,4-Diclorofenil)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-(3-trifluorometilfenoxi)bencilamina, N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-(4-*terc*-butilfenoxi)bencilamina, N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-(4-clorofenoxi)bencilamina, N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-(4-metoxifenoxi)bencilamina, N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-(4-metilfenoxi)bencilamina, N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-(3,5-diclorofenoxi)bencilamina, N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-(3,4-diclorofenoxi)bencilamina, N-(2-Feniletil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(4-Clorofenil)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-(4-fluorofenoxi)bencilamina, N-(2-(3-Trifluorometilfenil)etil)-3-(4-fluorofenoxi)bencilamina, N-(2-(3-Trifluorometilfenil)etil)-3-(2-

fluorofenoxi)bencilamina, N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-(2-fluorofenoxi)bencilamina, N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-(3-fluorofenoxi)bencilamina, N-(2-(3-Trifluorometilfenil)etil)-3-(3-fluorofenoxi)bencilamina, N-(2-(2-Clorofenil)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(3,4-Dimetoxifenil)etil)-3-fenoxioxibencilamina, N-(2-(3-Clorofenil)etil)-N-metil-3-fenoxibencilamina, N-(2-(3-Clorofenil)etil)-N-etil-3-fenoxibencilamina, N-(2-(2-Fluorofenil)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(3-Fluorofenil)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(4-Clorofenil)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(4-Hidroxifenil)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(2-Metoxifenil)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(3-Bromo-3-metoxifenil)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(4-Fluorofenil)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(2-Clorofenil)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(4-Bromofenil)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(4-Metilfenil)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(3-Metoxifenil)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(4-Metoxifenil)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(2-Etoxifenil)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(4-Etoxifenil)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(4-Fenoxifenil)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(4-Sulfonamidofenil)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(3,4-Diclorofenil)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(2,5-Diclorofenil)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(2,6-Diclorofenil)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(2,5-Dimetoxifenil)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(2,3-Dimetoxifenil)etil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(3,5-Dimetoxifenil)etil)-3-fenoxibencilamina, y N-(2-(3-Etoxi-4-metoxifenil)etil)-3-fenoxibencilamina.

18. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo constituido por N-(2-Pirid-4-iletil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-Pirid-3-iletil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-(Pirid-2-iletil))-3-fenoxibencilamina, N-(2-Imidazol-4-iletil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-Naft-2-iletil)-3-fenoxibencilamina, N-(2-Naft-1-iletil)-3-fenoxibencilamina, y N-(2-

(Tien-2-iletil)-3-fenoxibencilamina.

19. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo constituido por N-(2-(*1H*-Indol-3-il)etil)-3-tiofenoxibencilamina, N-(2-(*1H*-Indol-3-il)etil)-3-fenilsulfonilbencilamina, N-(2-(5-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-tiofenoxibencilamina, N-(2-(5-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-fenilsulfonilbencilamina, N-(2-(*1H*-Indol-3-il)etil)-3-(4-metiltiofenoxi)bencilamina, N-(2-(*1H*-Indol-3-il)etil)-3-(4-metilfenilsulfonil)bencilamina, N-(2-(5-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(□-fluorobencil)bencilamina, N-(2-(*1H*-Indol-3-il)etil)-3-(□-fluorobencil)bencilamina, N-(2-(5-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(bencil)bencilamina, N-(2-(*1H*-Indol-3-il)etil)-3-(bencil)bencilamina, N-(2-(5-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(□-hidroxibencil)bencilamina, N-(2-(5-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(N-fenilamino)bencilamina, N-(2-(*1H*-Indol-3-il)etil)-3-(N-fenilamino)bencilamina, N-(2-(5-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(N-bencilamino)bencilamina, N-(2-(*1H*-Indol-3-il)etil)-3-(N-bencilamino)bencilamina, N-(2-(5-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-hidroxibencilamina, N-(2-(*1H*-Indol-3-il)etil)-3-hidroxibencilamina, N-(2-(5-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-naft-1-iloxibencilamina, N-(2-(*1H*-Indol-3-il)etil)-3-naft-1-iloxibencilamina, N-(2-(5-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-naft-2-iloxibencilamina, N-(2-(*1H*-Indol-3-il)etil)-3-naft-2-iloxibencilamina, N-(2-(5-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-benciloxibencilamina, N-(2-(*1H*-Indol-3-il)etil)-3-benciloxibencilamina, N-(2-(5-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-pirimid-5-iloxibencilamina, N-(2-(*1H*-Indol-3-il)etil)-3-pirimid-5-iloxibencilamina, N-(2-(5-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-pirid-4-iloxibencilamina, N-(2-(*1H*-Indol-3-il)etil)-3-pirid-4-iloxibencilamina, N-(2-(6-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-pirid-4-iloxibencilamina, N-(2-(5-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-pirid-3-iloxibencilamina, N-(2-(*1H*-Indol-3-il)etil)-3-pirid-3-iloxibencilamina, N-(2-(5-

Fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-pirid-3-iloxibencilamina, N-(2-(6-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-pirid-3-iloxibencilamina, N-(2-(5-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-pirid-2-iloxibencilamina, N-(2-(*1H*-Indol-3-il)etil)-3-pirid-2-iloxibencilamina, N-(2-(6-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-pirid-2-iloxibencilamina, N-(2-(5-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-tiazol-2-iloxibencilamina, N-(2-(*1H*-Indol-3-il)etil)-3-tiazol-2-iloxibencilamina, N-(2-(5-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(2,6-difluorosulfoniloxi)bencilamina, N-(2-(*1H*-Indol-3-il)etil)-3-(2,6-difluorosulfoniloxi)bencilamina, N-(2-(5-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(pirid-2-ilamino)bencilamina, N-(2-(*1H*-Indol-3-il)etil)-3-(pirid-2-ilamino)bencilamina, N-(2-(6-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(pirid-2-ilamino)bencilamina, N-(2-(5-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(pirid-3-ilamino)bencilamina, N-(2-(*1H*-Indol-3-il)etil)-3-(pirid-3-ilamino)bencilamina, N-(2-(6-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(pirid-3-ilamino)bencilamina, N-(2-(5-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(pirid-4-ilamino)bencilamina, N-(2-(*1H*-Indol-3-il)etil)-3-(pirid-4-ilamino)bencilamina, N-(2-(6-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(pirid-4-ilamino)bencilamina, N-(2-(5-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-benzoilbencilamina, N-(2-(*1H*-Indol-3-il)etil)-3-benzoilbencilamina, N-(2-(6-Fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(pirid-4-iloxi)bencilamina, N-(2-(6-Fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(pirid-3-iloxi)bencilamina, N-(2-(3-Clorofenil)etil-3-tiofenoxibencilamina, N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-sulfonilfenilbencilamina, N-(2-Feniletil)-3-tiofenoxibencilamina, N-(2-Feniletil)-3-sulfonilfenilbencilamina, N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-(4-metiltiofenoxi)bencilamina, N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-sulfonil-4-metilfenilbencilamina, N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-(N-bencilamino)bencilamina, N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-(N-fenilamino)bencilamina, N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-(□-hidroxibencil)bencilamina, N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-bencilbencilamina, N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-(□-fluorobencil)bencilamina, N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-naft-2-iloxibencilamina, N-(2-(3-Trifluorometilfenil)etil)-3-naft-2-iloxibencilamina, N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-naft-1-iloxibencilamina, N-(2-(3-

Trifluorometilfenil)etil)-3-naft-1-iloxibencilamina, N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-hidroxibencilamina, N-(2-(3-Trifluorometilfenil)etil)-3-hidroxibencilamina, N-(2-(3-Trifluorometilfenil)etil)-3-benciloxibencilamina, N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-(2,4-difluorofenilsulfoniloxi)bencilamina, N-(2-(3-Trifluorometilfenil)etil)-3-(2,4-difluorofenilsulfoniloxi)bencilamina, N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-tiazol-2-iloxibencilamina, N-(2-(3-Trifluorometilfenil)etil)-3-tiazol-2-iloxibencilamina, N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-pirid-3-iloxibencilamina, N-(2-(3-Trifluorometilfenil)etil)-3-pirid-3-iloxibencilamina, N-(2-(3-Metoxifenil)etil)-3-pirid-3-iloxibencilamina, N-(2-(3-Trifluorometilfenil)etil)-3-pirid-4-iloxibencilamina, N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-pirimid-5-iloxibencilamina, N-(2-(3-Trifluorometilfenil)etil)-3-pirimid-5-iloxibencilamina, N-(2-(3-Trifluorometilfenil)etil)-3-pirid-2-iloxibencilamina, N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-pirid-3-ilaminobencilamina, N-(2-(3-Trifluorometilfenil)etil)-3-pirid-3-ilaminobencilamina, N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-pirid-4-ilaminobencilamina, N-(2-(3-Trifluorometilfenil)etil)-3-pirid-4-ilaminobencilamina, N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-pirid-2-ilaminobencilamina, N-(2-(3-Trifluorometilfenil)etil)-3-pirid-2-ilaminobencilamina, N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-benciloxibencilamina, N-(2-(3-Trifluorometilfenil)etil)-3-(fenilamino)bencilamina, N-(2-(7-Fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(pirid-4-iloxi)bencilamina, N-(2-(7-Fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(pirid-3-iloxi)bencilamina, N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-(pirid-2-ilmetoxi)bencilamina, N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-(pirid-3-ilmetoxi)bencilamina, N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-(pirid-4-ilmetoxi)bencilamina, N-(2-(5-Butoxi-*1H*-indol-3-il)-etil)-3-(pirid-2-iloxi)bencilamina, y N-(2-(6,7-Difluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-(piridin-4-iloxi)bencilamina.

20. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo constituido por N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-etoxibencilamina, N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-

propoxibencilamina, N-(2-(3-Trifluorometilfenil)etil)-3-propoxibencilamina, N-(2-(3-Trifluorometilfenil)etil)-3-etoxibencilamina, N-(2-(5-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-etoxibencilamina, N-(2-(5-Cloro-1H-indo-3-il)etuk)-3-propoxibencilamina, N-(2-(5-Fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-propoxibencilamina, N-(2-(5-fluoro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-etoxibencilamina, N-(2-(5-Trifluorometil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-etoxibencilamina, N-(2-(5-Trifluorometil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-propoxibencilamina, N-(2-(5-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-etoxibencilamina, N-(2-(5-metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-propoxibencilamina, N-(2-(4-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-propoxibencilamina, N-(2-(4-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-propoxibencilamina, N-(2-(5-Metoxi-2-metil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-propoxibencilamina, N-(2-(7-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-propoxibencilamina, N-(2-(6-Cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-propoxibencilamina, N-(2-(6-Fluoro-1-metil-*1H*-indol-3-il)etil)-N-metil-3-propoxibencilamina, N-(2-(3-Trifluorometil-4-fluorofenil)etil)-3-propoxi-4-metilbencilamina, N-(2-(5-Fluoro-6-cloro-*1H*-indol-3-il)etil)-3-propoxi-4-metilbencilamina, N-(2-(6-Fluoro-1-metil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-propoxi-4-metilbencilamina, N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-propoxibencilamina, N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-butoxibencilamina, N-(2-(3-Clorofenil)etil)-3-hexoxibencilamina, N-(2-(2-Fluorofenil)etil)-3-propoxibencilamina, N-(2-(3-Fluorofenil)etil)-3-propoxibencilamina, N-(2-(4-Fluorofenil)etil)-3-propoxibencilamina, N-(2-(2-Clorofenil)etil)-3-propoxibencilamina, N-(2-(4-Clorofenil)etil)-3-propoxibencilamina, N-(2-(4-Bromofenil)etil)-3-propoxibencilamina, N-(2-(4-Metilfenil)etil)-3-propoxibencilamina, N-(2-(4-Hidroxifenil)etil)-3-propoxibencilamina, N-(2-(2-Metoxifenil)etil)-3-propoxibencilamina, N-(2-(3-Metoxifenil)etil)-3-propoxibencilamina, N-(2-(4-Metoxifenil)etil)-3-propoxibencilamina, N-(2-(3-Etoxifenil)etil)-3-propoxibencilamina, N-(2-(4-Etoxifenil)etil)-3-propoxibencilamina, N-(2-(4-Fenoxifenil)etil)-3-propoxibencilamina, N-(2-(4-Sulfonamidofenil)etil)-3-

propoxibencilamina, N-(2-(3,4-Diclorofenil)etil)-3-propoxibencilamina, N-(2-(2,5-Diclorofenil)etil)-3-propoxibencilamina, N-(2-(2,6-Diclorofenil)etil)-3-propoxibencilamina, N-(2-(3,4-Dimetoxifenil)etil)-3-propoxibencilamina, N-(2-(2,5-Dimetoxifenil)etil)-3-propoxibencilamina, N-(2-(2,3-Dimetoxifenil)etil)-3-propoxibencilamina, N-(2-(3,5-Dimetoxifenil)etil)-3-propoxibencilamina, N-(2-(3-Bromo-4-metoxifenil)etil)-3-propoxibencilamina, N-(2-(3-Metoxi-4-etoxifenil)etil)-3-propoxibencilamina, N-(2-(3-Etoxi-4-metoxifenil)etil)-3-propoxibencilamina, N-(2-(Pirid-2-il)etil)-3-propoxibencilamina, N-(2-(Pirid-3-il)etil)-3-propoxibencilamina, N-(2-(Pirid-4-il)etil)-3-propoxibencilamina, N-(2-(7-Metil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-propoxibencilamina, N-(2-(6-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-propoxibencilamina, N-(2-(Tien-3-il)etil)-3-propoxibencilamina, N-(2-(5-Metil-*1H*-indol-3-il)etil)-3-propoxibencilamina, N-(2-(5-Metoxi-*1H*-indol-3-il)etil)-3-propoxibencilamina, N-(2-(3-Bromofenil)etil)-3-propoxibencilamina, N-(2-(3-Metoxicarbonilfenil)etil)-3-propoxibencilamina, y N-(2-(3-(4-Fluorofenil)feniletil)-3-propoxibencilamina.

21. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 y un diluyente farmacéuticamente aceptable.

22. Un procedimiento para tratar trastornos asociados al receptor 5-HT_6, que comprende: la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

23. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 22 en el que el trastorno se selecciona del grupo constituido por: trastornos cognitivos, esquizofrenia, ansiedad, y enfermedad de Alzheimer, que comprende: la administración a un paciente que lo

necesite de una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

24. Un procedimiento para tratar trastornos cognitivos, que comprende: la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

25. Un procedimiento para tratar trastornos de la memoria, que comprende: la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

26. Un procedimiento para tratar la psicosis, que comprende: la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

27. Un procedimiento para tratar la esquizofrenia, que comprende: la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

28. Un procedimiento para tratar la ansiedad, que comprende: la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 1.

28. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 como fármaco.

29. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la fabricación de un

medicamento para tratar trastornos asociados al receptor 5-HT_6.

30. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para tratar trastornos cognitivos.

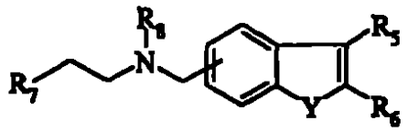
31. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para tratar trastornos de memoria.

32. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para tratar la psicosis.

33. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para tratar la esquizofrenia.

34. El uso de un compuesto de la reivindicación 1 para la fabricación de un medicamento para tratar la ansiedad.

35. Un compuesto de fórmula



fórmula II

en el que

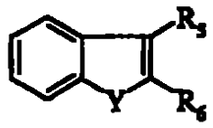
Y se selecciona del grupo constituido por O, NH, y NR_9, en el que R_9 se selecciona del grupo constituido por alquilo C_1-C_4, y fenilo opcionalmente sustituido;

R_5 y R_6 son hidrógeno o tomados conjuntamente con los átomos a los que están unidos forman un anillo benzo, con la condición de que R_5 y R_6 sean hidrógeno cuando Y es NR_9;

R_7 se selecciona del grupo constituido por fenilo opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido, heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene un heteroátomo seleccionado del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre y dicho heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros está opcionalmente benzocondensado;

R_8 se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C_1-C_3; y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

36. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 31 en el que el resto



está unido POR la posición 4- o en la posición 6-.

37. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 36 en el que Y es O.

38. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 36 en el que Y es NH.

39. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 36 en el que Y es NR_9.

40. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 36 en el que R_5 y R_6 se toman conjuntamente con los átomos a los que están unidos para formar un anillo fenilo.

41. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 36 en el que R_5 y R_6 son hidrógeno.

42. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 36 a 41 en el que R_7 se selecciona del grupo constituido por fenilo opcionalmente sustituido y heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene un heteroátomo seleccionado del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre y dicho heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros está opcionalmente benzocondensado.

43. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 42 en el que el heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente benzocondensado es indol-3-ilo opcionalmente sustituido.

44. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 35 y un diluyente farmacéuticamente aceptable.

45. Un procedimiento para tratar trastornos asociados al receptor 5-HT_6, que comprende: la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad efectiva de un compuesto de la reivindicación 35.

46. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 45 en el que el trastorno se

selecciona del grupo constituido por: trastornos cognitivos, esquizofrenia, ansiedad, y enfermedad de Alzheimer.

47. El uso de un compuesto de la reivindicación 35 para la fabricación de un medicamento.

48. El uso de un compuesto de la reivindicación 35 para la fabricación de un medicamento para tratar trastornos asociados al receptor 5-HT_6.

49. Un uso de acuerdo con la reivindicación 48 en el que el trastorno se selecciona del grupo constituido por trastornos cognitivos, esquizofrenia, ansiedad, y enfermedad de Alzheimer.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

RECEIVED
PCT AUG 14 2003
ELI LILLY & COMPANY
PATENT DEPT.

To:

LEEDS, James P. EAM
ELI LILLY AND COMPANY
Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing *(day/month/year)*	08.08.2003
Applicant's or agent's file reference X-12511	IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US02/05115	15.03.2002	29.03.2001

Applicant
ELI LILLY AND COMPANY et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. **REMINDER**

   The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

   Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

   For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

   The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed invention is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Ambroe, J.R. Tel. +49 89 2399-8012

Form PCT/IPEA/416 (July 1992)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference X-12511	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/US02/05115	International filing date *(day/month/year)* 15.03.2002	Priority date *(day/month/year)* 29.03.2001
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC A61K31/4045		
Applicant ELI LILLY AND COMPANY et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

   ☒ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

   These annexes consist of a total of 3 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

   - I ☒ Basis of the opinion
   - II ☐ Priority
   - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
   - IV ☐ Lack of unity of invention
   - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
   - VI ☐ Certain documents cited
   - VII ☐ Certain defects in the international application
   - VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
03.10.2002	08.08.2003
Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Mathys, E Telephone No. +49 89 2399-8598

Form PCT/IPEA/409 (Cover Sheet) (January 1994)

INTERNATI NAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT International application No. PCT/US02/05115

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17))*:

Description, Pages

1-3, 5-104, 106-195	as originally filed
4, 105	received on 19.02.2003 with letter of 11.02.2003

Claims, Numbers

5-49	as originally filed
1-4	received on 19.02.2003 with letter of 11.02.2003

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

   These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

   - ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
   - ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
   - ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

   - ☐ contained in the international application in written form.
   - ☐ filed together with the international application in computer readable form.
   - ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
   - ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
   - ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
   - ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

   - ☐ the description, pages:
   - ☐ the claims, Nos.:
   - ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

   (Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

   ☐ the entire international application,

   ☒ claims Nos. 1-11 (all part),22-26,45,46,47(part)

   because:

   ☒ the said international application, or the said claims Nos. 22-26, 45, 46 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

   see separate sheet

   ☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

   ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

   ☒ no international search report has been established for the said claims Nos. 1-11 (all part), 21-47 (all part)

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

   ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

   ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	2-49
	No:	Claims	1
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	12-20
	No:	Claims	1-11,21-49
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	11-21,26-44,47-49
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

ITEM III

Present claims 1-11, and 21-49 relate to an extremely large number of possible compounds due to the references to "optionally substituted" Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds where optionally substituted is as defined on pages 6-8 (see also Search Report, continuation of Box I.2)
Claims 22-28, 45 and 46 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1 (iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject matter of these claims (Article 34(4)(a)(I)PCT).

ITEM V

Novelty

The compounds (3-ethoxybenzyl)-(3-ethoxyphenethyl)amin, (3-ethoxybenzyl)-(4-ethoxyphenethyl)amin and (3-ethoxybenzyl)-(3-ethoxyphenethyl)amin disclosed by J. AM. CHEM. SOC. 1937, 726ff are encompassed by present formula (I) as defined in present claim 1 (in case R_1 = optionally substituted (with R_a = C_1-C_4 alkoxy according to page 6) phenyl, R_2 and R_3 = hydrogen, R_4 = C_2- C_4 alkyl, X = -O- and R_2 = hydrogen). This subject matter is therefore not novel.
The current subject matter is novel vis-à-vis (A) US-A-6,187,805 and WO-A-00/34242 on account of the R_4-X- group.

Inventive Step

The compounds of the current application address the problem of providing further 5-HT_6 antagonists. The closest prior art is (A). This corresponds to compounds of the current application which lack an -X-R_4 group. There was no indication for the skilled person that the introduction of this group would lead to compounds which solved the given problem. Accordingly an inventive step can be acknowledged for claimed compounds which are indeed 5-HT_6 antagonists.
It must be made credible that essentially all of the claimed matter solves the given problem. With the present scope of the claims this is not the case. The expressions in the claims "optionally substituted and derivatives thereof are non- limitative and are therefore not regarded as obvious modifications or equivalents of the examples which

have been given in the description. Accordingly, the said expressions should be restricted in this respect to the particular meanings specified in the description e.g. pp 6-8 (Article 6 PCT). It should be borne in mind that only those compounds which are suitable for solving the problem underlying the present application can be claimed. The compounds II of claim 35 do not appear to have been exemplified. It is therefore highly questionable whether or not they solve the given problem. It is accordingly hard to see how claim 35 can be considered to represent a reasonable generalisation of the examples.
Additional remarks:

The above cited prior art documents should be cited and briefly discussed in the description as required by Rule 5.1(a)(ii) and (iii) PCT.

The Applicant is asked to explain The reason for the proviso found in claim 1 should be explained. If it is intended to exclude some unacknowledged prior art known to the Applicant the said prior art should be cited (Rule 5.1 (a) (ii) PCT) and copies of the relevant documents be submitted.

It should be noted that two different claims 28 are in the application.

Claims 25, 28, 37-41 and 43 appear to lack true counterparts in the description (Article 6 PCT).

The dependent claims should all refer back to the correct claim i.e. the most relevant larger claim e.g. claim 12 should not refer back to claim 1, but rather to anyone of claims 8-10. Similarly claims 14-20 should not simply refer back to claim 1, but rather to the most appropriate of claims 2-11.

The reference on page 30 to "not... limit" should be deleted (Art 6 PCT)
It should be ensured that "example" is used properly i.e. examples 1-66 do not fall under the scope of the claims.

17. Bourson, A., et al. (1995). Br J Pharmacol 115(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 Pharamcol 127(suppl.): 22P.
25. Dawson, L. 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. Korchlin, E., et al. (1999). Nature 399(6732): 148-51.

The present invention provides compounds of formula I:



formula I

wherein

X is selected from the group consisting of -O-, -NH-, -S-, $-SO_2-$, $-CH_2-$, -CH(F)-, -CH(OH)-, and -C(O)-;

R_1 is selected from the group consisting of optionally substituted phenyl, optionally substituted naphthyl, imidazolyl, optionally substituted 5 to 6 membered monocyclic aromatic heterocycle having one heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen, and sulfur and which 5 to 6 membered monocyclic aromatic heterocycle is optionally benzofused;

R_2 is selected from the group consisting of hydrogen and C_1-C_3 alkyl;

R_3 is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, and methyl;

R_4 is selected from the group consisting of hydrogen, allyl, C_2-C_4 alkyl, fluorinated C_2-C_4 alkyl, optionally substituted phenyl, naphthyl, optionally substituted phenylsulfonyl, optionally substituted benzyl, and optionally substituted 5 to 6 membered monocyclic aromatic heterocycle having one or two heteroatoms selected from the group consisting of nitrogen, oxygen, and sulfur, provided that R_4 is not optionally substituted phenylsulfonyl when X is $-SO_2-$, $-CH_2-$, -CH(F)-, -CH(OH)-, or -C(O)-; and

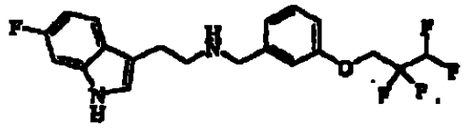
pharmaceutically acceptable salts thereof.

The present invention also provides compounds of formula II:

NaOH 15% and finally with 49 ml of water. Keep the temperature below ~32 °C during the quench. Stir for 1.5 hours, filter through a celite bed and wash with THF. Evaporate to residue, dissolve in 750 ml of diethyl ether and cool in an ice-water bath. Add a solution of HCl/diethyl ether to give a solid. Stir for 1 hour, collect the solid by filtration, wash with diethyl ether, and dry under reduced pressure at 45°C to give the hydrochloride of the title compound.

Example 402

N-(2-(6-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine

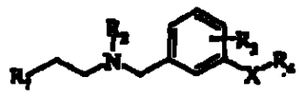


Combine 6-fluorotryptamine hydrochloride (90 g, 0.419 mol) and water (900 ml). Add an aqueous solution of NaOH (2N, 230 ml) and dichloromethane (900 ml). After 1 hour, separate the organic layer, extract the aqueous layer with dichloromethane, combine the organic layers, wash water, dry over $MgSO_4$, and evaporate to a residue. Combine the residue and toluene (200 ml) and evaporate to give 78.45 g of a brown oil. Combine the above 78.45 g with another 41.4 g batch to provide 6-fluorotryptamine. Combine 6-fluorotryptamine (119.85) and ethanol (3.325 L), add 2,2,3,3-tetrafluoropropylbenzaldehyde (176 g, 0.745 moles, 1.2 equiv.) and 150 g of molecular sieve 3Å. Heat to reflux. After 2 hours, cool to RT room temperature and add $NaBH_4$ (35.2 g, 0.93 mol, 1.5 equiv.). After 1 hour, filter through celite and wash with 500 ml of ethanol. Evaporate the filtrate under reduced pressure to give an oily residue. Partition the residue between water and dichloromethane. Separate the layers, extract the aqueous later with dichloromethane, combine organic layers, wash with brine and dry over $MgSO_4$. Filter and evaporate under reduced pressure to give the title compound.

The HCl salt is formed as follows: Combine N-(2-(6-fluor-1H-indol-3-yl)ethyl)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamine (387 g, 0.97 moles) and diethyl ether (3.95 L) of at room temperature. Add dropwise a solution of HCl/Et_2O (298 ml) over 15 minutes until the pH is about 3 to give a solid. Stir for 1 hour and collect the solid, wash with ether, and dry under reduced pressure for at 40°C to give the title compound as the hydrochloride.

WE CLAIM:

1. A compound of the formula



formula I

wherein
X is selected from the group consisting of -O-, -NH-, -S-, $-SO_2-$, $-CH_2-$, -CH(F)-, -CH(OH)-, and -C(O)-;
R_1 is selected from the group consisting of optionally substituted phenyl, optionally substituted naphthyl, imidazolyl, optionally substituted 5 to 6 membered monocyclic aromatic heterocycle having one heteroatom selected from the group consisting of nitrogen, oxygen, and sulfur and which 5 to 6 membered monocyclic aromatic heterocycle is optionally benzofused;
R_2 is selected from the group consisting of hydrogen and C_1-C_3 alkyl;
R_3 is selected from the group consisting of hydrogen, fluoro, and methyl;
R_4 is selected from the group consisting of hydrogen, allyl, C_2-C_4 alkyl, fluorinated C_2-C_4 alkyl, optionally substituted phenyl, naphthyl, optionally substituted phenylsulfonyl, optionally substituted benzyl, and optionally substituted 5 to 6 membered monocyclic aromatic heterocycle having one or two heteroatoms selected from the group consisting of nitrogen, oxygen, and sulfur, provided that R_4 is not optionally substituted phenylsulfonyl when X is $-SO_2-$, $-CH_2-$, -CH(F)-, -CH(OH)-, or -C(O)-; and
pharmaceutically acceptable salts thereof.

2. A compound according to Claim 1 wherein X is selected from the group consisting of -O- and -NH-.

3. A compound according to Claim 2 wherein X is -O-.

4. A compound according to Claim 3 wherein R_3 is hydrogen.

X12511

Received
DEC 17 2002
Eli Lilly and Company
Patent Division

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
10 October 2002 (10.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/078693 A3

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/4045, C07D 209/16, A61P 25/18, 25/28, C07D 403/12, 401/12, A61K 31/4406, 31/4409, 31/506, 31/4402, C07C 217/54, 323/01, 317/14, C07D 213/64, 277/34, 239/34, 233/24, 333/20, 307/91, 209/14

(21) International Application Number: PCT/US02/05115

(22) International Filing Date: 15 March 2002 (15.03.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/279,928 29 March 2001 (29.03.2001) US
60/329,449 15 October 2001 (15.10.2001) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): ELI LILLY AND COMPANY [US/US]; Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): CHEN, Zhaogen [CN/US]; 9972 Parkshire Drive, Noblesville, IN 46060 (US). COHEN, Michael, Philip [US/US]; 8141 Bowline Court, Indianapolis, IN 46236 (US). FISHER, Matthew, Joseph [US/US]; 10650 Quail Ridge Court, Mooresville, IN 46158 (US). GIETHLEN, Bruno [FR/FR]; Prestwick Chemical, Inc., Bat. Tycho Brahe, Rue Tobias Stimmer, F-67400 Illkirch-Graffenstaden (FR). GILLIG, James, Ronald [US/US]; 3634 Toronto Court, Indianapolis, IN 46268 (US). MCCOWAN, Jefferson, Ray [US/US]; 2653 Crescent Hill Lane, Indianapolis, IN 46228 (US). MILLER, Shawn, Christopher [US/US]; 7359 Hardin Oak Drive, Noblesville, IN 46060 (US) SCHAUS, John, Mehnert [US/US]; 135 Raintree Drive, Zionsville, IN 46077 (US).

(74) Agents: DAWALT, Elizabeth, A. et al.; Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT (utility model), AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ (utility model), CZ, DE (utility model), DE, DK (utility model), DK, DM, DZ, EC, EE (utility model), EE, ES, FI (utility model), FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK (utility model), SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

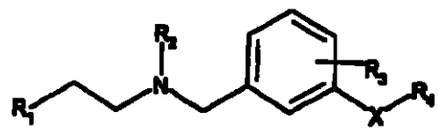
Declarations under Rule 4.17:

— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)*

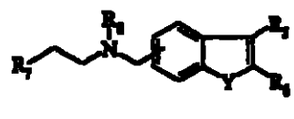
— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for the following designations AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM).*

[Continued on next page]

(54) Title: N-(2-ARYLETHYL)BENZYLAMINES AS ANTAGONISTS OF THE 5-HT$_6$ RECEPTOR



(I)



(II)

(57) Abstract: The present invention provides compounds of formula (I), which are antagonists of the 5-HT$_6$ receptor.

WO 02/078693 A3

European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Published:
— *with international search report*

(88) Date of publication of the international search report:
5 December 2002

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 02/05115

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/4045 C07D209/16 A61P25/18 A61P25/28 C07D403/12
C07D401/12 A61K31/4406 A61K31/4409 A61K31/506 A61K31/4402
C07C217/54 C07C323/01 C07C317/14 C07D213/64 C07D277/34

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, BEILSTEIN Data, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 34242 A (GLENNON RICHARD A ;ROTH BRYAN L (US); UNIV VIRGINIA COMMONWEALTH () 15 June 2000 (2000-06-15) claim 1 —	1-49
A	US 6 187 805 B1 (MC ALLISTER GEORGE ET AL) 13 February 2001 (2001-02-13) claim 1 —	1-49

-/—

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
20 August 2002	03/09/2002

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Gettins, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 02/05115

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D239/34 C07D233/24 C07D333/20 C07D307/91 C07D209/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; (3-ethoxy-benzyl)-(4-ethoxy-phenethyl)-amine), IDE, BUCK: Database accession no. 3365864 XP002209139 abstract & J.AM.CHEM.SOC., vol. 59, 1937, page 726ff	1

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
20 August 2002	

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Gettins, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; (3-ethoxy-benzyl)-(3-ethoxy-phenethyl)-ami ne), Database accession no. 3365863 XP002209140 abstract & IDE, BUCK: J.AM.CHEM.SOC, vol. 59, 1937, page 726ff	1
X	DATABASE CROSSFIRE BEILSTEIN 'Online! Beilstein Institut zur Förderung der Chemischen Wissenschaften, Frankfurt am Main, DE; (3-ethoxy-benzyl)-(2-ethoxy-phenethyl)-ami ne), IDE, BUCK: Database accession no. 3380345 XP002209141 abstract & J.AM.CHEM.SOC., vol. 59, 1937, page 726ff	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 02/05115

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 22-28, 45 and 46 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [X] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Present claims 1-11, and 21-49 relate to an extremely large number of possible compounds due to th e references to "optionally substituted" Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to the compounds where optionally substituted is as defined on pages 6-8.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/US 02/05115

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0034242 A	15-06-2000	AU 2356200 A	26-06-2000
		EP 1149078 A1	31-10-2001
		US 2002103382 A1	01-08-2002
		US 2002103383 A1	01-08-2002
		WO 0034242 A1	15-06-2000
US 6187805 B1	13-02-2001	GB 2341549 A	22-03-2000

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 03065518 00000000
Fecha (AMD): 2003-09-26 09:37:41 Folios: 397
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN / MODELO DE UTILIDAD	( )	( )
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
- Descripción de la invención.	( )	( )
- Dibujos de ser estos pertinentes.	( )	( )
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.		
COMPLETA ( )	INCOMPLETA ( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta	( )	( )
- la solicitud.		
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas	( )	( )
COMPLETA ( )	INCOMPLETA ( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	( )	( )
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	( )	( )
Representación gráfica del esquema de trazado	( )	( )
Comprobante de pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( )	INCOMPLETA ( )	( )

Firma Responsable: ANDREA ROSE

Fecha:

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

599

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Carlos R. Olarte
Apoderado
Eli Lilly and Company

Oficio N° 01237

ASUNTO:

Radicación N°	03 085518
Solicitud internacional	PCT/US02/05115
Fecha inicio fase nacional	29/10/03
Trámite	011
Evento	379
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento el el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la traducción de los anexos del reporte de examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT).
- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 06 FEB. 2004.

202055