



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

06.19906

21. EXPEDIENTE N° 06.19906

54. TÍTULO "DERIVADOS DE 3-AMINO CROMAN Y 2-AMINO TETRALIN"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL C07D 401/12, 407/12, 209/14, A61K 31/353, 31/35, A61P 25/22, 25/24

71. SOLICITANTE WYETH

DOMICILIO MADISON, ESTADO DE NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P.53.215

22. BOGOTÁ, D.C.

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
 Radicación: 16619385 ~~16619385~~ Folios: 297
 Fecha (0000): 2006-02-28 17:07:00
 Trámite: 011 PCT-PATENT 378 FASE NCT 411 PRESENI:
 Dependencias: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL 28.02.2006

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison, NJ
07940 Estados Unidos de América.

Nacionalidad o Domicilio: Madison, Estado de
New Jersey Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Estado de Delaware,
Estados Unidos de América.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: HATZENBUHLER, Nicole, Theriault; EVRARD; Deborah, Ann; MEWSHAW, Richard,
Eric; ZHOU, Dehui; SHAH, Uresh, Sharad; INGHAM, Jennifer, Ann; LENICEK, Steven, Edward;
BAUDY, Reinhardt, Bernhard; BUTERA, John, Anthony; SABB, Annmarie, L.; FAILLI, Amadeo, Arturo
y RAMAMOORTHY, Pudukkalapudur, Sivaramakrishnan.

Dirección: 61 Totten Drive, Bridgewater, NJ 08807; 12 Cranbrook Road, Hamilton Square, NJ
08890; 251 West DeKalb Pike B509, King of Prussia, PA 19406; 27 Christian Drive, East Brunswick,
NJ 08816; 3 Kingslet Drive North, Cranbury, NJ 08512; 245 Naughtright Road, Long Valley, NJ 07853;
47-08 Quail Ridge Drive, Plainsboro, NJ 08536; P.O. Box 180, 5281 Harrington Court, Buckingham,
PA 18912; 6 Lawrence Spring Drive, Clarkburg, NJ 08510 y 15 Meadow Lane, Pennington, NJ 08534;
14 Landing Lane, Princeton Junction, NJ 08550; 1805 Aspen Drive, Plainsboro, NJ 08536.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/024549

Fecha: 29/07/04

Publicación Internacional No. WO 2005/012291 A1

Fecha: 10/02/05

⑥

Título (54) "DERIVADOS DE 3-AMINO CROMAN Y 2-AMINO TETRALIN"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 31/353; 31/135 C07D 401/12, 407/12, 209/14, A61P 25/22, 25/24

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

US

US

US

(32) Fecha

30/07/03

01/08/03

26/07/04

(31) Número de Solicitud

60/491,137

60/491,794

10/898,886

⑨

Comprobante de Pago No. 06-3.976

Fecha: 19-01-06

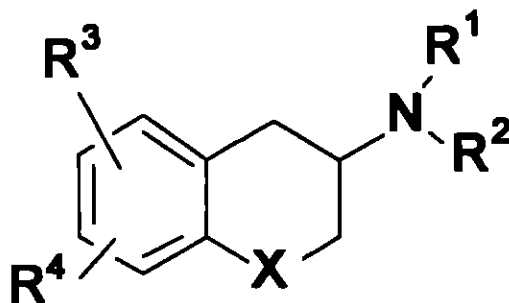
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☐ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ 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.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción y Opinión Escrita con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



I

12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.719

T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 3,976
FECHA : ENERO 19 DE 2006

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00017706 00000000 Folios: 297
Fecha (GMD): 2006-02-03 17:07:00
Tramite : 011 PCT-PATENT 378 198E MACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2628 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	39309441	19/01/2006	7,892,200.

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

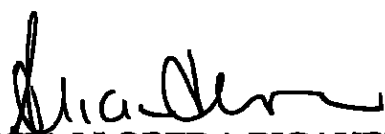
SOM: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

4

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-11-09-582
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial (sociedad), documento también escrito en inglés y en español.

Marilyn L. Mitchell
Notario Público, Estado de New Jersey
Mi Comisión Expira el 6 de febrero de 2005

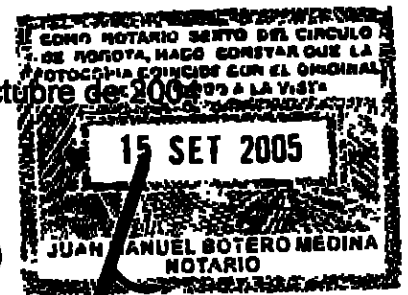
APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento público ha sido firmado por Marilyn L. Mitchell
3. actuando como Notario Público de New Jersey
4. lleva el sello/estampilla de Marilyn L. Mitchell, Notario

CERTIFICADO

5. en Trenton, New Jersey
 6. el día 7 de octubre de 2004
 7. por John E McCormac, CPA, Tesorero de New Jersey
 8. No. A210247
 9. Sello/Estampilla
 10. Firma: (ilegible)
- Hay un sello dorado.



Traducido según mi mejor saber y entender, este día 9 de noviembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

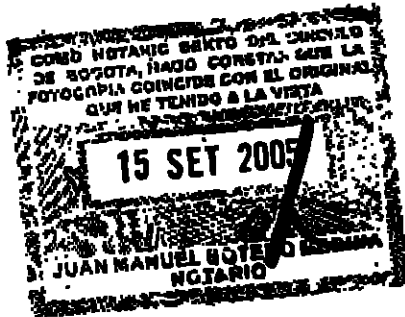
MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

283161
Anita Escobar
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO QUE SE ENVIÓ
LAS FUNCIONES INDICADAS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2004 NOV 10 12:40

UCC
JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.



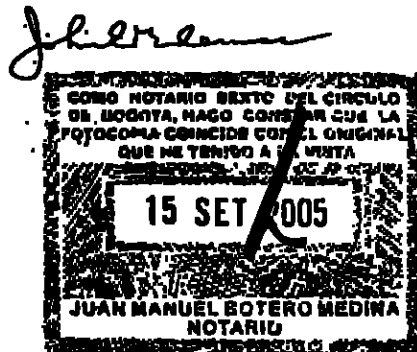
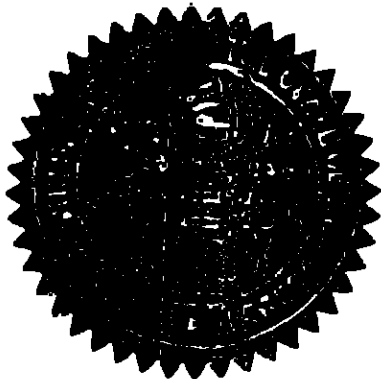
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MARILYN L MITCHELL
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MARILYN L MITCHELL, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 7TH DAY OF OCTOBER 2004
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A210247
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Los abajo firmados, WYETH, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

con domicilio en Five Giralda Farms, Madison, Estado de New Jersey 07940, Estados Unidos de América

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 8o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percurrir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

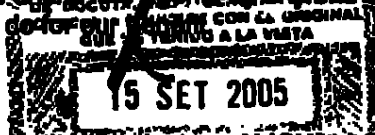
Dado y firmado

6
The undersigned, WYETH, a corporation organized and existing under the laws of State of Delaware, United States of America.

domiciled at Five Giralda Farms, Madison, State of New Jersey 07940, United States of America

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, 8th Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on, as valid and good that said representatives and/or agents or any one of them appointed may do for our name with the original.



We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this: 6th day of October 2004 Wyeth


William H. Calnan
Assistant Secretary



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Bogotá, Colombia

7

Expediente No		No de unidades	No de Folio
Item			
1	CD		✓
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

Contiene site Final

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

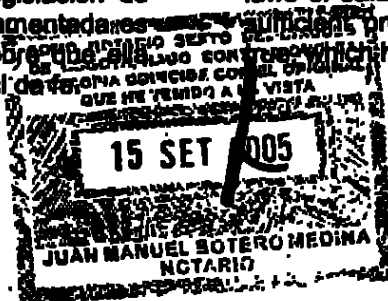
Estados Unidos de América
Estado de New Jersey {ss
Condado de Morris

Hoy 6 de Octubre de 2004 compareció
William H. Cainan, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es

de WYETH la compañía nombrada en el documento
que antecede, una sociedad debidamente organizada
y existente conforme a las leyes del Estado de
Delaware, Estados Unidos de América, domiciliada
en la ciudad de Madison, Condado de Morris,
Estado de New Jersey, Estados Unidos de América,
legalmente constituida para un período de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social;
conforme a las leyes del Estado de Delaware,
Estados Unidos de América; que el declarante está
autorizado por dicha Compañía para conferir este
poder, que el sello estampado por él al pie de tal
poder, en nombre y en representación de la
expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que
el objeto para el cual se confiere este instrumento
está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
Incorporación firmados en Madison, Estado de New
Jersey, con fecha 4 Febrero, 1926, y
certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual

Notary Public (Notario Público).



NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of New Jersey {ss
County of Morris

On this 6th day of October 2004, personally
came, William H. Cainan

to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the

Assistant Secretary of WYETH the company named
within, a Corporation organized and existing under
the laws of State of Delaware, United States of
America, domiciled at the City of Madison, County of
Morris, State of New Jersey, United States of
America, legally constituted for a period of tenure not
yet expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of State of Delaware, United
States of America; that the deponent is authorized by
said Company to confer this power of attorney, that
the seal affixed hereunto by the deponent in the
name and on behalf of said Corporation is the
corporate seal thereof; and that the purpose for which
this instrument is granted is included within the
corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of Incorporation of said Corporation executed at
Wilmington, Delaware U.S.A. under date of
February 4, 1926, and hereby certifies that under the
laws of said State the foregoing acknowledgment is
sufficient proof that the facts therein contained are
true, which he attests.

Marilyn L. Mitchell

MARILYN L. MITCHELL
NOTARY PUBLIC, STATE OF NEW JERSEY
My Commission Expires February 6, 2005

RECIBO FOLIOS 8 y 9 PARA PUBLICAR.
RECIBO FOLIOS 10 y 11 PARA TARJETERO.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente WYNC-0976	PARA FUTURAS ACCIONES ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US2004/024549	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 29/07/2004	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 30/07/2003
Solicitante WYETH		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 5 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo en este ítem.

☐ la búsqueda internacional se llevó a cabo según la traducción de la solicitud internacional proporcionada a esta Autoridad (Regla 23.1(b)).

b. ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótico y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver Casilla No. 1.

2. ☐ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla II).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla III).

4. Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto sea así:

DERIVADOS DE 3-AMINO CROMAN Y 2-AMINO TETRALIN

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Respecto a los dibujos,

a. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

b. ☐ Ninguna de las figuras se publicará con el resumen.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/US2004/024549

A. CLASIFICACION DE MATERIA IPC 7 C07D401/12 C07D407/12 C07D209/14		
Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)		
IPC 7 C07D		
Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)		
EPO-Interno, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 90/15047 A (UP JOHN CO) 13 de Diciembre de 1990 (1990-12-13) el documento completo página 36, línea 7 – línea 14; reivindicación 1 -----	1-56
A	US 5 196 454 A (SCHNEIDER CLAUS ET AL) 23 de Marzo 1993 (1993-03-23), el documento completo -----	1-56
X	US 4 880 802 A (SCHOHE RUDOLF ET AL) 14 de Noviembre de 1989 (1989-11-14) el documento completo columna 1, línea 23 – columna 2, línea 65 -----	1-56
X	US 6 331 636 B1 (ROMERO ARTHUR G ET AL) 18 de Diciembre de 2001 (2001-12-18) el documento completo columna 32, línea 65 ----- --/--	1-56
☒ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
* Categorías especiales de documentos citados:		
'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular		
'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional		
'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)		
'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios		
'T' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada		
'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención		
'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo		
'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica		
'Z' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 26 de Noviembre de 2004		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 09/12/2004
Nombre y dirección de correo de ISA 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		Funcionario autorizado Deutsch, W

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/US2004/024549**C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES**

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	US 5 510 374 A (GUILLAUMET GERALD ET AL) 23 de Abril de 1996 (1996-04-23) el documento completo -----	1-56
A	WO 03/053433 A (WYETH CORP) 3 de Julio de 2003 (2003-07-03) ejemplos 42, 43 y -----	38, 40, 43-45

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/024549

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda		Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9015047	A	13-12-1990	AT 172712 T	15-11-1998
			AU 654653 B2	17-11-1994
			AU 5822190 A	07-01-1991
			CA 2051399 A1	01-12-1990
			DE 69032725 D1	03-12-1998
			DE 69032725 T2	08-04-1999
			DK 476016 T3	05-07-1999
			EP 0476016 A1	25-03-1992
			ES 2123500 T3	16-01-1999
			HU 61719 A2	01-03-1993
			JP 2785879 B2	13-08-1998
			JP 4505618 T	01-10-1992
			KR 195656 B1	15-06-1999
			NO 914714 A ,B,	29-11-1991
			RU 2086535 C1	10-08-1997
			WO 9015047 A1	13-12-1990
			US 5545755 A	13-08-1996
			US 6331636 B1	18-12-2001
US 5196454	A	23-03-1993	DE 3919624 A1	20-12-1990
			EP 0402923 A2	19-12-1990
			JP 3031244 A	12-02-1991
US 4880802	A	14-11-1989	DE 3718317 A1	16-06-1988
			AT 89546 T	15-06-1993
			AU 606904 B2	21-02-1991
			AU 8241787 A	16-06-1988
			CA 1332834 C	01-11-1994
			CN 87107539 A	13-07-1988
			DD 281376 A5	08-08-1990
			DE 3785915 D1	24-06-1993
			DK 647087 A	11-06-1988
			EP 0270947 A2	15-06-1988
			ES 2054649 T3	16-08-1994
			FI 875395 A	11-06-1988
			HU 46654 A2	28-11-1988
			IE 873343 L	10-06-1988
			JP 1153662 A	15-06-1989
			NO 874939 A ,B,	13-06-1988
			NZ 222819 A	28-05-1991
			PH 25491 A	24-07-1991
			PT 86309 A ,B	01-01-1988
			US 5463105 A	31-10-1995
			US 5026857 A	25-06-1991
			US 5153225 A	06-10-1992
			US 5298513 A	29-03-1994
			ZA 8709254 A	09-06-1988
US 6331636	B1	18-12-2001	US 5545755 A	13-08-1996
			AU 644493 B2	09-12-1993
			CA 2090321 A1	13-04-1992
			JP 6502165 T	10-03-1994
			AU 8752591 A	20-05-1992
			EP 0552246 A1	28-07-1993
			HU 9500417 A3	29-01-1996
			KR 207876 B1	15-07-1999
			WO 9206967 A1	30-04-1992
			AT 172712 T	15-11-1998

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/024549

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación	
US 6331636	B1	AU 654653 B2	17-11-1994	
		AU 5822190 A	07-01-1991	
		CA 2051399 A1	01-12-1990	
		DE 69032725 D1	03-12-1998	
		DE 69032725 T2	08-04-1999	
		DK 476016 T3	05-07-1999	
		EP 0476016 A1	25-03-1992	
		ES 2123500 T3	16-01-1999	
		HU 61719 A2	01-03-1993	
		JP 2785879 B2	13-08-1998	
		JP 4505618 T	01-10-1992	
		KR 195656 B1	15-06-1999	
		NO 914714 A ,B,	29-11-1991	
		RU 2086535 C1	10-08-1997	
		WO 9015047 A1	13-12-1990	
US 5510374	A	23-04-1996	FR 2660657 A1	11-10-1991
			US 5346916 A	13-09-1994
			US 5314907 A	24-05-1994
			AT 107298 T	15-07-1994
			AU 634368 B2	18-02-1993
			AU 7414691 A	10-10-1991
			CA 2039937 A1	10-10-1991
			DE 69102477 D1	21-07-1994
			DE 69102477 T2	09-02-1995
			DK 452204 T3	24-10-1994
			EP 0452204 A1	16-10-1991
			ES 2057802 T3	16-10-1994
			HK 56597 A	09-05-1997
			IE 911175 A1	09-10-1991
			JP 1935961 C	26-05-1995
			JP 4224574 A	13-08-1992
			JP 6070031 B	07-09-1994
			NZ 237738 A	26-08-1992
			OA 9349 A	15-09-1992
			PT 97286 A ,B	31-01-1992
			US 5252578 A	12-10-1993
			US 5273994 A	28-12-1993
			ZA 9102618 A	29-01-1992
WO 03053433	A	03-07-2003	CA 2470863 A1	03-07-2003
			EP 1455779 A1	15-09-2004
			WO 03053433 A1	03-07-2003
			US 2003171353 A1	11-09-2003
			US 2004209867 A1	21-10-2004

J-1/AS/13
AC

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

To:

WOODCOCK WASHBURN LLP
Attn. Lucci, Joseph
46th Floor
One Liberty Place
Philadelphia, PA 19103
UNITED STATES OF AMERICA

RECEIVED**DEC 2 0 2004**

Woodcock Washburn

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year)

09/12/2004

Applicant's or agent's file reference

WYNC-0976

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US2004/024549

RECEIVED**DEC 2 0 2004**

International filing date
(day/month/year)

29/07/2004

Applicant

WYETH

DOCKET DEPT.
WWKMN

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the International Application (see Rule 48):

When? The time limit for filing such amendments is normally 2 months from the date of transmittal of the International Search Report; however, for more details, see the notes on the accompanying sheet.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no International search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.
3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

- ☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.
- ☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the International Searching Authority



European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2260 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Josef Ullrich

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the PCT Applicant's Guide, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article", "Rule", and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only.

What parts of the international application may be amended?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 18 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been filed, see below.

How?

Either by canceling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Administrative Instructions, Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under article 19(1)", (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the same time of filing the amendments with the International Bureau, also file a copy of such amendments with the International Preliminary Examining Authority (see Rule 62.2(a), first sentence).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, where upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference WYNC-0976	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US2004/024549	International filing date (day/month/year) 29/07/2004	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 30/07/2003
Applicant WYETH		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 5 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ The international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box II).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box III).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

3-AMINO CHROMAN AND 2-AMINO TETRALIN DERIVATIVES

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regards to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____

☐ as suggested by the applicant.

☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.

☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07D401/12 C07D407/12 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) IPC 7 C07D		
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, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 90/15047 A (UPJOHN CO) 13 December 1990 (1990-12-13) the whole document page 36, line 7 - line 14; claim 1	1-56
A	US 5 196 454 A (SCHNEIDER CLAUS ET AL) 23 March 1993 (1993-03-23) the whole document	1-56
X	US 4 880 802 A (SCHOHE RUDOLF ET AL) 14 November 1989 (1989-11-14) the whole document column 1, line 23 - column 2, line 65	1-56
X	US 6 331 636 B1 (ROMERO ARTHUR G ET AL) 18 December 2001 (2001-12-18) the whole document column 32, line 65	1-56
-/--		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ 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 doubt 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. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 26 November 2004		Date of mailing of the international search report 09/12/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentbox 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Deutsch, W

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 510 374 A (GUILLAUMET GERALD ET AL) 23 April 1996 (1996-04-23) the whole document	1-56
A	WO 03/053433 A (WYETH CORP) 3 July 2003 (2003-07-03) examples 42,43,and	38,40, 43-45

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9015047	A	13-12-1990	AT 172712 T	15-11-1998
			AU 654653 B2	17-11-1994
			AU 5822190 A	07-01-1991
			CA 2051399 A1	01-12-1990
			DE 69032725 D1	03-12-1998
			DE 69032725 T2	08-04-1999
			DK 476016 T3	05-07-1999
			EP 0476016 A1	25-03-1992
			ES 2123500 T3	16-01-1999
			HU 61719 A2	01-03-1993
			JP 2785879 B2	13-08-1998
			JP 4505618 T	01-10-1992
			KR 195656 B1	15-06-1999
			NO 914714 A ,B,	29-11-1991
			RU 2086535 C1	10-08-1997
			WO 9015047 A1	13-12-1990
			US 5545755 A	13-08-1996
			US 6331636 B1	18-12-2001
US 5196454	A	23-03-1993	DE 3919624 A1	20-12-1990
			EP 0402923 A2	19-12-1990
			JP 3031244 A	12-02-1991
US 4880802	A	14-11-1989	DE 3718317 A1	16-06-1988
			AT 89546 T	15-06-1993
			AU 606904 B2	21-02-1991
			AU 8241787 A	16-06-1988
			CA 1332834 C	01-11-1994
			CN 87107539 A	13-07-1988
			DD 281376 A5	08-08-1990
			DE 3785915 D1	24-06-1993
			DK 647087 A	11-06-1988
			EP 0270947 A2	15-06-1988
			ES 2054649 T3	16-08-1994
			FI 875395 A	11-06-1988
			HU 46654 A2	28-11-1988
			IE 873343 L	10-06-1988
			JP 1153662 A	15-06-1989
			NO 874939 A ,B,	13-06-1988
			NZ 222819 A	28-05-1991
			PH 25491 A	24-07-1991
			PT 86309 A ,B	01-01-1988
			US 5463105 A	31-10-1995
			US 5026857 A	25-06-1991
			US 5153225 A	06-10-1992
			US 5298513 A	29-03-1994
			ZA 8709254 A	09-06-1988
US 6331636	B1	18-12-2001	US 5545755 A	13-08-1996
			AU 644493 B2	09-12-1993
			CA 2090321 A1	13-04-1992
			JP 6502165 T	10-03-1994
			AU 8752591 A	20-05-1992
			EP 0552246 A1	28-07-1993
			HU 9500417 A3	29-01-1996
			KR 207876 B1	15-07-1999
			WO 9206967 A1	30-04-1992
			AT 172712 T	15-11-1998

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6331636	B1	AU 654653 B2	17-11-1994
		AU 5822190 A	07-01-1991
		CA 2051399 A1	01-12-1990
		DE 69032725 D1	03-12-1998
		DE 69032725 T2	08-04-1999
		DK 476016 T3	05-07-1999
		EP 0476016 A1	25-03-1992
		ES 2123500 T3	16-01-1999
		HU 61719 A2	01-03-1993
		JP 2785879 B2	13-08-1998
		JP 4505618 T	01-10-1992
		KR 195656 B1	15-06-1999
		NO 914714 A ,B,	29-11-1991
		RU 2086535 C1	10-08-1997
		WO 9015047 A1	13-12-1990
US 5510374	A	23-04-1996	
		FR 2660657 A1	11-10-1991
		US 5346916 A	13-09-1994
		US 5314907 A	24-05-1994
		AT 107298 T	15-07-1994
		AU 634368 B2	18-02-1993
		AU 7414691 A	10-10-1991
		CA 2039937 A1	10-10-1991
		DE 69102477 D1	21-07-1994
		DE 69102477 T2	09-02-1995
		DK 452204 T3	24-10-1994
		EP 0452204 A1	16-10-1991
		ES 2057802 T3	16-10-1994
		HK 56597 A	09-05-1997
		IE 911175 A1	09-10-1991
		JP 1935961 C	26-05-1995
		JP 4224574 A	13-08-1992
		JP 6070031 B	07-09-1994
		NZ 237738 A	26-08-1992
		OA 9349 A	15-09-1992
		PT 97286 A ,B	31-01-1992
		US 5252578 A	12-10-1993
		US 5273994 A	28-12-1993
		ZA 9102618 A	29-01-1992
WO 03053433	A	03-07-2003	
		CA 2470863 A1	03-07-2003
		EP 1455779 A1	15-09-2004
		WO 03053433 A1	03-07-2003
		US 2003171353 A1	11-09-2003
		US 2004209867 A1	21-10-2004

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGUN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación

Febrero 10 de 2005 (10.02.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2005/012291 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
407D12, 209/14

C07D 401/12,

(74) Agentes: LUCCHI, Joseph et al.; Woodcock Washburn LLP, One Liberty Place, 46th Floor, Philadelphia, PA 19103 (US).

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/US2004/024549

(81) Estados Designados (A menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, ~~AI~~, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, ~~CO~~, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Fecha de Registro Internacional: Julio 29 de 2004 (29.07.2004)

(25) Idioma de registro:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad:

60/491,137
60/491,794
10/898,866

Julio 30 de 2003 (30.07.2003)
Agosto 1 de 2003 (01.08.2003)
Julio 26 de 2004 (26.07.2004)

US
US
US

(84) Estados Designados (A menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eursiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Solicitante: (para todos los estados designados excepto Estados Unidos de América) WYETH [US/US]; 5 Giraldi Farm, Madison, NJ 07940 (US).

Publicado:

- con reporte de búsqueda internacional.
- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente) HATZENBUHLER, Nicole, Theriault [CA/US]; 61 Totten Drive, Bridgewater, NJ 08807 (US). EVRAUD, Deborah, Ann [US/US]; 12 Cranbrook Road, Hamilton Square, NJ 08690 (US). MEWSHAW, Richard, Eric [US/US]; 251 West DeKalb Pike B509, King of Prussia, PA 19406 (US). ZHOU, Dabai [US/US]; 27 Christian Drive, East Brunswick, NJ 08816 (US). SHAH, Umash, Shantlal [US/US]; 3 Kinglet Drive North, Cranbury, NJ 08512 (US). INGHIRM, Jennifer, Ann [US/US]; 245 Naughton Road, Long Valley, NJ 07853 (US). LENICEK, Steven, Edward [US/US]; 47-08 Quail Ridge Drive, Plainsboro, NJ 08536 (US). BAUDY, Reinhardt, Bernhard [DE/US]; P.O. Box 180, 5281 Harrington Court, Buckingham, PA 18912 (US). BUTERA, John, Anthony [US/US]; 6 Lawrence Spring Drive, Clarksburg, NJ 08510 (US). SABB, Annmarie, L. [US/US]; 15 Meadow Lane, Pennington, NJ 08534 (US). FAILLI, Amadeo, Arturo [CA/US]; 14 Landing Lane, Princeton Junction, NJ 08550 (US). RAMAMOORTHY, Pudukkalapudai, Sivaramakrishnan [IN/US]; 1605 Aspen Drive, Plainsboro, NJ 08536 (US).

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "DERIVADOS DE 3-AMINO CROMAN Y 2-AMINO TETRALIN"

(57) Resumen: Se revelan derivados de 3-amino croman y 2-amino tetralin y composiciones que contienen tales compuestos. También se revelan los métodos de uso de los compuestos de 3-amino croman y 2-amino tetralin y las composiciones que contienen tales compuestos en el tratamiento de trastornos de la serotonina, tales como depresión y ansiedad.

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
10 February 2005 (10.02.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/012291 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 401/12,
407/12, 209/14

(21) International Application Number:
PCT/US2004/024549

(22) International Filing Date: 29 July 2004 (29.07.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/491,137 30 July 2003 (30.07.2003) US
60/491,794 1 August 2003 (01.08.2003) US
10/898,866 26 July 2004 (26.07.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH
[US/US]; 5 Giralda Farms, Madison, NJ 07940 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): HATZENBUH-
LER, Nicole, Theriault [CA/US]; 61 Totten Drive,
Bridgewater, NJ 08807 (US). EVRAD, Deborah, Ann
[US/US]; 12 Cranbrook Road, Hamilton Square, NJ
08690 (US). MEWSHAW, Richard, Eric [US/US]; 251
West DeKalb Pike B509, King of Prussia, PA 19406
(US). ZHOU, Dahui [US/US]; 27 Christian Drive, East
Brunswick, NJ 08816 (US). SHAH, Uresh, Shantlal
[US/US]; 3 Kinglei Drive North, Cranbury, NJ 08512
(US). INGHIRM, Jennifer, Ann [US/US]; 245 Naugh-
right Road, Long Valley, NJ 07853 (US). LENICEK,
Steven, Edward [US/US]; 47-08 Quail Ridge Drive,
Plainsboro, NJ 08536 (US). BAUDY, Reinhardt, Bern-
hard [DE/US]; P.O. Box 180, 5281 Harrington Court,
Buckingham, PA 18912 (US). BUTERA, John, Anthony
[US/US]; 6 Lawrence Spring Drive, Clarksburg, NJ 08510
(US). SABB, Annmarie, L. [US/US]; 15 Meadow Lane,

Pennigton, NJ 08534 (US). FAILLI, Amedeo, Arturo
[CA/US]; 14 Landing Lane, Princeton Junction, NJ 08550
(US). RAMAMOORTHY, Pudukkalapudur, Sivara-
makrishnan [IN/US]; 1605 Aspen Drive, Plainsboro, NJ
08536 (US).

(74) Agents: LUCCHI, Joseph et al.; Woodcock Washburn LLP,
One Liberty Place, 46th Floor, Philadelphia, PA 19103
(US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, 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, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

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

(54) Title: 3-AMINO CHOMAN AND 2-AMINO TETRALIN DERIVATIVES

(57) Abstract: 3-Amino chroman and 2-amino tetralin derivatives and compositions containing such compounds are disclosed. Methods of using the 3-amino chroman and 2-amino tetralin compounds and compositions containing such compounds in the treat-
ment of serotonin disorders, such as depression and anxiety, are also disclosed.

WO 2005/012291 A1

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para:	PCT
ver forma PCT/ISA/220	OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Regla 43bis.1)

	Fecha de envío por correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)
--	---

Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220	PARA FUTURAS ACCIONES Ver párrafo 2 a continuación
---	--

Solicitud Internacional No. PCT/EP2004/024549	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 29.07.2004	Fecha de prioridad (día/mes/año) 30.07.2003
--	--	---

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC C07D401/12, C07D407/12, C07D209/14
--

Solicitante WYETH

1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

☒	Casilla No. I	Bases de la opinión
☒	Casilla No. II	Prioridad
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados
☒	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional
☒	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

2. ACCIONES FUTURAS

Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional.

Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde.

Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220.

3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220.

Nombre y dirección de correo de la ISA: Oficina Europea de Patentes D-80298 Munich Tel +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax +49 89 2399 - 4465	Funcionario Autorizado Deutsch, W Teléfono No. +49 89 2399-8281
---	---

Casilla No. I. Bases de la opinión

1. Respecto al idioma, esta opinión se ha establecido según la solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó, a menos que se indique de otro modo bajo este ítem.
☐ Esta opinión se ha establecido según una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el idioma de una traducción proporcionada para la búsqueda internacional (bajo las Reglas 12.3 y 23.1(b)).
2. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:
 - a. tipo de material:
☐ un listado de secuencia
☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia
 - b. formato de material:
☐ en formato escrito
☐ en formato legible por computador
 - c. tiempo de presentación/suministro:
☐ contenido en la solicitud internacional según se registró.
☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador.
☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda..
3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.
4. Comentarios adicionales:

**OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/024549

Casilla No. II Prioridad

1. ☒ El siguiente documento no se ha presentado:

☒ copia de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43bis.1 y 66.7(a)).

☐ traducción de la solicitud anterior cuya prioridad se ha reivindicado (Regla 43bis.1 y 66.7(b)).

Por consiguiente, no ha sido posible considerar la validez de la reivindicación de prioridad. Sin embargo, se ha establecido esta opinión sobre el supuesto de que la fecha relevante es la fecha de la prioridad reivindicada.

2. ☐ Se ha establecido esta opinión como si no se hubiese reivindicado ninguna prioridad debido al hecho de que se ha encontrado que la reivindicación de prioridad es inválida (Reglas 43bis.1 y 64.1). Por consiguiente, para los fines de esta opinión, se considera que la fecha de registro internacional indicada anteriormente es la fecha relevante.

3. Observaciones adicionales, si es necesario:

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, comprender un nivel inventivo (ser no obvia) o ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional,
☒ reivindicaciones Nos. 48-55 con respecto a IA

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 48-55 sólo con respecto a la aplicabilidad industrial se relacionan con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):

ver hoja separada

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares a continuación*) de dichas reivindicaciones Nos. son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*):
- ☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. son sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se podría formar una opinión significativa.
- ☐ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos.
- ☐ El nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida no cumple con el estándar proporcionado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas en que:
- | | |
|-----------------------------------|--|
| la forma escrita | ☐ no se ha proporcionado |
| | ☐ no cumple con el estándar |
| el formato legible por computador | ☐ no se ha proporcionado |
| | ☐ no cumple con el estándar |
- ☐ las tablas relacionadas con el nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida, si están en formato legible por computador únicamente, no cumplen con los requerimientos técnicos proporcionados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Ver la hoja separada para más detalles

**OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL**

**Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/024549**

Casilla No. V Afirmación razonada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Declaración

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones 2, 4, 5, 9, 12, 13, 15-21, 23-28, 30-47, 56
	No: Reivindicaciones 1, 6-8, 10, 11, 14, 22, 29, 48-55
Nivel Inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones
	No: Reivindicaciones 1-56
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si: Reivindicaciones 1-48, 56
	No: Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

Casilla No. VII Ciertos defectos en la solicitud internacional

Se notaron los siguientes defectos en la forma o contenido de la solicitud internacional:

ver hoja separada

Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Se hicieron las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción, y dibujos o sobre la cuestión si las reivindicaciones están completamente soportadas por la descripción:

ver hoja separada

III

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 49 – 59 sobre la pregunta si son aplicables industrialmente, no existe un criterio unificado en los Estados Contratantes de PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como industrialmente aplicable el objeto de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en un tratamiento médico, pero pueden permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para uso primero en un tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico

Las reivindicaciones 49 – 59 se relacionan con el objeto considerado por esta Autoridad como cubierto por las provisiones de la Regla 67.1(iv) PCT. En consecuencia no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicabilidad industrial del objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) PCT).

V

Se hace referencia a los siguientes documentos:

- D1: WO 90/15047 a (UPJOHN CO) Diciembre 13 de 1990 (1990-12-13)
- D2: US-A-5 196 454 (SCHNEIDER CLAUS ET AL) Marzo 23 de 1993 (1993-03-23)
- D3: US-A-4 880 802 (SCHOHE RUDOLF ET AL) Noviembre 14 de 1989 (1989-11-14)
- D4: US-B-6 331 6361 (ROMERO ARTHUR G ET AL) Diciembre 18 de 2001 (2001-12-18)
- D5: US-A-5 510 374 (GUILLAUMET GERALS ET AL) Abril 23 de 1996 (1996-04-23)
- D6: WO 03/053433 a (WYETH CORP) Julio 3 de 2003

Novedad

El ejemplo revelados entre las líneas 57 y 14 de la página 36 de D1 es novedoso destruyendo la presente reivindicación 1.

La superposición entre las revelaciones generales de D1 (cf reivindicación 1 y el caso que R³ es – (CH₂)_mindol, y los de la reivindicación 1 presente son novedosos destruyendo la presente reivindicación 1.

**OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
(HOJA SEPARADA)**

Solicitud Internacional No.
PCT/US2004/024549

Los compuestos de la presente reivindicación 1 y las reivindicaciones dependientes difieren de los de D2 mediante los significados de R^3 y R^4 (ver la sustitución del anillo benzo en los compuestos de D2).

Los Ejemplos 71, 73, 74, 91 y 92 de D3 son novedosos destruyendo la presente reivindicación 1.

La superposición entre las revelaciones generales de las presentes reivindicaciones y las de D3 (ver columna, línea 23 – columna 2, línea 65) es novedoso destruyendo la presente reivindicación 1.

El compuesto en la columna 32, línea 65 de D4 es novedoso destruyendo la presente reivindicación 1. Se considera que los compuestos reivindicados son una selección novedosa de las revelaciones generales de D4.

Los compuestos de las presentes reivindicaciones difieren de los de D5 mediante la naturaleza del grupo R^2 .

Las reivindicaciones relacionadas con los intermediarios de las reivindicaciones 37 – 47 se consideran novedosas.

Nivel Inventivo

Se considera que la técnica previa más cercana es D1, D3 y D4 en vista del hecho que estos contienen compuestos, que anticipan los de las presentes reivindicaciones y en que estos compuestos son agonistas y antagonistas de serotonina/5-HT y se usan en el tratamiento de la depresión.

En vista de lo anterior, el experto llegaría fácilmente a la materia objeto deseada (cualitativamente).

Habiendo considerado novedosa la materia objeto bajo las reivindicaciones, se considera que el problema que subyace la presente invención es la provisión de compuestos adicionales que tienen una actividad sorprendente comparada con la técnica previa más cercana.

En ausencia de cualquier evidencia para tal efecto sorprendente, no se puede reconocer un nivel inventivo para los productos e intermediarios que conducen a estos productos.

Se puede notar que solo se puede reconocer un nivel inventivo para los

Intermediarios, si ellos fueran a hacer una contribución a la característica inventiva del producto. Al momento no es claro en qué característica del producto podría basarse un nivel inventivo.

VII

Contrario a los requerimientos de la Regla 5.1(a)(ii) PCT, la técnica previa relevante revelada en los documentos D1 - D5 no se menciona en la descripción, ni estos documentos están identificados allí.

VIII

a) El término "alquilo" se indica en la descripción (página 11) como que es preferiblemente inter alia grupos alquilo que están opcionalmente sustituidos. El término "alquilo" no incluye normalmente grupos arilo que tienen sustituyentes.

El significado especial dado en la descripción del término "alquilo" no se encuentra en la reivindicación 1, conduciendo a una discrepancia entre las reivindicaciones y la descripción. La reivindicación debe en la medida de lo posible, ser clara de sola redacción (ver las Directrices de PCT para Examen, Capítulo III, 4.2). Argumentos similares aplican a cicloalquilo.

b) El término "profármaco" usado en la reivindicación 1 no parece ser permisible por las siguientes razones:

Dicho término no satisface el artículo 6 PCT. El término se verá como una característica funcional. Sin embargo, las características funcionales solo se permiten si el resultado es uno que pueda ser verificado directamente y positivamente mediante pruebas o procedimientos especificados adecuadamente en la descripción y que no requieren de experimentación excesiva.

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

PCT

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing (day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)		
Applicant's or agent's file reference see form PCT/ISA/220		FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below
International application No. PCT/US2004/024549	International filing date (day/month/year) 29.07.2004	Priority date (day/month/year) 30.07.2003
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D401/12, C07D407/12, C07D209/14		
Applicant WYETH		

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1 (a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☒ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA"). However, this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of three months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Authorized Officer
 European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523858 apmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Deutsch, W Telephone No. +49 89 2399-8281 

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/024549

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
☐ This opinion has been established on the basis of a translation from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rules 12.3 and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
☐ in written format
☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing:
☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/024549

Box No. II Priority

1. ☒ The following document has not been furnished:

- ☒ copy of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(a)).
- ☐ translation of the earlier application whose priority has been claimed (Rule 43bis.1 and 66.7(b)).

Consequently it has not been possible to consider the validity of the priority claim. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/024549

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and Industrial applicability

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. 48-55 in respect to IA

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 48-55 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 whole application or for said claims Nos.
- ☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions in that:

the written form	☐ has not been furnished
	☐ does not comply with the standard
the computer readable form	☐ has not been furnished
	☐ does not comply with the standard
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.
- ☐ See separate sheet for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2004/024549

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	2,4,5,9,12,13,15-21,23-28,30-47,56
	No: Claims	1,6-8,10,11,14,22,29,48-55
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-56
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-48,56
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VII Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2004/024549

III

For the assessment of the present claims 49-59 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Claims 49-59 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).

V

Reference is made to the following documents:

- D1: WO 90/15047 a (UPJOHN CO) 13 December 1990 (1990-12-13)
- D2: US-A-5 196 454 (SCHNEIDER CLAUS ET AL) 23 March 1993 (1993-03-23)
- D3: US-A-4 880 802 (SCHOHE RUDOLF ET AL) 14 November 1989 (1989-11-14)
- D4: US-B-6 331 6361 (ROMERO ARTHUR G ET AL) 18 December 2001 (2001-12-18)
- D5: US-A-5 510 374 (GUILLAUMET GERALD ET AL) 23 April 1996 (1996-04-23)
- D6: WO 03/053433 a (WYETH CORP) 3 July 2003 (2003-07-03)

Novelty

The example disclosed between lines 57 and 14 on page 36 of D1 is novelty destroying to the present claim 1.

The overlap between the general disclosures of D1 (cf claim 1 and the case that R³ is - (CH₂)_mindole and those of the present claim 1 are novelty destroying to the present

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2004/024549

claim 1.

The compounds of the present claim 1 and dependent claims differ from those of D2 through the meanings of R^3 and R^4 (see the substitution of the benzo ring in the compounds of D2).

Examples 71, 73, 74, 91 and 92 of D3 are novelty destroying to the present claim 1.

The overlap between the general disclosures of the present claims and those of D3 (see column, line 23- column 2, line 65) is novelty destroying to the present claim 1.

The compound at column 32; line 65 of D4 is novelty destroying to the present claim 1. The claimed compounds are considered to be a novel selection from the general disclosures of D4.

The compounds of the present claims differ from those of D5 through the nature of the group R^2 .

The claims relating to the intermediates of claims 37-47 are considered to be novel.

Inventive Step

The closest prior art is considered to be D1, D3 and D4 in view of the fact that these contain compoundd, which anticipate those of the present claims and in that these compounds are serotonin/5-HT agonists and antagonists and are used in the treatment of depression.

In view of the above the skilled person would have readily arrived at the claimed subject matter (qualitatively).

Having regard for novel subject matter falling under the claims, the problem underlying the present invention is considered to be the provision of further compounds having a surprising activity compared to the closest prior art.

In the absence of any evidence for such a surprising effect an inventive step cannot be acknowledged for the products and intermediates leading to these products.

It may be noted that an inventive step could only be acknowledged for the

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2004/024549

intermediates, if they were to make a contribution to the inventive feature of the product. At present it is unclear, which feature of the product, an inventive step could be based.

VII

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the documents D1-D5 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

VIII

a) The term "alkyl" is indicated in the description (page 11) as being preferably inter alia alkyl groups that are optionally substituted. The term "alkyl" does not normally include aryl groups having substituents.

The special meaning given in the description of the term "alkyl" is not found in claim 1, leading to a discrepancy between the claims and the description. The claim should as far as possible be clear from the wording alone (see the PCT Guidelines for Examination, Chapter III, 4.2). Similar arguments apply to cycloalkyl.

b) The term "prodrug" used in claim 1 does not appear to be allowable for the following reasons.

The said term does not satisfy Article 6 PCT. The term is to be seen as a functional feature. Functional features are however allowable only if the result is one which can be directly and positively verified by tests or procedures adequately specified in the description and which do not require undue experimentation.

DERIVADOS DE 3-AMINO CROMAN Y 2-AMINO TETRALIN

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Se revelan derivados de 3-amino croman y 2-amino tetralin y composiciones que contienen tales compuestos. También se revelan los métodos de uso de los compuestos de 3-amino croman y 2-amino tetralin y las composiciones que contienen tales compuestos en el tratamiento de trastornos de la serotonina, tales como depresión y ansiedad.

DERIVADOS DE 3-AMINO CROMAN Y 2-AMINO TETRALIN

REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] La presente solicitud reclama el beneficio de la Solicitud Provisional de Serie No. 60/491,137 presentada el 30 de julio del 2003 y la Solicitud Provisional de Serie No. 60/491,794 presentada el 1 de agosto del 2003, cuyas divulgaciones completas se incorporan en este documento por referencia en su totalidad.

RENDIMIENTO DE LA INVENCION

[0002] La presente invención se relaciona a derivados novedosos de 3-amino croman y 2-amino tetralin y en particular, a su actividad tanto como inhibidores de recaptación de serotonina y como agonistas o antagonistas del receptor 5-HT_{1A} y a su uso relacionado para, *inter alia*, el tratamiento y/o prevención de la depresión y otras condiciones relacionadas a o afectadas por la recaptación de serotonina y el receptor 5-HT_{1A}.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0003] El principal trastorno depresivo afecta a un estimado de 340 millones de personas en todo el mundo. La depresión es el trastorno psiquiátrico más frecuentemente diagnosticado y, de acuerdo con la Organización Mundial de la salud, es el cuarto problema más grande de salud pública. Si se deja sin tratamiento, los efectos de la depresión pueden ser devastadores, quitándoles a las personas la energía o motivación para realizar las actividades diarias y, en algunos casos, llegando al suicidio. Los síntomas del trastorno incluyen sentimiento de tristeza o vacío, falta de interés o gusto en casi todas las actividades y sentimientos de inutilidad o culpa inadecuada. Adicionalmente a los costos personales de la depresión, este trastorno también se ha estimado que resulta en más de \$40 billones en costos anuales en los Estados Unidos solamente, debido a la muerte prematura, productividad perdida y absentismo.

[0004] Los inhibidores de recaptación selectivos de serotonina (SSRIs) han tenido un éxito importante en tratar la depresión y enfermedades relacionadas y están dentro de los fármacos más prescritos desde los años 1980. Algunos de los SSRIs más conocidos ampliamente son fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina y citalopram. Aunque estos tienen un perfil favorable de efectos secundarios en comparación a los antidepresivos tricíclicos (TCAs), éstos tienen su propia serie particular de efectos

secundarios debido a la estimulación no selectiva de sitios serotoninérgicos. Estos tienen generalmente un comienzo de acción lento, a menudo toman varias semanas para producir su efecto terapéutico completo. Adicionalmente, se ha encontrado generalmente que son eficaces en menos de dos tercios de los pacientes.

[0005] Se cree que los SSRI funcionan bloqueando la recaptación neuronal de la serotonina, aumentando la concentración de serotonina en el espacio sináptico y aumentan así la activación de receptores de serotonina postsinápticos. Aunque una dosis única de un SSRI puede inhibir el transportador de serotonina neuronal y así se esperaría que aumente la serotonina sináptica, generalmente se ha observado un mejoramiento clínico solo después de un tratamiento de largo plazo. Se ha sugerido que el retraso en el comienzo de la acción antidepresiva de los SSRI es el resultado de un aumento en los niveles de serotonina en la vecindad de los cuerpos de células serotoninérgicas. Se cree que esta serotonina en exceso activa autoreceptores somatodendríticos, ej. receptores 5-HT_{1A}, reduce la actividad de inflamación celular y a su vez, reduce la liberación de serotonina en áreas principales del cerebro delantero. Esta realimentación negativa limita el incremento de serotonina sináptica que puede ser inducida por antidepresivos perfectamente. En el tiempo, los autoreceptores somatodendríticos se vuelven insensibilizados, produciendo que el efecto completo de los SSRI sea expresado en el cerebro delantero. Se ha encontrado que este período de tiempo corresponde a la latencia para el comienzo de la actividad antidepresiva [Perez, V., et al., *The Lancet*, 1997, 349: 1594-1597].

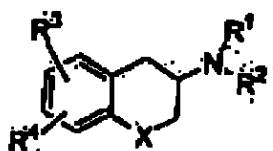
[0006] Contrario a los SSRI, un agonista o agonista parcial 5-HT_{1A} actúa directamente en los receptores de serotonina postsináptica para aumentar la neurotransmisión serotoninérgica durante el período de latencia para el efecto SSRI. De esta manera, los agonistas parciales 5-HT_{1A}, bupiriona y gepirona [Feiger, A., *Psychopharmacol. Bull.*, 1996, 32(4): 659-665; Wilcox, C., *Psychopharmacol. Bull.*, 1996, 32(93): 335-342] y el agonista 5-HT_{1A}, flesinoxan [Grof, P., *Internacional Clinical Psychopharmacology*, 1993, 8(3): 167-172] han mostrado eficacia en pruebas clínicas para el tratamiento de la depresión. Adicionalmente, se cree que dichos agentes estimulan los autoreceptores somatodendríticos, acelerando así su desensibilización y reduciendo el período de latencia SSRI. Se esperaría que un agente con un mecanismo dual de acción antidepresiva tenga una mayor eficacia y reduzca así el número de pacientes refractarios al tratamiento. De hecho, el aumento de bupiriona para la terapia estándar SSRI ha mostrado que produce un mejoramiento clínico marcado en pacientes inicialmente insensibles a la terapia antidepresiva estándar [Dimitriou, E., *J. Clinical Psychopharmacol.*, 1998, 18(6): 465-469].

[0007] Existe aún la necesidad no satisfecha de un único agente con un mecanismo dual de acción antidepressiva, ej. uno que no solamente inhiba o bloquee la recaptación de serotonina (para aumentar los niveles de serotonina en la sinapsis) sino que también antagonice los receptores 5-HT_{1A} (para reducir el período de latencia). La presente invención se dirige a éstos, así como a otros fines importantes.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0008] Esta invención se relaciona a derivados 3-amino croman y 2-amino tetralin y en particular, a métodos para su uso en el tratamiento y/o prevención de trastornos relacionados con la serotonina, tales como la depresión (incluyendo, pero no limitado a trastornos depresivos principales, depresión de la niñez y distimia), ansiedad, trastorno de pánico, trastorno de estrés post-traumático, trastorno disfórico premenstrual (también conocido como síndrome premenstrual), trastorno de falta de atención (con o sin hiperactividad), trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de ansiedad social, trastorno generalizado de ansiedad, obesidad, trastornos alimenticios tales como anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, enrojecimiento vasomotor, adicción a cocaína y alcohol, disfunción sexual, déficits cognitivos resultantes de trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, y enfermedades relacionadas. Los compuestos preferidos tienen la capacidad de enlazar receptores 5-HT_{1A}, actuar como agonistas, agonistas parciales o antagonistas en los receptores 5-HT_{1A} y actuar como inhibidores de recaptación de serotonina.

[0009] En un aspecto, la presente invención proporciona derivados de 3-amino croman y 2-amino tetralin teniendo la fórmula I:



I

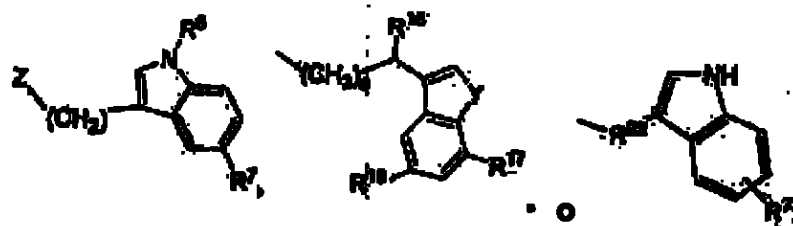
O un profármaco, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

Donde:

X es O o CH₂;

R¹ es hidrógeno, alquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, aralquil u oxetano;

R² es -(CH₂)_n-R⁵, M,

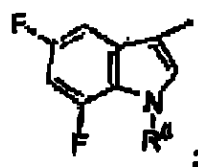


Donde a es un entero de 2 a 4 y R^5 es A, B, C, D, K, L o U;

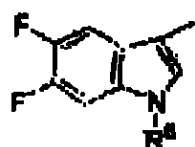
a es un entero de 2 y R^5 es E, G o J;

a es un entero de 3 o 4 y R^5 es P;

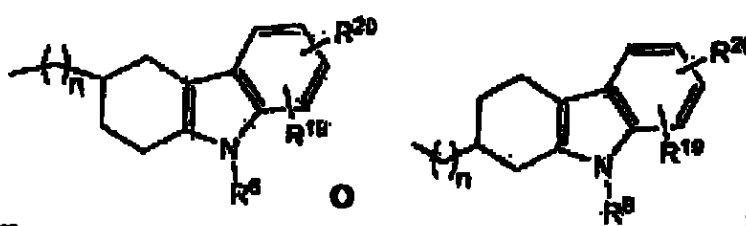
K es



L es



M es



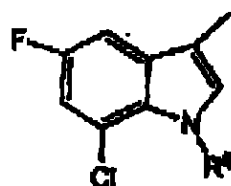
Z es



P es



U es



R^3 es $-OCH_3$, $-COR^{12}$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$, o heterociclo;

R^4 es hidrógeno o halo;

R^6 es hidrógeno o alquil;

R^7 es hidrógeno, fluoro, cloro, ciano o alcoxi en cualquiera de las posiciones 4-, 5-, 6- o 7-;

R^8 es hidrógeno, halo, alcoxi C_1-C_3 o alquil C_1-C_3 ;

R^9 es hidrógeno, halo, alcoxi C_1-C_3 o alquil C_1-C_3 ;

R^{10} es hidrógeno y R^{11} es metil; o R^{10} y R^{11} son metil;

R^{12} es alquil C_1-C_4 , alcoxi o $NR^{13}R^{14}$;

R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno, alquil, cicloalquil, ciclopropilmetil, fenil o bencil;

R^{19} y R^{20} son independientemente hidrógeno, fluoro, cloro, ciano o alquil C_1-C_6 en cualquiera de las posiciones 5-, 6-, 7- u 8-;

R^{21} es hidrógeno o fluoro en cualquier posición 4-, 5-, 6- o 7-;

R^{22} es un anillo carbocíclico saturado de 3- a 7- miembros

n es un entero de 1 o 2;

Y es O, S o NH;

donde, cuando Y es O, entonces

R^{16} es hidrógeno;

R^{17} es hidrógeno o OCH_3 ;

R^{18} es hidrógeno; y

d es un entero de 2 o 3;

cuando Y es S, entonces

R^{16} es hidrógeno o hidroxil;

R^{17} es hidrógeno;

R^{18} es hidrógeno o fluoro; y

d es un entero de 2;

cuando Y es NH, entonces

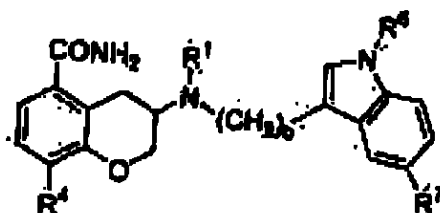
R^{16} es ceto o metil;

R^{17} es hidrógeno;

R^{18} es fluoro; y

d es un entero de 2.

[0010] En algunas modalidades preferidas, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula Ia:



Ia

o un profármaco, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde:

R^1 es etil, propil, ciclobutil o ciclopropilmetil;

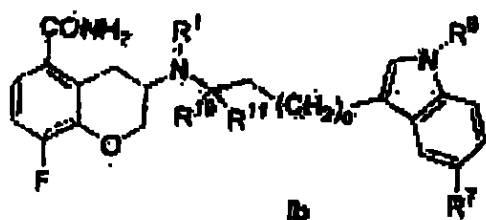
R^4 es cloro o fluoro;

R^6 es hidrógeno o metil;

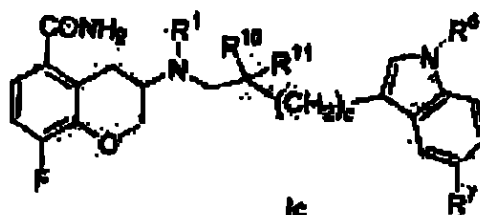
R^7 es hidrógeno, fluoro o ciano; y

b es un entero de 3 o 4.

[0011] En otras modalidades preferidas, la presente invención se dirige a compuestos de



Ib



Ic

la fórmula Ib o Ic:

o un profármaco, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde:

R^1 es etil, propil, ciclobutil o ciclopropilmetil;

R^6 es hidrógeno o metil;

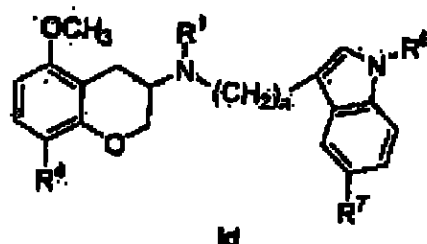
R^7 es hidrógeno, fluoro o ciano;

R^{10} es hidrógeno;

R^{11} es metil; y

c es un entero de 1 o 2.

[0012] En otras modalidades preferidas, la presente invención proporcionar compuestos de la fórmula Id:



o un profármaco, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde:

R^1 es metil, etil, propil, isopropil, 2-metilpropil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclopropilmetil o metilciclobutil;

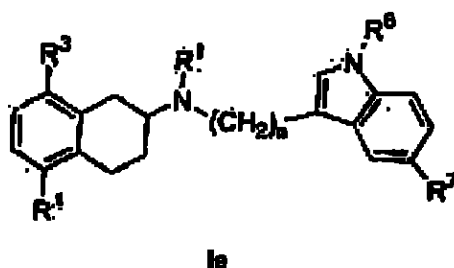
R^4 es hidrógeno o fluoro;

R^6 es hidrógeno o metil;

R^7 es hidrógeno, fluoro o ciano; y

a es un entero de 2 a 4.

[0013] En otras modalidades preferidas, la presente invención se dirige a compuestos de la fórmula Ie:



o un profármaco, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde:

R^1 es etil, propil, ciclobutil o ciclopropilmetil;

R^6 es hidrógeno o metil;

R^7 es hidrógeno o fluoro;

R^3 es $-OCH_3$ o $-COR^{12}$;

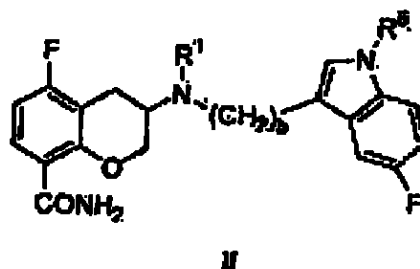
R^{12} es alquil C_1-C_4 , alcoxi o $NR^{13}R^{14}$;

R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno o alquil;

R^4 es hidrógeno o fluoro; y

a es un entero de 2 a 4.

[0014] En otras modalidades preferidas de la invención se proporcionan compuestos de la fórmula If:



o un profármaco, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

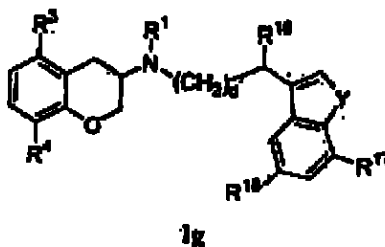
donde:

R¹ es propil, ciclobutil o ciclopropilmetil;

R⁶ es hidrógeno o metil; y

b es un entero de 3 o 4.

[0015] En otras modalidades preferidas de la invención se proporcionan compuestos de la fórmula Ig:



o un profármaco, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde:

R¹ es hidrógeno, etil, propil, ciclobutil o ciclopropilmetil;

R³ es -OCH₃ o -CONH₂;

R⁴ es hidrógeno o fluoro;

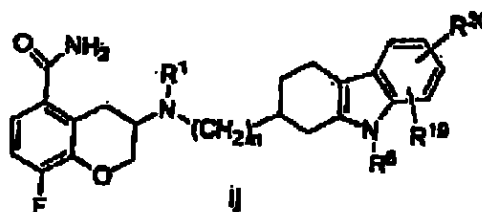
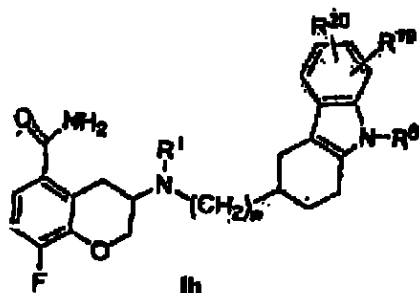
Y es O, S o NH;

donde, cuando Y es O, entonces:

R¹⁶ es hidrógeno;

R^{17} es hidrógeno u OCH_3 ;
 R^{18} es hidrógeno; y
 d es un entero de 1, 2 o 3;
 cuando Y es S, entonces
 R^{16} es hidrógeno o hidroxil;
 R^{17} es hidrógeno;
 R^{18} es hidrógeno o fluoro; y
 d es un entero de 2;
 cuando Y es NH, entonces
 R^{16} es ceto o metil;
 R^{17} es hidrógeno;
 R^{18} es fluoro; y
 d es un entero de 2.

[0016] En otras modalidades preferidas, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula Ih o Ij:

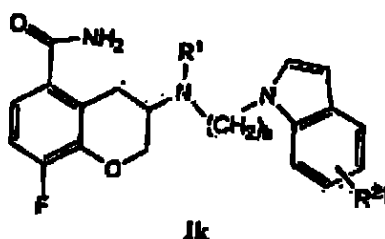


o un profármaco, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde:

R^1 es hidrógeno, propil, ciclopropilmetil y ciclobutil;
 R^6 es hidrógeno o metil;
 R^{19} y R^{20} son independientemente hidrógeno, fluoro o ciano en cualquiera de las posiciones 5-, 6-, 7- u 8-; y
 n es un entero de 1 o 2.

[0017] En otras modalidades preferidas, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula Ik:



o un profármaco, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

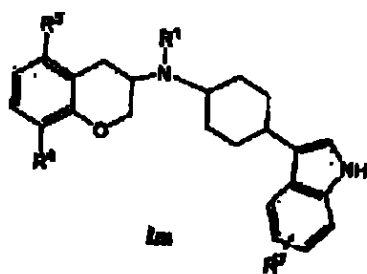
donde:

R^1 es hidrógeno, etil, propil, ciclobutil o ciclopropilmetil;

R^{21} es hidrógeno o fluoro en cualquiera de las posiciones 4-, 5-, 6- o 7-; y

b es un entero de 3 o 4.

[0018] En otras modalidades preferidas, la presente invención proporciona compuestos de la fórmula Im:



o un profármaco, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

donde:

R^1 es hidrógeno, etil, propil, ciclopropilmetil o ciclobutil;

R^3 es $-OCH_3$ o $CONH_2$;

R^4 es hidrógeno o fluoro; y

R^7 es hidrógeno o fluoro en cualquiera de las posiciones 4-, 5-, 6- o 7-.

[0019] En otro aspecto, la presente invención se dirige a composiciones que comprenden un compuesto de la fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ij, Ik o Im y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

[0020] La presente invención también proporciona métodos para el tratamiento y/o prevención de un trastorno relacionado a la serotonina en un paciente sospechoso de

sufrir de un trastorno relacionado con la serotonina, comprendiendo el paso de administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I.

[0021] La presente invención también se dirige a un método de agonización de receptores 5-HT_{1A} en un paciente que lo necesite, comprendiendo el paso de administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I.

[0022] En otro aspecto, la presente invención también proporciona un método de antagonización de receptores 5-HT_{1A} en un paciente que lo necesite, comprendiendo el paso de administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I.

[0023] Aún en otro aspecto, la presente invención se dirige además a métodos para inhibir la recaptación de serotonina en un paciente que lo necesite, comprendiendo el paso de administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la fórmula I.

[0024] Como agonistas, agonistas parciales o antagonistas 5-HT_{1A}, los compuestos novedosos de esta invención son útiles para el tratamiento y/o prevención de varias enfermedades y trastornos, incluyendo la depresión (incluyendo, pero no se limita a trastornos depresivos principales, depresión de la de la niñez y distomía), ansiedad, trastorno de pánico, trastorno de estrés post-traumático, trastorno disfórico premenstrual (también conocido como síndrome premenstrual), trastorno de falta de atención (con o sin hiperactividad), trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad social, trastorno generalizado de ansiedad, obesidad, trastornos alimenticios tales como anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, enrojecimiento vasomotor, adicción a cocaína y alcohol, disfunción sexual, déficits cognitivos resultantes de trastornos neurodegenerativos como enfermedad de Alzheimer, y enfermedades relacionadas.

DESCRIPCION DETALLADA DE LAS MODALIDADES ILUSTRATIVAS

[0025] El término "alquil", como se usa aquí, si es usado solo o como parte de otro grupo ej. cicloalquilalquil-, aralquil-, se refiere a una cadena de hidrocarburo alifática sustituida o no sustituida, e incluye, pero no se limita a, cadenas rectas y ramificadas conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono, a menos que se mencione explícitamente lo contrario. Por ejemplo, metil, etil, n-propil, isopropil y 2-metilpropil están abarcados por el término "alquil". Se encuentran específicamente incluidos dentro de la definición

de "alquil" aquellas cadenas de hidrocarburo alifáticas que son opcionalmente sustituidas.

[0026] El número de carbono, como se usa aquí en las definiciones, se refiere a cadena principal de carbono y ramificación de carbono, pero no incluye átomos de carbono de los sustituyentes, tales como sustituciones de alcoxi y similares.

[0027] El término "cicloalquil", como se usa aquí, si es usado solo o como parte de otro grupo, ej. cicloalquilalquil, se refiere a un grupo de hidrocarburo alicíclico sustituido o no sustituido teniendo de 3 a 6 átomos de carbono. Se encuentran específicamente incluidos dentro de la definición de "cicloalquil" aquellas cadenas de hidrocarburo alifáticas que son opcionalmente sustituidas, e incluyen, pero no se limitan a metilciclopropil, metilciclobutil y ciclobutil.

[0028] El término "alcoxi", como se usa aquí, si es usado solo o como parte de otro grupo, se refiere al grupo R_1-O- , donde R_1 es un grupo alquil conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono, como se define arriba, a menos que se mencione explícitamente lo contrario.

[0029] El término "cicloalquilalquil" incluye por ejemplo ciclopropilmetil, ciclobutilmetil, etc.

[0030] El término "aralquil" incluye grupos donde la parte de aril es fenil y la parte de alquil tiene de 1-6 átomos de carbono tal como bencil.

[0031] El término "heterociclo", como se usa aquí, se refiere a un sistema de anillo heterocíclico aromático monocíclico sustituido o no sustituido donde la mitad heteroaril es imidazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, 1,2,4-oxadiazol o 1,3,4-oxadiazol.

[0032] El término "halo", como se usa aquí, se refiere a cloro, fluoro o bromo.

[0033] El término "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa aquí, se refiere a sales derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos tales como, por ejemplo, ácido acético, láctico, cítrico, cinámico, tartárico, succínico, fumárico, maléico, malónico, mandélico, málico, oxálico, propiónico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, glicólico, pirúvico, metanosulfónico, etanosulfónico, toluenosulfónico, salicílico, benzoico y ácidos aceptables similares conocidos.

[0034] El término "paciente", como se usa aquí, se refiere a un mamífero, de preferencia un ser humano.

[0035] Los términos "administrar", "administrando" o "administración" como se usa aquí, se refieren ya sea administrar directamente un compuesto o composición a un paciente, o administrar un derivado de profármaco o análogo del compuesto al paciente, el cual formará una cantidad equivalente del compuesto o sustancia activa en el cuerpo del paciente.

[0036] El término "vehículo", como se usa aquí, abarcará vehículos, excipientes y diluyentes.

[0037] El término "profármaco", como se usa aquí significa un compuesto que es convertible *in vivo* por medios metabólicos (ej. por hidrólisis) a un compuesto de la fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ij, Ik o Im.

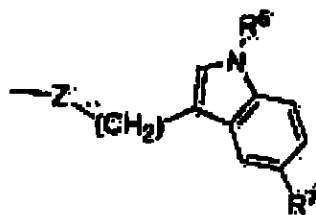
[0038] Esta invención se relaciona tanto a estereoisómeros R y S de los derivados de 3-amino-croman o 2-amino-tetralin, así como a mezclas de los estereoisómeros R y S. En toda esta solicitud, el nombre del producto de esta invención, donde la configuración absoluta de los 3-amino-cromans o 2-amino tetralinas no se indica, está intencionado a abarcar los enantiómeros individuales R y S así como las mezclas de los dos.

[0039] Esta invención se relaciona además tanto a los estereoisómeros R y S en el alfa o beta del carbono desde el nitrógeno básico. En toda esta solicitud, el nombre del producto de esta invención, donde la configuración absoluta de las dos posiciones de arriba no se indica, está intencionada a abarcar los enantiómeros individuales R y S.

[0040] Donde se prefiere un estereoisómero, se puede proporcionar en algunas modalidades el correspondiente enantiómero sustancialmente libre. Así, un enantiómero sustancialmente libre del correspondiente enantiómero se refiere a un compuesto que está aislado o separado por medio de técnicas de separación o preparados libres del enantiómero correspondiente. "Sustancialmente libre", como se usa aquí, significa que el compuesto está hecho de una proporción significativamente mayor de un estereoisómero, preferentemente menor de alrededor del 50%, más preferentemente menor de alrededor del 75% y aún más preferible menor de alrededor del 90%. El estereoisómero preferido fue aislado de mezclas racémicas por cromatografía líquida de alta ejecución (HPLC) usando una columna quiral.

[0041] Los ejemplos de R^1 incluyen hidrógeno, bencil, alquil, cicloalquil y cicloalquilalquil. Los preferidos entre los grupos R^1 arriba anotados en la fórmula I están hidrógeno, alquil, cicloalquil, ciclobutilmetil, ciclopropilmetil y metilciclopropil. Son particularmente preferidos hidrógeno, etil, propil, ciclopropilmetil y ciclobutil.

[0042] Los preferidos entre los grupos R^2 anotados arriba en la fórmula I son $-(CH_2)_n-$ R^5 y



[0043] R^3 puede estar, por ejemplo, en la posición 5 relativa a X. Los preferidos entre los grupos R^3 anotados arriba en la fórmula I son $-OCH_3$ y $-COR^{12}$. Son particularmente preferidos $-COR^{12}$.

[0044] R^4 puede estar, por ejemplo en la posición 8 relativa a X. Los preferidos entre los grupos R^4 anotados arriba en la fórmula I son hidrógeno, fluoro y cloro. Son particularmente preferidos fluoro y cloro.

[0045] Los preferidos entre los grupos R^5 anotados arriba en la fórmula I son A, B, K y P. Son particularmente preferidos A y K.

[0046] Los preferidos entre los grupos R^6 anotados arriba en la fórmula I son hidrógeno y alquil. Son particularmente preferidos hidrógeno y metil.

[0047] Los preferidos entre los grupos R^7 arriba anotados en la fórmula I son hidrógeno, fluoro y ciano ya sea en la posición 5-, 6- o 7-. Son particularmente preferidos hidrógeno, ciano, fluoro en la posición 5-.

[0048] Los preferidos entre los grupos R^8 anotados arriba en la fórmula I son hidrógeno y alcoxi C_1-C_3 . Son particularmente preferidos hidrógeno y metoxi.

[0049] Los preferidos entre los grupos R^9 anotados arriba en la fórmula I son hidrógeno y fluoro. Los preferidos entre los grupos R^{12} anotados arriba en la fórmula I son alcoxi y $NR^{13}R^{14}$. Son particularmente preferidos metoxi, NH_2 y $NHMe$.

[0050] El preferido entre los grupos R^{13} anotados arriba en la fórmula I es hidrógeno.

[0051] Los preferidos entre los grupos R^{14} anotados arriba en la fórmula I son hidrógeno y metil.

[0052] Los preferidos entre los grupos Z anotados arriba en la fórmula I son



[0053] Los preferidos entre los grupos X anotados arriba en la fórmula I son O y metileno.

[0054] Los preferidos entre los grupos R^{16} anotados arriba en la fórmula I son hidrógeno cuando Y es O o S y metil cuando Y es NH.

[0055] Los preferidos entre los grupos R^{17} anotados arriba en la fórmula I son hidrógeno cuando Y es O, S o NH y metoxi cuando Y es O.

[0056] El preferido entre los grupos R^{19} y R^{20} anotados arriba en la fórmula I es fluoro.

[0057] El preferido entre los grupos R^{21} anotados arriba en la fórmula I es fluoro.

[0058] Los preferidos entre los grupos R^{22} anotados arriba en la fórmula I son anillos de 4-, 5- y 6- miembros.

[0059] Los siguientes compuestos son particularmente preferidos:

[0060] 8-fluoro-3-{[3-(5-fluoro-1*H*-indol-*e*-il)propil]amino} cromano-5-carboxamida;

[0061] (+)-8-fluoro-3-{[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino} cromano-5-carboxamida;

[0062] (-)-8-fluoro-3-{[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino} cromano-5-carboxamida;

[0063] 8-fluoro-3-[[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil](propil)amino]cromano-5-carboxamida;

[0064] (-)-8-fluoro-3-[[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil](propil)amino]-3,4-dihidro-2*H*-cromeno-5-carboxamida;

[0065] (+)-8-fluoro-3-[[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil](propil)amino]-3,4-dihidro-2*H*-cromeno-5-carboxamida;

[0066] (+)-3-{etil[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-8-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromeno-5-carboxamida;

[0067] (+)-3-{etil[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-8-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromeno-5-carboxamida;

[0068] 3-{ciclobutil [3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0069] (+)-3-{ciclobutil [3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il) propil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0070] (-)-3-{ciclobutil [3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0071] 3-{ciclopropilmetil [3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0072] (-)-3-{ciclopropilmetil[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0073] (+)-3-{ciclopropilmetil [3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0074] 3-((1-ciclopropiletil) [3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil] amino)-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0075] 8-cloro-3-{ciclobutil [3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il) propil]amino} cromano-5-carboxamida;

[0076] 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-3-oxopropil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0077] (-)-3-{ciclobutil [3-(5,7-difluoro-1*H*-indol-3-il) propil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0078] (+)-3-{ciclobutil [3-(5,7-difluoro-1*H*-indol-3-il) propil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0079] metil-8-fluoro-3-{[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil] amino} cromano-5-carboxilato;

[0080] metil-3-{ciclobutil [3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxilato;

[0081] 8-fluoro-3-{[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-metilpropil] (propil)amino}-3,4-dihidro-2*H*-cromeno-5-carboxamida;

[0082] (3*R*)-8-fluoro-3-[[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-metilpropil] (propil)amino] cromano-5-carboxamida;

[0083] (3*R*)-8-fluoro-3-[[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-metilpropil] (propil)amino] cromano-5-carboxamida;

[0084] (3*S*)-8-fluoro-3-[[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-metilpropil] (propil)amino] cromano-5-carboxamida;

[0085] (3*S*)-8-fluoro-3-[[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-metilpropil](propil)amino]cromano-5-carboxamida;

[0086] 3-{[3-(5-ciano-1*H*-indol-3-il)-1-metilpropil](propil)amino}-8-fluoro-3,4-dihidro-2*H*-cromeno-5-carboxamida;

[0087] (3*R*)-3-[[3-(5-ciano-1*H*-indol-3-il)-1-metilpropil](propil)amino]-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0088] (3*S*)-3-[[3-(5-ciano-1*H*-indol-3-il)-1-metilpropil](propil)amino]-8-

fluorocromano-5-carboxamida;

[0089] (3*R*)-3-[[[(1*S*)-3-(5-ciano-1*H*-indol-3-il)-1-metilpropil](propil)amino]-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0090] (3*S*)-3-[[[(1*R*)-3-(5-ciano-1*H*-indol-3-il)-1 metilpropil](propil)amino]-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0091] 8-fluoro-3-{{[4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-metilbutil](propil)amino}-cromano-5-carboxamida;

[0092] (+)-8-fluoro-3-{{[4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-metilbutil](propil)amino}-cromano-5-carboxamida;

[0093] (-)-8-fluoro-3-{{[4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-metilbutil](propil)amino}-cromano-5-carboxamida;

[0094] (-)-3-{{(ciclopropilmetil) [3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-metilpropil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0095] (+)-3-{{(ciclopropilmetil) [3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-metilpropil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0096] (-)-3-(etil[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-metilpropil]amino)-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0097] (+)-3-{etil[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-1-metilpropil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0098] 8-fluoro-3-{{[3-(5-fluoro-1-benzotien-3-il)-3-hidroxiopropil](propil)amino}-cromano-5-carboxamida;

[0099] *N*-[3-(1-benzotien-3-il)propil]-*N*-etil-5-metoxicroman-3-amina;

[0100] *N*-[3-(5-fluoro-1-benzotien-3-il)propil]-5-metoxi-*N*-propilcroman-3-amina;

[0101] 3-[[3-(1-benzofuran-3-il)propil](propil)amino]-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0102] *N*-[3-(1-benzofuran-3-il)propil]-*N*-etil-5-metoxicroman-3-amina;

[0103] *N*-[4-(1-benzofuran-3-il)butil]-*N*-etil-*N*-(5-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il)amina;

[0104] [3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]-*N*-(5-metoxi-croman-3-il)propilamina;

[0105] [3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]((3*R*)-5-metoxicroman-3-il)propilamina;

[0106] [3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]((3*S*)-5-metoxicroman-3-il)propilamina;

[0107] [3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]-(8-fluoro-5-metoxicroman-3-il)propilamina;

[0108] (3*S*)-8-fluoro-*N*-[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]-5-metoxi-*N*-propilcroman-3-amina;

[0109] (3*R*)-8-fluoro-*N*-[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]-5-metoxi-*N*-propilcroman-3-amina;

[0110] *N*-[2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)etil]-5-metoxi-*N*-propilcroman-3-amina;

[0111] *N*-[4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)butil]-5-metoxi-*N*-propilcroman-3-amina;

[0112] *N*-etil-*N*-[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]-5-metoxi croman-3-amina;

[0113] *N*-etil-*N*-[4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)butil]-5-metoxicroman-3-amina;

[0114] *N*-[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)prop il]-5-metoxi-*N*-metilcroman-3-amina;

[0115] *N*-ciclobutil-*N*-[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]-5-metoxicroman-3 amina;

[0116] (3*R*)-*N*-ciclobutil-*N*-[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]-5-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-amina;

[0117] *N*-ciclobutil-*N*-[4-(5-fluoro- 1*H*-indol-3-il)butil]-*N*-(5-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il)amina;

[0118] *N*-(ciclopropilmetil)-*N*-[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]-*N*-(5-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il)amina;

[0119] *N*-(ciclopropilmetil)-*N*-[3-(5-fluoro-1-metil- 1*H*-indol-3-il)propil]-*N*-(5-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il)amina;

[0120] *N*-(ciclopentil)-*N*-[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]-*N*-(5-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il)amina;

[0121] *N*-[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]-*N*-isopropil-*N*-(5-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il)amina;

[0122] *N*-ciclopropil-*N*-[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]-*N*-(5-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il)amina;

[0123] *N*-(ciclobutilmetil)-*N*-[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]-*N*-(5-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il)amina;

[0124] *N*-(ciclopropilmetil)-*N*-[3-(1*H*-indol-3-il)propil]-*N*-(5-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il)amina;

[0125] *N*-ciclobutil-*N*-[3-(1*H*-indol-3-il)propil]-*N*-(5-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il)amina;

[0126] 3-{3-[(ciclopropilmetil)(5-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il)amino]propil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

[0127] 3-{3-[ciclobutil(5-metoxi-3,4-dihidro-2*H*-cromen-3-il)amino]propil}-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

[0128] *N*-[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]-*N*-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-*N*-propilamina;

[0129] (-)-*N*-[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]-8-metoxi-*N*-propil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina;

[0130] (+)-*N*-[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]-8-metoxi-*N*-propil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina;

[0131] *N*-[2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)etil]-*N*-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-*N*-propilamina;

[0132] *N*-etil-*N*-[2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)etil]-*N*-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amina;

[0133] *N*-[3-(1*H*-indol-3-il)propil]-8-metoxi-*N*-propil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina;

[0134] *N*-[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]-*N*-(5-fluoro-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-*N*-propilamina;

[0135] (+)-5-fluoro-*N*-[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]-8-metoxi-*N*-propil-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenlamina;

[0136] (-)-5-fluoro-*N*-[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]-8-metoxi-*N*-propil-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenamina;

[0137] 8-fluoro-3-([3-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino)cromano-5-carboxamida;

[0138] 3-((ciclopropilmetil) [3-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino)-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0139] 3-{ciclobutil[3-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0140] Metil 8-fluoro-3-([3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino)cromano-5-carboxilato;

[0141] Metil 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxilato;

[0142] ácido 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxílico;

[0143] Metil 8-fluoro-3-{{[4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)butil]amino}cromano-5-carboxilato};

[0144] Metil (3*S*)-8-fluoro-3-{{[4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)butil]amino}cromano-5-carboxilato};

[0145] Metil (3*R*)-8-fluoro-3-{{[4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)butil]amino}cromano-5-carboxilato};

[0146] Metil 3-{ciclobutil[4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)butil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxilato};

[0147] Metil (3*S*)-3-{ciclobutil[4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)butil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxilato};

[0148] Metil (3*R*)-3-{ciclobutil[4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)butil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxilato};

[0149] 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-8-fluoro-*N*-metilcromano-5-carboxamida};

[0150] 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-*N*-etil-8-fluorocromano-5-carboxamida};

[0151] 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-8-fluoro-*N*-propilcromano-5-carboxamida};

[0152] *N*-butil-3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida};

[0153] 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-8-fluoro-*N*-isopropilcromano-5-carboxamida};

[0154] 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-*N*-ciclopropil-8-fluorocromano-5-carboxamida};

[0155] *N*-ciclobutil-3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0156] 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-*N*-ciclopentil-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0157] 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-*N*-ciclohexil-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0158] 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-*N*-(ciclopropilmetil)-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0159] *N*-bencil-3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0160] 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-8-fluoro-*N*-fenilcromano-5-carboxamida

[0161] 8-fluoro-3-[[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil](pentil)amino]cromano-5-carboxamida;

[0162] 3-{butil[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0163] 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-8-fluoro-*N,N*-dimetilcromano-5-carboxamida;

[0164] 3-{bencil[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0165] 8-fluoro-3- {[2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)etil]amino}cromano-5-carboxamida;

[0166] 3-{etil[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0167] 8-fluoro-3-[[2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)etil](propil)amino]cromano-5-carboxamida;

[0168] 3-((ciclopropilmetil) [2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)etil]amino)-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0169] 8-fluoro-3-[[4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)butil]amino}cromano-5-carboxamida;

[0170] 3-{etil[4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)butil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0171] 8-fluoro-3-[[4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)butil](propil)amino]cromano-5-carboxamida;

[0172] 3-((ciclopropilmetil) [4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)butil]amino)-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0173] 3-{ciclobutil[4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)butil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0174] (3*R*)-3-{ciclobutil[4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)butil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0175] (3*S*)-3-{ciclobutil[4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)butil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0176] 8-fluoro-3-[[2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)etil]amino}-*N*-metilcromano-5-carboxamida;

[0177] 3-{etil[2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)etil]amino}-8-fluoro-*N*-metilcromano-5-carboxamida;

[0178] 3-((ciclopropilmetil) [2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)etil]amino)-8-fluoro-*N*-metilcromano-5-carboxamida;

[0179] 3-{ciclobutil[2-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)etil]amino}-8-fluoro-*N*-metilcromano-5-carboxamida;

[0180] 8-fluoro-3-[[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino]-*N*-metilcromano-5-carboxamida;

[0181] 3-{etil[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-8-fluoro-*N*-metilcromano-5-carboxamida;

[0182] 8-fluoro-3-[[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil](propil)amino]-*N*-metilcromano-5-carboxamida;

[0183] 3-{{ciclopropilmetil} [3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-8-fluoro-*N*-metilcromano-5-carboxamida;

[0184] 8-fluoro-3-{[4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)butil]amino}-*N*-metilcromano-5-carboxamida;

[0185] 8-fluoro-3-[[4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)butil](propil)amino]-*N*-metilcromano-5-carboxamida;

[0186] 3-{{ciclopropilmetil} [4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)butil]amino}-8-fluoro-*N*-metilcromano-5-carboxamida;

[0187] 3-{ciclobutil[4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)butil]amino}-8-fluoro-*N*-metilcromano-5-carboxamida;

[0188] 3-{[3-(5-ciano-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0189] 3-[[3-(5-ciano-1*H*-indol-3-il)propil](ciclobutil)amino]-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0190] (3*S*)-3-[[3-(5-ciano-1*H*-indol-3-il)propil](ciclobutil)amino]-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0191] (3*R*)-3-[[3-(5-ciano-1*H*-indol-3-il)propil](ciclobutil)amino]-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0192] 3-[[3-(5-ciano-1*H*-indol-3-il)propil](ciclopropilmetil)amino]-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0193] (3*S*)-3-[[3-(5-ciano-1*H*-indol-3-il)propil](ciclopropilmetil)amino]-8-fluorocromano-5-carboxamida

[0194] (3*R*)-3-[[3-(5-ciano-1*H*-indol-3-il)propil](ciclopropilmetil)amino]-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0195] 8-fluoro-3-[[3-(7-metoxi-1*H*-indol-3-il)propil]amino}cromano-5-carboxamida;

[0196] 8-fluoro-3-[[3-(7-metoxi- 1*H*-indol-3-il)propil](propil)amino]cromano-5-carboxamida;

[0197] 3-{etil[3-(7-metoxi-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0198] 3-{ciclobutil[3-(7-metoxi-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0199] 3-{{ciclopropilmetil} [3-(7-metoxi- 1*H*-indol-3-il)propil]amino)}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0200] 8-fluoro-3-[[3-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)propil]amino}cromano-5-carboxamida;

[0201] 3-{etil[3-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0202] 8-fluoro-3-[[3-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)propil](propil)amino]cromano-5-carboxamida;

[0203] 3-{ciclobutil[3-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0204] 3-{{ciclopropilmetil} [3-(5-metoxi- 1*H*-indol-3-il)propil]amino)-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0205] 3-[[3-(7-cloro-1*H*-indol-3-il)propil]amino]-8-fluorocromano-5-carboxamida

[0206] 3-[[3-(7-cloro-1*H*-indol-3-il)propil](etil)amino]-8-fluorocromano-5-carboxamida

[0207] 3-[[3-(7-cloro-1*H*-indol-3-il)propil](ciclobutil)amino]-8-fluorocromano-5-carboxamida

[0208] 3-[[3-(7-cloro-1*H*-indol-3-il)propil](ciclopropilmetil)amino]-8-fluorocromano-5-carboxamida

[0209] 3-[[3-(7-cloro-1*H*-indol-3-il)propil](propil)amino]-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0210] 3-[[3-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)propil]amino]-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0211] 3-[[3-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)propil](etil)amino]-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0212] 3-[[3-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)propil](propil)amino]-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0213] 3-[[3-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)propil](ciclobutil)amino]-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0214] 3-[[3-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)propil](ciclopropilmetil)amino]-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0215] 5-fluoro-3-[[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino]cromano-8-carboxamida;

[0216] 5-fluoro-3-[[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil](propil)amino]cromano-8-carboxamida;

[0217] 3-((ciclopropilmetil) [3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino)-5-fluorocromano-8-carboxamida;

[0218] 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-5-fluorocromano-8-carboxamida;

[0219] 5-fluoro-3-[[4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)butil]amino]cromano-8-carboxamida;

[0220] 5-fluoro-3-[[4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)butil](propil)amino]cromano-8-carboxamida;

[0221] 3-{{ciclopropilmetil} [4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)butil]amino}-5-fluorocromano-8-carboxamida;

[0222] 3-{ciclobutil[4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)butil]amino}-5-fluorocromano-8-carboxamida;

[0223] 3-{etil[4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)butil]amino}-5-fluorocromano-8-carboxamida;

[0224] 3-{{[3-(5,7-difluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-5-fluorocromano-8-carboxamida;

[0225] 3-[[3-(5,7-difluoro-1*H*-indol-3-il)propil](propil)amino]-5-fluorocromano-8-carboxamida;

[0226] 3-{{ciclopropilmetil} [3-(5,7-difluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-5-fluorocromano-8-carboxamida;

[0227] 3-{ciclobutil[3-(5,7-difluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-5-fluorocromano-8-carboxamida;

[0228] 3-[[3-(5,7-difluoro-1*H*-indol-3-il)propil](etil)amino]-5-fluorocromano-8-carboxamida;

[0229] 3-{{[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino} cromano-5-carboxamida;

[0230] (3*S*)-3-{{[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino} cromano-5-carboxamida;

[0231] (3*R*)-3-{{[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino} cromano-5-carboxamida;

[0232] 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino} cromano-5-carboxamida;

[0233] (-)-3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino} cromano-5-carboxamida;

[0234] (+)-3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino} cromano-5-carboxamida;

- [0235] Metil 3- {[3-(5,7-difluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}cromano-5-carboxilato;
- [0236] Metil 3-{ciclobutil[3-(5,7-difluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}cromano-5-carboxilato;
- [0237] ácido 3-{ciclobutil[3-(5,7-difluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}cromano-5-carboxílico;
- [0238] 3-{ciclobutil[3-(5,7-difluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-*N*-metilcromano-5-carboxamida;
- [0239] 3-{ciclobutil[3-(5,7-difluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-*N*-etilcromano-5-carboxamida;
- [0240] 3-{ciclobutil[3-(5,7-difluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-*N*-propilcromano-5-carboxamida;
- [0241] 3-{ciclobutil[3-(5,7-difluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-*N*-isopropilcromano-5-carboxamida;
- [0242] 3-{ciclobutil[3-(5,7-difluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-*N*-ciclopropilcromano-5-carboxamida;
- [0243] *N*-ciclobutil-3-{ciclobutil[3-(5,7-difluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}cromano-5-carboxamida;
- [0244] 3-{ciclobutil[3-(5,7-difluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-*N*-(ciclopropilmetil)cromano-5-carboxamida;
- [0245] (3*S*)-3-{ciclobutil[4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)butil]amino}-8-fluoro-*N*-metilcromano-5-carboxamida;
- [0246] (3*R*)-3-{ciclobutil[4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)butil]amino}-8-fluoro-*N*-metilcromano-5-carboxamida;
- [0247] (3*R*)-3- {[3-(5,7-difluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0248] (3*R*)-3-{{ciclopropilmetil} [3-(5,7-difluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0249] 3-{{ciclopropilmetil} [3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}cromano-5-carboxamida;

[0250] 3-{etil[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil]amino}cromano-5-carboxamida;

[0251] 3-[[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil](propil)amino]cromano-5-carboxamida;

[0252] 3-[[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propil](isobutil)amino]cromano-5-carboxamida;

[0253] 8-fluoro-3-{{{3*R*}-3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)butil]amino}cromano-5-carboxamida;

[0254] (3*R*)-3-{ciclobutil[(3*R*)-3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)butil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0255] (3*S*)-3-{ciclobutil[(3*R*)-3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)butil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0256] 8-fluoro-3-{{{3*S*}-3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)butil]amino}}cromano-5-carboxamida;

[0257] (3*R*)-3-{ciclobutil[(3*S*)-3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)butil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0258] (3*S*)-3-{ciclobutil[(3*S*)-3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)butil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0259] amida del ácido 3-[3-(5,7-Difluoro-1*H*-indol-3-il)-1-metil-propilamino]-8-fluoro-croman-5-carboxílico;

[0260] (3*R*)-3-{{ciclopropilmetil} [(1*R*)-3-(5,7-difluoro-1*H*-indol-3-il)-1-metilpropil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0261] (3*R*)-3-{{ciclopropilmetil} [(1*S*)-3-(5,7-difluoro-1*H*-indol-3-il)-1-metilpropil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0262] (3*S*)-3-{{ciclopropilmetil} [(1*S*)-3-(5,7-difluoro-1*H*-indol-3-il)-1-metilpropil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0263] (3*S*)-3-{{ciclopropilmetil} [(1*R*)-3-(5,7-difluoro-1*H*-indol-3-il)-1-metilpropil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0264] (3*R*)-8-fluoro-3-{{[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-metilpropil]amino} cromano-5-carboxamida;

[0265] (3*R*)-3-{{ciclopropilmetil} [(2*S*)-3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-metilpropil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0266] (3*R*)-3-{{ciclopropilmetil} [(2*R*)-3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-2-metilpropil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0267] 8-fluoro-3-{{[2-(7-metoxi-1-benzofuran-3-il)etil]amino} cromano-5-carboxamida;

[0268] 3-{{etil[2-(7-metoxi-1-benzofuran-3-il)etil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0269] 8-fluoro-3-{{[2-(7-metoxi-1-benzofuran-3-il)etil](propil)amino} cromano-5-carboxamida;

[0270] 3-{{ciclobutil[2-(7-metoxi-1-benzofuran-3-il)etil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0271] 3-{{ciclopropilmetil} [2-(7-metoxi-1-benzofuran-3-il)etil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0272] 8-fluoro-3-{{[3-(7-metoxi-1-benzofuran-3-il)propil]amino} cromano-5-carboxamida;

[0273] 3-{{etil[3-(7-metoxi-1-benzofuran-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0274] 8-fluoro-3-[[3-(7-metoxi-1-benzofuran-3-il)propil](propil)amino]cromano-5-carboxamida;

[0275] 3-{ciclobutil[3-(7-metoxi-1-benzofuran-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0276] 3-((ciclopropilmetil) [3-(7-metoxi-1-benzofuran-3-il)propil]amino)-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0277] 3-{butil[3-(7-metoxi-1-benzofuran-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0278] 8-fluoro-3-[[4-(7-metoxi-1-benzofuran-3-il)butil]amino] cromano-5-carboxamida;

[0279] 3-{etil[4-(7-metoxi-1-benzofuran-3-il)butil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0280] 8-fluoro-3-[[4-(7-metoxi-1-benzofuran-3-il)butil](propil)amino]cromano-5-carboxamida;

[0281] 3-((ciclopropilmetil) [4-(7-metoxi-1-benzofuran-3-il)butil]amino)-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0282] 3-{ciclobutil[4-(7-metoxi-1-benzofuran-3-il)butil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0283] (3*R*)-8-fluoro-3-[[4-(7-metoxi-1-benzofuran-3-il)butil](propil)amino]cromano-5-carboxamida;

[0284] 8-fluoro-3-[[6-fluoro-2,3,4,9-tetraidro- 1*H*-carbazol-3-il)metil]amino} cromano-5-carboxamida;

[0285] (3*R*)-3-(ciclobutil {[3*S*]-6-fluoro-2,3,4,9-tetraidro-1*H*-carbazol-3-il)metil}amino)-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0286] (3*R*)-3-(ciclobutil{[(3*R*)-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-3-il]metil}amino)-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0287] (3*S*)-3-(ciclobutil{[(3*S*)-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-3-il]metil}amino)-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0288] (3*S*)-3-(ciclobutil{[(3*R*)-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro- 1*H*-carbazol-3-il]metil}amino)-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0289] (-)-(3*R*)-8-fluoro-3-({[6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-3-il]metil}amino)cromano-5-carboxamida;

[0290] (+)-(3*R*)-8-fluoro-3-({[6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-3-il]metil}amino)cromano-5-carboxamida;

[0291] (-)-(3*R*)-3-(etil{[6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro- 1*H*-carbazol-3-il]metil}amino)-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0292] (+)-(3*R*)-3-(etil{[6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro- 1*H*-carbazol-3-il]metil}amino)-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0293] (-)-(3*R*)-8-fluoro-3-[{[6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro- 1*H*-carbazol-3-il]metil}(propil)amino]cromano-5-carboxamida;

[0294] (+)-(3*R*)-8-fluoro-3-[{[6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro- 1*H*-carbazol-3-il]metil}(propil)amino]cromano-5-carboxamida;

[0295] (-)-(3*R*)-3-((ciclopropilmetil){[6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro- 1*H*-carbazol-3-il]metil}amino)-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0296] (+)-(3*R*)-3-((ciclopropilmetil){[6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro- 1*H*-carbazol-3-il]metil}amino)-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0297] (+)-(3*R*)-8-fluoro-3-({[6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-il]metil}amino)cromano-5-carboxamida;

[0298] (-)-(3*R*)-8-fluoro-3-({[6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1*H*-carbazol-2-il]metil}amino)cromano-5-carboxamida;

[0299] 3-[(1,4-*cis*)-4-(5-Metoxi-croman-3-ilamino)-ciclohexil]-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

[0300] 3-[(1,4-*trans*)-4-(5-Metoxi-croman-3-ilamino)-ciclohexil]-1*H*-indol-5-carbonitrilo;

[0301] *cis-N*-[4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)ciclohexil]-5-metoxicroman-3-amina;

[0302] *trans-N*-[4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)ciclohexil]-5-metoxicroman-3-amina;

[0303] *cis-N*-[4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)ciclohexil]-5-metoxi-*N*-propilcroman-3-amina;

[0304] *trans-N*-[4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)ciclohexil]-5-metoxi-*N*-propilcroman-3-amina;

[0305] 8-Fluoro-3-({[3-(1*H*-indol-1-il)propil]amino}cromano-5-carboxamida;

[0306] amida del ácido 8-Fluoro-3-[4-(indol-1-il)-butilamino]-croman-5-carboxílico;

[0307] amida del ácido 8-Fluoro-3-[4-(5-fluoro-indol-1-il)-butilamino]-croman-5-carboxílico;

[0308] amida del ácido 8-Fluoro-3-[4-(6-fluoro-indol-1-il)-butilamino]-croman-5-carboxílico;

[0309] 8-Fluoro-3-({[4-(7-fluoro-1*H*-indol-1-il)butil]amino}cromano-5-carboxamida;

[0310] 3-{Etil[4-(7-fluoro-1*H*-indol-1-il)butilamino]}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0311] 8-Fluoro-3-[[4-(7-fluoro-1*H*-indol-1-il)butil](propil)amino]cromano-5-carboxamida;

[0312] 3-{{Ciclopropilmetil}[4-(7-fluoro-1*H*-indol-1-il)butil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0313] 3-{Ciclobutil[4-(7-fluoro-1*H*-indol-1-il)butil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0314] 3-{Etil[4-(6-fluoro-1*H*-indol-1-il)butil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0315] 8-Fluoro-3-[[4-(6-fluoro-1*H*-indol-1-il)butil](propil)amino]cromano-5-carboxamida;

[0316] 3-((Ciclopropilmetil) [4-(6-fluoro-1*H*-indol-1-il)butil]amino)-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0317] 3-{Ciclobutil[4-(6-fluoro-1*H*-indol-1-il)butil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0318] 3-{Etil[4-(5-fluoro-1*H*-indol-1-il)butil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0319] 8-Fluoro-3-[[4-(5-fluoro-1*H*-indol-1-il)butil](propil)amino]cromano-5-carboxamida;

[0320] 3-((Ciclopropilmetil) [4-(5-fluoro-1*H*-indol-1-il)butil]amino)-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0321] 3-{Ciclobutil[4-(5-fluoro-1*H*-indol-1-il)butil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0322] 3-{Etil[4-(4-fluoro-1*H*-indol-1-il)butil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

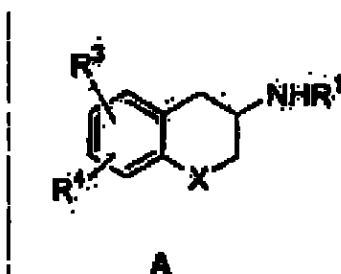
[0323] 8-Fluoro-3-[[4-(4-fluoro-1*H*-indol-1-il)butil](propil)amino]cromano-5-carboxamida;

[0324] 3-((Ciclopropilmetil) [4-(4-fluoro-1*H*-indol-1-il)butil]amino)-8-fluorocromano-5-carboxamida;

[0325] 3-{Ciclobutil[4-(4-fluoro-1*H*-indol-1-il)butil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida, y sales farmacéuticas de los mismos.

[0326] Esta invención también proporciona procesos para preparar un compuesto de la fórmula I como se define aquí, cuyos procesos comprenden uno de los siguientes:

- a) reaccionar un compuesto de la fórmula A



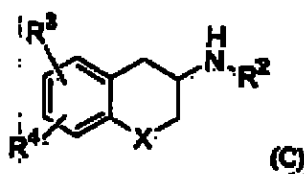
donde X, R³ y R⁴ son como se define aquí con un compuesto de la fórmula B:



donde R² es como se define aquí y L es un grupo saliente tal como halógeno o un grupo sulfoxiloxi orgánico (tales como tosiloxi, mesiloxi) para dar un compuesto de la fórmula I donde X, R¹, R², R³ y R⁴ son como se definen aquí;

o

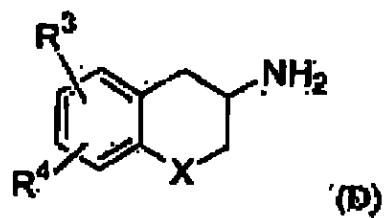
- b) aminor reductoramente un compuesto de la fórmula (C):



donde R², R³, R⁴ y X son como se definen aquí, con un alcanal, cicloalquilalcanal o aralcanal opcionalmente sustituido, cada uno teniendo de 2-6 átomos de carbono en la mitad alcanal o una alcanona teniendo de 3 a 6 átomos de carbono o una cicloalcanona opcionalmente sustituida de 3-6 átomos de carbono, para dar un compuesto de la fórmula I como se define aquí, donde R¹ es un grupo alquil, aralquil, cicloalquilalquil o cicloalquil;

o

c) aminor reductoramente un compuesto de la fórmula

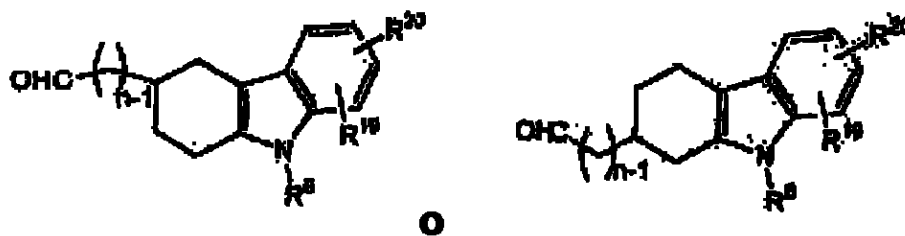


donde R^3 , R^4 y X son como se definen aquí, con un compuesto teniendo una de las siguientes fórmulas

i) $\text{OHC}-(\text{CH}_2)_{n-1}-\text{R}^5$

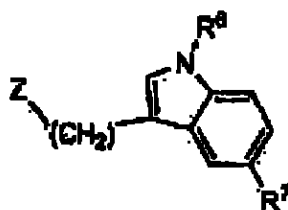
o

ii)



o

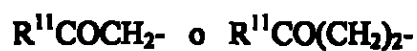
iii)



donde Z es una mitad aldehído de la fórmula

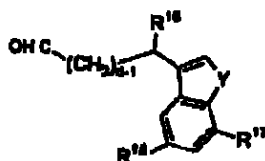


o una mitad cetona de la fórmula



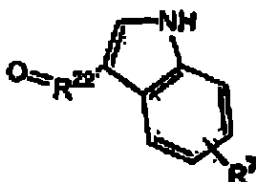
o

iv)



o

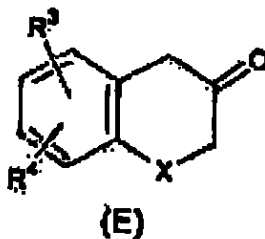
v)



donde las variables son como se definen en la reivindicación 1, para dar un compuesto correspondiente de la fórmula I donde R^1 es hidrógeno;

o

d) aminor reductoramente un compuesto de la fórmula (E)



donde X, R^3 y R^4 son como se definen aquí con un compuesto de la fórmula:



donde R^2 es como se define aquí para dar un compuesto correspondiente de la fórmula I
donde R^1 es hidrógeno;

o

e) convertir un compuesto básico de la fórmula I a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o viceversa;

o

f) aislar un isómero de un compuesto de la fórmula I de una mezcla del mismo;

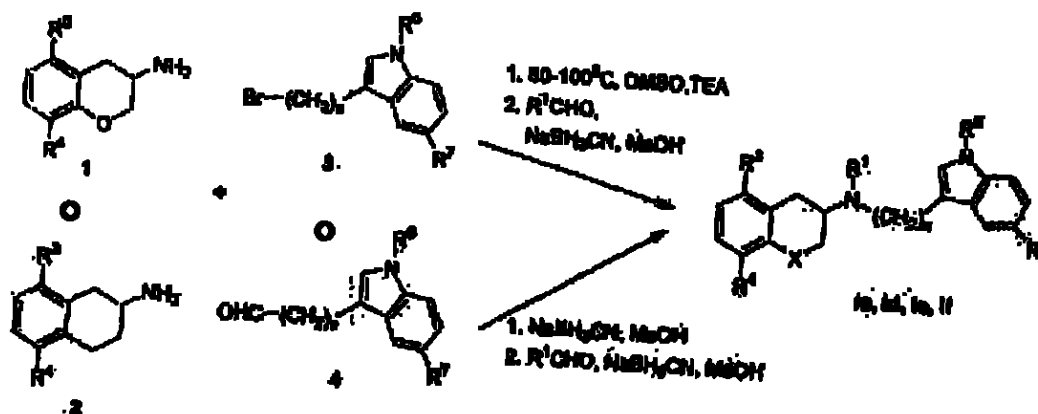
o

g) convertir un compuesto de la fórmula I teniendo uno o más grupos o sitios sustituyentes reactivos a un compuesto diferente de la fórmula I.

[0327] El compuesto de la fórmula general I y compuestos de las estructuras Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ij, Ik o Im pueden ser convenientemente preparados por técnicas sintéticas convencionales. En las siguientes técnicas sintéticas, los solventes polares apróticos apropiados incluyen, pero no se limitan a, sulfoxido dimetil, dimetilformamida, tetrahidrofuran, acetona y etanol. Los agentes enlazantes ácidos apropiados incluyen, pero no se limitan a, bases terciarias orgánicas, tales como, por ejemplo, trietilamina, trietanolamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y diisopropiletilamina (DIPEA); y carbonatos de metal alcalino, tales como, por ejemplo, carbonato de potasio y carbonatos de sodio. Los agentes reductores apropiados incluyen, pero no se limitan a, cianoborohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio.

[0328] Los compuestos de las estructuras Ia, Id, Ie e If pueden ser preparados por métodos convencionales como se ilustra en el Esquema I más abajo. El indol de bromoalquil 3 apropiado es combinado con, ya sea un derivado de 3-amino croman 1 o un 2-amino tetralin 2 en un solvente polar aprótico, en presencia de agentes enlazantes ácidos y calentados a una temperatura de 60-100°C por varias horas para general los productos desecados Ia, Id, Ie e If (donde R^1 es hidrógeno). Esto es luego seguido por la

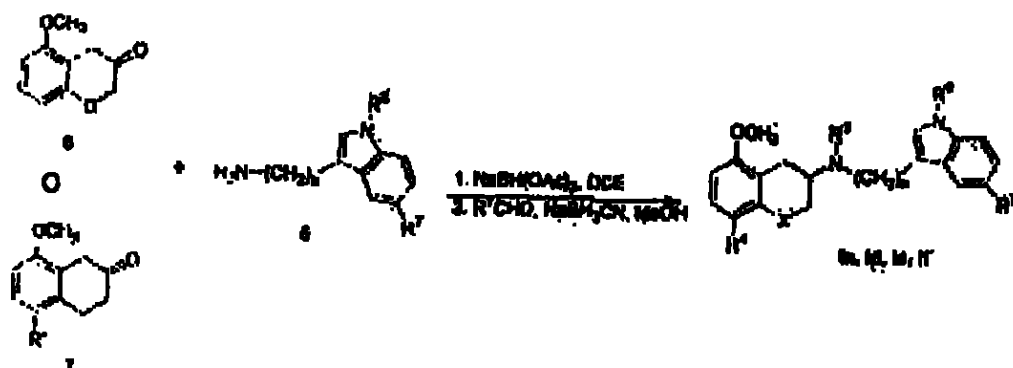
aminación reductora usando cianoborhidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio y el deseado aldehído alquil o cetona cicloalquil para introducir la apropiada cadena alquil R^1 en el nitrógeno básico si se desea.



Esquema I

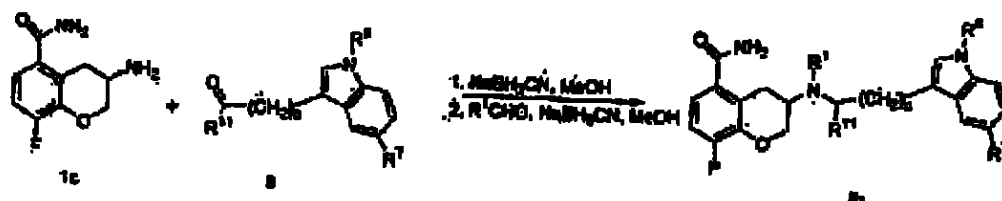
[0329] Alternativamente, un indol de alquil aldehído 4 puede ser usado como material de inicio y combinado con, ya sea un derivado de 3-amino croman 1 o un 2-amino tetralin 2 en presencia de un agente reductor para generar los productos deseados Ia, Id, Ie e If (donde R^1 es hidrógeno). Esto es luego seguido por una segunda aminación reductora usando cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio y el deseado aldehído alquil o cetona cicloalquil para introducir apropiada cadena alquil R^1 en el nitrógeno básico si se desea. Los compuestos de la invención pueden ser resueltos en sus enantiómeros por métodos convencionales. Alternativamente, los compuestos 1 y 2 pueden ser resueltos en sus dos enantiómeros ya sea por resolución quiral o HPLC quiral para generar enantiómeros puros.

[0330] Alternativamente, como se ilustra en el Esquema II, un indol 3-aminoalquil 5 puede ser usado como material de inicio y combinado con, ya sea un derivado croman 3-carbonil 6 o un derivado de tetralin 2-carbonil 7 en la presencia de un agente reductor para generar los productos deseados Ia, Id, Ie e If (donde R^1 es hidrógeno). Esto es luego seguido por una segunda aminación reductora usando cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio y el deseado aldehído alquil o cetona cicloalquil para introducir la apropiada cadena alquil R^1 en el nitrógeno básico si se desea.



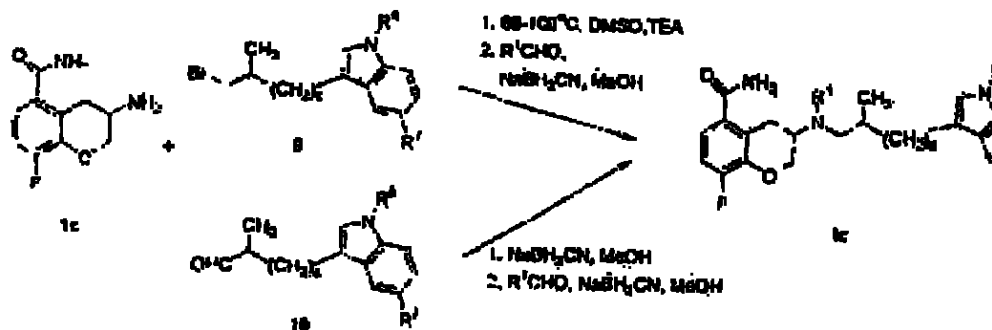
Esquema II

[0331] Los compuestos de la estructura Ib pueden ser preparados por métodos convencionales, como se ilustra en el Esquema III. El apropiado indol de alquil cetona 8 es combinado con un derivado 3-aminocroman 1c en la presencia de un agente reductor tal como cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio para generar el producto deseado Ib (donde R¹ es hidrógeno). Esto es luego seguido por una segunda aminación reductora usando cianoborohidruro de sodio y el deseado aldehído alquil o cetona cicloalquil para introducir la apropiada cadena alquil R¹ en el nitrógeno básico si se desea. Los compuestos de la invención pueden ser entonces resueltos en sus enantiómeros y diastereómeros por HPLC quiral.



Esquema III

[0332] Los compuestos de la estructura Ic pueden ser preparados por métodos convencionales, como se ilustra en el Esquema IV. El apropiado indol ramificado de



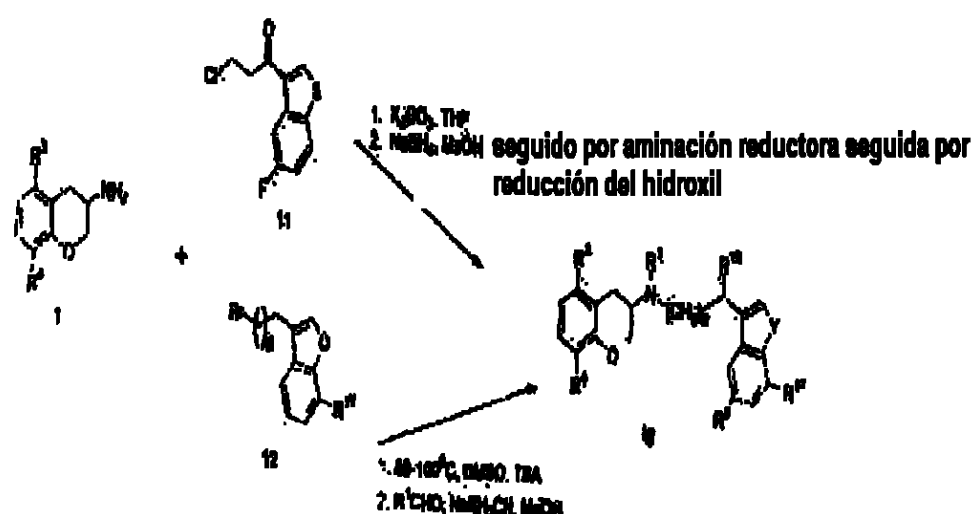
bromoalquil 9 es combinado con un derivado 3-amino croman 1c en un solvente polar aprótico, en la presencia de trietilamina y calentado a una temperatura de 60-100°C por varias horas para generar el producto deseado 1c (donde R¹ es hidrógeno). Esto es luego seguido por una aminación reductora usando cianoborohidruro de sodio y el deseado aldehído alquil o cetona cicloalquil para introducir la apropiada cadena alquil R¹ en el nitrógeno básico si se desea.

Esquema IV

[0333] Alternativamente, un indol ramificado de alquil aldehído 10 puede ser usado como material de inicio y combinado con un derivado 3-amino croman 1c en la presencia de un agente reductor tal como cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio para generar el producto deseado 1c (donde R¹ es hidrógeno). Esto es luego seguido por una segunda aminación reductora usando cianoborohidruro de sodio y el deseado aldehído alquil o cetona cicloalquil para introducir la apropiada cadena alquil R¹ en el nitrógeno básico si se desea. Los compuestos de la invención pueden ser resueltos en sus enantiómeros y diastereómeros por HPLC quiral.

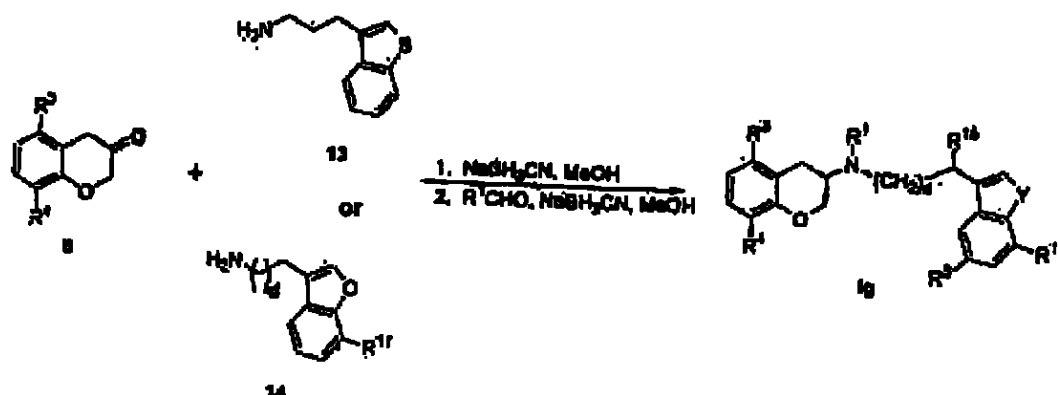
[0334] Los compuestos de la estructura 1g (donde Y es oxígeno o azufre) son preparados por métodos convencionales como se ilustra en el Esquema V. El intermediario benzotiofeno 11 es combinado con un derivado 3-amino croman 1 en un solvente tal como THF o DMF en la presencia de carbonato de potasio a temperatura ambiente por varios días para generar el producto deseado 1g (donde R¹ es hidrógeno y R¹⁶ es un grupo ceto). La cetona es luego reducida a hidroxil en la presencia de borohidruro de sodio en metanol (R¹⁶ es hidroxil). Esto es luego seguido por una aminación reductora usando cianoborohidruro de sodio y el deseado aldehído alquil o cetona cicloalquil para introducir la apropiada cadena alquil R¹ en el nitrógeno básico si se desea. El hidroxil es luego reducido a un metileno en la presencia de trietilsilano y ácido trifluoroacético en un solvente tal como diclorometano (R¹⁶ es hidrógeno). Para las series de compuestos de benzofuran, el intermediario 3-bromoalquilbenzofuran 12 es combinado con un derivado de 3-amino croman 1 en un solvente tal como dimetilsulfóxido en la presencia de trietilamina y calentado a una temperatura de 60-100°C por varias horas para general el producto 1g (donde R¹ y R¹⁶ son cada uno hidrógeno). Esto es entonces seguido por una aminación reductora usando

cianoborohidruro de sodio y el deseado aldehído alquil o cetona cicloalquil para introducir la apropiada cadena alquil R^1 en el nitrógeno básico si se desea.



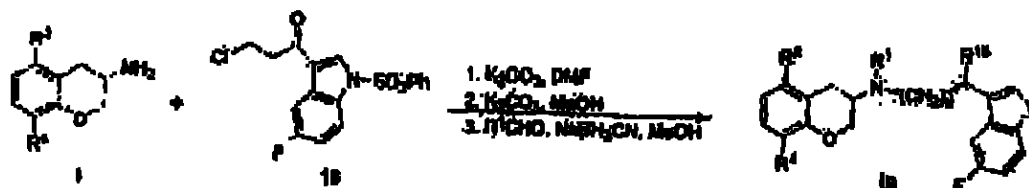
Esquema V

[0335] Alternativamente, como se ilustra en el Esquema VI, el apropiado benzotiofeno 3-aminoalquil 13 o benzofuran 3-aminoalquil 14 es combinado con un derivado croman-3-carbonil 6 en la presencia de un agente reductor tal como cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio para generar el producto deseado 1g (donde R^1 y R^{16} son cada uno hidrógeno). Esto es luego seguido por una segunda aminación reductora usando cianoborohidruro de sodio y el deseado aldehído alquil o cetona cicloalquil para introducir la apropiada cadena alquil R^1 en el nitrógeno básico si se desea. Los compuestos de la invención pueden ser resueltos en sus enantiómeros por HPLC quiral.



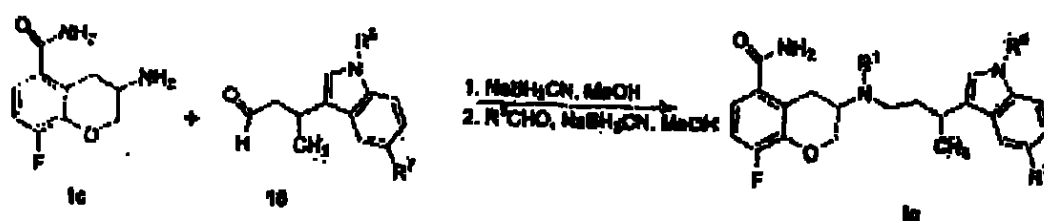
Esquema VI

[0336] Los compuestos de la estructura Ig (donde Y es NH) son preparados por métodos convencionales como se ilustra en el Esquema VII. El intermediario de indol protegido N-bencenosulfonil 15 es combinado con un derivado 3-amino croman 1 en un solvente tal como DMF en la presencia de carbonato de potasio a temperatura ambiente para generar Ig (donde R¹ es hidrógeno, R¹⁶ es un grupo ceto y Y es N-bencenosulfonil). El tratamiento con carbonato de potasio en metanol bajo reflujo seguido por la aminación reductora usando cianoborohidruro de sodio y el deseado aldehído o cetona cicloalquil para introducir la apropiada cadena alquil R¹ en el nitrógeno básico genera el producto deseado Ig (donde R¹⁶ es un grupo ceto y Y es NH). Los compuestos de la invención pueden ser resueltos en sus enantiómeros y diastereómeros por HPLC quiral.



Esquema VII

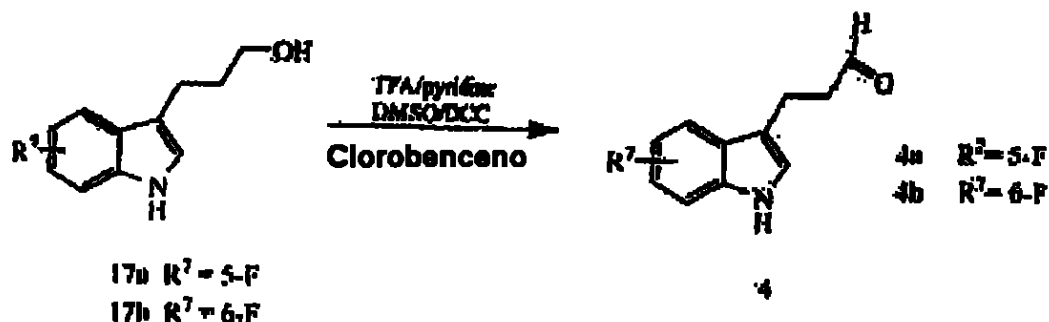
[0337] Los compuestos de la estructura Ig (donde Y es NH y R¹⁶ es metil) son preparados por métodos convencionales como se ilustra en el Esquema VIII. El apropiado indol ramificado de alquil aldehído 16 es combinado con un derivado 3-amino croman 1c en la presencia de un agente reductor tal como cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio para generar Ig (donde R¹ es hidrógeno). Esto es luego seguido por una segunda aminación reductora usando cianoborohidruro de sodio y el deseado aldehído alquil o cetona cicloalquil para introducir la apropiada cadena alquil R¹ en el nitrógeno básico si se desea. Los compuestos de esta invención pueden ser resueltos en sus enantiómeros y diastereómeros por HPLC quiral.



Esquema VIII

[0338] Los indoles bromoalquil 3 e indoles amino alquil 5, requeridos para preparar los compuestos de la invención, son compuestos conocidos y fueron preparados como se describe en la Patente Estadounidense No. 6,121,307, que se incorpora aquí por referencia. El indol alquil aldehído 4 es un compuestos conocido y fue preparado por el procedimiento ilustrado en el Esquema IX.

[0339] 3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propan-1-ol 17a o 3-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)propan-1-ol 17b, generados de una síntesis de indol de Fisher, fueron sometidos a condiciones de oxidación para proporcionar el deseado 3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)propanal 4a o 3-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)propanal 4b.

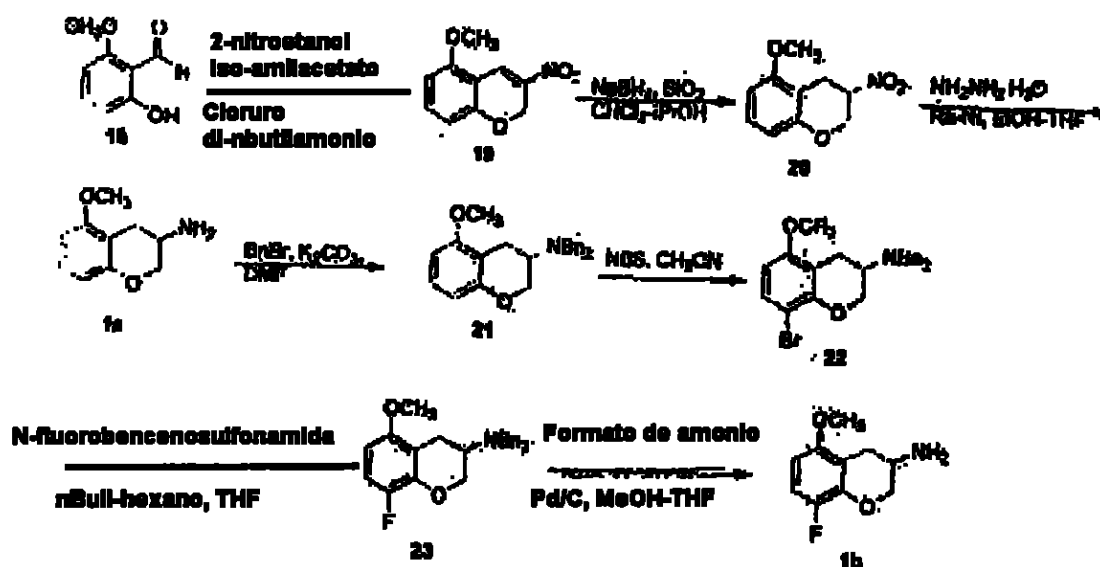


Esquema IX

[0340] El derivado 3-amino-5-metoxicroman 1a y el derivado 3-amino-8-fluoro-5-metoxicroman 1b son compuestos conocidos y fueron preparados como se ilustra en el Esquema X de acuerdo a un procedimiento de la Patente Estadounidense No. 5,616,610, que se incorpora aquí por referencia.

[0341] El comercialmente disponible 2-hidroxi-6-metoxibenzaldehído 18 es primero convertido a 5-metoxi-3-nitro-2*H*-cromeno 19 mediante la reacción con 2-nitroetanol en isoamilacetato en la presencia de cloruro di-*n*-butilamonio bajo reflujo. El doble enlace

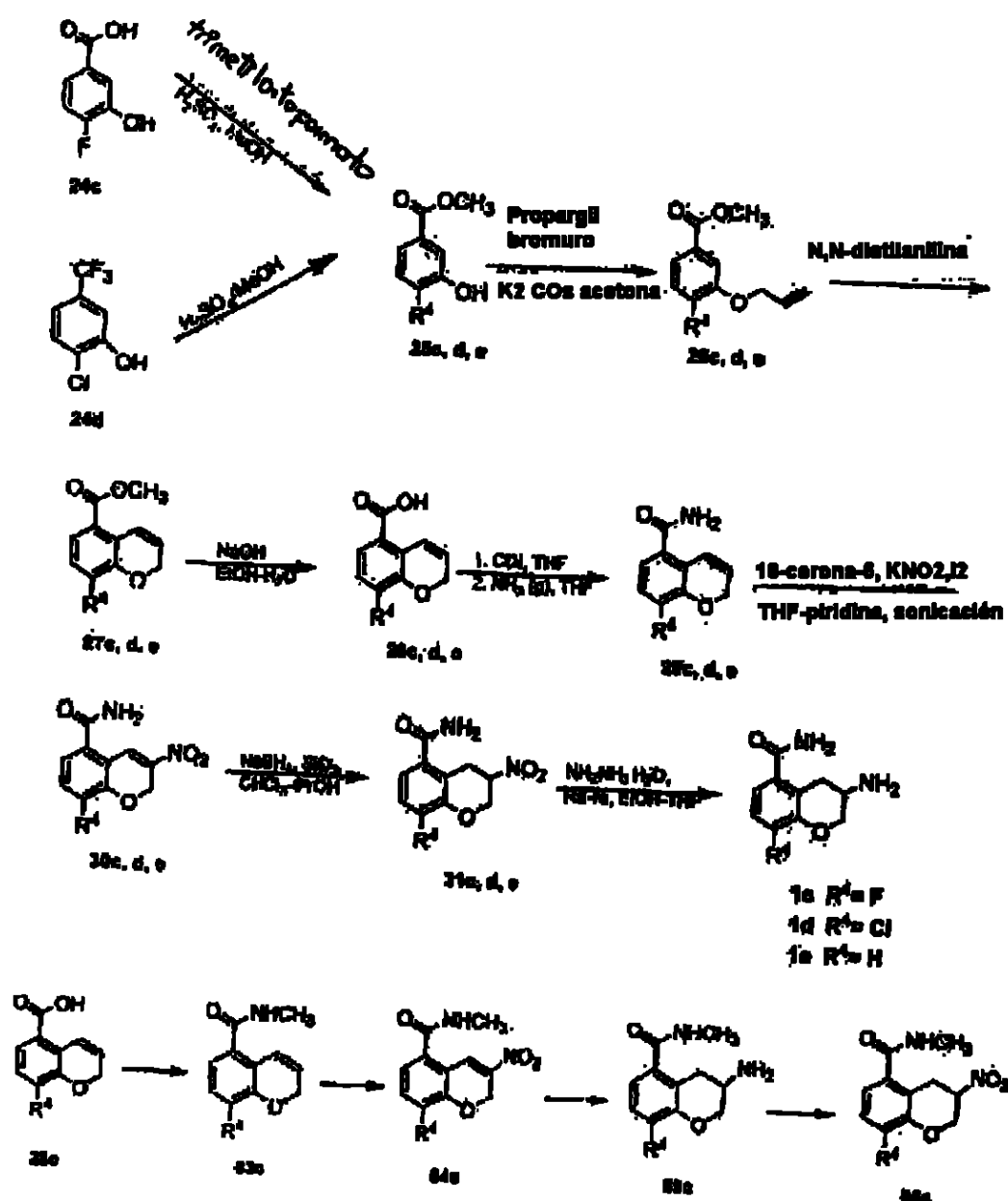
en el derivado 19 es reducido con borohidruro de sodio para generar 5-metoxi-3-nitrocromano 20, que es luego convertido a (5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)amina 1a bajo condiciones de hidrogenización de transferencia de fase usando hidrato hidracina y Niquel Raney. El derivado 1a reaccionó con bromuro bencil generando *N,N*-dibencil-*N*-(5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)amina 21, que es luego brominado usando NBS produciendo *N,N*-dibencil-*N*-(8-bromo-5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il) amina 22. El bromo es luego desplazado por un flúor usando litio *n*-butil y *N*-fluorobencenosulfonimida para generar *N,N*-dibencil-*N*-(8-fluoro-5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il) amina 23, que es luego desprotegido para producir la deseada (8-fluoro-5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il) amina 1b.



Esquema X

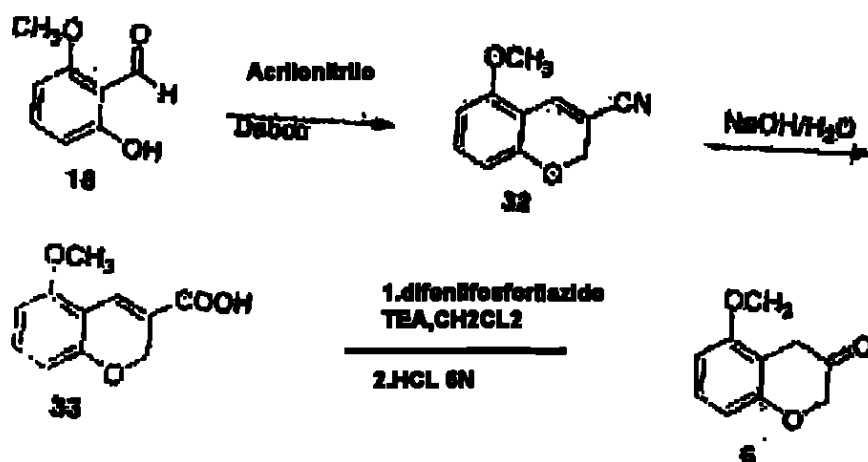
[0342] El 3-amino-8-fluorocromano-5-carboxamida 1c es un compuesto conocido y fue preparado por el procedimiento ilustrado en el Esquema XI con modificaciones de las condiciones de reacción de la síntesis original elaborada en la Patente Estadounidense No. 6,197,978, que es incorporada aquí por referencia. Similarmente, 3-amino-8-clorocromano-5-carboxamida 1d fue preparada usando 2-cloro-5-(trifluorometil)fenol, 24d, como un material de inicio mientras 3-aminocromano-5-carboxamida 1e fue preparada usando ácido 3-hidrobencóico como material de inicio. El procedimiento similar fue también usado para la preparación de 3-amino-5-fluorocromano-8-carboxamida 1f excepto que se usó ácido 4-fluoro-2-bencóico como material de inicio y la síntesis es elaborada en el Esquema XXVIII a continuación.

[0343] El comercialmente disponible ácido 4-fluoro-3-hidroxibenzóico 24c es primero convertido al éster de metil y el resultante metil 4-fluoro-3-hidroxibenzoato 25c se reactivó con bromuro propargil para generar metil 4-fluoro-3-(proa-2-iniloxi) benzoato 26c. El compuesto 26c es luego ciclizado en la presencia de *N,N*-dietilanilina a 180-220°C generando metil 8-fluoro-2*H*-cromeno-5-carboxilato 27c. El éster de metil fue luego separado bajo condiciones básicas produciendo 8-fluoro-2*H*-cromeno-5-ácido carboxílico 28c, y el ácido resultante se convirtió a la carboxamida por medio de un derivado de carbonildiimidazol, que fue luego desplazado con amoniaco para generar 8-fluoro-2*H*-cromeno-5-carboxamida 29c. La nitración del doble enlace fue realizada usando un reactivo de transferencia de fase, 18-CROWN-6, en la presencia de nitrito de potasio y yoduro. Se usó sonicación en esta reacción para aumentar la solubilidad del ión de nitrito y acelerar la reacción. 8-fluoro-3-nitro-2*H*-cromeno-5-carboxamida 30c fue luego aislado y el doble enlace reducido con borohidruro de sodio para generar 8-fluoro-3-nitrocromano-5-carboxamida 31c. Finalmente, la hidrogenización de transferencia de fase usando hidrato de hidracina y Raney-Nickel generaron la deseada 3-amino-8-fluorocromano-5-carboxamida 1c.



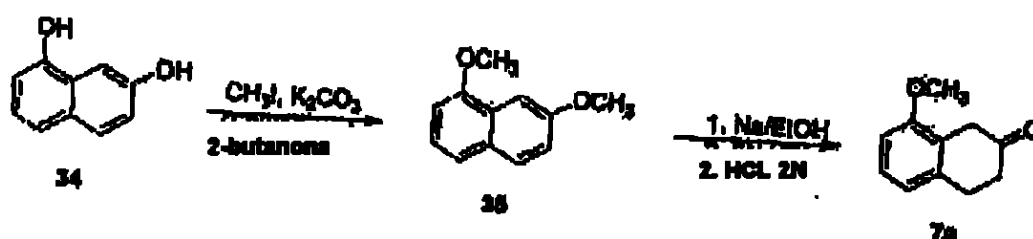
Esquema XI

[0344] El compuesto 6 es también un compuesto conocido y fue preparado generalmente siguiendo el procedimiento elaborado en la Patente Estadounidense No. 5,306,830, incorporada aquí por referencia, como se ilustra en el Esquema XII. El comercialmente disponible 2-hidroxi-6-metoxibenzaldehído 18 es primero convertido a 5-metoxi-2H-cromeno-3-carbonitrilo 32 por O-cianoetilación y ciclización aldol en la presencia de Dabco en acrilonitrilo. La hidrólisis del grupo ciano en 32 bajo condiciones básicas proporcionó 5-metoxi-2H-cromeno-3-ácido carboxílico 33, que fue luego sujeto a un rearreglo Curtius seguido por hidrólisis catalizada de ácido del isocianato vinil resultante generando el deseado 5-metoxi-2H-cromen-3(4H)-ona 6.



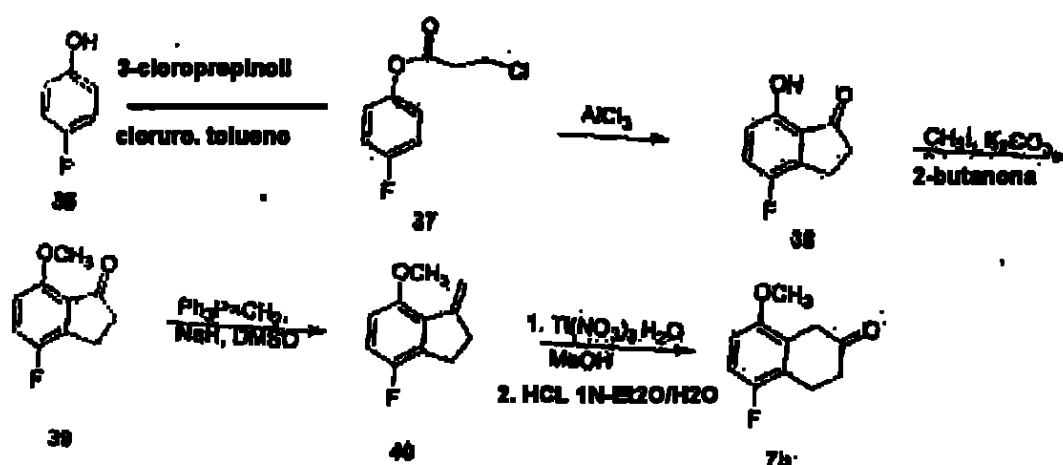
Esquema XII

[0345] El compuesto 7a es también un compuesto conocido y fue preparado por el procedimiento ilustrado en el Esquema XIII. El comercialmente disponible 1,7-dihidroxinaftaleno 34 fue metilado con yodometano en la presencia de carbonato de potasio generando 1,7-dimetoxinaftaleno 35. El derivado 35 fue reducido para dar el deseado 8-metoxi-3,4-dihidronaftaleno-2(1*H*)-ona 7a en la hidrólisis ácida.



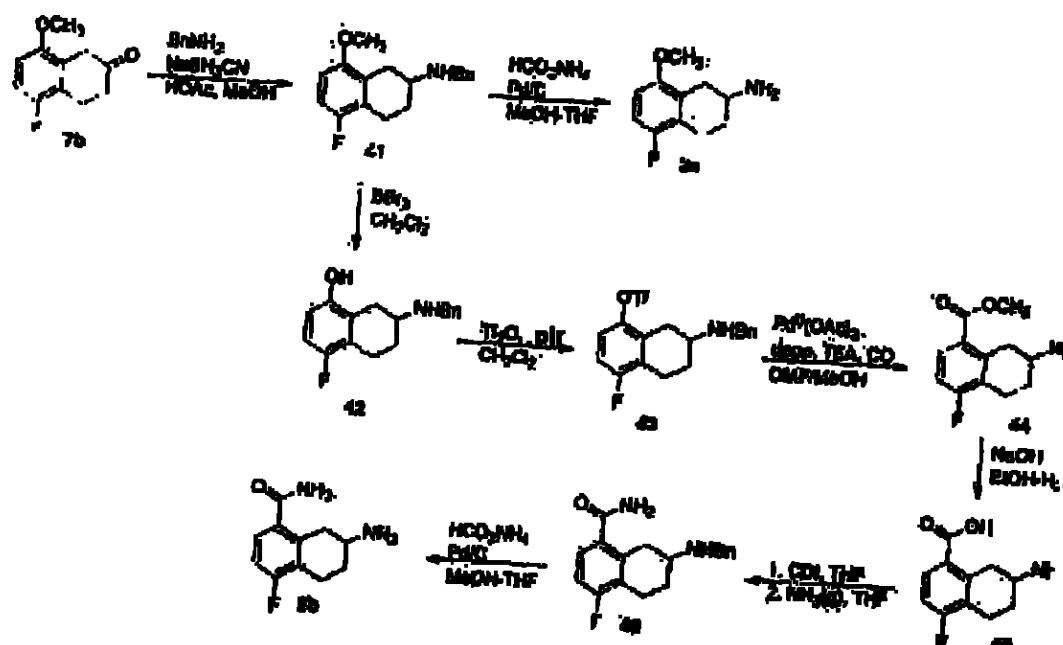
Esquema XIII

[0346] El compuesto 7b es también un compuesto conocido y fue preparado según el procedimiento ilustrado en el Esquema XIV. La esterificación del comercialmente disponible 4-fluorofenol 36 con 3-cloropropionil cloruro generó 4-fluorofenil-3-cloro propanoato 37, que fue sujeto a un rearrreglo Fries en la presencia de tricloruro de aluminio proporcionando 4-fluoro-7-hidroxiindan-1-ona 38. La metilación del derivado 38 generó 4-fluoro-7-metoxiindan-1-ona 39, que fue convertido a 4-fluoro-7-metoxi-1-metilenoindano 40 a través de una reacción de Wittig. La expansión del anillo usando nitrato de talio (III) seguido por hidrólisis ácida del cetal dimetil resultante proporcionó el deseado 5-fluoro-8-metoxi-3,4-dihidronaftaleno-2(1*H*)-ona 7b.



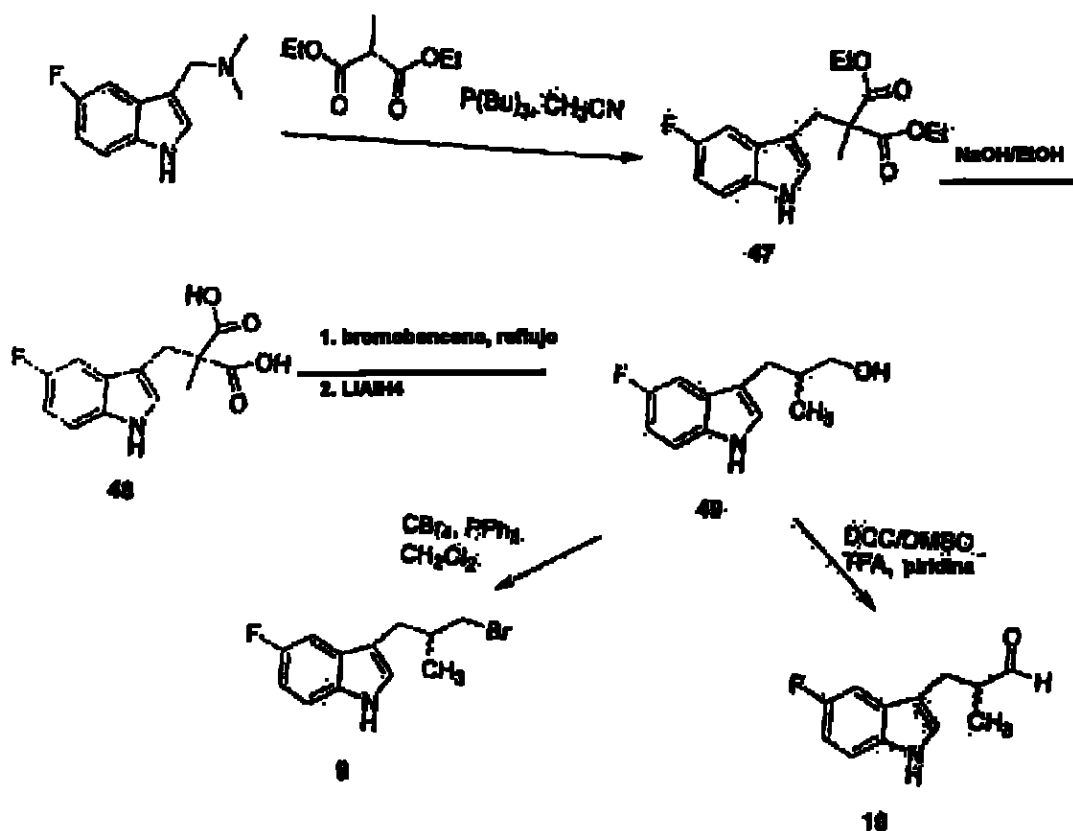
Esquema XIV

[0347] El compuesto 2a es un compuesto conocido, descrito en la Patente Estadounidense No. 5,376,687, incorporada aquí por referencia, y fue preparado según el procedimiento ilustrado en el Esquema XV. El compuesto 2b es una nueva entidad y fue preparado de 2a según el procedimiento ilustrado en el Esquema XV. El derivado 7b fue sujeto a condiciones de afinación reductora generando *N*-bencil-*N*-(5-fluoro-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2il) amina 41, que fue luego convertida a la deseada (5-fluoro-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-il)amina 2a por la separación del grupo protector de bencil. La separación del grupo metoxi por condiciones BBr₃ generó 42 que fue luego convertido al derivado de triflato 7-(bencilamino)-4-fluoro-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-il trifluorometanosulfonato 43. El desplazamiento del triflato con monóxido de carbono usando acetato de paladio y 1,3-bis-(difenilfosfina) propano generó metil-7-(bencilamino)-4-fluoro-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-carboxilato 44. La separación del éster de metil bajo condiciones básicas proporcionó 7-(bencilamino)-4-fluoro-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-ácido carboxílico 45. El ácido fue convertido a la carboxamida por medio de un derivado de carbonildiimidazol, que fue luego desplazado con amoníaco para generar 7-(bencilamino)-4-fluoro-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-carboxamida 46. Finalmente la amina fue protegida bajo condiciones de hidrogenación para generar la deseada 7-amino-4-fluoro-5,6,7,8-tetrahidronaftaleno-1-carboxamida 2b.



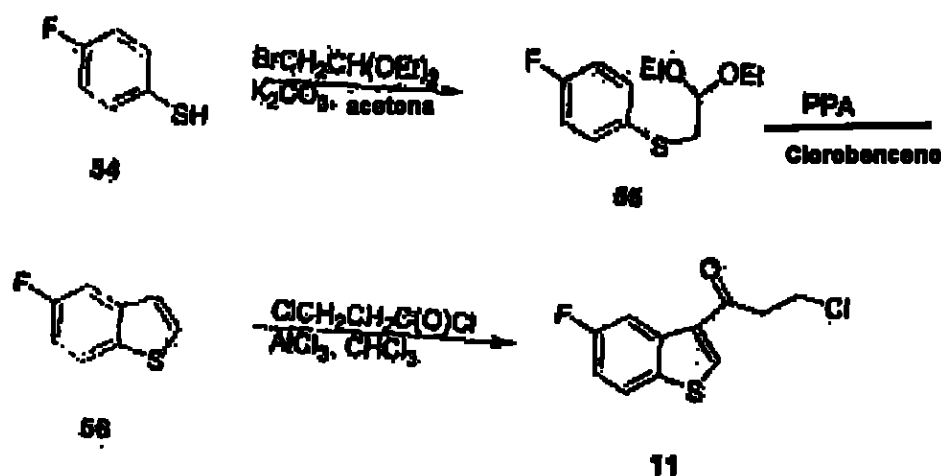
Esquema XV

[0348] Los compuestos 9 y 10 son nuevas entidades y fueron preparados según el procedimiento ilustrado en el Esquema XVI. 5-Fluorogramina fue reactivada con metilmalonato dietil en la presencia de tributilfosfina para generar dietil [(5-fluoro-1H-indol-3-il) metil](metil) malonato 47, que fue luego convertido al ácido di- en la presencia de base proporcionando el compuesto 48, [(5-fluoro-1H-indol-3-il) metil] (metil) ácido masónico. El derivado 48 fue decarboxilado en bromobenceno bajo reflujo seguido por la reducción con hidruro de aluminio de litio para generar 3 (5-fluoro-1H-indol-3-il)-2-metilpropan-1-il 49. El derivado 49 puede ser convertido al compuesto deseado 9, 3-(3-bromo-2-metilpropil)-5-fluoro-1H-indol bajo condiciones de brominación estándares, o al deseado aldehído 10, 3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-2-metilpropanal usando condiciones Swern modificadas como se describió anteriormente en esta patente.



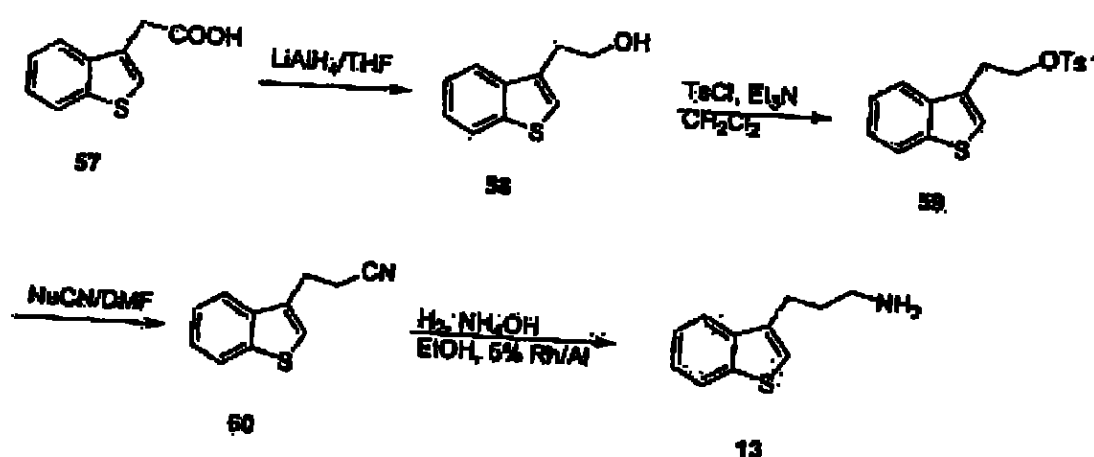
Esquema XVI

[0349] El 3-cloro-1-(5-fluoro-1-benzotien-3-il) propan-1-ona 11 es un compuesto conocido y fue preparado según el procedimiento ilustrado en el Esquema XVII. El comercialmente disponible 4-fluorobenzenotiol 54 fue convertido a 1-[(2,2-dietoxietil)tio] -4-fluorobenceno 55 por la reacción con acetal dietil bromoacetaldehído en la presencia de carbonato de potasio. La ciclización usando ácido polifosfórico (PPA) generó 5-fluoro-1-benzotiofeno 56, que fue luego sujeto a acilación Friedel-Crafts con cloruro 3-cloropropionil proporcionando el deseado 3-cloro-1-(5-fluoro-1-benzotien-3-il) propan-1-ona 11.



Esquema XVII

[0350] La amina [3-(1-benzotien-3-il)propil] 13 fue preparado según el procedimiento ilustrado en el Esquema XVIII. El comercialmente disponible 1-benzotien-3-ácido ilacético 57 fue reducido al alcohol en la presencia de hidruro de aluminio de litio generando 2-(1-benzotien-3-il) etanol 58. La tosilación del grupo hidroxil bajo condiciones estándares proporcionó 2-(1-benzotien-3-il) etil-4-sulfonato metilbenceno 59, que fue luego convertido al derivado de ciano, 3-(1-benzotien-3-il) propanonitrilo 60. La reducción final bajo condiciones de hidrogenación generó la deseada amina [3-(1-benzotien-3-il) propil] 13.

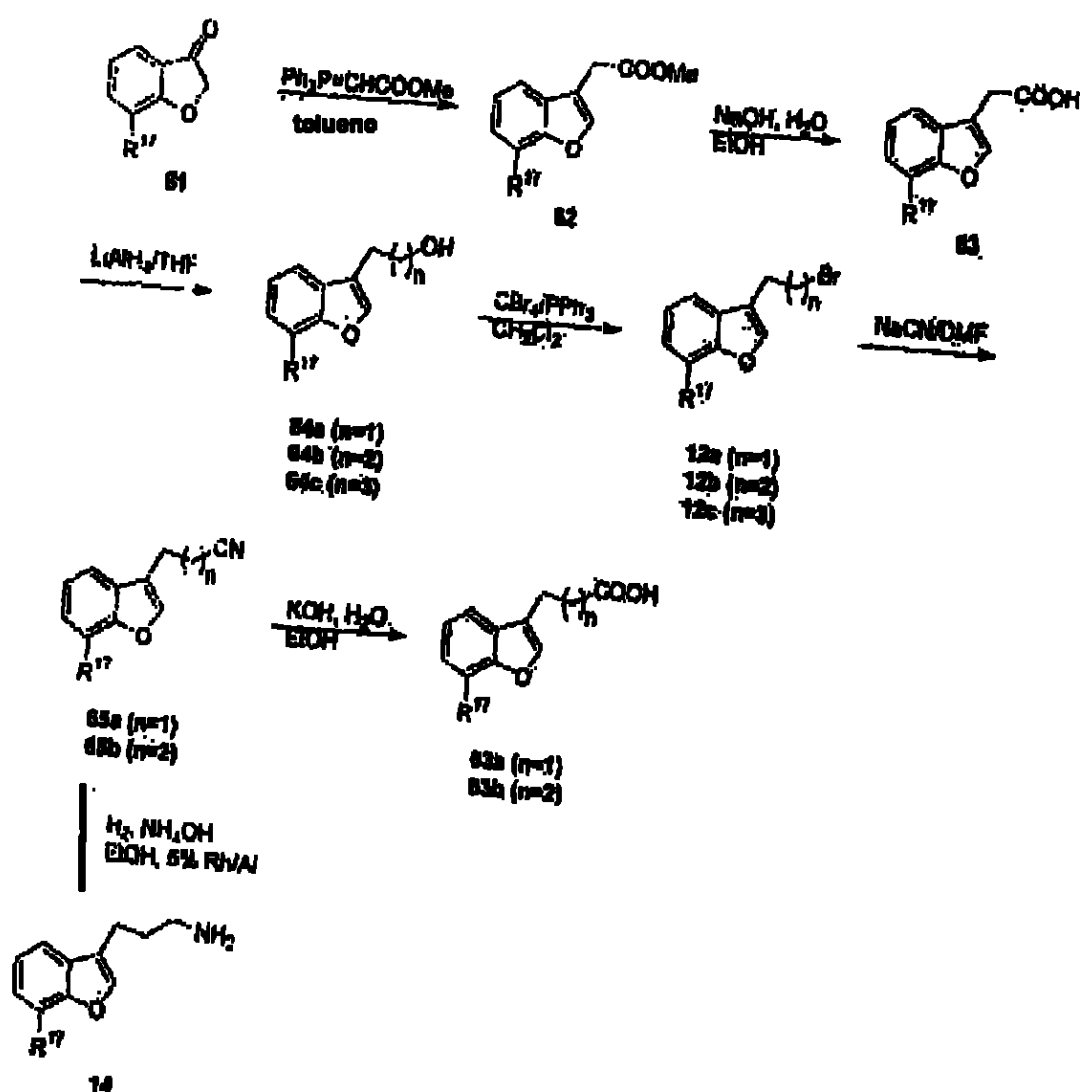


Esquema XVIII

[0351] La amina [3-(1-benzofuran-3-il) propil] 14 ($\text{R}^{17} = \text{H}$) fue preparada según el procedimiento ilustrado en el Esquema XIX. El comercialmente disponible 1-benzofuran-3-(2H)-ona 61 fue sujeto a una reacción Wittig con acetato metil (trifenilfosforanilideno) para generar metil-1-benzofuran-3-ilacetato 62. La separación del éster de metil bajo condiciones básicas proporcionó ácido 1-benzofuran-3-ilacético 63. La reducción bajo condiciones de hidruro de aluminio de litio generó 2-(1-benzofuran-3-il)etanol 64a, que fue luego convertido al bromuro bajo condiciones estándares proporcionando 3-(2-bromoetil)-1-benzofuran 12a. La conversión a 3-(1-benzofuran-3-il) propanonitrilo 65a, y la reducción bajo condiciones de hidrogenación generó la deseada amina [3-(1-benzofuran-3-il) propil] 14 (R^{17} es hidrógeno). Las mismas condiciones fueron usadas para la síntesis de [3-(7-metoxi-1-benzofuran-3-il) propil] amina 14 (R^{17} es metoxi).

[0352] El 3-(3-bromopropil)-1-benzofuran 12b (R^{17} es hidrógeno) fue preparado del derivado 65a por hidrólisis del nitrilo al ácido carboxílico bajo condiciones básicas generando 3-(1-benzofuran-3-il) ácido propanóico 63a. Esto fue seguido por la reducción del alcohol 64b seguido por la conversión al derivado de bromuro deseado 12b bajo condiciones estándares arriba descritas.

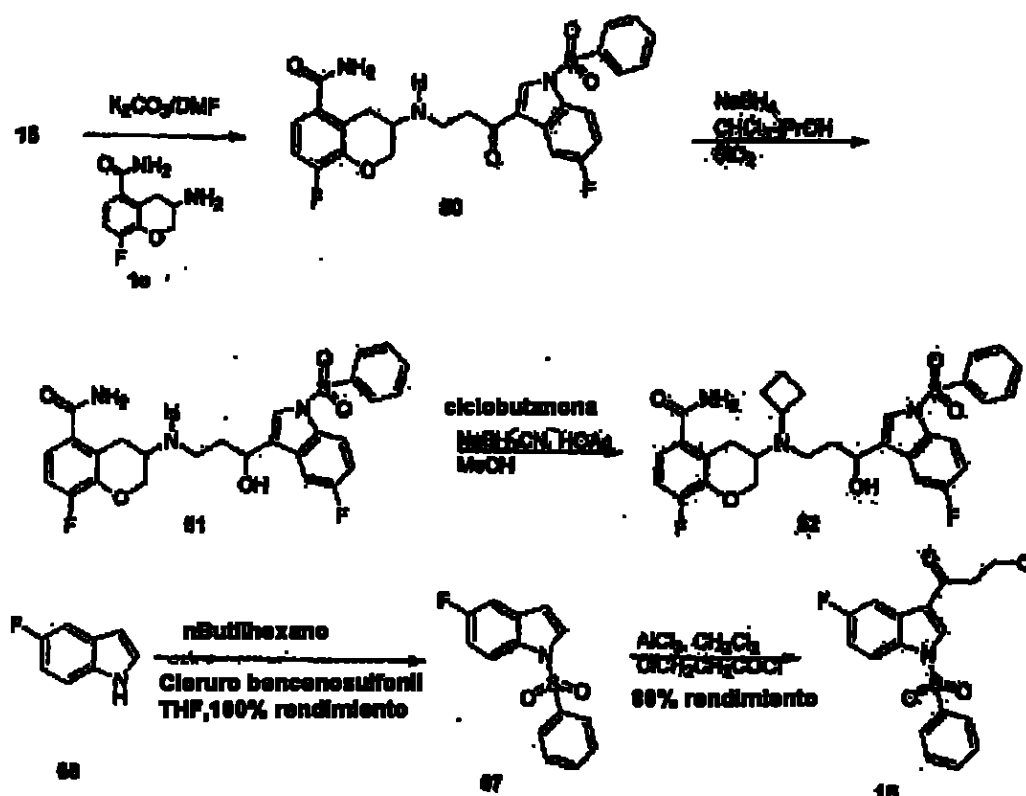
[0353] El 3-(4-bromobutil)-1-benzofuran 12c (R^{17} es hidrógeno) fue preparado como se describe para el compuesto 12b usando la misma secuencia de reacciones ilustradas en el Esquema XIX.



Esquema XIX

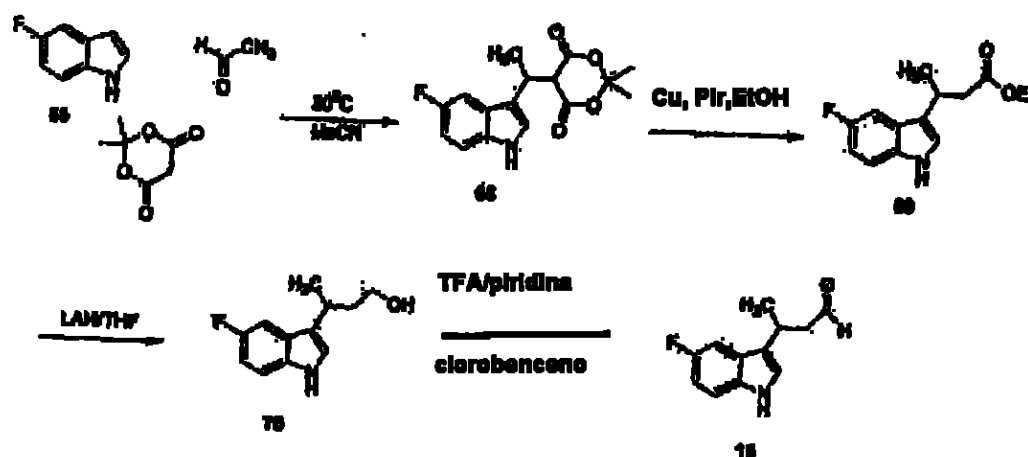
[0354] El 3-cloro-1-[5-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol-3-il] propan-1-ona 15 fue preparado según el procedimiento ilustrado en el Esquema XX. El comercialmente

disponible 5-fluoro-1*H*-indol 66 fue N-protegido con cloruro bencenosulfonil en la presencia de litio n-butil para generar 5-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1*H*-indol 67. La acilación Friedel-Crafts con 3-cloruro cloropropionil proporcionó el producto deseado 15. El compuesto 15 fue sujeto a condiciones de alquilación con 3-amino-8-fluorocromano-5-carboxamida 1c para generar el producto deseado 50. En la reducción del derivado de ceto usando borohidruro de sodio el compuesto 51 fue aislado y sujeto a afinación reductora para generar el intermediario deseado 52.



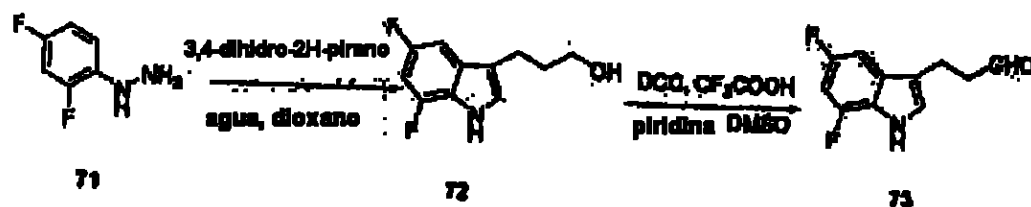
Esquema XX

[0355] El 3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il) butanal 16 fue preparado según el procedimiento ilustrado en el Esquema XXI. El comercialmente disponible 5-fluoro-1*H*-indol 66 fue combinado con ácido de Meldrum y acetaldehído en acetonitrilo para generar el producto de condensación 5-[1-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il) etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona 68. Al calentar 68 en etanol-piridina en la presencia de polvo Cu, tomó lugar la etanolisis con la decarboxilación concomitante para generar etil 3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il) butanoato 69. La reducción del éster en la presencia de hidruro de aluminio de litio generó 3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il) butan-1-ol 70 que fue luego oxidado al producto deseado 16.



Esquema XXI

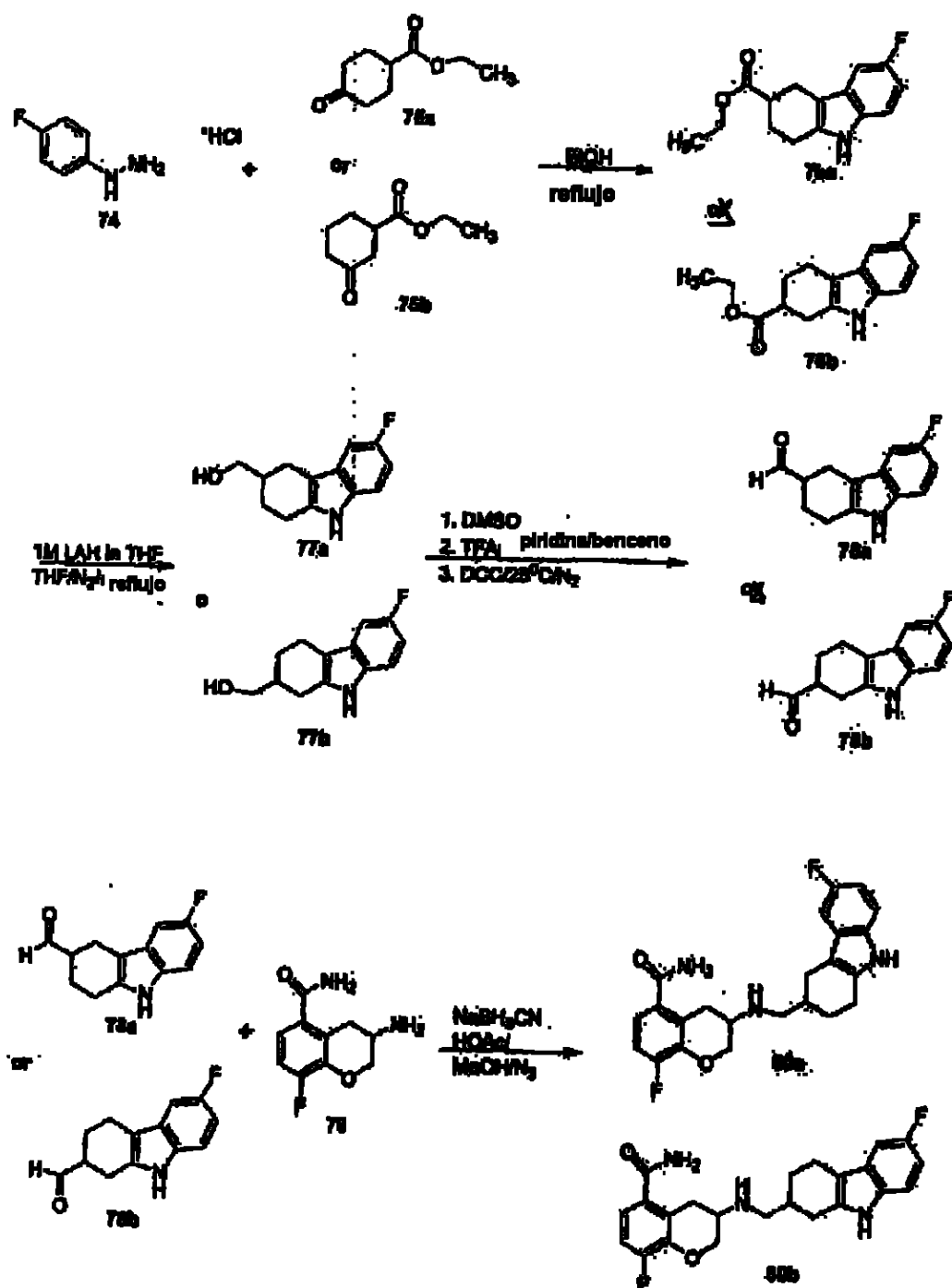
[0356] El indol alquil aldehído 73 es un compuesto novedoso y fue preparado según el procedimiento ilustrado en el Esquema XXII. El comercialmente disponible 2,4-difluorofenilhidrazina HCl 71 fue convertido a 3-(5,7-difluoro-1*H*-indol-3-il) –propan-1-il 72 por la reacción con 3,4-dihidropirano y dioxano en agua bajo reflujo. El derivado 72 fue luego sujeto a condiciones de oxidación para proporcionar el deseado 3-(5,7-difluoro-1*H*-indol-3-il)-propionaldehído 73.



Esquema XXII

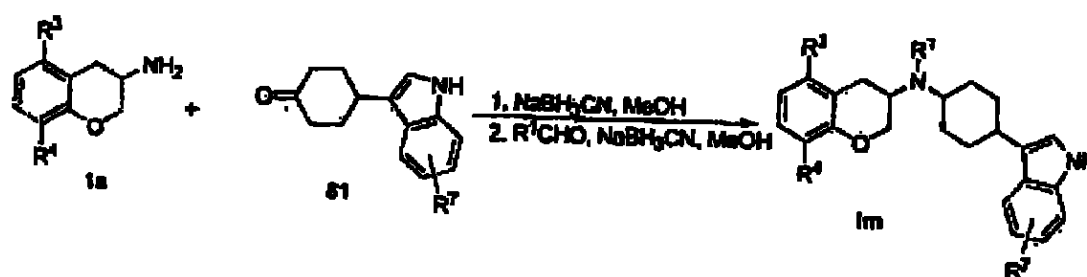
[0357] Los compuestos 80a y 80b son compuestos novedosos y fueron preparados siguiendo el procedimiento ilustrado en el Esquema XXIII. El comercialmente disponible clorhidrato (4-fluoro-fenil)-hidrazina 74 y 4-oxo-éster etil ácido ciclohexanocarboxílico 75a o éster etil ácido ciclohexanocarboxílico 3-oxo- 75b fueron combinados en la presencia de etanol bajo reflujo, para producir el intermediario 76a, 6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol-3-carboxílico o 76b 2-etoximetil-6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-carbazol, respectivamente, como se describe en WO 01/07409, incorporado aquí por referencia. El intermediario 76a o 76b fue luego disuelto en THF en una atmósfera de nitrógeno y se añadió LAH 1M. La mezcla de la reacción fue

calentada a reflujo, para producir el intermediario 77a, (6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)-metanol o 77b (6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il)-metanol. El intermediario 77a o 77b fue luego tratado con DMSO/TFA/piridina/benceno/DCC para producir 6-fluoro-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-carbazol-3-carbaldehído, intermediario 78a o 6-fluoro-2,3,4,4a,9,9a-hexahidro-1H-carbazol-2-carbaldehído, 78b respectivamente, que luego reaccionó con el compuesto 79, para producir el producto 80a u 80b.



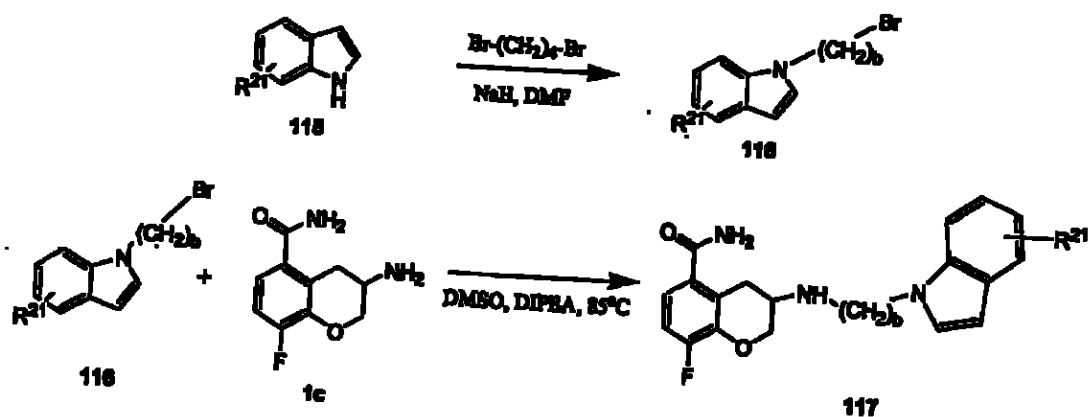
Esquema XXIII

[0358] Los compuestos de la estructura Im fueron preparados por métodos convencionales como se ilustra en el Esquema XXIV. El cicloalquilindol 81 apropiado fue combinado con un derivado de 3-amino croman 1a en la presencia de un agente reductor tal como cianoborohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio para generar el producto deseado Im (donde R¹ es hidrógeno). Esto fue luego seguido por una segunda aminación reductora usando cianoborohidruro de sodio y el aldehído de alquil deseado para introducir la apropiada cadena alquil R¹ en el nitrógeno básico si se desea. Los compuestos de esta invención pueden ser resueltos en sus enantiómeros y diastereómeros por HPLC quiral.

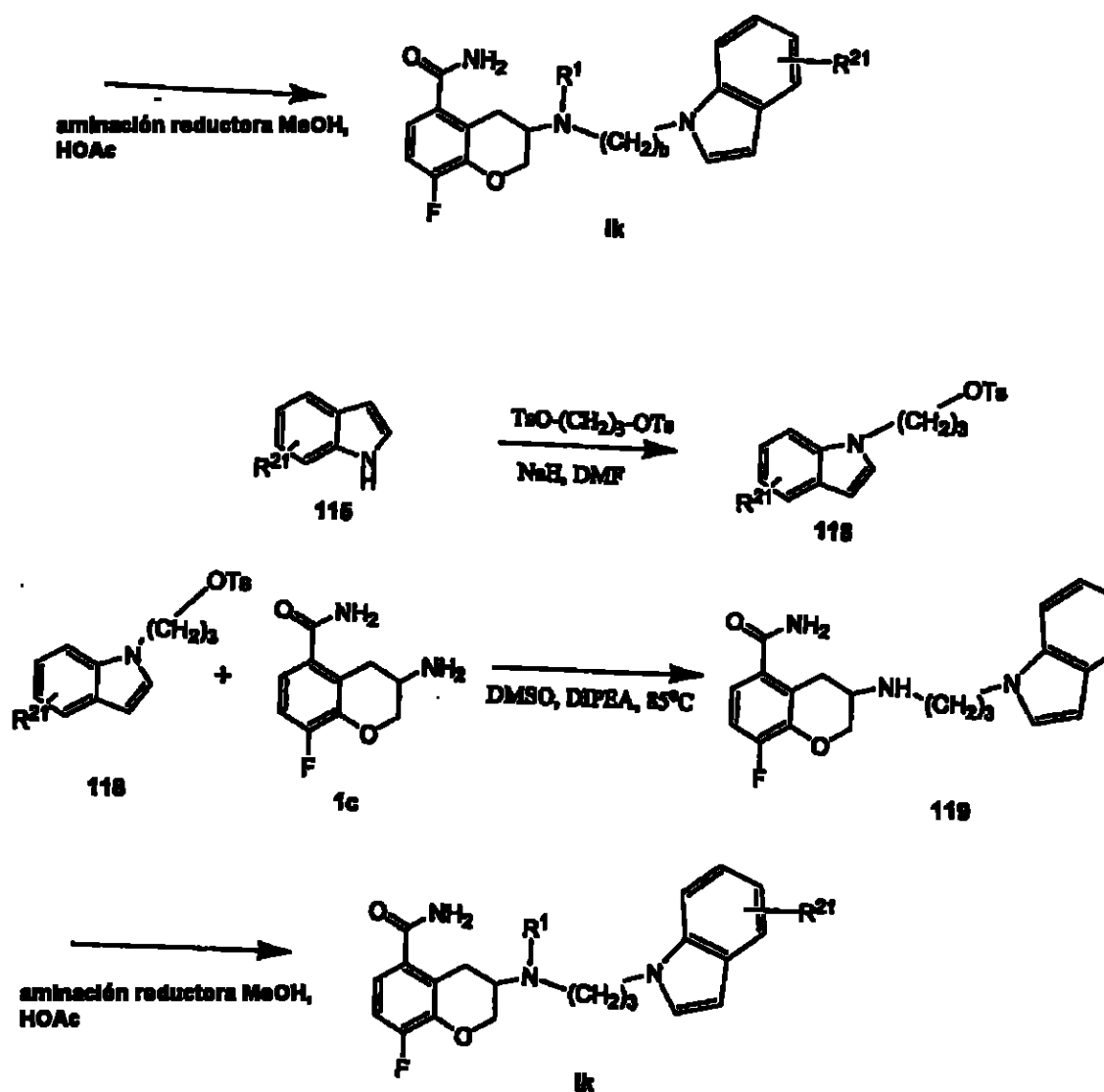


Esquema XXIV

[0359] Los compuestos de la fórmula Ik pueden ser preparados por los métodos ilustrados en los Esquemas XXV y XXVI de abajo. La N-alkilación del indol 115 apropiado se logra con 1,4-dibromo-butano o TsO-(CH₂)₃-OTs en la presencia de una base fuerte, tal como NaH y un solvente polar aprótico tal como DMF. El intermediario 116 o 118 resultante es combinado con un derivado de 3-amino croman 1c en la presencia de agentes de enlace ácidos y calentado a una temperatura de alrededor de 85°C por varias horas para generar el intermediario 117 o 119. La aminación reductora del intermediario 117 o 119 produce el producto deseado Ik.



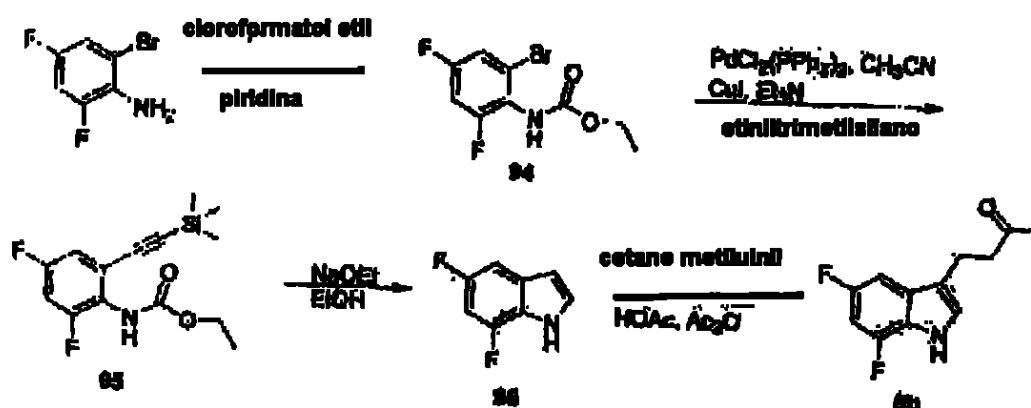
Esquema XXV



XXVI

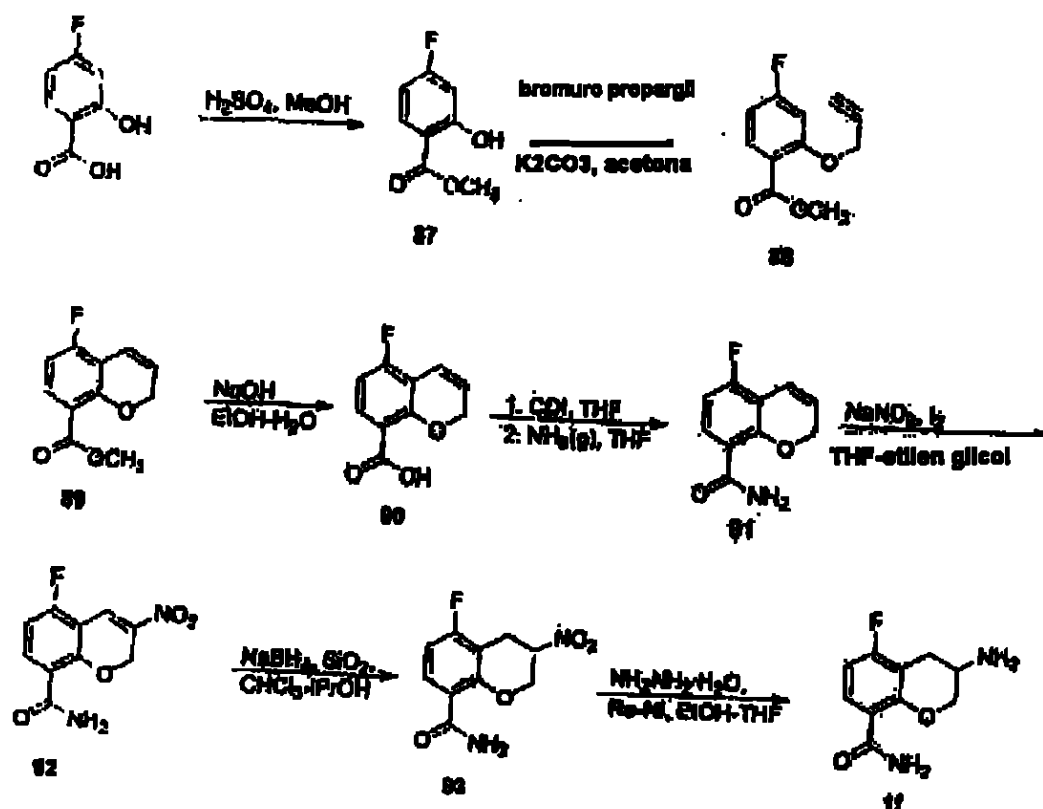
[0360] Los indoles de alquil metilcetona 8a (5-F) son compuestos también conocidos y fueron preparados como se describe en la Patente Estadounidense No. 3,671,544 para el

análogo de cadena de tres carbonos y las Patentes Estadounidenses Nos. 4,235,903 y 4,319,029 para el análogo de cadena de cuatro carbonos, cada una de las cuales es incorporada aquí por referencia. El indol de alquil metilcetona 8b (5,7-diF) es un compuesto nuevo y fue preparado como se muestra en el Esquema XXVII.



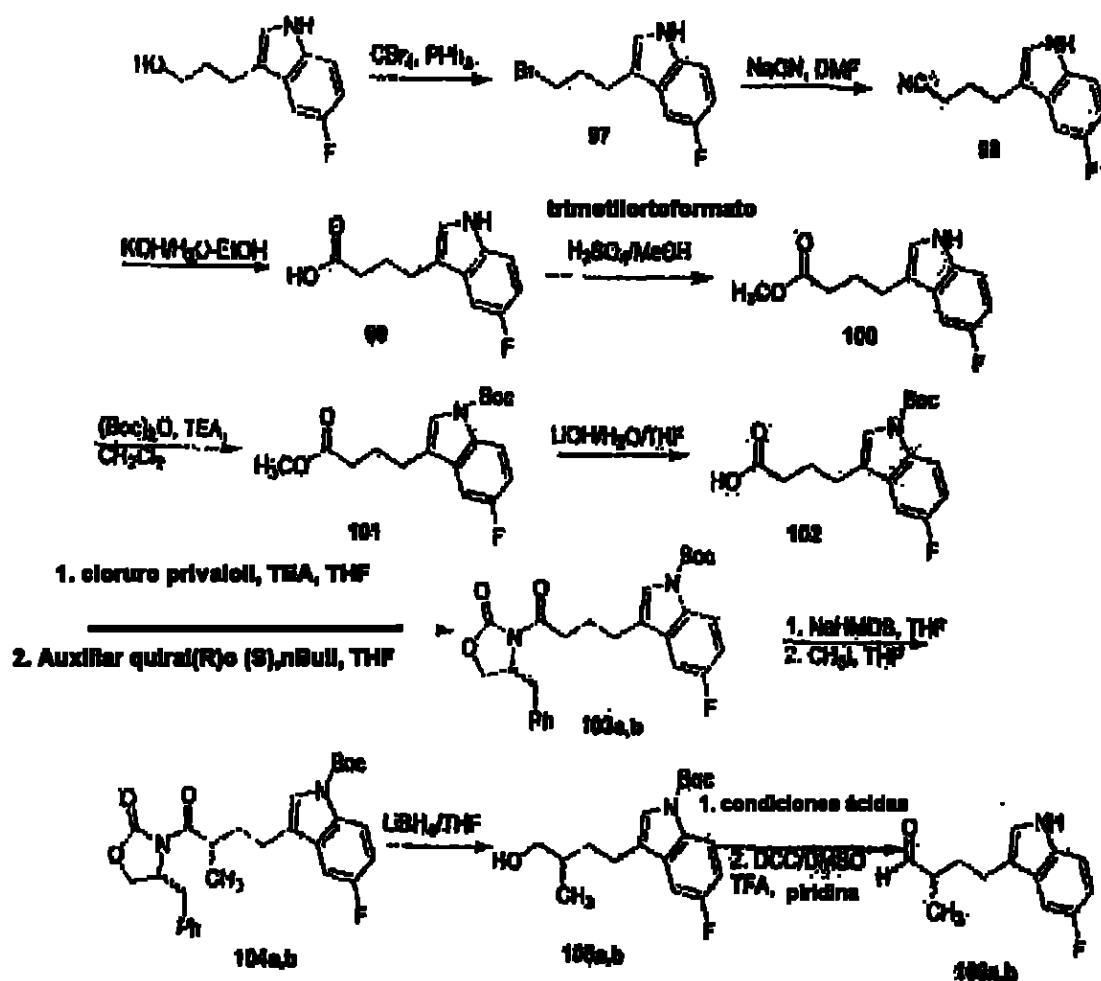
Esquema XXVII

[0361] La comercialmente disponible 2-bromo-4,6,-difluoroanilina fue protegida con cloroformato etil para generar etil (2-bromo-4,6-difluorofenil) carbamato 94. El desplazamiento del bromo con etiniltrimetilsilano en la presencia de catalizador de paladio, yoduro de cobre y trietilamina produjo etil {2,4-difluoro-6-[(trimetilsilil) etinil] fenil} carbamato 95, que fue luego ciclado en la presencia de etóxido de sodio a 5,7-difluoro-1*H*-indol 96. Finalmente la reacción con cetona metilvinil en la presencia de ácido acético y anhídrido acético generó el deseado 4-(5,7-difluoro-1*H*-indol-3-il) butan-2-ona 8b. Como se indica en el Esquema XI arriba, 3-amino-5-fluorocromano-8-carboxamida 1f fue preparado por medio del procedimiento señalado en el Esquema XI, excepto que ácido 4-fluoro-2-hidroxibenzóico fue usado como material de inicio. Esta síntesis es más elaborada en el Esquema XXVIII.



Esquema XXVIII

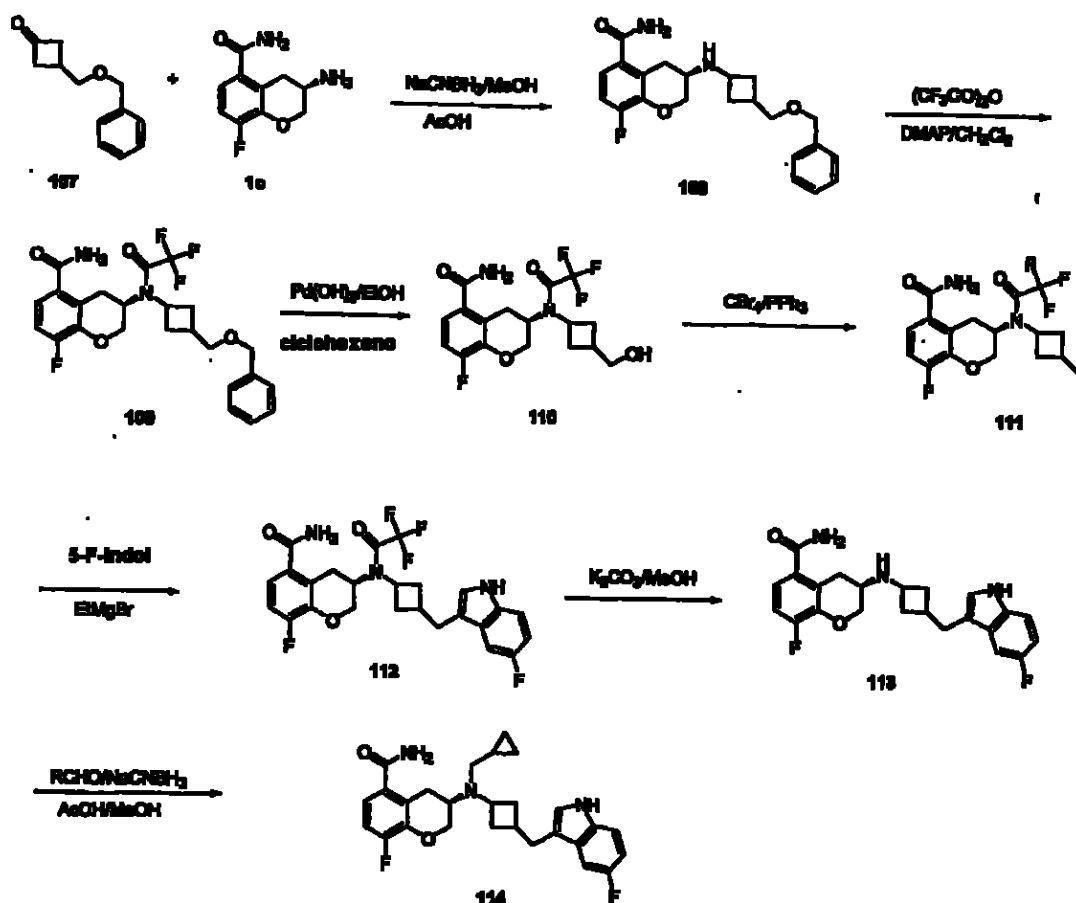
[0362] Los compuestos 106a y 106b son nuevas entidades y fueron preparados quiralmente puros como se describe en el Esquema XXIX. 3-(5-fluoro-1H-indol-3-il) propan-1-ol fue sometido a condiciones de brominación estándares para generar 3-(3-bromopropil)-5-fluoro-1H-indol 97, que fue luego tratado con cianuro de sodio en N,N-dimetilformamida para proporcionar 5-fluoro-3-(3-isocianopropil)-1H-indol 98. El ciano fue convertido al ácido carboxílico en la presencia de hidróxido de potasio en agua-etanol generando ácido (4-(5-fluoro-1H-indol-3-il) butanóico 99. La conversión del ácido al éster de metil bajo condiciones estándares, seguido por protección Boc del nitrógeno indol e hidrólisis del éster de metil bajo condiciones de hidróxido de litio proporcionaron ácido 4-[1-(tert-butoxicarbonil)-5-fluoro-1H-indol-3-il] butanóico 102. El compuesto 102 fue luego convertido al anhídrido mezclado con cloruro pivaloil y reaccionó con la oxazolidinona quiral deseada (R- o S-) para generar derivados 103a o 103b. La metilación en la presencia de sodio bis (trimetilsilil) amida y yodometano proporcionó los compuestos 104a o 104b. La reducción del grupo oxazolidinona seguido por la separación del grupo Boc y la conversión del alcohol al aldehído usando condiciones modificadas Swern generaron los intermediarios desecados 106a o 106b.



Esquema XXIX

[0363] El compuesto 107 fue preparado de acuerdo con los procedimientos de literatura como se ilustra abajo en el Esquema XXX. El tratamiento del compuesto 107 con el anteriormente descrito 1c bajo condiciones de aminación reductora estándares rinde el compuesto 108 como una mezcla de dos diastereómeros. El compuesto 108 fue luego protegido como una trifluoroacetamida tratándolo con anhídrido trifluoroacético y DMAP bajo condiciones estándares para dar el compuesto 109. La hidrogenolisis de 109 con hidróxido de paladio y ciclohexeno en etanol en reflujo rindió el alcohol primario 110. El alcohol primario es convertido al bromuro por el tratamiento con CBr_4 y trifetilfosfina para dar 111. 5-Fluoro indol es tratado con EtMgBr para desprotonar y luego alquilado con bromuro 111 para rendir 112. La remoción subsiguiente del grupo trifluoroacetamida usando K_2CO_3 en metanol rinde la amina secundaria 113. El compuesto 113 es luego sometido a condiciones de aminación reductora estándar con ciclopropanocarboxaldehído en la presencia de ácido acético y cianoborohidruro de sodio para rendir el producto final 114 como una mezcla de diastereómeros. Los

diastereómeros de 114 pueden ser separados usando un SFC quiral para rendir compuestos quiralmente puros. Compuestos similares con sustituyentes diferentes en el anillo indol y otros grupos alquil fuera del nitrógeno básico pueden ser preparados usando un procedimiento similar.



Esquema XXX

[0364] Los términos “cantidad efectiva”, “cantidad terapéuticamente efectiva” y “dosificación efectiva” como se usa aquí, se refiere a la cantidad de un compuesto de la fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ij, Ik o Im que, cuando es administrado a un paciente, es efectivo para al menos aminorar parcialmente una forma de condición de la cual se sospecha que el paciente sufra. Dichas condiciones incluyen, pero no se limitan a, la depresión (incluyendo, pero sin limitarse a trastornos depresivos principales, depresión de la niñez y distimia), ansiedad, trastorno de pánico, trastorno de estrés post-traumático, trastorno disfórico premenstrual (también conocido como síndrome premenstrual), trastorno de falta de atención (con o sin hiperactividad), trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad social, trastorno generalizado de ansiedad, obesidad, trastornos alimenticios tales como anorexia nerviosa y bulimia nerviosa,

enrojecimiento vasomotor, adicción a cocaína y alcohol, disfunción sexual, déficits cognitivos resultantes de trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, y enfermedades relacionadas.

[0365] Se ha encontrado que los compuestos de la fórmula I actúan como inhibidores de recaptación de serotonina y tienen una afinidad para el transportador de recaptación 5-HT_{1A}. Por lo tanto son útiles en el tratamiento de enfermedades afectadas por trastornos de los sistemas neurológicos afectados por la serotonina, incluyendo, pero sin limitarse a, depresión (incluyendo pero sin limitarse a trastorno depresivo principal, depresión de la niñez y distornia), ansiedad, trastorno de pánico, trastorno de estrés post-traumático, trastorno disfórico premenstrual (también conocido como síndrome premenstrual), trastorno de falta de atención (con o sin hiperactividad), trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad social, trastorno generalizado de ansiedad, obesidad, trastornos alimenticios tales como anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, enrojecimiento vasomotor, adicción a cocaína y alcohol, disfunción sexual, déficits cognitivos resultantes de trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, y enfermedades relacionadas. La presente invención así, proporciona composiciones farmacéuticas comprendiendo al menos un compuesto de la fórmula I; y opcionalmente uno o más vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

[0366] Los ejemplos de dichos vehículos son bien conocidos por los expertos en el arte y son preparados de acuerdo con procedimientos farmacéuticos aceptables, tales como, por ejemplo, aquellos descritos en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17ma edición, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985), que se incorpora aquí por referencia en su totalidad. Los vehículos farmacéuticamente aceptables son aquellos que son compatibles con los otros ingredientes de la formulación y son biológicamente aceptables.

[0367] Los compuestos de esta invención pueden ser administrados oralmente o parenteralmente, solos o en combinación con vehículos farmacéuticos convencionales. Los vehículos sólidos aplicables pueden incluir una o más sustancias que pueden también actuar como agentes saborizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, rellenos, fluidizantes (glidants), ayudadas de compresión aglutinantes o agentes desintegrantes de tableta o materiales de encapsulación. Estos son formulados de una manera convencional, por ejemplo, de una manera similar a aquella usada para agentes hipertensivos, diuréticos y agentes de bloqueo- β de antihipertensión conocidos. Las formulaciones orales que contienen los compuestos activos de esta invención pueden comprender cualquier forma oral convencionalmente usada, incluyendo tabletas,

cápsulas, formas bucales, trociscos, pastillas y líquidos, suspensiones o soluciones orales. En polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido, que es una mezcla con el ingrediente activo finamente dividido. En tabletas, el ingrediente activo es mezclado con un vehículo que tiene las propiedades necesarias de compresión en proporciones adecuadas y compactados en la forma y tamaño deseado. Los polvos y tabletas preferentemente contienen hasta el 99% del ingrediente activo.

[0368] Las cápsulas pueden contener mezclas del compuesto(s) activo(s) con rellenos y/o diluyentes inertes tales como los almidones farmacéuticamente aceptables (ej. almidón de maíz, papa o tapioca), azúcares, agentes endulzantes artificiales, celulosas en polvo, tales como celulosas cristalinas y microcristalinas, harinas, gelatinas, gomas, etc.

[0369] Las formulaciones útiles de tabletas pueden ser realizadas por compresión convencional, métodos de granulación húmeda o granulación seca y utiliza diluentes, agentes aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, agentes modificadores de superficie (incluyendo surfactantes), agentes de suspensión o estabilizantes farmacéuticamente aceptables, incluyendo, pero sin limitarse a, estearato de magnesio, ácido esteárico, lauril sulfato de sodio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metil celulosa, celulosa microcristalina, carboximetil celulosa de sodio, carboximetilcelulosa de calcio, polivinilpirrolidina, ácido algínico, goma acacia, goma xantan, citrato de sodio, silicatos complejos, carbonato de calcio, glicina, sucrosa, sorbitol, fosfato dicalcio, sulfato de calcio, lactosa, caolina, manitol, cloruro de sodio, ceras de baja fusión y resinas de intercambio de ión. Los agentes modificadores de superficie preferidos incluyen agentes modificadores de superficie no-iónicos e iónicos. Ejemplos representativos de agentes modificadores de superficie incluyen, pero no se limitan a, poloxamer 188, cloruro benzalconio, estearato de calcio, alcohol cetosteárico, cera emulsificadora cetomacrogol, ésteres sorbitan, dióxido de silicon colliodol, fosfatos, dodecilsulfato de sodio, silicato de aluminio de magnesio y trietanolamina. Las formulaciones orales de aquí pueden utilizar formulaciones estándares de liberación retrasada o en el tiempo para alterar la absorción del compuesto(s) activo. La formulación oral también puede consistir de la administración del ingrediente activo en agua o jugo de fruta, conteniendo los solubilizantes o emulsificadores apropiados según sea necesario.

[0370] Los vehículos líquidos pueden ser usados en la preparación de soluciones, suspensiones, emulsiones, jaleas y elixires. El ingrediente activo de esta invención puede ser disuelto o suspendido en un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable

tales como agua, un solvente orgánico, una mezcla de ambos o aceites o grasas farmacéuticamente aceptables. El vehículo líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados tales como solubilizantes, emulsificadores, buffers, preservantes, endulzantes, agentes saborizantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, colores, reguladores de viscosidad, estabilizadores u osmo-reguladores. Ejemplos adecuados de vehículos líquidos para la administración oral y parenteral incluyen agua (particularmente conteniendo aditivos como los anteriores, ej. derivados de celulosa, preferentemente solución carboximetil de celulosa), alcoholes (incluyendo alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos, ej. glicoles) y sus derivados y aceites (ej. aceite de coco fraccionado y aceite de cacahuete). Para la administración parenteral el vehículo también puede ser un éster graso tales como oleato etil y miristato isopropil. Los vehículos líquidos estériles son usados en composiciones de forma líquida estéril para la administración parenteral. El vehículo líquido para composiciones presurizadas puede ser hidrocarburo halogenado u otro propelente farmacéuticamente aceptable.

[0371] Las composiciones farmacéuticas líquidas, que son soluciones o suspensiones estériles, pueden ser utilizadas para, por ejemplo, inyección intramuscular, intrepitoneal o subcutánea. Las soluciones estériles también pueden ser administradas intravenosamente. Las composiciones para la administración oral pueden ser ya sea de forma líquida o sólida.

[0372] Preferentemente la composición farmacéutica es de forma de dosificación de unidad, ej. como tabletas, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos o supositorios. En dicha forma, la composición es sub-dividida en dosis de unidad conteniendo cantidades apropiadas del ingrediente activo; las formas de dosificación de unidad pueden ser composiciones empacadas, por ejemplos, polvos, frascos, ampollas, jeringas prellenas o sachets conteniendo los líquidos. La forma de dosificación de unidad puede ser, por ejemplo, una cápsula o tableta misma, o puede ser el número apropiado de cualquier dicha composición en forma empacada. Dicha forma de dosificación de unidad puede contener desde 0.1 a 100 mg de un compuesto de la invención y preferentemente desde 2 a 50 mg. Aún formas de dosificación de unidad preferidas contienen de 5 a 25 mg de un compuesto de la presente invención. Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados oralmente en un rango de dosis de 0.01 a 100 mg/kg o preferentemente, en un rango de dosis de 0.1 a 10 mg/kg. Dichas composiciones pueden ser administradas desde 1 a 6 veces diarias, más usualmente desde 1 a 4 veces diarias.

[0373] Cuando se administra para el tratamiento o inhibición de un estado de enfermedad o trastorno particular, se entiende que la dosificación efectiva puede variar dependiendo del compuesto particular utilizado, el modo de administración, la condición y la severidad de la misma, de la condición que se está tratando, así como los varios factores físicos relacionados con el individuo siendo tratado. En la aplicación terapéutica, los compuestos de la presente invención son proporcionados a un paciente que ya sufre de una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos parcialmente aminorar los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para lograr esto se define como una "cantidad terapéuticamente efectiva". La dosificación a ser usada en el tratamiento de un caso específico debe ser subjetivamente determinada por el médico tratante. Las variables involucradas incluyen la condición específica y el tamaño, edad y patrón de respuesta del paciente. La administración efectiva de los compuestos de esta invención puede ser dada en una dosis oral de alrededor de 0.1 mg/día hasta alrededor de 1000 mg/día. Preferentemente, la administración será desde alrededor de 10 mg/día hasta alrededor de 600 mg/día, más preferentemente, una dosis de inicio es de alrededor de 5 mg/día con un incremento gradual en la dosis diaria hasta alrededor de 150 mg/día, para proporcionar el nivel de dosificación deseado en el humano. Las dosis pueden ser administradas en una dosis única o en dos o más dosis divididas. Se espera que las dosificaciones diarias proyectadas varíen con la ruta de administración.

[0374] Dichas dosis pueden ser administradas de cualquier manera útil para dirigir los compuestos activos de aquí al torrente sanguíneo del receptor, incluyendo oralmente, por medio de implantes, parenteralmente (incluyendo inyecciones intravenosas, intraperitoneales, intraarticularmente y subcutánea), rectalmente, intranasalmente, tópicamente, ocularmente (por medio de gotas de ojos) vaginalmente y transdermalmente.

[0375] En algunos casos se puede desear la administración de compuestos directamente en el aire en la forma de un aerosol. Para la administración intranasal o inhalación intrabronquial, los compuestos de esta invención pueden ser formulados en una solución acuosa o parcialmente acuosa.

[0376] Los compuestos de esta invención pueden ser administrados parenteralmente o intraperitonealmente. Las soluciones o suspensiones de estos compuestos activos como una base libre o sal farmacéuticamente aceptable pueden ser preparadas en agua adecuadamente mezclada con un surfactante tal como hidroxil-propilcelulosa. Las dispersiones también pueden ser preparadas en glicerol, glicoles de polietileno líquidos

y sus mezclas en aceites. Bajo condiciones ordinarias de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un preservante para inhibir el crecimiento de microorganismos.

[0377] Las formas farmacéuticas adecuadas para el uso inyectable incluye soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida al punto de que exista la fácil inyectabilidad. Debe ser estable bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe ser preservada contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un solvente o medio de dispersión conteniendo, por ejemplo, agua, etanol, poliol (ej. glicerol, glicol propileno y glicol polietileno líquido), mezclas adecuadas de las mismas y aceites vegetales.

[0378] Los compuestos de esta invención pueden ser administrados transdermalmente a través del uso de un parche trasdermal. Para los propósitos de esta divulgación, las administraciones transdermales se entiende que incluyen todas las administraciones en toda la superficie del cuerpo y los revestimientos internos de los pasajes del cuerpo incluyendo tejidos epiteliales y mucosos. Dichas administraciones pueden ser realizadas usando los presentes compuestos o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en lociones, cremas, espumas, parches, suspensiones, soluciones y supositorios (rectales y vaginales).

[0379] La administración transdermal puede ser lograda a través del uso de un parche transdermal conteniendo el compuesto activo y un vehículo que es inerte al compuesto activo, es no tóxico a la piel y permite la distribución del agente para la absorción sistémica en el torrente sanguíneo a través de la piel. El vehículo puede tomar varias formas tales como cremas y ungüentos, pastas, geles e instrumentos de oclusión. Las cremas y ungüentos pueden ser líquidos viscosos o emulsiones semisólidas ya sea del tipo aceite en agua o agua en aceite. Las pastas comprendidas de polvos de absorción dispersados en petróleo o petróleo hidrofílico conteniendo el ingrediente activo también pueden ser adecuadas. Se pueden usar una variedad de instrumentos de oclusión para liberar el ingrediente activo en el torrente sanguíneo, tales como una membrana semipermeable cubriendo un depósito que contiene el ingrediente activo con o sin un vehículo, o una matriz conteniendo el ingrediente activo. Otros instrumentos de oclusión se conocen en la literatura.

[0380] Los compuestos de esta invención pueden ser administrados rectalmente o vaginalmente en la forma de un supositorio convencional. Las formulaciones

supositorios pueden ser hechas de materiales tradicionales, incluyendo manteca de cacao, con o sin la adición de ceras para alterar el punto de fusión del supositorio y glicerina. Las bases supositorios solubles en agua, tales como glicoles de polietileno de varios pesos moleculares, también pueden ser usadas.

[0381] En ciertas modalidades, la presente invención se dirige a profármacos de compuestos de la fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, Ih, Ij, Ik o Im. Se conocen varias formas de profármacos en el arte, por ejemplo, como se menciona aquí, Bundgaard, (ed.), *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.), *Methods in Enzymology*, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al. (ed), "Design and Application of Prodrugs", *Textbook of Drug Design and Development*, Capítulo 5, 113-191 (1991), Bundgaard, et al., *Journal of Drug Deliver reviews*, 8:1-38 (1992), Bundgaard, J. of *Pharmaceutical Sciences*, 77:285 et seq. (1988); y Higuchi and Stella (eds.) *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, American Chemical Society (1975), cada uno está incorporado aquí por referencia en su totalidad.

[0382] La presente invención proporciona además un compuesto de la invención para el uso como una sustancia terapéutica activa. Los compuestos de la invención son de uso particular en el tratamiento de enfermedades afectadas por trastornos de serotonina.

[0383] La presente invención también proporciona un método para tratar la depresión (incluyendo, pero sin limitarse a trastornos depresivos principales, depresión de la niñez y distimia), ansiedad, trastorno de pánico, trastorno de estrés post-traumático, trastorno disfórico premenstrual (también conocido como síndrome premenstrual), trastorno de falta de atención (con o sin hiperactividad), trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad social, trastorno generalizado de ansiedad, obesidad, trastornos alimenticios tales como anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, enrojecimiento vasomotor, adicción a la cocaína y alcohol, disfunción sexual, déficits cognitivos resultantes de trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, y enfermedades relacionadas en mamíferos incluyendo humanos, que comprende la administración al mamífero afectado de una cantidad efectiva de un compuesto o una composición farmacéutica de la invención.

EJEMPLOS

Preparación de Intermedarios

Ejemplo 1a y 1b: Intermediario 4a— 3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il) propanal e Intermediario 4b—3-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il) propanal

[0384] A una solución de ácido trifluoroacético (3.2 ml, 41 mmol) y piridina (6.7 ml, 83 mmol) en DMSO anhidro (90 ml) y clorobenceno (90 ml) se añadió 3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il) propan-1-ol (4.0 g, 20.7 mmol) y luego carbodiimida dicitclohexil (25.6 g, 124 mmol). Luego de agitar a temperatura ambiente por 16 horas, la mezcla de la reacción fue diluida con H₂O y extraída con cloruro de metileno (2X). Los extractos orgánicos combinados fueron tratados con salmuera, secados en sulfato de magnesio anhidro, filtrados y concentrados. Cromatografía (Hexano-EtOAc (4:1)) proporcionó 2.12 g (54%) del intermediario 4a, 3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il) propanal, como un sólido blanco; 79-80°C; MS (ES) *m/z* 190.0 ([M-H]⁺). Análisis calculado para C₁₁H₁₀FNO: C:69.10 H:5.27 N:7.33; Encontrado: C:68.91 H:5.20 N:7.11.

[0385] El intermediario 4b fue preparado como se describe arriba para el intermediario 4a (ejemplo 1a) usando 3-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il) propan-1-ol (1g, 5.17 mmol), ácido trifluoroacético (0.8 mL, 20.7 mmol), piridina (1.8 mL, 20.7 mmol), benceno (29 mL), DMSO (29 mL) y dicitclohexilcarbodiimida (6.4 g, 31 mmol). Cromatografía (Hex-EtOAc) (2:1) proporcionó 3-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il) propanal como un sólido amarillo-anaranjado. El producto fue caracterizado por ¹HNMR.

Ejemplo 2: Intermediario 94— etil(2-bromo-4,6-difluorofenil) carbamato

[0386] Una solución de 2-bromo-4,6-difluoro-fenilamina (11.0 g, 53 mmol) en piridina (45 mL) fue enfriada a 0°C. Se añadió cloroformato etil (7.7 mL, 80 mmol) a una proporción tal, que la temperatura de la reacción fue mantenida a menos de 5°C. La solución resultante fue agitada a 0°C por 2 horas, luego se dejó calentar a temperatura ambiente y fue filtrada, luego concentrada al vacío. El residuo fue disuelto en Et₂O/EtOAc 2:1 (150 mL) y fue lavado sucesivamente con H₂O (3 x 50 mL), HCl 2.5 N (3 x 50 mL), solución NaHCO₃ acuosa saturada (3 x 50 mL) y salmuera (3 x 50 mL). La capa orgánica fue secada en Na₂SO₄, filtrada y concentrada al vacío. La purificación por cromatografía flash en gel de sílice (EtOAc:hexanos 1:3) proporcionó 8.56 g (58%) del producto titular.

Ejemplo 3: Intermediario 95— etil {2,4-difluoro-6-[(trimetililil) etinil] fenil} carbamato

[0387] A una solución de éster de etil del ácido (2-bromo-4,6-difluoro-fenil)-carbámico (10 g, 35.7 mmol) en CH₃CN (120 mL) bajo N₂ se añadió PdCl₂(PPh₃)₂ (2.51 g, 3.57 mmol), CuI (170 mg, 0.893 mmol), Et₃N (9.76 mL) y etiniltrimetilsilano (7.57 mL, 53.6 mmol). La mezcla de la reacción fue reflujaada por 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla fue filtrada y concentrada al vacío. El residuo fue disuelto en EtOAc (100 mL) y lavado con H₂O (3 x 50 mL) y salmuera (3 x 50 mL).

[0388] La capa orgánica fue secada en Na₂SO₄, filtrada y concentrada al vacío. La purificación por cromatografía flash en gel de sílice (EtOAc:hexanos 1:1) proporcionó 9.93g (94%) del compuesto titular.

Ejemplo 4: Intermediario 96— 5,7-difluoro-1H-indol

[0389] A una solución de NaOEt (1.83 g, 26.9mmol) en etanol (35 mL) se añadió una solución de éster etil del ácido (2,4-difluoro-6-trimetilsilaniletinil-fenil)-carbámico (2g, 6.73mmol) en etanol (10mL). La mezcla de la reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1 hora (hasta la desaparición del material de inicio por TLC), luego reflujaada por 1 hora. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción fue concentrada al vacío. El residuo fue disuelto en Et₂O (50mL) y lavado con H₂O (3 x 25 mL) y salmuera (3 x 25 mL). La solución etérea fue secada en Na₂SO₄, filtrada y concentrada al vacío. La purificación por cromatografía flash en gel de sílice (EtOAc:Hhexanos 1:4) proporcionó 770 mg (75%) del compuesto titular.

Ejemplo 5: Intermediario 8b— 4-(5,7-difluoro-1H-indol-3-yl)-butan-2-ona

[0390] A una solución de 5,7-difluoro-1H-indol (770mg, 5.03mmol) en HOAc (3.41 mL) se añadió metilvinilcetona (1.06g, 1.26mmol) y Ac₂O (1.14 mL). La mezcla de la reacción fue reflujaada por 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente la reacción fue tratada con H₂O (5mL). La mezcla acuosa fue extraída con EtOAc (3 x 5mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H₂O (3 x 5 mL) y salmuera (3 x 5mL), luego fueron secadas en Na₂SO₄, filtradas y concentradas al vacío. La purificación por cromatografía flash en gel de sílice (EtOAc:hexanos 1:4) proporcionó 480mg (43%) del compuesto titular.

Ejemplo 6: Intermediario 25c— Metil 4-fluoro-3-hidroxibenzoato

[0391] Al ácido 4-fluoro-3- hidroxibenzóico (15 g, 0.096 mol) en metanol anhidro (120 ml) bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió trimetilortoformato (18.4ml,

0.168mmol) y ácido sulfúrico concentrado (2.3ml). La mezcla de la reacción fue agitada a 50°C toda la noche. Se removió la mitad del solvente *in vacuo* y la solución restante fue vertida en 500 ml de hielo-H₂O. El producto fue luego extraído con Et₂O (3X). Los extractos de éter combinados fueron lavados con H₂O (1X) seguido por una solución fría de bicarbonato de sodio saturado, tratados con salmuera, secados en sulfato de magnesio anhidro, filtrados y concentrados. 16.04 g (98%) de metil 4-fluoro-3-hidroxibenzoato fueron aislados como un sólido blanco apagado: pf 89.5-91.5°C; MS (ESI) *m/z* 169 ([M-H]⁻); Análisis calculado para C₈H₇FO₃: C:56.48 H:4.15; Encontrado C:56.40 H:3.94.

Ejemplo 7: Intermediario 26c— Metil 4-fluoro-3-(prop-2-iniloxi) benzoato

[0392] A metil 4-fluoro-3-hidroxibenzoato (16g, 0.094 mol) en acetona anhidra (350 ml), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió bromuro propargil (20 ml, 80% p/tolueno, 0.141 mol) y carbonato de potasio en polvo (26 g, 0.188 mol). La mezcla de la reacción fue agitada a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de la reacción fue luego filtrada y el precipitado lavado enteramente con acetona. El filtrado fue concentrado. El residuo fue disuelto en éter y lavado con H₂O (4X). La capa orgánica fue tratada con salmuera, secada en sulfato de magnesio anhidro, filtrada y concentrada para generar 19.57 g (100%) de metil 4-fluoro-3-(prop-2-iniloxi) benzoato como un sólido durazno: pf 59.5-61.0°C; MS (EI) *m/z* 208; Análisis calculado para C₁₁H₉FO₃: C:63.46 H:4.36; Encontrado C:63.26 H:4.31.

Ejemplo 8: Intermediario 27c— Metil 8-fluoro-2H-cromeno-5-carboxilato

[0393] A metil 4-fluoro-3-(prop-2-iniloxi) benzoato (19.57 g, 0.094 mol) se añadió N,N-dietilanilina (125 mL). La mezcla de la reacción fue calentada a 220°C y mantenida en esa temperatura por 2 horas. La mezcla de la reacción fue luego enfriada a temperatura ambiente y diluida con éter. Fue lavada cuidadosamente con HCl 2N. Los extractos acuosos fueron luego re-extraídos con éter (2X). Los extractos combinados Et₂O fueron lavados con H₂O (1X), tratados con salmuera, secados en sulfato de magnesio anhidro, filtrados y concentrados. Cromatografía (Hexano-EtOAc (14:1)) proporcionó 15.66 g (80%) de metil 8-fluoro-2H-cromeno-5-carboxilato como un sólido amarillo: pf 72-74°C; MS (EI) *m/z* 208; Análisis calculado para C₁₁H₉FO₃: C:63.46 H:4.36; Encontrado: C:63.32 H:4.49.

Ejemplo 9: Intermediario 28c— ácido 8-fluoro-2H-cromeno-5-carboxílico

[0394] A metil 8-fluoro-2*H*-cromeno-5-carboxilato (15.66 g, 0.075 mol) en alcohol etil absoluto (460 ml) se añadió una solución de NaOH 2.5N /H₂O (42 ml, 0.105 mol). La mezcla de la reacción fue llevada a reflujo y mantenida bajo reflujo por una hora. La mezcla de la reacción fue enfriada a temperatura ambiente y el solvente fue removido *in vacuo*. El sólido amarillo fue disuelto en H₂O, tratado con carbón activado y filtrado a través de Celita. El líquido de color claro fue lavado una vez con Et₂O. La solución acuosa fue hecha ácida con HCl 2N y la suspensión resultante extraída con acetato etil (2X). Los extractos orgánicos combinados fueron tratados con salmuera, secados en sulfato de magnesio anhidro, filtrados y concentrados para generar 14.16 g (97%) de ácido 8-fluoro-2*H*-cromeno-5-carboxílico como un sólido blanco apagado: pf 222-223.5°C; MS (ESI) *m/z* 193 ([M-H]⁻); Análisis calculado para C₁₀H₇FO₃: C:61.86 H:3.63; Encontrado C:61.62 H:3.49.

Ejemplo 10: Intermediario 29c— 8-fluoro-2*H*-cromeno-5-carboxamida

[0395] Al ácido 8-fluoro-2*H*-cromeno-5-carboxílico (14.16 g, 0.0729 mol) en THF anhidro (350 ml), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (17.6g, 0.109 mol). La mezcla de la reacción fue agitada a temperatura ambiente por 3.25 horas. Se burbujó amoníaco en toda la mezcla de la reacción por un total de 1.25 horas. Se formó un precipitado y fue filtrado. El filtrado fue diluido con acetato etil y extraído con agua. La capa orgánica fue tratada con salmuera, secada en sulfato de magnesio anhidro, filtrada y concentrada. En la disolución en acetato etil, se formó un precipitado que fue filtrado y lavado con algo de acetato etil. 12.22 g (87%) de 8-fluoro-2*H*-cromeno-5-carboxamida fue aislada como un sólido blanco. El filtrado fue luego cromatografiado (EtOAc-Hexano (9:1)) para generar otro 1.68 g (12%) de 8-fluoro-2*H*-cromeno-5-carboxamida como un sólido blanco: pf 189-190.5°C; MS (EI) *m/z* 193; Análisis calculado para C₁₀H₈FNO₂: C:62.18 H:4.17 N:7.25; Encontrado: C:61.85 H:4.13 N:7.13.

Ejemplo 11: Intermediario 30c—8-fluoro-3-nitro-2*H*-cromeno-5-carboxamida

[0396] A 18-corona-6 (6 g, 22.8 mmol) en THF anhidro (48 ml), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió nitrito de potasio (2.65 g, 31.2 mmol). La mezcla de la reacción fue sonicada por 10 minutos. Yodo (8.7 g, 34.3 mmol) fue añadido y la sonicación continuó por otros 30 minutos. A la mezcla de la reacción se añadió luego 8-fluoro-2*H*-cromeno-5-carboxamida (2 g, 10.4 mmol) disuelto en THF anhidro (19 ml)-piridina seca (4.8 ml). La sonicación continuó por 5 horas y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Luego se añadió trietilamina

(10 ml) y la mezcla de la reacción se agitó por otros 30 minutos. Se añadió gel de sílice al frasco y la mezcla de la reacción se concentró. Cromatografía (EtOAc-Hexano (3:1)) proporcionó 1.47 g (60%) de 8-fluoro-3-nitro-2*H*-cromeno-5-carboxamida como un sólido amarillo: pf 225-227°C; MS (ESI) m/z 237 ($[M-H]^-$); Análisis calculado para $C_{10}H_7FN_2O_4$: C:50.43 H:2.96 N:11.76; Encontrado: C:50.45 H:3.04 N:11.38.

Ejemplo 12: Intermediario 31c—8-fluoro-3-nitrocromano-5-carboxamida

[0397] A 8-fluoro-3-nitro-2*H*-cromeno-5-carboxamida (3.73 g, 15.7 mmol) en cloroformo (340 ml)-isopropanol (125 ml), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió gel de sílice (11 g). A la suspensión, se añadió lentamente por un período de 15 minutos, borohidruro de sodio (1.48 g, 39.2 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de la reacción fue apagada con ácido acético (28 ml) y agitada por otros 30 minutos. La mezcla de la reacción fue luego filtrada y el gel de sílice lavado completamente con cloruro de metileno. El filtrado fue concentrado y el residuo recuperado en EtOAc/H₂O. La apa orgánica fue separada, tratada con salmuera, secada en sulfato de magnesio anhidro, filtrada y concentrada. 3.65 g (97%) de 8-fluoro-3-nitrocromano-5-carboxamida fue aislada como un sólido blanco apagado: pf 184-185.5°C; MS (ESI) m/z 239 ($[M-H]^-$); Análisis calculado para $C_{10}H_9FN_2O_4$: C:50.01 H:3.78 N:11.66; Encontrado: C:50.35 H:3.79 N:11.36.

Ejemplo 13: Intermediario 1c—3-amino-8-fluorocromano-5-carboxamida

[0398] A 8-fluoro-3-nitrocromano-5-carboxamida (2 g, 8.3 mmol) en alcohol etílico absoluto (90 ml) se añadió THF (15 ml). La mezcla de la reacción fue luego calentada a 60°C para ayudar a solubilizar el material de inicio y se enfrió a 45°C. Se añadió Ra-Ni húmedo seguido por, durante un período de 30 minutos, una solución de hidrato hidracina (4.7 ml) en alcohol etil absoluto (12 ml). La mezcla de la reacción se mantuvo a 45°C por 1 hora. Mientras aún estaba caliente, la mezcla de la reacción fue filtrada en Celita y se lavó el Ra-Ni completamente con EtOH caliente. El filtrado fue concentrado al vacío. Cromatografía (CH₂Cl₂-MeOH (1%NH₄OH) (4:1)) proporcionó 1.06 g (61%) de 3-amino-8-fluorocromano-5-carboxamida como un sólido blanco apagado: pf 229°C/desc; MS (ESI) m/z 211 ($[M+H]^+$); Análisis calculado para $C_{10}H_{11}FN_2O_2$ HCl: C:48.69 H:4.90 N:11.36; Encontrado: C:48.69 H:5.05 N:10.97.

Ejemplo 14 Intermediario 25d- Metil 4-cloro-3-hidroxibenzoato

[0399] 2-cloro-5-trifluorometil-fenol (5 g, 25 mmol) comercial fue añadido a ácido sulfúrico concentrado (37 g, 375 mmol) bajo exclusion de humedad y calor bajo agitación a 100°C. La mezcla de la reacción fue agitada a esta temperatura por 1 hora, luego enfriada a temperatura ambiente y vertida lentamente en metanol anhidro (300 ml). La solución obtenida fue refluja por 3 horas, seguido por agitación a temperatura ambiente toda la noche. El solvente fue removido al vacío a un volumen final de ~159 ml y luego vertido cuidadosamente en 10% de solución de bicarbonato de sodio acuoso (300 ml). El producto fue extraído con éter (3 x 100 ml), las capas orgánicas combinadas lavadas con salmuera (100 ml), secadas en sulfato de magnesio, filtradas y evaporadas hasta secar para rendir 4.2 g (90.5%) de metil 4-cloro-3-hidroxibenzoato como un sólido blanco apagado: pf 100-1° C.; MS (APCI) m/z 187 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 15 Intermediario 26d- Metil 4-cloro-3-(prop-2-iniloxi)benzoato

[0400] A metil 4-cloro-3-hidroxibenzoato (4 g, 21 mmol) en acetone anhidra (100 ml), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió bromuro propargil (4.55 ml, 80% p/tolueno, 32.1 mmol) y carbonato de potasio en polvo (5.9 g, 42.6 mmol). La mezcla de la reacción fue agitada a temperatura ambiente toda la noche, luego filtrada y el precipitado lavado completamente con acetona. El filtrado fue evaporado *in vacuo* y el residuo fue disuelto en éter y lavado con H₂O (2 x). La capa orgánica fue tratada con salmuera, secada en sulfato de magnesio anhidro, filtrada y concentrada para generar 4.5 g (95.7%) de metil 4-cloro-3-(prop-2-iniloxi)benzoato como un sólido blanco apagado: pf 85-6°C; MS (APCI) m/z 225 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 16: Intermediario 27d – Metil 8-cloro-2H-cromeno-5-carboxilato

[0401] A metil 4-cloro-3-(prop-2-iniloxi) benzoato (4.4g, 19.5 mmol) se añadió N,N-dietilanilina (26 ml). La mezcla de la reacción fue calentada a 220°C y mantenida a esa temperatura por 2 horas después de las cuales fue enfriada a temperatura ambiente y diluida con éter. Fue lavada cuidadosamente con HCl 2N. Los extractos acuosos fueron luego re-extraídos con éter (2 veces). Los extractos de éter combinados fueron lavados con agua (1 vez), tratados con salmuera, secados en sulfato de magnesio anhidro, filtrados y evaporados *in vacuo*. Cromatografía [Hexano-EtOAc (95:5)] proporcionó 3.35 g (76%) de metil 8-cloro-2H-cromeno-5-carboxilato como microcristales amarillos: pf 49-50°C; MS (EI) m/z 224 ($[M+]$).

Ejemplo 17: Intermediario 28d – ácido 8-Cloro-2H-cromeno-5-carboxílico

[0402] A metil 8-cloro-2*H*-cromeno-5-carboxilato (3.3 g, 14.7 mmol) en alcohol etil absoluto (130ml) se añadió una solución NaOH acuosa 2.5N (8.228 ml, 20.5 mmol). La mezcla de la reacción fue llevada a reflujo y mantenida bajo reflujo por una hora, enfriada a temperatura ambiente y evaporada *in vacuo*. El residuo fue disuelto en agua y extraído con éter. La solución acuosa fue acidificada con HCl 2N y la suspensión resultante extraída con acetato etil (2 veces). Los extractos orgánicos combinados fueron tratados con salmuera, secados en sulfato de magnesio anhidro, filtrados y evaporados *in vacuo* para generar 3 g (97%) del ácido 8-cloro-2*H*-cromeno-5-carboxílico deseado como un sólido cremoso amarillo: pf 196-7°C; MS (ES) *m/z* 209 ([M-H])

Ejemplo 18: Intermediario 29d— 8-Cloro-2*H*-cromeno-5-carboxamida

[0403] Al ácido 8-cloro-2*H*-cromeno-5-carboxílico (2.99 g, 14.2 mmol) en THF anhidro (70 ml), bajo nitrógeno en temperatura ambiente, se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (3.438 g, 21.2 mmol). La mezcla de la reacción fue agitada a temperatura ambiente por 3 horas. Se burbujeó gas de amoníaco anhidro a través de la reacción por 1.5 horas. Se formó un precipitado y se filtró. El filtrado fue concentrado *in vacuo* y diluido con acetato etil y extraído con agua (2 veces). La capa orgánica fue tratada con salmuera, secada en sulfato de magnesio anhidro, filtrada y concentrada. En la disolución en acetato etil, se formó un precipitado que fue filtrado y lavado con algo de acetato etil. En el secado 2.82 g (95%) de 8-cloro-2*H*-cromeno-5-carboxamida fue aislado como un sólido amarillo: pf 201-3°C; MS (ES) *m/z* 208 ([M-H]).

Ejemplo 19: Intermediario 30d- 8-Cloro-3-nitro-2*H*-cromeno-5-carboxamida

[0404] A 18-corona-6 (6.511 g, 24.63 mmol) en THF anhidro (55 ml), bajo nitrógeno en temperatura ambiente, se añadió nitrito de potasio (2.86 g, 33.6 mmol). La mezcla de la reacción fue sonicada por 10 minutos. Se añadió yodo (9.38 g, 36.95 mmol) y la sonicación continuó por otros 30 minutos. A la mezcla de la reacción se añadió luego 8-cloro-2*H*-cromeno-5-carboxamida (2.35 g, 11.2 mmol) disuelto en THF anhidro (20 ml) y piridina seca (5.2ml). La sonicación continuó por 4 horas y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Luego se añadió trietilamina (11.3 ml) y la mezcla de la reacción se agitó por otras 2 horas. Se añadió gel de sílice (10 g) al frasco y la mezcla de la reacción se evaporó al vacío. El residuo fue cromatografiado en gel de sílice (200 g). La elusión con un gradiente de solvente (hexano/etilacetato, 40% a 20%) proporcionó 1.55 g (60%) de 8-cloro-3-nitro-2*H*-

cromeno-5-carboxamida deseado como un sólido amarillo: pf 225-227°C; MS (ESI) m/z 253/255 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 20: Intermediario 31d- 8-Cloro-3-nitrocromano-5-carboxamida

[0405] A 8-cloro-3-nitro-2H-cromeno-5-carboxamida (1.5 g, 5.89 mmol) en cloroformo (128 ml) e isopropanol (47 ml), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió gel de sílice (4.2 g). A la suspensión, se añadió lentamente por un período de 15 minutos, borohidruro de sodio (556 mg, 14.7 mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de la reacción fue apagada con ácido acético (10.5 ml) y agitada por otros 30 minutos después de los cuales fue filtrada y el gel de sílice lavado completamente con cloruro de metileno. El filtrado fue evaporado *in vacuo* y el residuo separado entre acetato etil y agua. La capa orgánica fue separada, tratada con salmuera, secada en sulfato de magnesio anhidro, filtrada y concentrada. 1.28 g (85%) de 8-cloro-3-nitrocromano-5-carboxamida fue aislada como un sólido beige claro: pf 193-4°C; MS (ESI) m/z 225/257 ($[M-H]^-$).

Ejemplo 21: Intermediario 1d- 3-Amino-8-clorocromano-5-carboxamida

[0406] A 8-cloro-3-nitrocromano-5-carboxamida (1.06 g, 4.13 mmol) en alcohol etil absoluto (50 mL) se añadió algo de THF (9 ml). La mezcla de la reacción fue luego calentada a 60°C para ayudar a solubilizar el material de inicio y enfriada a 45°C. Se añadió seguidamente Ra-Ni húmedo (3 cucharadas pequeñas), por un período de 30 minutos, por una solución de hidrato de hidracina (2.7 ml) en alcohol etil absoluto (7 ml). La mezcla de la reacción fue mantenida a 45°C por 1 hora. Mientras seguía caliente, la mezcla de la reacción fue filtrada en Celita y el Ra-Ni fue lavado completamente con EtOH caliente. El filtrado fue evaporado *in vacuo*. El residuo fue cromatografiado flash en gel de sílice usando una mezcla de solvente de metanol / cloroformo (1:4) con 1% de hidróxido de amonio proporcionando 0.78 g (83%) de 3-amino-8-clorocromano-5-carboxamida como un sólido blanco apagado: pf 231-6°C; MS (ES) m/z 225 ($[M-H]^-$). Luego fue convertido a la sal de HCl disolviendo la base libre en metanol, añadiendo HCl etéreo y evaporando la solución *in vacuo*. El residuo fue cristalizado del metanol / éter proporcionando sal de clorhidrato de 3-amino-8-clorocromano-5-carboxamida como microcristales blancos apagados: pf >250°C; MS (ES) m/z 225.0 ($[M-H]^-$).

Ejemplo 22: Intermediario 26e- metil-3-(prop-2-in-1-iloxi) benzoato

[0407] Se disolvió metil 3-hidroxibenzoato (131.4 mmol, 20 g) en acetona (300 mL) y se trató de una sola vez bajo agitación con bromuro propargil (80% en tolueno, 197.1 mmol, 21.95 mL). La mezcla de la reacción fue enfriada a 0°C, se añadió carbonato de potasio (394.3 mmole, 54.5g) y la mezcla se agitó en temperatura ambiente por 20 horas. Los sólidos fueron filtrados y el filtrado evaporado. El residuo fue filtrado a través de un tapón de gel de sílice. Elución con 25% de acetato etil / hexano entregó 23.5 g (94%) del compuesto titular como un aceite amarillo. MS (APPI) m/z 190.

Ejemplo 23: Intermediario 27e- metil 2H-cromeno-5-carboxilato

[0408] Un solución de metil 3-(prop-2-in-1-ilo) benzoato (226.6 mmol, 43.1g) en N,N-dietilanilina (500mL) fue calentada a 250°C por 3 horas. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, ésta fue diluida con éter y lavada repetidamente (8 x 300mL) con ácido clorhídrico 2N para remover la anilina. La capa orgánica separada fue luego lavada consecutivamente con agua y salmuera; la solución fue secada en sulfato de magnesio, filtrada y evaporada al vacío. El residuo fue cromatografiado flash en gel de sílice. La elución con 25% de acetato etil / hexano entregó 16.8 g (40%) del compuesto titular que, debido a la inestabilidad, fue inmediatamente convertido al ácido 2H-cromeno-5- carboxílico.

Ejemplo 24: Intermediario 28e- ácido 2H-cromeno-5-carboxílico

[0409] Una solución de metil 2H-cromeno-5-carboxilato (36.28 mmol, 6.9g) en etanol (50mL) fue tratada de una sola vez con hidróxido de sodio acuoso (2.5 N, 36mL) y agitada a temperatura ambiente por 15 horas. La mezcla fue luego diluida con agua (50mL) y extraída con éter (2 x 60mL). La capa orgánica separada fue acidificada con ácido clorhídrico acuoso (6 M) a pH ~2. El material precipitado fue filtrado, lavado con agua y secado al vacío para rendir 5.9g (92%) del compuesto deseado como un sólido blanco. MS (ES) m/z 175.1.

Ejemplo 25: Intermediario 29e- 2H-cromeno-5-carboxamida

[0410] 'N,N'-Carbonildiimidazol (29.8 mmol, 483 mg) fue añadido a una solución de ácido 2H-cromeno-5-carboxílico en tetrahidrofurano (40 mL) bajo agitación a temperatura ambiente. La solución fue agitada por 3 horas después de las cuales se introdujo gas de amoníaco bajo agitación por 90 minutos. El precipitado fue filtrado y el filtrado fue diluido con agua (30mL) y acetato etil (50mL). La capa orgánica separada fue lavada con agua, luego salmuera después de lo cual se secó en sulfato de

magnesio, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo fue cromatografiado flash en gel de sílice (100g). La elución con 3% de metanol en cloroformo entregó 3g (86%) del compuesto titular deseado como un sólido blanco; pf 168-70°C. MS (ES) m/z 176.

Ejemplo 26: Intermediario 30e – 3-nitro-2H-cromeno-5-carboxamida

[0411] Una solución de 2H-cromeno-5-carboxamida (15.4mmol, 2.7g) fue disuelta bajo agitación en tetrahidrofuran (40 mL). Se añadió glicol etileno (1.5mL) y la solución se enfrió a 0°C seguido por la adición de nitrito de sodio (61.65mmol, 4.25 g) y la agitación continuó por 30 minutos. Se añadió yodo (61.65mmol, 1.56g) y la agitación continuó por 3 horas a 0°C seguido por temperatura ambiente por 26 horas. La mezcla de la reacción fue enfriada a 0°C y luego tratada lentamente con una solución de bisulfito de sodio acuoso (18%) hasta que la mezcla de la reacción permaneció clara en color. El producto precipitado fue filtrado, lavado consecutivamente con bicarbonato de sodio acuoso (5%) y agua. El material amarillo fue secado en alto vacío para rendir 2.13g (63%) del compuesto titular; pf 231-2°C. MS (EI) m/z 220.

Ejemplo 27: Intermediario 31e- 3-nitrocromano-5-carboxamida

[0412] Una solución de 3-nitro-2H-cromeno-5-carboxamida (9.5mmol, 2.1g) en metanol (60mL) fue tratada en partes bajo agitación y nitrógeno seco con borohidruro de sodio (30mmol, 1.35g) a temperatura ambiente. La mezcla de la reacción fue agitada a temperatura ambiente toda la noche, se añadió ácido acético (22mL) y la agitación continuó por 30 minutos después de los cuales la mezcla fue concentrada al vacío y el residuo separado entre agua y acetato etil. La capa orgánica separada fue lavada con salmuera, secada en sulfato de magnesio, filtrada y evaporada hasta secar al vacío para rendir 2g (95%) del compuesto deseado como micro cristales blancos apagados; pf 200-2°C. MS (ES) m/z 223.0.

Ejemplo 28: Intermediario 1e- 3-aminocromano-5-carboxamida

[0413] Una suspensión de 3-nitrocromano-5-carboxamida (9mmol, 2g) en etanol (130mL) y tetrahidrofurano (40mL) fue calentada a 60°C (solución) y luego enfriada a ~45° C bajo agitación. Se añadieron (~6 cucharas de espátula) de níquel raney seguido por la adición por goteo de una solución de hidrato de hidracina (5.9mL) en etanol (15.5mL) por 20 minutos a ~45° C. La mezcla fue agitada 1 hora a ~45° C y filtrada caliente a través de Celita. La torta fue lavada con etanol (10 mL) y el filtrado fue

evaporado al vacío hasta secar entregando 1.75g (~100%) del compuesto titular como sólido ceroso casi verde. MS (ES) m/z 193.1.

Ejemplo 29: Intermediario 83c— 8-fluoro-N-metil-2H-cromeno-5-carboxamida

[0414] Al ácido 8-fluoro-2H-cromeno-5-carboxílico (3.5g, 0.018mol) en THF anhidro (100mL), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió EDC (6.9g, 0.036mol), HOBt (4.86g, 0.036mol) y una solución 2M de metilamina en THF (36mL, 0.072 mol). La mezcla de la reacción fue agitada a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de la reacción fue concentrada *in vacuo* y el residuo recuperado en CH₂Cl₂/H₂O. La capa orgánica fue separada y la capa acuosa extraída una vez más con CH₂Cl₂. Los extractos orgánicos fueron juntados, secados en sulfato de magnesio anhidro, filtrados y concentrados. Cromatografía (EtOAc-Hex (3:1)) proporcionó 3.69g (99%) del producto deseado como un sólido blanco: pf 150-153°C; MS (ES) m/z 206.1.

Ejemplo 30: Intermediario 84c— 8-fluoro-N-metil-3-nitro-2H-cromeno-5-carboxamida

[0415] A 8-fluoro-N-metil-2H-cromeno-5-carboxamida (3.58g, 0.017mol) en THF (105mL)-glicol etileno (15mL), se añadió yodo (12.9g, 0.051mol) y nitrito de sodio (3.56g). La mezcla de la reacción fue agitada a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de la reacción fue concentrada, el residuo recuperado en acetato etil y extraído como sigue: cloruro de sodio saturado (1 vez), 5% de bisulfito de sodio-NaCl saturado (1 vez), 5% de bisulfito de sodio (2 veces), NaCl saturado (1 vez). La capa orgánica fue luego secada en sulfato de magnesio anhidro, filtrada y concentrada. El residuo fue triturado con MeOH (2 veces) y 1.8g (42%) del producto deseado fue aislado como un sólido amarillo. El filtrado fue cromatografiado (EtOAc-Hex (3:1)) proporcionando 1.2gm de una mezcla de material de inicio no reaccionado y producto deseado. Esta mezcla fue sometida a las mismas condiciones de reacción de arriba generando 0.75 g (18%) del producto deseado como un sólido amarillo. Su identidad se confirmó por ¹HNMR.

Ejemplo 31: Intermediario 85c— 8-fluoro-N-metil-3-nitrocromano-5-carboxamida

[0416] A 8-fluoro-N-metil-3-nitro-2H-cromeno-5-carboxamida (2.55g, 0.01mol) en cloroformo (190mL)-isopropanol (60mL), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió gel de sílice (7g) y, lentamente por un período de 10 minutos, borohidruro de

sodio (0.96g, 0.025mol). Después de 40 minutos, la mezcla de la reacción fue apagada con ácido acético (18mL) y agitada por otros 15 minutos. Fue filtrada y el sílice se lavó completamente con CH₂Cl₂. El filtrado fue concentrado *in vacuo*, se recuperó el residuo en EtOAc/H₂O, se separó la capa orgánica, se trató con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró proporcionando 2.54g (98%) del producto deseado. Su identidad fue confirmada por ¹HNMR.

Ejemplo 32: Intermediario 86c- 3-Amino-8-fluoro-N-metilcromano-5-carboxamida

[0417] A 8-fluoro-N-metil-3-nitrocromano-5-carboxamida (2.54g, 9.99mmol) en alcohol etil absoluto (110mL) se añadió THF (17mL). La mezcla de la reacción fue luego calentada a 45°C y se añadió Ra-Ni húmedo seguido por, por un período de 30 minutos, hidrato de hidracina (5.7mL) en alcohol etil absoluto (15mL). La mezcla de la reacción fue mantenida a 45°C por 45 minutos. El mismo trabajo como el que se describe en el ejemplo 13. Cromatografía (CH₂Cl₂-MeOH (1% NH₄OH) (9:1)) proporcionó 1.35g (60%) del producto deseado que fue convertido a la sal de HCl para generar sal de clorhidato de 3-amino-8-fluoro-N-metilcromano-5-carboxamida como un sólido blanco: pf 131 °C/desc; MS (ES) m/z 225.1.

Ejemplo 33: Intermediario 87- Metil 4-fluoro-2-hidroxibenzoato

[0418] Al ácido 4-fluoro-2-hidroxibenzóico (5.33g, 0.034mol) en metanol anhidro (26mL), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió ácido sulfúrico (1.5mL). La mezcla de la reacción fue llevada a reflujo y mantenida bajo reflujo toda la noche. Se añadió más ácido sulfúrico (2.5mL) y la mezcla de la reacción se mantuvo bajo reflujo toda la noche. Se removió la mitad del solvente *in vacuo* y la solución remanente se vertió sobre hielo-H₂O. El producto fue luego extraído con Et₂O (2 veces). Los extractos de éter combinados fueron lavados con una solución fría de bicarbonato de sodio saturado, tratados con salmuera, secados en sulfato de magnesio anhidro, filtrados y concentrados. 5.49g (95%) de metil 4-fluoro-2hidroxibenzoato fueron aislados como un sólido blanco. Su identidad fue confirmada por ¹HNMR.

Ejemplo 34: Intermediario 88- Metil 4-fluoro-2-(prop-2-in-1-iloxi) benzoato

[0419] A metil 4-fluoro-2-hidroxibenzoato (5.49g, 0.032mol) en acetona anhidra (120mL) bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió bromuro propargil (7.2mL, 80%p/tolueno, 0.048mol) y carbonato de potasio en polvo (8.8g, 0.064mol). La mezcla

de la reacción fue agitada a temperatura ambiente toda la noche. El mismo trabajo del ejemplo 7. 6.45g (97%) de metil 4-fluoro-2-(prop-2-in-1-iloxi) benzoato fue aislado como un aceite anaranjado pálido. Su identidad fue confirmada por ¹HNMR.

Ejemplo 35: Intermediario 89—Metil 5-fluoro-2H-cromano-8-carboxilato

[0420] A metil 4-fluoro-2-(prop-2-in-1-iloxi) benzoato (6.45g, 0.031mol) se añadió N,N-dietilanilina (40mL). La mezcla de la reacción fue calentada a 220°C y mantenida a esa temperatura por 2 horas. El mismo trabajo descrito en el ejemplo 8. Cromatografía (Hex-EtOAc (6:1)) proporcionó 4.36g (68%) de metil 5-fluoro-2H-cromeno-8-carboxilato como un sólido amarillo: pf 65-67 °C; MS (APPI) m/z 209.

Ejemplo 36: Intermediario 90—ácido 5-Fluoro-2H-cromeno-8-carboxílico

[0421] A metil 5-fluoro-2H-cromeno-8-carboxilato (4.36g, 0.021mol) en alcohol etil absoluto (130mL) se añadió una solución de NaOH 2.5N/H₂ (12mL, 0.029mol). La mezcla de la reacción fue llevada a reflujo y mantenida bajo reflujo por 1.25 horas. El mismo trabajo descrito en el ejemplo 9. Ninguna cromatografía y 4g (99%) de ácido 5-fluoro 2H-cromeno-8-carboxílico fue aislado como un sólido amarillo: pf 187-°89 °C; MS (ES) m/z 193.0.

Ejemplo 37: Intermediario 91— 5-Fluoro-2H-cromeno-8-carboxamida

[0422] Al ácido 5-fluoro-2H-cromeno-8-carboxílico (4g, 0.02mol) en THF anhidro (105mL), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (5.1g, 0.03mol). La mezcla de la reacción fue agitada a temperatura ambiente por 2.5 horas. Luego se burbujó amoníaco a través de la mezcla de la reacción por un total de 30 minutos. El mismo trabajo descrito en el ejemplo 10. 0.71g (18%) de 5-fluoro-2H-cromeno-8-carboxamida fue aislado de la filtración como un sólido amarillo. El filtrado fue luego cromatografiado usando EtOAc-Hex (2:1) seguido por EtOAc-Hex (3:1) seguido por EtOAc-Hex (4:1) para generar otros 2.7g (66%) de 5-fluoro-2H-cromeno-8-carboxamida como un sólido amarillo: pf 152-154 °C; MS (ES) m/z 194.0.

Ejemplo 38: Intermediario 92— 5-Fluoro-3-nitro-2H-cromeno-8-carboxamida

[0423] A 5-fluoro-2H-cromeno-8-carboxamida (2.7g, 0.014mol) en THF anhidro (80mL)-glicol etileno (14mL) bajo nitrógeno a 0°C, se añadió nitrito de sodio (3.86g, 0.056mol) y la mezcla de la reacción se agitó a 0°C por 30 minutos. Se añadió yodo

(14.2g, 0.056mol) por un período de 5 minutos y la mezcla de la reacción se agitó a 0°C por 30 minutos. Se removió el baño de hielo y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de la reacción fue concentrada, diluida con acetato etil y una solución de hidrógeno sulfito de sodio (20g/100mL) se añadió hasta que la solución se tornó amarilla. La capa orgánica fue separada, tratada con salmuera, secada en sulfato de magnesio anhidro, filtrada y concentrada. La mezcla de la reacción fue triturada con MeOH y se filtró el precipitado amarillo pálido y se lavó con hexano. 1.1g (31%) de 5-fluoro-nitro-2*H*-cromeno-8-carboxamida fue aislado como un sólido amarillo pálido. El filtrado fue concentrado para generar 1.73g del producto y material de inicio no reaccionado. Esta mezcla fue sometida a las mismas condiciones de reacción proporcionando después de la cromatografía (EtOAc-Hex (3:1)) 0.68g (30%) de 5-fluoro-3-nitro-2*H*-cromeno-8-carboxamida como un sólido amarillo. Su identidad fue confirmada por ¹HNMR.

Ejemplo 39: Intermediario 93— 5-Fluoro-3-nitrocromano-8-carboxamida

[0424] A 5-fluoro-3-nitro-2*H*-cromeno-8-carboxamida (1.78g, 7.47mmol) en cloroformo (150mL)-isopropanol (60mL) bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió gel de sílice (5.1g). A la suspensión, se añadió lentamente por un período de 10 minutos, borohidruro de sodio (0.71g, 18.7mmol). Después de 30 minutos, la mezcla de la reacción fue apagada con ácido acético (15mL) y agitada por otros 10 minutos. El mismo trabajo descrito en el ejemplo 12. Cromatografía (acetona-Hex (1:1)) proporcionó 1g (55%) de 5-fluoro-3-nitrocromano-8-carboxamida como un sólido blanco. Su identidad fue confirmada por ¹HNMR.

Ejemplo 40: Intermediario 1f— 3-Amino-5-fluorocromano-8-carboxamida

[0425] A 5-fluoro-3-nitrocromano-8-carboxamida (1g, 0.0042mol) en alcohol etil absoluto (45mL) se añadió THF (7mL). La mezcla de la reacción fue luego calentada a 55°C para ayudar a solubilizar el material de inicio y se enfrió a 45°C. Se añadió Ra-Ni húmedo seguido por, por un período de 10 minutos, hidrato de hidracina (2.4 mL) en alcohol etil absoluto (6mL). La mezcla de la reacción se mantuvo a 45°C por 20 minutos. El mismo trabajo descrito en el ejemplo 13. Cromatografía (CH₂Cl₂-MeOH (9:1) (1% NH₄OH) proporcionó 0.42g (48%) de 3-amino-5-fluorocromano-8-carboxamida que fue convertida a la sal HCl para generar un sólido blanco: pf 128 °C/desc; MS (ES) m/z 211.1; Análisis calculado para C₁₀H₁₁FN₂O₂. HCl: C, 48.69; H, 4.90; N, 11.36. Encontrado C, 48.61; H, 4.78; N, 10.70.

Ejemplo 41: Intermediario 32— 5-metoxi-2H-cromeno-3-carbonitrilo

[0426] Una mezcla de 2-hidroxi-6-metoxibenzaldehído (9.13 g, 0.06 mol), acrilonitrilo (19.7 ml, 0.3 mol) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (1.55 g, 0.0138 mol) fueron refluados por 21 horas. La mezcla de la reacción fue enfriada a temperatura ambiente, diluida con Et₂O y lavada con NaOH 1N seguido por HCl 1N. La capa orgánica fue secada en sulfato de magnesio anhidro, filtrada y concentrada. Cromatografía (Hexano-EtOAc (7:3)) proporcionó 5.78 g (52%) de 5-metoxi-2H-cromeno-3-carbonitrilo como un sólido blanco apagado: MS (APCI) *m/z* 187.

Ejemplo 42: Intermediario 33— ácido 5-metoxi-2H-cromeno-3-carboxílico

[0427] Una mezcla de 5-metoxi-2H-cromeno-3-carbonitrilo (5.5 g, 0.029 mol) y 10% NaOH/H₂O (88 ml) fue refluada por 5 horas. La mezcla de la reacción fue enfriada en un baño de hielo y, mientras en el hielo, fue acidificada con HCl concentrado. El precipitado fue luego filtrado al vacío y lavado con hexano. El precipitado fue disuelto en MeOH-tolueno y concentrado varias veces al vacío. Cromatografía (CH₂Cl₂-MeOH (9:1)) proporcionó 5.86 g (98%) de ácido 5-metoxi-2H-cromeno-3-carboxílico como un sólido levemente amarillo: MS (APCI) *m/z* 206.

Ejemplo 43: Intermediario 6— 5-metoxi-2H-cromen-3(4H)-ona

[0428] Al ácido 5-metoxi-2H-cromeno-3-carboxílico (2 g, 9.7 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) se añadió trietilamina (1.6 ml). A esta mezcla se añadió, por goteo por un período de 10 minutos, difenilfosforilazida (2.2 ml, 10 mmol) en tolueno (8 ml) mientras la mezcla se calentaba lentamente para destilar el cloruro de metileno. Cuando la mezcla de la reacción llegó a los 60°C, se añadieron 20 ml adicionales de tolueno. A 85°C, la mezcla de la reacción fue refluada por 1.5 horas. A esta mezcla luego se añadió lentamente HCl 6N (16 ml) y se refluó por 2 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y las capas se separaron. La capa orgánica fue lavada con bicarbonato de sodio saturado (2 veces) y H₂O (1 vez), secada en sulfato de sodio anhidro, filtrada y concentrada. Cromatografía (Hexano-EtOAc (4:1)) proporcionó 1.02 g (59%) de 5-metoxi-2H-cromen-3(4H)-ona como un aceite pálido amarillento: MS (EI) *m/z* 178.

Ejemplo 44: Intermediario 35— 1,7-dimetoxinaftalen-2(1H)-ona

[0429] A 1,7-dihidroxinaftaleno (10 g, 0.062 mol) en 2-butanona (125 ml), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió carbonato de potasio (26 g, 0.187 mol) y yodometano (11.6 ml, 0.187 mol). La mezcla de la reacción fue llevada a reflujo y mantenida bajo reflujo toda la noche. La mezcla de la reacción fue luego apagada con H₂O y extraída con cloruro de metileno (1X). La capa orgánica es después lavada con NaOH 2N, secada con sulfato de magnesio, filtrada y concentrada. Cromatografía (Hexano-EtOAc (19:1)) produciendo 9.45 g (80%) de 1,7-dimetoxinaftalen-2(1H)-ona como un aceite amarillo: MS m/z 188.

Ejemplo 45: Intermediario 7a- 8-metoxi-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona

[0430] 1,7-dimetoxinaftalen-2(1H)-ona (8.0 g, 0.04 mol) se añadió etanol absoluto en ebullición (200 ml) bajo agitación mecánica. Sodio se añadió lentamente (7.4 g, 0.3 mol). La mezcla resultante se mantuvo en reflujo hasta que el sodio desapareció. La mezcla de la reacción se enfrió a 10°C, HCl 2N se añadió mediante goteo hasta que un pH de 6 se obtuvo, y la mezcla de la reacción se reflujo por 1 hora. El solvente se removió al vacío. Cromatografía (Hexano-EtAc (3:1)) produjo 4.2 g (60%) de 8-metoxi-3,4-dihidronaftalen-2(1H)-ona como un sólido de color naranja: pf 29-32° C.; Análisis Calculado para C₁₁H₁₂O₂: C, 74.98; H, 6.86; Encontrado: C, 74.92; H, 6.92.

Ejemplo 46: Intermediario 47- Dietil[(5-fluoro-1H-indol-3-il)metil](metil) malonato

[0431] Una solución de 5-fluorogramina (15.5 g, 80.6 mmol) en acetonitrilo (450 mL) se trató con dietil metilmalonato (20.8 mL, 121 mmol) y tributilfosfeina a reflujo por 17 horas. La reacción enfriada se concentró a presión reducida y se disolvió en acetato etil (1.5L), se lavó con HCl 1N acuoso (500 mL), NaCl acuoso saturado (500 mL), se secó con MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida a un aceite naranja. Cromatografía (hexano-EtOAc (3:1)) produjo 16.5 g (64%) del producto deseado como un aceite el cual se solidifica en un sólido blanco: pf 76-77°C.

Ejemplo 47: Intermediario 48— ácido [(5-fluoro-1H-indol-3-il)metil](metil) malónico

[0432] Una solución de dietil [(5-fluoro-1H-indol-3-il)metil](metil) malonato (15.7 g, 48.9 mmol) en etanol (160 mL) se trató con NaOH 2.5N acuoso (80 mL, 200 mmol) y se reflujo por 1.5 horas. La solución enfriada se concentró bajo presión reducida para remover el etanol. El residuo se acidifica con HCl concentrado y se extrae con etil acetato (3X500 mL). La fases de etil acetato combinadas son lavadas con salmuera, se

secan con MgSO₄ y se concentran. El residuo se tritura con metileno cloruro/hexano y se seca al vacío para producir 12.1 g (93%) del producto deseado como un sólido blanco-rosáceo: pf 135-137°C./desc.

Ejemplo 48: Intermediario 49- (5-fluoro-1H-indol-3-il)-2-metilpropan-1-ol

[0433] Una suspensión de ácido [(5-fluoro-1H-indol-3-il)metil](metil) malónico (12.3 g, 46.4 mmol) en bromobenceno (50 mL) se reflujo por 1.5 horas y después se concentró bajo presión reducida. El residuo se trituro con metileno chloruro/ hexano. El secado con aire produjo 8.86 g (86%) de ácido 3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-2-metilpropanónico como un sólido quemado: pf 112-113°C.; MS (ES) m/z 220.1.

[0434] Una solución de ácido 3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-2-metilpropanónico (9.24 g, 41.8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 mL) se enfrió a 0°C y trató con hidruro de litio aluminio, 1N en tetrahidrofurano (50 ml, 50 mmol) a temperatura ambiente por 3 horas. Hidruro de litio aluminio 1N, adicional, en tetrahidrofurano (34 mL, 34 mmol) se añadió y la reacción se agitó por 2 horas adicionales. La reacción se extinguió con agua con hielo (100 mL) después se diluyo con solución acuosa saturada de taitrato de potasio sódico (200 mL) y se extrajo con etil acetato (3X400 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado NaCl, se secaron con MgSO₄, y evaporaron bajo presión reducida resultando el producto deseado 7.74 g (89%) como un aceite viscoso naranja. El producto se caracterizó por ¹HNMR.

Ejemplo 49: Intermediario 10- 3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-2-metilpropanal

[0435] Una solución de piridina (8.3 mL, 100 mmol) en tolueno anhidro (100 mL) se enfrió a 0°C y se trató subsecuentemente con ácido trifluoroacético (4.0 mL, 51 mmol), DMSO anhidro (1100 mL), (5-fluoro-1H-indol-3-il)-2-metilpropan-1-ol (7.06 g, 34.1 mmol) y dicitclohexilcarbodimida (21.1 g, 102 mmol). Se agitó a temperatura ambiente por 5 horas. La mezcla de la reacción se extinguió con agua con hielo (200 mL) y se mezclo por 1 hora. Un precipitado blanco se filtró y removió. La solución resultante se extrajo con acetato etil (3X300 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado, secadas con MgSO₄, y concentradas bajo presión reducida. Cromatografía (hexano-EtOAc (85:15)) produjo 5.45 g (78%) del producto deseado como un sólido quemado. El producto se caracterizó por ¹HNMR.

Ejemplo 50: Intermediario 97- 3-(3-bromopropil)-5-fluoro-1H-indol

[0436] A 3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propan-1-ol (7.1 g, 0.037 mol) en diclorometano anhidro (50 mL), bajo nitrógeno a 0° C se añadió tetrabromuro de carbono (18.2 g, 0.055 mol), y lentamente, por porciones en un periodo de 10 minutos, trifenilfisiseno (14.4 g, 0.055 mol). La mezcla de la reacción se agitó a una temperatura ambiente por 3.5 horas. Se concentró *in vacuo*. Cromatografía (Hex-EtOAc (3:1)) seguida por (Hex-EtOAc (1:1)) produjo 4.7 g (50%) del producto deseado. El producto se caracterizó por ¹HNMR.

Ejemplo 51: Intermediario 98— 5-fluoro-3-(3-isocianopropil)-1H-indol

[0437] A 3-(3-bromopropil)-5-fluoro-1H-indol (4.6 g, 0.018 mol) en DMF anhidro (25 mL), bajo nitrógeno a una temperatura ambiental, se añadió cianuro de sodio (1.74 g, 0.036 mol). La mezcla de la reacción se agitó a una temperatura ambiental toda la noche. Después se neutralizó con agua y extracto de etil acetato (2X). Los extractos orgánicos fueron purificados, y se lavaron con agua (2X), tratados con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio anhidro, filtrados y concentrados. Cromatografía (Hex-EtOAc (2:1)) produjo 3.14 g (87%) del producto deseado como un aceite naranja. El producto se caracterizó por ¹HNMR.

Ejemplo 52: Intermediario 99— ácido 4-(5-fluoro-1H-indol-3-il) butanóico

[0438] A 5-fluoro-3-(3-isocianopropil)-1H-indol (11.7 g, 0.0635 mol) en etanol (250 mL)-agua (200 mL) se agregó hidróxido de potasio en escamas (85%, 140 g, 2.12 mmol). La mezcla de la reacción se llevó a reflujo y se mantuvo bajo reflujo por 16 hrs. La mezcla de la reacción se dejó enfriar a una temperatura ambiente y se vertió sobre hielo -H₂O. Lentamente se neutralizó con ácido clorhídrico concentrado, el sólido blanco se filtró totalmente y se lavó a fondo con agua. Se secó al vacío y 11.1 g (86%) del producto deseado se aislaron como un sólido blanco. El producto se caracterizó por ¹HNMR.

Ejemplo 53: Intermediario 100- Metil 4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butanoato

[0439] Al ácido 4-(5-fluoro-1H-indol-3-il) butanóico (5 g, 0.023 mol) en metanol (100 mL), se añadió trimetilortoformato (4.3 mL, 0.04 mol) y ácido sulfúrico (0.5 mL). La mezcla de la reacción se agitó a 50°C. por 40 minutos. La mitad del solvente se removió al vacío y la reacción se vertió sobre agua con hielo. El producto se extrajo con éter dietil (2X). Los extractos de éter combinados se lavaron con agua, se trataron con

salmuera, se secaron con sulfato de magnesio anhidro, filtraron y concentraron para generar 5.24 g (98%) del producto deseado. El producto se caracterizó por ¹HNMR.

Ejemplo 54: Intermediario 101- ter-butil 5-fluoro-3-(4-metoxi-4-oxobutil)-1H-indol-1-carboxilato

[0440] Al metil 4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butanoato (5.1 g, 0.022 mol) en diclorometano anhidro (250 mL), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se añadió dicarbonato t-butil (5.95 mL, 0.026 mol) y dimetilamino piridina (3.16 g, 0.026 mol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 hrs. Se diluyó con diclorometano y se lavó con agua (2X). La capa orgánica se trató con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro, filtró y concentró. Cromatografía (Hex-EtOAc (4:1)) produjo 6.77 g (94%) del producto deseado como un sólido amarillo. El producto se caracterizó por ¹HNMR.

Ejemplo 55: Intermediario 102- ácido 4-[1-(ter-butoxicarbonil)-5-fluoro-1H-indol-3-il] butanolco

[0441] A ter-butil 5-fluoro-3-(4-metoxi-4-oxobutil)-1H-indol-1-carboxilato (6.77 g, 0.02 mol) en tetrahydrofurano (105 mL), se añadió LiOH 1N/H₂O (25 mL, 0.025 mol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Después se concentró y el residuo se recuperó con etil acetato. Se añadió 5% de ácido cítrico, la capa orgánica se separó, se lavó con agua, se trató con salmuera, se secó con sulfato de magnesio anhidro, filtró y concentró para generar 6.36 g (98%) del producto deseado como un sólido amarillo. El producto se caracterizó por ¹HNMR.

Ejemplo 56: Intermediario 103a- ter-butil 3-{4-[(4R)-4-bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-4-oxobutil}-5-fluoro-1H-indol-1-carboxilato

[0442] Al ácido 4-[1-(ter-buaxicarbonil)-5-fluoro-1H-indol-3-il] butanóico (0.71 g, 2.21 mmol) en tetrahydrofurano anhidro (12.5 mL), bajo nitrógeno a -78°C, se añadió trietilamina (0.32 mL, 2.32 mmol) y cloruro pivaloil (0.3 mL, 2.43 mmol). La mezcla de la reacción se transfirió a un baño de hielo (0°C.) y se agitó por 1 hora. La suspensión después se enfrió a -78°C, y se añadió mediante un embudo de goteo a la siguiente solución:

[0443] A (R)-(+)-4-bencil-2-oxazolidenona (0.39 g, 2.21 mmol) en tetrahydrofurano anhidro (11 mL), bajo nitrógeno a -78°C, se añadió mediante goteo (vía jeringa), una

solución 2.5M de n-butil litio en hexano (0.88 mL, 2.21 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a -78°C. por 1 hora. A esta solución clara se le añadió posteriormente la mezcla de arriba. A la mezcla de la reacción se dejó calentar gradualmente a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La suspensión se neutralizó con agua y etil acetato se agregó. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo una vez más con etil acetato. Los extractos orgánicos se recolectaron, fueron lavados con agua (1X), tratados con salmuera, secados con sulfato de magnesio anhidro, filtrados y concentrados. Cromatografía (Hex-EtOAc (3:1)) produjo 0.67 g (64% (3:1)) del producto deseado como un sólido blanco espumoso. El producto se caracterizó por ¹HNMR. $[[\alpha]]_D^{25} = -68.2^\circ$ (c=1% solución, DMSO).

Ejemplo 57: Intermediario 103b- ter-butil 3-{4-[(4S)-4-bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-4-oxobutil}-5-fluoro-1H-indol-1-carboxilato

[0444] Este compuesto se preparó como se ha descrito arriba en el ejemplo 56 (intermediario 103a) usando (S)-(-)-4-bencil-2-oxazolidinona. Cromatografía (Hex-EtOAc (3:1)) produjo 0.77 g (69%) del producto deseado como un sólido blanco espumoso. El producto se caracterizó por ¹HNMR. $[[\alpha]]_D^{25} = +77.8^\circ$ (c=1% solución, DMSO).

Ejemplo 58: Intermediario 104a- ter-butil 3-{(3R)-4-[(4R)-4-bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-3-metil-4-oxobutil}-5-fluoro-1H-indol-1-carboxilato

[0445] A una solución 1M de sodio bis(trimetilsilil) amida en tetrahidrofurano (0.69 mL, 0.69 mmol) en THF anhidro (3 mL), bajo nitrógeno a -40°C, se añadió mediante gotas en un periodo de 8 minutos (via jeringa), ter-butil 3-{4-[(4R)-4-bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-4-oxobutil}-5-fluoro-1H-indol-1-carboxilato (0.3 g, 0.62 mmol) en THF anhidro (3 mL). EL Frasco se enjuagó con THF (0.75 mL) y el enjuague se añadió a la mezcla de la reacción. Después se agitó a -40° por 45 minutos. Iodometano (0.05 mL, 0.81 mmol) se añadió y la mezcla de la reacción amarilla se mantuvo a -40°C por 2 horas. La mezcla de la reacción después se llevó a -20°C y neutralizó con cloruro de amonio saturado. Se diluyó con etil acetato-agua, la capa orgánica separada y la capa acuosa se extrajo una vez más con etil acetato. Los extractos orgánicos se recolectaron, trataron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio anhidro, filtraron y concentraron. Cromatografía (Hex-EtOAc (4:1)) produjo 0.14 g (45%) del producto deseado como un sólido blanco. El producto se caracterizó por ¹HNMR. $[[\alpha]]_D^{25} = -70.4^\circ$ (c=1% solución, DMSO).

Ejemplo 59: Intermediario 104b- ter-butil 3-[(3S)-4-[(4S)-4-bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-3-metil-4-oxobutil]-5-fluoro-1H-indol-1-carboxilato

[0446] Este compuesto se preparó como se ha descrito en el ejemplo 58 (intermediario 104a) usando ter-butil 3-{4-[(4S)-4-bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-4-oxobutil}-5-fluoro-1H-indol-1-carboxilato como material inicial. Cromatografía (Hex-EtOAc (4:1)) produjo 0.15 g (49%) del producto deseado como un sólido blanco. El producto se caracterizó por ¹HNMR. $[[\alpha]]_D^{25} = +68.8^\circ$ (c=1% solución, DMSO).

Ejemplo 60: Intermediario 105a- ter-butil 5-fluoro-3-[(3R)-4-hidroxi-3-metilbutil]-1H-indol-1-carboxilato

[0447] Al ter-butil 3-[(3R)-4-[(4R)-4-bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-3-metil-4-oxobutil]-5-fluoro-1H-indol-1-carboxilato (0.18 g, 0.37 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2 mL), a 0°C, se añadió agua (0.0072 mL, 0.4 mmol) y goteo de una solución 2M de litio borohidruro en tetrahidrofurano (0.21 mL, 0.41 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a una temperatura ambiente y se agitó por 2 horas. La mezcla de la reacción después se enfrió a 0°C y neutralizó con NaOH 1N/H₂O (1.2 mL). La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se extrajo con etil acetato (2X). Los extractos orgánicos se recolectaron, trataron con salmuera, secaron con sulfato de magnesio anhidro, filtraron y concentraron. Cromatografía (Hex-EtOAc (3:1)) produjo 0.09 g (77%) del producto deseado como una goma encolora. El producto se caracterizó por ¹HNMR. $[[\alpha]]_D^{25} = +12.0^\circ$ (c=1% solución, DMSO).

Ejemplo 61: Intermediario 105b- ter-butil 5-fluoro-3-[(3S)-4-hidroxi-3-metilbutil]-1H-indol-1-carboxilato

[0448] Este compuesto se preparó como se describió arriba para el ejemplo 60 (intermediario 105a) utilizando ter-butil 3-[(3S)-4-[(4S)-4-bencil-2-oxo-1,3-oxazolidin-3-il]-3-metil-4-oxobutil]-5-fluoro-1H-indol-1-carboxilato como material inicial. Cromatografía (Hex-EtOAc (3:1)) produjo 0.07 g (79%) del producto deseado como una goma. El producto se caracterizó por ¹HNMR. $[[\alpha]]_D^{25} = -12.0^\circ$ (c=1% solución, DMSO).

Ejemplo 62: Intermediario 55- 1-[(2,2-dietoxi)tio]-4-fluorobenceno

[0449] A 4-fluorotiofenol (10 g, 0.078 mol) en acetona anhidra (100 ml), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó carbonato de potasio (10.78 g, 0.078 mol).

A la mezcla de la reacción se agregó letamente bromoacetaldehído dietil acetal (10.8 ml, 0.072 mol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El carbonato de potasio se filtró y lavó a fondo con acetona. El filtrado después se concentró y el residuo aleoso se diluyó con H₂O y se extrajo con Et₂O. Los extractos de Et₂O se lavaron con KOH 0.5 M, H₂O y salmuera, se secaron con sulfato de magnesio anhidro, filtraron y concentraron. Cromatografía (Hexano-EtOAc (9.5:0.5)) produjo 17.8 g (93%) de 1-[(2,2-dietoxi)tio]-4-fluorobenceno como un aceite claro. El producto se caracterizó por ¹HNMR.

Ejemplo 63: Intermediario 56— 5-fluoro-1-benzotiofeno

[0450] A un frasco de 3 cuellos de 500 ml se introdujo PPA (24 g) y clorobenceno anhidro (175 ml). La mezcla de la reacción se agitó mecánicamente bajo nitrógeno en reflujo. 1-[(2,2-dietoxi)tio]-4-fluorobenceno después se añadió en un periodo de 5 minutos en 2 ml de clorobenceno. Dentro de los 30 minutos la mezcla de la reacción se volvió relativamente oscura y se mantuvo a reflujo por 3 hrs. La mezcla de la reacción después se enfrió a temperatura ambiente y la capa de clorobenceno fue decantada. El alquitrán negro se suspendió en H₂O (200 ml) y se agitó por cerca de 30 minutos. La capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2X). Los extractos orgánicos fueron recolectados con la capa de clorobenceno, tratados con salmuera, secados con sulfato de magnesio anhidro, filtrados y concentrados. Cromatografía (Hexano) produjo 2 g (48%) de 5-fluoro-1-benzotiofeno como un aceite claro (muy volátil). El producto se caracterizó por ¹HNMR.

Ejemplo 64: Intermediario 11- 3-cloro-1-(5-fluoro-1-benzotieno-3-il)propan-1-ona

[0451] A AlCl₃ (1.82 g, 13.7 mmol) en cloroformo anhidro (40 ml), bajo nitrógeno a 0°C, se añadió en un periodo de 1.25 horas, una solución premezclada de 5-fluoro-1-benzotiofeno (2.32 g, 15.2 mmol) y 3-cloropropionil cloruro (1.74 ml, 18.2 mmol) en cloroformo anhidro (100 ml). La mezcla de la reacción fue llevada a temperatura ambiente y agitada durante la noche. La mezcla de la reacción negra se neutralizó con HCl 1.5N (330 ml), la capa orgánica se trató con bicarbonato de sodio saturado, H₂O y salmuera. Se secó con sulfato de magnesio anhidro, filtro y concentró. Cromatografía (Hexano-EtOAc (7:1)) produjo 0.44 g (46% basado en material inicial recuperado) de 3-cloro-1-(5-fluoro-1-benzotieno-3-il)propan-1-ona como un sólido rojizo. El producto se caracterizó por ¹HNMR.

Ejemplo 65: Intermediario 58- 2-(1-benzothien-3-il)etanol

[0452] Al ácido 1-benzotieno-3-ilacético (10 g, 0.052 mol) en tetrahidrofurano anhidro (150 ml), bajo nitrógeno a 0°C, se añadió mediante goteo una solución 1M de hidruro de litio aluminio (57 ml, 0.057 mol) via un embudo adicional. La mezcla de la reacción se llevó a temperatura ambiente y se agitó toda la noche. La mezcla de la reacción después se enfrió a 0°C y lentamente se neutralizó con H₂O (20 ml). Se acidificó a pH 4 con HCl 1N (70 ml) y se concentró para remover el THF. La mezcla acuosa se extrajo con etil acetato (3X) y los extractos orgánicos recolectados se trataron con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, secados con sulfato de magnesio anhidro, filtrados y concentrados. Cromatografía (CH₂Cl₂-MeOH (99:1)) produjo 8.35 g (90%) de 2-(1-benzotien-3-il)etanol como un aceite naranja. El producto se caracterizó por ¹HNMR.

Ejemplo 66: Intermediario 59- 2-(1-benzotien-3-il)etil-4-metilbenceno sulfonato

[0453] A 2-(1-benzotien-3-il)etanol (8.35 g, 0.0468 mol) en cloruro de metileno anhidro (140 ml), bajo nitrógeno a 0°C, se agregó p-tolueno sulfonil cloruro (9.82 g, 0.052 mol). Trietilamina (13 ml, 0.094 mol) se agregó después lentamente y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente todo el fin de semana. La mezcla de la reacción se lavó con KHSO₄ 1M y la capa acuosa se extrajo con cloruro de metileno (2X). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con bicarbonato de sodio saturado, secados con sulfato de sodio anhidro, filtrados y concentrados. Cromatografía (Hexano-EtOAc (9:1)) produjo 14.7 g (94%) de 2-(1-benzotien-3-il)etil-4-metilbenceno sulfonato. El producto se caracterizó por ¹HNMR.

Ejemplo 67: Intermediario 60- 3-(1-benzotien-3-il)propanonitrilo

[0454] A 2-(1-benzotien-3-il)etil-4-metilbenceno sulfonato (14.7 g, 0.044 mol) en dimetilformamida anhidra (50 ml), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó cianuro sódico (4.33 g, 0.088 mol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción después vertió en H₂O (200 ml) y se extrajo con etil acetato (3X). Los extractos orgánicos se combinaron, trataron con salmuera, secaron sobre sulfato de magnesio, filtraron y concentraron. Cromatografía (Hexano-EtOAc (4:1)) produjo 7.72 g (93%) de 3-(1-benzotien-3-il)propanonitrilo como un aceite. El producto se caracterizó por ¹HNMR.

Ejemplo 68: Intermediario 13- [3-(1-benzotien-3-il)propil]amina

[0455] 3-(1-benzotien-3-il)propanonitrilo (0.44 g, 2.35 mmol) se disolvió en una

solución de etanol absoluto (70 ml)-hidróxido de amonio (48 ml), y transferido a una botella Parr agitadora. Después de limpiarlo con nitrógeno, 5% de catalizador Rh/Al (0.176 g, 40% en peso) se añadió y la reacción se hidrogenó a 50psi ($3,44 \times 10^5$ Pa) toda la noche. La mezcla de la reacción se filtró con Celite, se lavó con etanol, y filtró y concentró. El aceite restante se disolvió en etil acetato y se extrajo con H_2O (2X). Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio anhidro, filtraron y concentrados. La reacción de hidrogenación se repitió una vez más sobre la mezcla de la reacción y se trabajó como se ha descrito arriba. Cromatografía (CH_2Cl_2 -MeOH (1% NH_4OH) (9:1)) produjo 0.192 g (43%) de [3-(1-benzotien-3-il)propil]amina como un aceite. El producto se caracterizó por ^1H NMR.

Ejemplo 69: Intermediario 62- Metil-1-benzofuran-3-il acetato

[0456] 1-benzofuran-3-(2H)-ona (o 3-cumaranona) (7.25 g, 54.1 mmol) y (carbometoximetileno) trifenil fosforano (21.67 g, 64.86 mmol) en tolueno anhidro (225 ml) se reflujo por 5 días bajo nitrógeno. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró. Cromatografía (Hexano-EtOAc (9:1)) produjo 8.45 g (82%) de metil-1-benzofuran-3-il acetato como un liquido rojo. El producto se caracterizó por ^1H NMR.

Ejemplo 70: Intermediario 63- ácido 1-benzofuran-3-il ácido

[0457] A metil-1-benzofuran-3-il acetato (10.8 g, 56.8 mmol) en etanol absoluto (350 ml) sea agregó NaOH 2.5N (32 ml, 79.5 mmol) y la mezcla de la reacción se llevó a reflujo. Después de 30 minutos de reflujo, la mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y concentró. El sólido rojo se disolvió en H_2O y acidificó con HCl 2N. La precipitación se disolvió en etil acetato. La capa acuosa se separó y extrajo con etil acetato (2X). Los extractos orgánicos se combinaron, trataron con salmuera, secaron con sulfato de magnesio anhidros, filtraron y concentraron. Cromatografía (CH_2Cl_2 -MeOH (1% NH_4OH) (4:1)) generó la sal de amonio del ácido 1-benzofuran-3-il acético. Esta sal después se convirtió nuevamente en el ácido por la extracción con HCl 1N y CH_2Cl_2 . La capa orgánica se secó son sulfato de magnesio anhidro, filtro y concentró para producir 9.31 g (93%) de ácido 1-benzofuran-3-il acético como un sólido durazno. El producto se caracterizó por ^1H NMR.

Ejemplo 71: Intermediario 64a- 2-(1-benzofuran-3-il)etanol

[0458] El compuesto titular se preparó generalmente siguiendo el procedimiento como se describió arriba para el intermediario 58 (ejemplo 65) usando ácido 1-benzofuran-3-il acético (9.3 g, 52.8 mmol) y solución 1M de hidruro de litio aluminio (58 ml, 58.1 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (150 ml). Cromatografía (Hexano-EtOAc (2:1)) produjo 7.56 g (88%) de 2-(1-benzofuran-3-il)etanol como un aceite amarillo. El producto se caracterizó por $^1\text{HNMR}$.

Ejemplo 72: Intermediario 12a- 3-(2-bromoetil)-1-benzofurano

[0459] A 2-(1-benzofuran-3-il)etanol (7.56 g, 46.6 mmol) en cloruro metileno anhidro (70 ml), bajo nitrógeno a 0°C , se añadió tetrabromuro de carbono (23.19 g, 69.9 mmol). A la mezcla de la reacción se le agregó después trifenilfosfina (18.34 g, 69.9 mmol) mediante gotas en un periodo de 40 minutos, después del cual, el material inicial desapareció. La mezcla de la reacción se calentó a temperatura ambiente y concentró. Cromatografía (Hexano) produjo 9.13 g (87%) de 3-(2-bromoetil)-1-benzofurano como un aceite claro. El producto se caracterizó por $^1\text{HNMR}$.

Ejemplo 73: Intermediario 65a- 3-(1-benzofuran-3-il)propanonitrilo

[0460] El compuesto titular se preparó generalmente siguiendo el procedimiento como se describió arriba para el intermediario 60 (ejemplo 67) usando 3-(2-bromoetil)-1-benzofurano (9.13 g, 40.6 mmol) y cianuro de sodio (3.98 g, 81.1 mmol) en dimetilformamida anhidro (63 ml). Cromatografía (Hexano-EtOAc (5:1)) produjo 6.29 g (91%) de 3-(1-benzofuran-3-il)propanonitrilo como un aceite claro. El producto se caracterizó por $^1\text{HNMR}$.

Ejemplo 74: Intermediario 14- [3-(7-metoxi-1-benzofuran-3-il)propil]amina

[0461] El compuesto titular se preparó generalmente siguiendo el procedimiento como se describió arriba para el intermediario 13 (Ejemplo 68) usando 3-(1-benzofuran-3-il)propanonitrilo (0.32 g, 1.86 mmol), 5% de Rh/Al (0.127 g (40% en peso)) en etanol absoluto (55 ml)- hidróxido de amonio (38 ml). Cromatografía (CH_2Cl_2 -MeOH (1% NH_4OH) (9:1)) produjo 0.26 g (80%) de [3-(7-metoxi-1-benzofuran-3-il)propil] amina como un aceite. El producto se caracterizó por $^1\text{HNMR}$.

Ejemplo 75: Intermediario 63a- ácido 3-(1-benzofuran-3-il) propanóico

[0462] A una solución de etanol (100 ml) y H_2O (200 ml) enfriada a 0°C y tratada con

KOH, escamas al 85% (87.2 g, 1.32 mol) se agregó 3-(1-benzofuran-3-il)propanonitrilo (5.65 g, 33.0 mmol) y la mezcla de la reacción se llevó a reflujo por 16 hrs. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y vertió sobre agua con hielo. Después se neutralizó con HCl conc. (165 ml), y se extrajo con etil acetato (3X). Los extractos orgánicos combinados se trataron con salmuera, secaron con sulfato de magnesio anhidro, filtraron y concentraron para generar un semi-sólido amarillo. Este producto crudo se trituró con H₂O y el precipitado se filtró para producir 6.03 g (96%) de ácido 3-(1-benzofuran-3-il)propanoico como un sólido blanco. El producto se caracterizó por ¹HNMR.

Ejemplo 76: Intermediario 64b- 3-(1-benzofuran-3-il)propan-1-ol

[0463] El compuesto titular se preparó generalmente siguiendo el procedimiento como se describió arriba para el intermediario 58 (Ejemplo 65) usando ácido 3-(1-benzofuran-3-il)propanoico (6.0 g, 31.5 mmol) y solución 1M de hidruro de litio aluminio (35 ml, 35 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml). Cromatografía (CH₂Cl₂-MeOH (49:1)) produjo 5.0 g (90%) de 3-(1-benzofuran-3-il)propan-1-ol como un aceite claro. El producto se caracterizó por ¹HNMR.

Ejemplo 77: Intermediario 12b- 3-(3-bromopropil)-1-benzofurano

[0464] El compuesto titular se preparó generalmente siguiendo el procedimiento como se describió arriba para el intermediario 12a (Ejemplo 72) usando 3-(1-benzofuran-3-il)propan-1-ol (5.0 g, 28.4 mmol), tetrabromuro de carbono (11.3 g, 34.1 mmol) y trifenil fosfina (8.9 g, 34.1 mmol) en THF anhidro (60 ml). Cromatografía (Hexano-EtOAc (97:3)) produjo 6.41 g (94%) de 3-(3-bromopropil)-1-benzofurano como un aceite claro. El producto se caracterizó por ¹HNMR.

Ejemplo 78: Intermediario 65b- 4-(1-benzofurano-3-il)butanonitrilo

[0465] El compuesto titular se preparó generalmente siguiendo el procedimiento como se describió arriba para el intermediario 60 (Ejemplo 67) usando 3-(3-bromopropil)-1-benzofurano (3.0 g, 12.5 mmol) y cianuro de sodio (3.06 g, 62.5 mmol) en dimetilformamida anhidra (30 ml). Del trabajo de extracción, se extrajo un producto puro produciendo 2.29 g (99%) de 4-(1-benzofuran-3-il)butanonitrilo como un aceite ámbar. El producto se caracterizó por ¹HNMR.

Ejemplo 79: Intermediario 63b- ácido 4-(1-benzofuran-3-il)butanolco

[0466] El compuesto titular se preparo generalmente siguiendo el procedimiento como se describió arriba para el intermediario 63a (Ejemplo 75) usando 4-(1-benzofuran-3-il)butanonitrilo (2.29 g, 12.4 mmol), KOH, escamas al 85% (32.7 g, 0.496 mol) en etanol (50 ml)-H₂O(80 ml). De la trituración, se aislaron 2.44 g (96%) de ácido 4-(1-benzofuran-3il)butanóico como un sólido claro de color ámbar: pf 83-84°C.; MS (ES) m/z 203.1 ([M-H]); Análisis Calculado para C₁₂H₁₂O₃; C: 70.58; H, 5.92; N, 0.00; Encontrandose: C, 70.42; H, 5.98; N, 0.00.

Ejemplo 80: Intermediario 64c- 4-(1-benzofuran-3-il)butan-1-ol

[0467] El compuesto titular se preparó generalmente siguiendo el procedimiento como se describió arriba para el intermediario 58 (Ejemplo 65) usando ácido 4-(1-benzofuran-3il)butanóico (2.36 g, 11.6 mmol), solución 1M de hidruro de litio aluminio (14 ml, 14 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (35 ml). Cromatografía (CH₂Cl₂-MeOH (49:1)) produjo 1.91 g (86%) de 4-(1-benzofuran-3-il)butan-1-ol como un aceite ámbar. El producto se caracterizó por ¹HNMR.

Ejemplo 81: Intermediario 12c- 3-(4-bromobutil)-1-benzofurano

[0468] El compuesto titular se preparo como se describió arriba para el intermediario 12a (Ejemplo 72) usando 4-(1-benzofuran-3-il)butan-1-ol (1.9 g, 9.99 mmol), tetrabromuro de carbono (3.98 g, 12 mmol) y trifenilfosfina (3.15 g, 12 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (25 ml). Cromatografía (Hexano-EtOAc (9:1)) produjo 2.21 g (87%) de 3-(4-bromobutil)-1-benzofuran como un aceite ámbar. El producto se caracterizó por ¹HNMR.

Ejemplo 82: Intermediario 67-5-Fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol

[0469] A 5-fluoroindol (0.5 g, 3.7 mmol) en tetrahidrofuran anhidro (8.5 ml), bajo nitrógeno a -78°C, se añadió mediante gotas nBuLi2.5 M /hexano (1.6 ml, 4.1 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó por 40 minutos a -78°C. Se transfirió a un baño con hielo y se agitó por otros 20 minutos. Bencenosulfonil cloruro (0.5 ml, 3.88 mmol) se añadió posteriormente mediante gotas y la mezcla de la reacción se llevó lentamente a temperatura ambiente y se agitó por 2.5 horas. Se vertió sobre 2% de NaHCO₃ y extraída con éter dietil. Los extractos organicos se lavaron con 2% NaHCO₃, agua y salmuera, fueron secados sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrados y concentrados al vacío. Cromatografía (Hexano-EtOAc (9:1)) produjo 1.05 g (100%) del compuesto

titular como un sólido. El producto se caracterizó por $^1\text{HNMR}$.

Ejemplo 83: Intermediario 15-3-Cloro-1-[5-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-il]propan-1-ona

[0470] A cloruro de aluminio (2.5 g, 19 mmol) en diclorometano anhidro (19 ml), bajo nitrógeno a 0° C, se agregó mediante gotas 3-en cloropropionil cloruro (1.8 ml, 19 mmol), y la mezcla de la reacción se agitó a 0°C. por 20 minutos. Una solución de 5-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol (1.05 g, 3.8 mmol) en diclorometano (19 ml) se agregó mediante gotas por un periodo de 15 minutos. Después de 1.5 horas, la mezcla de la reacción se neutralizó con 1N HCl/H₂O, la capa orgánica se separó y lavó con NaHCO₃, agua y salmuera. Se secó con sulfato de magnesio anhidro, fue filtrada y concentrada al vacío. Cromatografía (Hexano-EtOAc(3:1)) produjo 1.10 g (79%) del compuesto titular como un sólido de color blanco apagado. El producto se caracterizó por $^1\text{HNMR}$.

Ejemplo 84: Intermediario 50-8-fluoro-3-({3-[5-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-il]-3-oxopropil}amino)cromano -5-carboxamida

[0471] A 3-amino-8-fluorocromano-5-carboxamida (0.4 g, 1.9 mmol) en anhidrico DMF (18 mL), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó K₂CO₃ (0.2 g, 1.46 mmol) y 3-cloro-1-[5-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-il]propan-1-ona (0.53 g, 1.46 mmol) disueltos en DMF anhidro (5 mL). La mezcla de la reacción se agitó a una temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de la reacción se concentró y recuperó en EtOAc/H₂O. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo una vez más con EtOAc. Los extractos orgánicos se recolectaron, secaron con sulfato de magnesio, filtraron y concentraron para producir 0.8 g (100%) del producto deseado como un sólido insoluble amarillo pálido. Su identidad se confirmó por $^1\text{HNMR}$.

Ejemplo 85: Intermediario 51-8-fluoro-3-({3-[5-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-il]-3-hidroxi}amino)cromano-5-carboxamida

[0472] A 8-fluoro-3-({3-[5-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-il]-3-oxopropil}amino) cromano-5-carboxamida (0.18 g, 0.334 mmol) en CHCl₃ (8 mL)-iPrOH (2.2 mL), bajo nitrógeno a una temperatura ambiente, se agregó gel de sílice (0.225 g). A la suspensión después se agregó borohidruro sódico (0.064 g, 1.7 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se neutralizó con ácido acético, filtró, y el gel de sílice se lavó a fondo con EtOAc/MeOH. El filtrado después se concentró. Cromatografía (EtOAc-Hex-MeOH (1% NH₄OH) (5:4:1)) produjo 0.12 g (68%) del

producto deseado como un sólido de color blanco. Su identidad se confirmó por ¹HNMR.

Ejemplo 86: Intermediario 52 3-(ciclobutil{3-[5-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-il]-3-hidroxiopropil}amino)-8-fluorocromano-5-carboxamida

[0473] A 8-fluoro-3-({3-[5-fluoro-1-(fenilsulfonil)-1H-indol-3-il]-3-hidroxiopropil}amino)cromano-5-carboxamida (0.12 g, 0.223 mmol) en anhídrico metanol anhidro (3 mL), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó ciclobutanona (0.42 mL, 0.558 mmol), ácido acético (0.26 mL, 0.535 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.28 g, 0.446 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Más ciclobutanona (0.42 mL), ácido acético (0.026 mL) y cianoborohidruro sódico (0.028 g) se agregó. La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente todo el fin de semana. Cromatografía (Hex-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH) (6:3:1)) produjo 0.1 g (77%) del producto deseado como un sólido blanco. Su identidad se confirmó por ¹HNMR.

Ejemplo 87: Intermediario 68 5-[1-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona

[0474] A 5-fluoroindol (3.75 g, 27.7 mmol) en acetonitrilo (55 ml), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó ácido de Meldrum (3, 99.8, 27.7 mmol) y acetaldehído (3.1 ml, 54.4 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a una temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de la reacción se concentró al vacío hasta sequedad. Cromatografía (Hexano-EtOAc (4:1)) produjo 6.3 g (74%) del compuesto del título como un sólido blanco: pf 129-130 °C; MS (ESI) m/z 304 ([M-H]); Análisis Calculado para C₁₆H₁₆FNO₄·0.30 H₂O; C, 61.85; H, 5.39; N, 4.51; Encontrado: C, 61.51; H, 4.85; N, 4.23.

Ejemplo 88: Intermediario 69 Etil 3-(5-fluoro-1H-indol-3-il) butanoato

[0475] A 5-[1-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-2,2-dimetil-1,3-dioxano-4,6-diona (6.3 g, 20.6 mmol) en absoluto etanol (10 ml)-pirideno (50 ml), se agregó polvo de Cu⁰ (0.8 g). La mezcla de la reacción se calentó a 105°C y se agitó a dicha temperatura por 1 hora. La mezcla de la reacción se concentró al vacío, el residuo se disolvió en etil acetato y los sólidos de cobre se filtraron. La capa orgánica se lavó con HCl 2N, agua y NaHCO₃ saturado, se secó con sulfato de magnesio anhidro, fue filtrada y concentrada.

Cromatografía (15% de EtOAc en hexano) produjo 2.91 g (49%) del compuesto titular como un semi—sólido rojo. El producto se caracterizó por ¹HNMR.

[0476] Los enantiomeros de etil 3-(5-fluoro-1H-indol-3-il) butanoato (3.7 g) se separaron mediante chiral HPLC quirol y se aislaron y aislado generó 1.62 g de etil (3S)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butanoato como una goma ambar y 1.61 g de etil (3R)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butanoato como una goma color ámbar. Los productos se caracterizaron por ¹HNMR.

Ejemplo 89: Intermediario 70 3-(5-fluoro-1H-indol-3-il) butan-1-ol

[0477] A Etil (3S)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il) butanoato (1.59 g, 6.38 mmol) en anhidrico tetrahidrofuran anhidro(30 ml), bajo nitrógeno a 0°C., se agregó mediante gotas solución 1M de hidruro de litio aluminio en en THF (19.1 ml, 19.1 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a una temperatura ambiente por 2 horas. La mezcla de la reacción después se vertió dentro de agua con hielo y se agregó etil acetato. Se filtró a través de Celita. La capa orgánica se separo y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los extractos organicos combinados fueron lavados con salmuera, secados con sulfato de magnesio anhidro, filtrados y concentrados. 1.24 g (94%) de (3S)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butan-1-ol se aislaron como una goma transparente. El producto se caracterizó por ¹HNMR.

[0478] El mismo procedimiento se utilizó en la preparación de (3R)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il) butan-1-ol y 1.30 g (98%) del compuesto titular se aislaron como una goma ligeramnete grisásea. El producto se caracterizó por ¹HNMR.

Ejemplo 90: Intermediario 16 3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butanal

[0479] Este compuesto se preparó siguiendo el procedmientto descrito arriba para el Intermediario 4a (Ejemplo 1a) usando (3S)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butan-1-ol (1.24 g, 5.98 mmol), ácido trifluoroacético (0.93 ml, 12 mmol), piridina (1.93 ml, 23.9 mmol), clorobenceno (25 ml), DMSO (25 ml) y diciclohexilcarbodiimido (4.93 g, 23.9 mmol). Cromatografía (Hexano-EtOAc(4:1)) produjo 1.1 g (90%) de (3S)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il) butanal como un semi sólido ámbar. El producto se caracterizó por ¹HNMR.

[0480] El mismo procedimiento se utilizó para la preparación de (3R)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il) butanal utilizando (3R)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il) butan-1-ol (1.30 g, 6.27

mmol), ácido trifluoroacético (0.97 ml, 12.5 mmol), piridina (2.03 ml, 25.1 mmol), clorobenceno (25 ml), DMSO (25 ml) y dicitclohexilcarbodiimida (5.18 g, 25.1 mmol). Cromatografía (Hexano-EtOAc (4:1)) produjo 1.08 g (84%) de (3R)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butanal como un semi sólido ámbar. El producto se caracterizó por ¹HNMR.

Ejemplo 91: Intermediario 72 3-(5,7-difluoro-1H-indol-3-il)-propan-1-ol

[0481] Una mezcla del comercial 2,4-difluorofenilhidrazina HCl (10 g, 55.3 mmol) y 3,4-dihidropirano (4,652 g, 55.3 mmol) en agua (50 ml) y dioxano (200 ml) se reflujo por 16 horas. Después de enfriado a temperatura ambiente la mezcla se diluyo con etil acetato. La capa acuosa se separó y re-extrajo con etil acetato. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, secó con sulfato de magnesio, se filtró y evaporó in vacuo hasta sequedad. El residuo se sometió a una columna cromatografica flash sobre gel de sílice. (400 g). Elución con etil acetato/hexano (2:3) produjo 8.4 g (72%) del producto deseado como un aceite ámbar. MS (ES) m/z 210.1 ([M-H]).

Ejemplo 92: Intermediario 73 3-(5,7-Difluoro-1H-indol-3-il)-propionaldehído

[0482] Piridina (6.33 g, 8 mmol) se agregó a benceno (90 ml). Bajo agitación y a temperatura ambiente ácido trifluoroacético (4.56 g, 40 mmol) se agregó, seguido por DMSO (90 ml), 3-(5,7-difluoro-1H-indol-3-il)-propan-1-ol (4.22 g, 20 mmol) y DCC (24.76 g, 120 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente por 24 horas después que se añadio agua (200 ml) y la agitación continuó por 2 horas. El producto crudo se extrajo con cloroformo (2X150 ml) y la capa orgánica combinada se secó con sulfato de magnesio, se filtró y evaporó hasta sequedad in vacuo. El residuo se cromatografió flash sobre gel de sílice (400 g). Elución con un gradiente solvente de 20 a 25% de etil acetato/hexano produciendo ~2.5 g (60%) del producto deseado como un aceite ámbar. MS (ES) m/z 208.1 ([M-H]).

Ejemplo 93: Intermediario 76a-Etil 6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazole-3-carboxilato

[0483] etil éster del ácido 4-Ciclohexanoncarboxílico (25 g, 0.14 mol) y clorhidrato de 4-fluorofenilhidrazina (22.5 g, 0.13 mol) se disolvió en etanol (450 mL) y se calentó bajo reflujo por 16 horas. Después de enfriado, el sólido blanco se filtró y el solvente se removió bajo presión reducida. Después de dividir el residuo entre agua y etli acetato, la porción orgánica se separó, se secó (MgSO₄) y evaporó bajo presión reducida para generar 35.5 g (93%) del producto deseado el cual se recristalizó de heptano. pf: 115-

117° C. MS: [M+H]⁺@m/e=262 [Lit. ref.: Block, M. H., et al. J. Med. Chem. 2002, 45, 3509].

Ejemplo 94: Intermediario 77a (6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il)metanol

[0484] Hidruro de litio Aluminio (800 mg) se agregó mediante porciones a una solución de etil 6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carboxilato (5.77 g, 22.1 mmol) en THF seco (100 mL). La mezcla se agitó a una temperatura ambiente bajo nitrógeno por 16 horas, seguido por neutralización por la adición de una solución acuosa de sal de Rochelle. La reacción se diluyó con éter y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo una vez con éter y las capas de éter se combinaron, secaron (MgSO₄), y evaporaron para obtener un residuo. Cromatografía (Hex-EtOAc (2:1)) produjo 3.90 g (80%) del producto deseado: pf: 107-109°C. MS: [M-H]⁻=218.1.

Ejemplo 95: Intermediario 78a 6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazole-3-carbaldehído

[0485] Periodinano de Dess-Marten (7.37 g 17.4 mmol) se agregó por porciones a una solución/suspensión agitado de (6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il) metanol (2.64 g, 11.8 mmol) en diclorometano (120 mL). El alcohol se disolvió completamente después que se agregó el reactivo Dess-Marten. La mezcla de la reacción se mezcló a temperatura ambiente por 30 minutos, después se neutralizó con etanol. La mezcla de reacción se diluyó con éter (860 mL) y se lavó dos veces con bicarbonato de sodio saturado (550 mL) seguido por 5% tiosulfato sódico pentahidratado. Después de lavar con salmuera y secar (MgSO₄), el solvente se evaporó. Cromatografía (Hex-EtOAc (4:1)) produjo 1.2 g (47%) del producto deseado: pf: 96-98°C. MS: [M-H]⁻@m/z=216.1.

Ejemplo 96: Intermediario 116 a 1-(4-Bromo-butl)-4-fluoro-1H-endole

[0486] A una solución de indol apropiado (1 g) en 20 mL de dimetilformamida, se agregó hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 8.14 mmol). La solución se agitó por 1-2 horas y después se trató con 1,4 dibromobutano (2.66 mL, 22 mmol). La mezcla se agitó por 45 minutos a 2 horas, se neutralizó con 20 mL de agua y extrajo con etil acetato. Los extractos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y concentraron hasta un aceite transparente.

[0487] Purificación por HPLC (Chromolith Monolith, columna 0.46x10 cm, muestra disuelta en dimetilsulfóxido, gradiente /agua (0.1% de ácido trifluoroacético), detección de 254 nm); $R_t=2.68$ generó un aceite claro (72% rendimiento). MS [(+)ESI, m/z]: 269.1, 271.1 [M+H]⁺.

Ejemplo 97: Intermediario 116b 1-(4-Bromo-butil)-5-fluoro-1H-indol

[0488] Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 96. Se obtuvo un aceite claro (69% rendimiento). MS [(+)ESI, m/z]: 269.1, 271.1 [M+H]⁺. HPLC (Chromolith Monolith, columna 0.46x10 cm, muestra disuelta en dimetilsulfóxido, gradiente /agua (0.1% de trifluoroacético ácido), detección de 254 nm); $R_t=2.65$.

Ejemplo 98: Intermediario 116c-1-(4-Bromo-butil)-6-fluoro-1H-indol

[0489] Este compuesto se preparó siguiendo los parametros generales del ejemplo 96. Obtenido como un aceite claro (67.5% rendimiento). MS [(+)ESI, m/z]: 269.0, 271.1 [M+H]⁺. HPLC (Chromolith Monolith, columna 0.46x10 cm, muestra disuelta en dimetilsulfóxido, gradiente /agua (0.1% de ácido, trifluoroacético, detección de 254 nm); $R_t=2.66$.

Ejemplo 99: Intermediario 116d-1-(4-Bromo-butil)-7-fluoro-1H-indol

[0490] Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 96. Obtenido como un aceite claro (44% rendimiento) por HPLC (Primesphere Silica, columna 5x25 cm, rata de flujo 95 mL/min, muestra disuelta en hexano, fase mobil: 5% de etil acetato en hexano). MS [(+)ESI, m/z]: 270.0, 272.0 [M+H]⁺. HPLC (Chromolith Monolith, columna 0.46x10 cm, muestra disuelta en dimetilsulfóxido, gradiente acetonitrilo/agua (0.1% de ácido trifluoroacético, detección 254 nm); $R_t=2.712$.

Ejemplo 100: Intermediario 117a Amida del ácido 8-Fluoro-3-[4-(4-fluoro-indol-1-il)-butilamino]-cromano -5-carboxílico

[0491] A una solución de N-(4-bromobutil)indoles apropiada, de los ejemplos 96-99 (4 mmol) en dimetilsulfóxido (20 mL) se agregó amido del ácido 3-amino -8-fluoro-cromano -5-carboxílico (1 equivalente) seguida por N,N'-disopropiletil amino base de (Hünig, 1.2 equivalentes). La reacción se agitó bajo nitrógeno a 85°C por 5 horas y

posteriormente toda la noche a temperatura ambiente, se diluyó con etil acetato y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso. La capa acuosa se extrajo con etil acetato (1X) y los extractos orgánicos fueron recolectados, secados en sulfato de magnesio anhidro y evaporados hasta sequedad. La purificación se produjo mediante cromatografía flash y utilizó un Biotage Quad 12/25 (Dyax Corp) con KP Sil 32-63 mM, cartuchos de 60A y el producto crudo fue preabsorbido. Elución con un gradiente de 100% de diclorometano a 4% de amoniaco metanólico en diclorometano, produjo los productos del título. Se obtuvo como una espuma amarilla (63.5% rendimiento). MS [(+)ESI, m/z]: 400.17 [M+H]⁺. MS [(-)ESI, m/z]: 398.2 [M-H]⁻. HPLC (Chromolith Monolith, columna 0.46*10 cm, muestra disuelta en etanol, /agua (0.1% de ácido trifluoroacético) gradiente, detección 254 nm): R_t=1.7 minutos

Ejemplo 101: Intermediario 117b Amida del ácido 8-Fluoro-3-[4-(5-fluoro-indol-1-il)-butilamino]-cromano -5-carboxílico

[0492] Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 100. Obtenido como una espuma amarilla (58% rendimiento). MS [(+) ESI, m/z]: 400.2 [M+H]⁺. MS [(-)ESI, m/z]: 398.2 [M-H]⁻. HPLC (Chromolith Monolith, columna 0.46*10 cm, muestra disuelta en dimetilsulfóxido, /agua (0.1 % de ácido trifluoroacético) gradiente, detección 254 nm): R_t=1.7 minutos.

Ejemplo 102: Intermediario 117c Amida del ácido 8-Fluoro-3-[4-(6-fluoro-indol-1-il)-butilamino]-cromano -5-carboxílico

[0493] Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 100. Obtenida como un sólido blanco (60% rendimiento), m.p. 146-148°C. MS [(+)ESI, m/z]: 400.2 [M+H]⁺. MS [(-)ESI, m/z]: 398.2 [M-H]⁻. HPLC (Chromolith Monolith, columna 0.46x10 cm, muestra disuelta en acetonitrilo, /agua (0.1% de ácido trifluoroacético) gradiente, detección 254 nm): 1.69 minutos.

Ejemplo 103: Intermediario 117d Sal de clorhidrato 8-Fluoro-3-[[4-(7-fluoro-1H-indol-1-il)butil]amino} cromano -5-carboxamida

[0494] Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general del ejemplo 100. La base libre se obtuvo como un sólido blanco, p.f. 166-168°C. MS [(+)ESI, m/z]: 400.2 [M+H]⁺. MS [(-)ESI, m/z]: 398.2 [M-H]⁻. HPLC (Chromolith Monolith, columna 0.46x10 cm, muestra disuelta en etanol, acetonitrilo/agua (0.1% de ácido trifluoroacético) gradiente, detección 254 nm): R_t=1.69 minutos.

[0495] La sal de clorhidrato se obtuvo como un sólido amorfo blanco apagado mediante la adición de 1 equivalente de ácido clorhídrico 1N en dietil éter hasta una solución de etil acetato/metanol de la fase libre. MS [(+)-ESI, m/z]: 400.1 [M+H]⁺. MS [(-)-ESI, m/z]: 398.1 [M-H]⁻. HPLC (Chromolith Monolith, columna 0.46x10 cm, muestra disuelta en dimetilsulfóxido, acetonitrilo/agua(0.1% de ácido trifluoroacético) gradiente, detección 254 nm): R_t=1.70 minutos.

Ejemplo 104: Intermediario 107 3-[(benciloxi)metil]ciclobutanona
 [0496] 3-[(benciloxi)metil]ciclobutanona se preparó de acuerdo al procedimiento descrito por T. Rammeloo y C. V. Stevens, *Chem. Comm.*, 2002, 250-251.

Ejemplo 105: Intermediario 108 (3R)-3-[(3-benciloxi)metil]-ciclobutil}amino }-8-fluorocromano -5-carboxamida

[0497] (3R)-3-amino -8-fluorocromano -5-carboxamida se disolvió en metanol y 3-[(benciloxi)metil]ciclobutanona (1.25 eq.) se agregó seguido por cianoborohidruro sódico (2.1 eq.) y ácido acético (2.4 eq.). La reacción se agitó a una temperatura ambiente hasta que se completó y fue sometido al trabajo y purificación en un rendimiento puro (3R)-3-[(3-benciloxi)metil]-ciclobutil}amino }-8-fluorocromano -5-carboxamida como una mezcla de diastereómeros. MS (ES, m/z) calc. Para C₂₂H₂₃FN₂O₃ (M⁺) 384.1850, encontrando 385.1 (M+H⁺).

Ejemplo 106: Intermediario 109 (3R)-3-[(3-[(benciloxi)metil]ciclobutil}(trifluoroacetil)amino }-8-fluorocromano -5-carboxamida

[0498] A una solución de (3R)-3-[(3-benciloxi)metil]-ciclobutil}amino }-8-fluorocromano -5-carboxamida en CH₂Cl₂, DMAP (1.2 eq.) se agregó seguido de anhídrido trifluoroacético (1.2 eq.). Después que la reacción se completó, la reacción se diluyó con CH₂Cl₂ adicional y se lavó con agua, sin de HCl 0.1N. y sin de salmuera saturada sucesivamente. La capa orgánica se secó con MgSO₄ y filtró y concentró para dar al compuesto como una mezcla de diastereómeros. ¹H NMR consistente.

Ejemplo 107: Intermediario 110 (3R)-8-fluoro-3-[(3-(hidroximetil)ciclobutil}(trifluoroacetil)amino }cromano -5-carboxamida

[0499] Tratamiento de (3R)-3-[(3-[(benciloxi)metil]ciclobutil}(trifluoroacetil)amino }-8-fluorocromano -5-carboxamida con Pd(OH)₂ y ciclohexeno en etanol en reflujo

produce el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros.

Ejemplo 108: Intermediario 111 (3R)-3-[[3-(bromometil)ciclobutil](trifluoroacetil)amino]-8-fluorocromano-5-carboxamida

[0500] Tratamiento de (3R)-8-fluoro-3-[[3-(hidroximetil)ciclobutil](trifluoroacetil)amino]cromano-5-carboxamida con tetrabromuro de carbono y trifenilfosfina produce el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros.

PREPARACIÓN DE COMPUESTOS DE LA INVENCION

Ejemplo 109: 8-fluoro-3-[[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino]cromano-5-carboxamida ("Compuesto 1")

[0501] Una solución de 3-amino-8-fluorocromano-5-carboxamida (0.81 g, 3.8 mmol), 3-(3-bromopropil)-5-fluoro-1H-indol (0.55 g, 2.1 mmol), y trietilamina (0.60 ml, 4.2 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (20 ml) se agitó a 90°C por 9.5 hrs. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con etil acetato, y se extrajo pocas veces con agua. La capa acuosa se extrajo nuevamente etil acetato. La capa orgánica se trató con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y se filtró y concentró al vacío. Cromatografía (EtOAc-Hexano-MeOH (1% NH₄OH) (5:4:1)) produjo 0.48 g (60%) del compuesto titular como un sólido color durazno.

[0502] Se convirtió a la sal de HCl por disolución en etil acetato y adición de solución HCl 1M/Et₂O solución (1.2 eq) para generar sal de clorhidrato 8-fluoro-3-[[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino]cromano-5-carboxamida como un sólido blanco apagado: pf 122°C./desc; MS (ESI) m/z 384 ([M-H]⁺); Análisis calculado para C₂₁H₂₁F₂N₃O₂·1.20 HCl; C, 58.77; H, 5.21; N, 9.79; Encontrado: C, 58.82; H, 5.23; N, 9.73.

Ejemplos 109a y 109b: (+)-8-fluoro-3-[[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino]cromano-5-carboxamida ("Compuesto 1a") y (-)-8-fluoro-3-[[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino]cromano-5-carboxamida ("Compuesto 1b")

[0503] Los enantiómeros de 8-fluoro-3-[[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino]cromano-5-carboxamida (ejemplo 109) se separaron mediante HPLC quiral, se aislaron y convirtieron en sales de HCl como ha sido descrito arriba para el racemato, generando los siguientes productos:

[0504] sal de clorhidrato (+)-8-fluoro-3-{[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino }cromano -5-carboxamida como un blanco sólido: pf 89°C./desc; $[\alpha]_D^{25} = +19.8^\circ$ (c=1% SOLUCION, DMSO); MS (ES) m/z 384.2 ([M-H]⁻); Análisis Calculado para C₂₁H₂₁F₂N₃O₂·HCl·1.20 H₂O; C, 56.87; H, 5.55; N, 9.47. Encontrado: C, 56.79; H, 5.60; N, 10.06.

[0505] sal de clorhidrato (-)-8-fluoro-3-{[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino }cromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 87°C./desc; $[\alpha]_D^{25} = -16.0^\circ$ (c=1%, DMSO); MS (ES) m/z 386.1 ([M+H]⁺); Análisis Calculado para C₂₁H₂₁F₂N₃O₂·HCl·1.80 H₂O; C, 55.52; H, 5.68; N, 9.25. Encontrado: C, 54.86; H, 6.23; N, 10.13.

Ejemplo 110: 8-fluoro-3-{[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil](propil)amino }cromano -5-carboxamida ("Compuesto 2")

[0506] A 8-fluoro-3-{[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino }cromano -5-carboxamida (0.12 g, 0.31 mmol) en metanol anhidro (5.2 ml), bajo nitrógeno a una temperatura ambiente, se agregó propionaldehído (0.025 ml, 0.341 mmol), ácido acético (0.042 ml, 0.744 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.039 g, 0.62 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de la reacción después se enfrió con NaOH 1N /H₂O y concentró al vacío para deshacerse del metanol. El residuo se recuperó en CH₂Cl₂/H₂O, se extrajo con cloruro de metileno (3X), y la capa orgánica se trato con salmuera, secó sobre sulfato de magnesio anhidro, filtró y concentró al vacío. Cromatografía (EtOAc-Hexano-MeOH (1% NF₄OH) (5:4:1)) produjo 0.12 g (90%) del compuesto como una goma pegajosa.

[0507] Se convirtió a la sal de HCl mediante disolución en etil acetato y adición de HCl1M/Et₂O solución (1.2 eq) para generar la sal de clorhidrato 8-fluoro-3-{[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil](propil)amino }cromano -5-carboxamida como un sólido amarillo pálido: pf 125°C./desc; MS (ESI) m/z 426 ([M-H]⁻); Análisis calculado para C₂₄H₂₇F₂N₃O₂·HCl·0.20 H₂O; C, 61.65; H, 6.12; N, 8.99; Encontrado: C, 61.61; H, 6.10; N, 8.87.

Ejemplos 110a y 110b: (-)-8-fluoro-3-{[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil](propil)amino }-3,4-dihidro-2H-cromeno-5-carboxamida ("Compuesto 2a") y (+)-8-fluoro-3-{[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil](propil)amino }-3,4-dihidro-2H-cromeno-5-carboxamida ("Compuesto 2b")

[0508] Los enantiómeros de 8-fluoro-3-[[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil](propil)amino]-3,4-dihidro-2H-cromeno-5-carboxamida (ejemplo 110) se separaron mediante HPLC quiral, aislaron, y convirtieron a la sal de HCl como se ha descrito arriba para el racemato, generando los siguientes productos:

[0509] sal de clorhidrato (-)-8-fluoro-3-[[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil](propil)amino]-3,4-dihidro-2H-cromeno-5-carboxamida como un sólido blanco: pf 126° C./desc; $[\alpha]_D^{25} = -31.49^\circ$ (c=1% SOLUCIÓN, DMSO); MS (ESI) m/z 428 ($[M+H]^+$); Análisis calculado para $C_{24}H_{27}F_2N_3O_2 \cdot 1.20 \text{ HCl} \cdot 0.25 \text{ H}_2\text{O}$; C, 60.59; H, 6.08; N, 8.83; Encontrado: C, 60.50; H, 5.96; N, 8.64.

[0510] sal de clorhidrato (+)-8-fluoro-3-[[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil](propil)amino]-3,4-dihidro-2H-cromeno-5-carboxamida como un sólido blanco: pf 126°C./desc; $[\alpha]_D^{25} = +30.67^\circ$ (c=1% SOLUCIÓN, DMSO); MS (ESI) m/z 426 ($[M-H]^-$); Análisis calculado para $C_{24}H_{27}F_2N_3O_2 \cdot 1.20 \text{ HCl} \cdot 0.20 \text{ H}_2\text{O}$; C, 60.71; H, 6.07; N, 8.85; Encontrado: C, 60.69; H, 5.85; N, 8.65.

Ejemplo 111: 3-{etil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-5-carboxamida ("Compuesto 3")

[0511] Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general descrito arriba para el ejemplo 110 utilizando 8-fluoro-3-[[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino]-3,4-dihidro-2H-cromeno-5-carboxamida (0.24 g, 0.61 mmol), acetaldehído (0.037 ml, 0.668 mmol), ácido acético (0.086 ml, 1.46 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.076 g, 1.21 mmol) en metanol anhidro (10 ml). Cromatografía ((EtOAc-Hexano-MeOH (1% NH_4OH) 5:4:1)) produjo 0.23 g (91%) del compuesto titular como un sólido espumoso.

Ejemplos 111a y 111b: (-)-3-{etil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-5-carboxamida ("Compuesto 3a") y (+)-3-{etil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-5-carboxamida ("Compuesto 3b")

[0512] Los enantiómeros de 3-{etil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-5-carboxamida (ejemplo 111) fueron separados mediante HPLC quiral, aislados y convertidos, aislado, y convirtió en sales de HCl como se ha descrito arriba para el ejemplo 110, generando los siguientes productos:

[0513] Sal de clorhidrato de (-)-3-{etil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-

fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-5-carboxamida como un sólido blanco: pf desc/118.0°C.; $[\alpha]_D^{25} = -29.30^\circ$ (c=1% SOLUCIÓN, DMSO); MS (ESI) m/z 414 ($[M+H]^+$); Análisis calculado para $C_{23}H_{25}F_2N_3O_2 \cdot 1.10 \text{ HCl} \cdot 0.85 \text{ H}_2\text{O}$; C, 58.92; H, 5.98; N, 8.96; Encontrado: C, 58.99; H, 6.08; N, 8.81.

[0514] sal de cloridrato (+)-3-{etil[3-(5-fluoro-1H-endol-3-il)propil]amino }-8-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-5-carboxamida como un sólido blanco apagado: pf dec/102.0°C.; $[\alpha]_D^{25} = +26.48^\circ$ (c=1% SOLUCIÓN, DMSO); MS (ESI) m/z 414 ($[M+H]^+$); Análisis calculado para $C_{23}H_{25}F_2N_3O_2 \cdot 1.10 \text{ HCl} \cdot 0.70 \text{ H}_2\text{O}$; C, 59.26; H, 5.95; N, 9.01; Encontrado: C, 59.21; H, 6.08; N, 8.82.

Ejemplo 112. 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-endol-3-il)propil]amino }-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 4")

[0515] A 8-fluoro-3-{[3-(5-fluoro-1H-endol-3-il)propil]amino }cromano -5-carboxamida (0.14 g, 0.35 mmol) en metanol anhidrico (6 ml), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó ciclobutanona (0.070 ml, 0.876 mmol), ácido acético (0.050 ml, 0.84 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.044 g, 0.70 mmol). La mezcla de la reacción se agito a temperatura ambiente toda la noche. Más ciclobutanona (0.026 ml), ácido acético (0.21 ml) y cianoborohidruro sódico (0.22 g) se agregó después de 24 hrs y 48 hrs en cuyo tiempo la reacción se completó. La mezcla de la reacción luego se neutralizó con NaOH1N /H₂O y concentró al vacío para deshacerse del metanol. El residuo se lavó en CH₂Cl₂/H₂O, se extrajo con cloruro de metileno (3X), y la capa orgánica tratada con salmuera, tratada sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrada y concentrada al vacío. Cromatografía EtOAc-Hexano-MeOH (1% NH₄OH) (5:4:1)) produjo 0.12 g (78%) del compuesto titular como una goma pegajosa.

[0516] Se convirtió a la sal de HCl mediante disolución en etil acetato y adición de solución HCl1M /Et₂O (1.2 eq) para generar sal de clorhidrato de 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-endol-3-il)propil]amino }-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido blanco destefido: pf desc/109° C.; MS (ES) m/z 438.2 ($[M-H]^+$); Análisis calculado para $C_{25}H_{27}F_2N_3O_2 \cdot 1.10 \text{ HCl} \cdot 0.50 \text{ H}_2\text{O}$; C, 61.45; H, 6.00; N, 8.60; Encontrado: C, 61.46; H, 5.96; N, 8.37.

Ejemplos 112a y 112b: (+)-3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-endol-3-il)propil]amino }-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 4a") y (-)-3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-endol-3-il)propil]amino }-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 4b")

[0517] Los enantiómeros de 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-endol-3-il)propil]amino }-8-fluorocromano -5-carboxamida (ejemplo 112) se separaron mediante HPLC, quiral, aislaron y convirtieron a la sal de HCl como ha sido descrito arriba para el racemato, generando los siguientes productos:

[0518] sal de cloridrato de (+)-3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-endol-3-il)propil]amino }-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 129°C./desc; $[\alpha]_D^{25} = +27.56^\circ$ (c=1% SOLUCIÓN, DMSO); MS (ES) m/z 438.2 ($[M-H]^-$); Análisis calculado para $C_{25}H_{27}F_2N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0.50 H_2O$; C, 61.92; H, 6.03; N, 8.66; Encontrado: C, 61.92; H, 6.09; N, 8.38.

[0519] sal de cloridrato de (-)-3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-endol-3-il)propil]amino }-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 129°C./desc; $[\alpha]_D^{25} = -26.76^\circ$ (c=1% SOLUCIÓN, DMSO); MS (ES) m/z 440.1 ($[M+H]^+$); Análisis calculado para $C_{25}H_{27}F_2N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0.40 H_2O$; C, 62.15; H, 6.01; N, 8.70; Encontrado: C, 62.09; H, 5.99; N, 8.45.

Ejemplo 113: 3-{(ciclopropilmetil)[3-(5-fluoro-1H-endol-3-il)propil]amino }-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 5")

[0520] Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general descrito arriba para el ejemplo 10 utilizando 8-fluoro-3-{[3-(5-fluoro-1H-endol-3-il)propil]amino }cromano -5-carboxamida (0.13 g, 0.34 mmol), ciclopropanocarboxaldehído (0.035 ml, 0.472 mmol), ácido acético (0.046 ml, 0.809 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.042 g, 0.674 mmol) en metanol anhidro (5.8 ml). Cromatografía (EtOAc-Hexano-MeOH (1% NH_4OH) (5:4:1)) produjo 0.13 g (89%) del compuesto como una goma que se convirtió a la sal de HCl para generar la sal de cloridrato de 3-{(ciclopropilmetil)[3-(5-fluoro-1H-endol-3-il)propil]amino }-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 121°C./desc; MS (ES) m/z 440.0 ($[M+H]^+$); Análisis calculado para $C_{25}H_{27}F_2N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0.25 H_2O$; C, 62.50; H, 5.98; N, 8.75; Encontrado: C, 62.49; H, 6.11; N, 8.63.

Ejemplos 113a y 113b: (-)-3-{(ciclopropilmetil)[3-(5-fluoro-1H-endol-3-il)propil]amino }-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 5a") y (+)-3-{(ciclopropilmetil)[3-(5-fluoro-1H-endol-3-il)propil]amino }-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 5b")

[0521] Los enantiómeros de 8-fluoro-3-{{[3-(5-fluoro-1H-endol-3-il)propil]amino }cromano -5-carboxamida (ejemplo 109) fueron separados mediante HPLC quiral y aislados. Cada enantiomero fue sometido a las condiciones de la reacción como ha sido descrito arriba para el ejemplo 113 (el racimato) y convertido a la sal de HCl, generando los siguientes productos:

[0522] sal de cloridrato de (-)-3-{{(ciclopropilmetil)[3-(5-fluoro-1H-endol-3-il)propil]amino }-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 123°C./desc; $[\alpha]_D^{25} = -29.4^\circ$ (c=1% SOLUCIÓN, DMSO); MS (ES) m/z 440.1 ($[M+H]^+$); Análisis calculado para $C_{25}H_{27}F_2N_3O_2 \cdot 1.10.HCl$: C, 62.61; H, 5.91; N, 8.76; Encontrado: C, 62.49; H, 5.79; N, 8.74.

[0523] sal de cloridrato de (+)-3-{{(ciclopropilmetil)[3-(5-fluoro-1H-endol-3-il)propil]amino }-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido blanco : pf 123°C./desc; $[\alpha]_D^{25} = +32.4^\circ$ (c=1% SOLUCIÓN, DMSO); MS (ES) m/z 440.1 ($[M+H]^+$); Análisis calculado para $C_{25}H_{27}F_2N_3O_2 \cdot 1.10.HCl \cdot 0.10.H_2O$: C, 62.37; H, 5.93; N, 8.73; Encontrado: C, 62.33; H, 5.89; N, 8.61.

Ejemplo 114: 3-[(1-ciclopropiletil)[3-(5-fluoro-1H-endol-3-il)propil]amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 6")

[0524] A 3-amino-8-fluorocromano -5-carboxamida (0.075 g, 0.357 mmol) en metanol anhidro (2 ml), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó ciclopropilmetilcetona (0.18 ml, 1.78 mmol), ácido acético (0.048 ml, 0.857 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.045 g, 0.714 mmol). La mezcla de la reacción se agito a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de la reacción se neutralizo con NaOH1N/H₂O y concentró al vacío para deshacerse del metanol. El residuo se recuperó en EtOAc/H₂O, extrajo con etil acetato (2X), y la capa orgánica fue tratada con salmuera, secada sobre sulfato de magnesio anhidro, filtrada y concentrada. Cromatografía (EtOAc-Hexano-MeOH (1% NH₄OH) (5:4:1)) produjo 0.089 g (90%) de 3-[(1-ciclopropiletil)amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido blanco: MS (ES) m/z 279 ($[M+H]^+$).

[0525] A 3-[(1-ciclopropiletil)amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida (0.089 g, 0.32 mmol) en metanol anhidro (5 ml), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó 3-(5-fluoro-1H-endol-3-il)propanol (0.064 g, 0.336 mmol), ácido acético (0.04 ml, 0.768 mmol) y cianoborohidruro, sódico (0.04 g, 0.64 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche y se trabajó como se ha descrito arriba.

Cromatografía (EtOAc-Hexano-MeOH (1% NH₄OH) (5:4:1)) produjo 0.06 g (42%) del compuesto del título como una goma, el cual después se convirtió a la sal de HCl, como se ha descrito arriba para el ejemplo 109, generando la sal de clorhidrato de 3-((1-ciclopropiletil)[3-(5-fluoro-1H-endol-3-il)propil]amino)-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido blanco apagado: pf 124°C./desc; MS (ES) m/z 452.4 ([M-H]); Análisis Calculado para C₂₆H₂₉F₂N₃O₂.HCl: C, 63.73; H, 6.17; N, 8.58. Encontrado: C, 63.49; H, 5.96; N, 8.27.

Ejemplo 115: 8-cloro-3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-endol-3-il)propil]amino}cromano -5-carboxamida ("Compuesto 7")

[0526] Una solución de 3-amino-8-clorocromano -5-carboxamida HCl (450 mg, 1.71 mmol) en metanol (30 ml) se trató a temperatura ambiente bajo nitrógeno seco con 3-(5-fluoro-1H-endol-3-il)-propionaldehído (345 mg, 1.8 mmol) seguido de ácido acético (0.11 ml) y cianoborohidruro sódico (217 mg, 3.46 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche, se neutralizó con hidróxido de sodio y evaporó in vacuo. El residuo se dividió entre etil acetato y agua. La capa orgánica se extrajo con ácido clorhídrico 1N y la fase acuosa separada se basificó con hidróxido de sodio 2N. El producto se extrajo con etil acetato (2X). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, filtraron y el filtrado se evaporó hasta sequedad al vacío. El residuo se cromatografió flash sobre gel de sílice. Elución con gradiente de un solvente de 50% etilacetato/40% hexano/5 a 10% metanol y 1% hidróxido de amonio produjo 370 mg (54%) de 8-cloro-3-{[3-(5-fluoro-1H-endol-3-il)-propil]-amino}-cromano -5-carboxamida como una espuma densa blanca. MS (ES) m/z 400 ([M-H]).

[0527] A 8-cloro-3-{[3-(5-fluoro-1H-endol-3-il)propil]amino}cromano -5-carboxamida (0.13 g, 0.3 mmol) metanol anhidro (5 ml), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó ciclobutanona (56 mg, 0.8 mmol), ácido acético (0.05 ml, 0.84 mmol) y cianoborohidruro sódico (41 mg, 0.65 mmol). mezcla de la reacción se agitó a una temperatura ambiente toda la noche. Más ciclobutanona (56 mg, 0.8 mmole), ácido acético (0.05 ml, 0.84 mmol) y cianoborohidruro sódico (41 mg, 0.65 mmol) se agregó después de 24 horas y 48 horas al tiempo que la reacción se completó. La mezcla de la reacción se neutralizó con hidróxido de sodio 1N acuoso y se evaporó in vacuo. El residuo se dividió entre agua y etil acetato, la capa orgánica separada se trató con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, filtró y evaporó in vacuo. El residuo se cromatografió con gel de sílice. Elución con 5% de metanol en etil acetato se

produjo 0.13 g (89%) del título compuesto como un aceite denso incoloro. MS (ES) m/z 456 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 116: 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-endol-3-il)-3-oxopropil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 8")

[0528] A 3-amino-8-fluorocromano -5-carboxamida (0.087 g, 0.412 mmol) en dimetilformamida anhidra (4 ml), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó carbonato de potasio (0.044 g, 0.317 mmol) y 3-cloro-1-[5-fluoro-1-(fenilsulfonyl)-1H-endol-3-il]propan-1-ona (0.12 g, 0.317 mmol) disuelta en DMF (2.5 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de la reacción luego se diluyó con EtOAc/H₂O. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con etil acetato (2X). Los extractos se purificaron, se secaron con sulfato de magnesio anhidro, filtraron y concentraron para generar 0.18 g (100%) de amino de ácido 3-[3-(1-bencenosulfonyl-5-fluoro-1H-endol-3-il)-3-oxo-propilamino]-8-fluoro-cromano -5-carboxílico como un sólido amarillo. El producto se caracteriza por ¹HNMR y es utilizado sin purificación adicional en el próximo paso.

[0529] A la amida del ácido 3-[3-(1-bencenosulfonyl-5-fluoro-1H-endol-3-il)-3-oxo-propilamino]-8-fluoro-cromano -5-carboxílico (0.18 g, 0.342 mmol) en metanol (5.6 ml)-agua (1.4 ml) se agregó carbonato de potasio (0.12 g, 0.855 mmol). La mezcla de la reacción luego se llevó a reflujo por una hora. La mezcla de la reacción se concentró y el residuo se recuperó en EtOAc/H₂O. La capa orgánica se separó, secó en sulfato de magnesio anhidro, filtró y concentró. Cromatografía (EtOAc-Hexano-MeOH (1% NH₄OH) (5:4:1)) produjo 0.076 g (56%) de la amida del ácido 8-fluoro-3-[3-(5-fluoro-1H-endol

-3-il)-3-oxo-propilamino]-cromano -5-carboxílico como un sólido blanco. MS (ES) m/z 400 ($[M+H]^+$); MS (ES) m/z 398 ($[M+H]^+$).

[0530] A la amida del ácido 8-fluoro-3-[3-(5-fluoro-1H-endol-3-il)-3-oxo-propilamino]-cromano -5-carboxílico (0.076 g, 0.19 mmol) en metanol anhidro (2.3 ml), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó ciclobutanona (0.035 ml, 0.475 mmol), ácido acético (0.022 ml, 0.456 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.024 g, 0.38 mmol). La mezcla de la reacción se mezcló a temperatura ambiente toda la noche. Después de 24 hrs, más ciclobutanona (0.035 ml), ácido acético (0.022 ml) y cianoborohidruro sódico (0.024 g) se agregó, la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por otras 24 hrs. El mismo trabajo que se ha descrito arriba para el ejemplo 112. Cromatografía (EtOAc-Hexano-MeOH (1% NH₄OH) (5:4:1)) produjo 0.036 g (42%) del compuesto del título como un sólido blanco, el cual se convirtió a la sal de HCl

como se ha descrito arriba para el ejemplo 110 generando la sal de clorhidrato de 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-3-oxopropil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 139[deg.] C./desc; MS (ES) m/z 454.3 ([M+H]⁺); MS (ES) m/z 476.3 ([M+NA]⁺); Análisis Calculado para C₂₅H₂₅F₂N₃O₃·1.20 HCl·0.50 H₂O; C, 59.31; H, 5.42; N, 8.30. Encontrado: C, 58.96; H, 5.43; N, 8.20.

Ejemplos 117a y 117b: (-)-3-{ciclobutil[3-(5,7-difluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 9a") y (+)-3-{ciclobutil[3-(5,7-difluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 9b")

[0531] Una solución de 3-amino-8-fluorocromano -5-carboxamida (370 mg, 1.76 mmol) en metanol (30 ml) se trató a temperatura ambiente bajo nitrógeno seco con 3-(5,7-difluoro-1H-indol-3-il)-propionaldehído (387 mg, 1.85 mmol) seguido de ácido acético (0.11 ml) y cianoborohidruro sódico (220 mg, 3.5 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se neutralizó con hidróxido sódico 1N, se evaporó in vacuo y el residuo se dividió en agua y etil acetato. La capa orgánica separada se lavó con salmuera, se secó con sulfato de magnesio, filtró y evaporó hasta sequedad produciendo 705 mg (9%) del compuesto racénico desecado como una espuma blanca apagado. MS (ES) m/z 404.1 ([M+H]⁺).

[0532] Los enantiomeros de la amida del ácido 3-[3-(5,7-difluoro-1H-indol-3-il)-propilamino]-8-fluoro-cromano -5-carboxílico fueron separados mediante HPLC quiral y aislados generando los siguientes productos:

[0533] Amido del ácido (+)-3-[3-(5,7-difluoro-1H-indol-3-il)-propilamino]-8-fluoro-cromano -5-carboxílico ácido amido como una espuma blanca; MS (ES) m/z 404.2 ([M+H]⁺);

[0534] Amida del ácido (-)-3-[3-(5,7-difluoro-1H-indol-3-il)-propilamino]-8-fluoro-cromano -5-carboxílico como una espuma blanca; MS (ES) m/z 402.3 ([M-H]⁻).

[0535] Una solución de la amida del ácido 3-[3-(5,7-difluoro-1H-indol-3-il)-propilamino]-8-fluoro-cromano -5-carboxílico quiral inicial (0.5 mmol) en metanol (8 ml) se trató 3 veces en intervalos de 10 horas bajo nitrógeno seco a temperatura ambiente con ciclobutanona (1.25 mmol), ácido acético (0.08 ml) y cianoborohidruro sódico (1.01 mmol). La mezcla de la reacción se basificó con hidróxido sódico 1N, el metanol se removió al vacío y el residuo se dividió entre agua y etil acetato. El capa

orgánica se separó, lavó con salmuera, secó con sulfato de magnesio, filtró y evaporó al vacío hasta sequedad. El residuo se cromatografio o flash en gel de sílice (20 g). Elución con 1% de metanol en cloroformo produjo los compuestos del título en 70% rendimiento. MS para ambos compuestos (ES) m/z 458.2 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 118: Metil 8-fluoro-3-([3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino)cromano -5-carboxilato ("Compuesto 10")

[0536] A metil 3-amino-8-fluorocromano -5-carboxilato (0.28 g, 1.25 mmol) en metanol anhidro (20 ml), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó 3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propanal (0.25 g, 1.31 mmol), ácido acético (0.16 ml, 3 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.157 g, 2.5 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El mismo trabajo que se ha descrito arriba para el ejemplo 110. Cromatografía (Hexano-EtOAc-MeOH (1% NH_4OH) (6:3:1)) produjo 0.457 g (91%) del compuesto del título como un sólido blanco, el cual se convirtió a sal de HCl como se ha descrito arriba para el ejemplo 110 generando la sal de clorhidrato de metil 8-fluoro-3-([3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino)cromano -5-carboxilato como un sólido blanco: pf 219° C./desc; MS (ES) m/z 401.2 ($[M+H]^+$); Análisis Calculado para $C_{22}H_{22}F_2N_2O_3 \cdot HCl$: C, 60.48; H, 5.31; N, 6.41; Encontrado: C, 60.20; H, 4.85; N, 6.16.

Ejemplo 119: Metil 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxilato ("Compuesto 11")

[0537] Este compuesto se preparó siguiendo generalmente el procedimiento que se ha descrito arriba para el ejemplo 112 (compuesto 4) utilizando metil 8-fluoro-3-([3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino)cromano -5-carboxilato (0.36 g, 0.899 mmol), ciclobutanona (0.17 ml, 2.25 mmol), ácido acético (0.11 ml, 2.16 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.113 g, 1.798 mmol) en metanol anhidro (11 ml). Después de 24 horas, más ciclobutanona (0.17 ml), ácido acético (0.11 ml) y cianoborohidruro sódico (0.113 g) se agregó, y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por otra noche. Cromatografía (Hexano-EtOAc(2:1)) produjo 0.33 g (81%) del compuesto del título como un sólido gomoso, el cual se convirtió a la sal de HCl como se ha descrito arriba para el ejemplo 112 generando la sal de clorhidrato de metil 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxilato como un sólido blanco: pf 110° C./desc; MS (ES) m/z 455.2 ($[M+H]^+$); Análisis Calculado para $C_{26}H_{28}F_2N_2O_3 \cdot HCl$: C, 63.61; H, 5.95; N, 5.71. Encontrado: C, 63.43; H, 5.82; N, 5.69.

Ejemplo 120: 8-fluoro-3-[[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metilpropil]amino]-cromano-5-carboxamida ("Compuesto 12")

[0538] A una suspensión de 3-amino-8-fluorocromano-5-carboxamida (0.59 g, 2.79 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (25 ml), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó 4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-butan-2-ona (0.57 g, 2.79 mmol), ácido acético (0.29 ml, 5.58 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0.83 g, 3.91 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de la reacción se neutralizó con NaOH1N/H₂O y extrajo con cloruro de metileno seguido de etil acetato. Los extractos orgánicos se trataron luego con salmuera, secaron con sulfato de magnesio, filtraron y concentraron al vacío. Cromatografía (CH₂Cl₂-MeOH (1% NH₄OH)(14:1)) produjo 0.82 g (74%) de 8-fluoro-3-[[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metilpropil]amino]-cromano-5-carboxamida como un sólido blanco: MS (ESI) m/z 400 ([M+H]⁺).

Ejemplos 120a, 120b, 120c y 120d: Isómeros 1, 2, 3 y 4 de 8-fluoro-3-[[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metilpropil](propil)amino]-3,4-dihidro-2H-cromeno-5-carboxamida ("Compuesto 12a, 12b, 12c y 12d")

[0539] Los diastereómeros y enantiómeros de 8-fluoro-3-[[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metilpropil]amino]-cromano-5-carboxamida (ejemplo 120) se separaron por HPLC, y aislaron.

[0540] Isómero 1 del compuesto 12 se convirtió al compuesto titular como se ha descrito arriba para el ejemplo 110 utilizando 8-fluoro-3-[[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metilpropil]amino]-cromano-5-carboxamida (0.09 g, 0.225 mmol), propionaldehído (0.097 ml, 1.35 mmol), ácido acético (0.031 ml, 0.54 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.28 g, 0.45 mmol) en metanol anhidro (3.7 ml). Cromatografía (Hexano-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH)(6:3:1)) produjo 0.114 g (100%) de goma incolora la cual se convirtió a la sal de HCl generando sal de clorhidrato de (-)-8-fluoro-3-[[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metilpropil](propil)amino]-3,4-dihidro-2H-cromeno-5-carboxamida (compuesto 12a) como un sólido blanco: pf 133° C./desc; [α]_D²⁵ = -22.180 (c=1% SOLUCIÓN, DMSO); MS (ESI) m/z 442 ([M+H]⁺); Análisis calculado para C₂₅H₂₉F₂N₃O₂.HCl.0.60 H₂O; C, 61.43; H, 6.43; N, 8.60; Encontrado: C, 61.42; H, 6.52; N, 8.44.

[0541] Isómero 2 del compuesto 12 se convirtió al compuesto titular como se ha

descrito arriba para isomero 1 utilizando 8-fluoro-3-([3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metilpropil]amino)cromano -5-carboxamida (0.10 g, 0.25 mmol), propionaldehído (0.108 ml, 1.5 mmol), ácido acético (0.035 ml, 0.6 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.031 g, 0.5 mmol) en metanol anhidro (4.1 ml). Cromatografía (Hexano-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH)(6:3:1)) produjo 0.11 g (96%) de goma incolora la cual se convirtió a la sal de HCl generando sal de clorhidrato de (+)-8-fluoro-3-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metilpropil](propil)amino]-3,4-dihidro-2H-cromeno-5-carboxamida sal de clorhidrato (compuesto 12b) como un sólido blanco: pf 133° C./desc; $[\alpha]_D^{25} = +23.44^\circ$ (c=1% SOLUCIÓN, DMSO); MS (ESI) m/z 442 ([M+H]⁺); Análisis calculado para C₂₅H₂₉F₂N₃O₂.HCl.0.60 H₂O; C, 61.43; H, 6.43; N, 8.60; Encontrado: C, 61.35; H, 6.48; N, 8.46.

[0542] Isómero 3 del compuesto 12 se convirtió al compuesto titular como se ha descrito arriba para isomero 1 utilizando 8-fluoro-3-([3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metilpropil]amino)cromano -5-carboxamida (0.09 g, 0.225 mmol), propionaldehído (0.097 ml, 1.35 mmol), ácido acético (0.031 ml, 0.54 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.028 g, 0.45 mmol) en metanol anhidro (3.7 ml). Cromatografía (Hexano-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH)(6:3:1)) produjo 0.093 g (94%) de goma incolora la cual se convirtió a la sal de HCl generando sal de clorhidrato de (-)-8-fluoro-3-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metilpropil](propil)amino]-3,4-dihidro-2H-cromeno-5-carboxamida(compuesto 12c) como un sólido blanco: pf 133[deg.] C./desc; $[\alpha]_D^{25} = -67.48^\circ$ (c=1% SOLUCIÓN, DMSO); MS (ESI) m/z 442 ([M+H]⁺); Análisis calculado para C₂₅H₂₉F₂N₃O₂.HCl.0.60 H₂O; C, 61.43; H, 6.43; N, 8.60; Encontrado: C, 61.46; H, 6.44; N, 8.54.

[0543] Isómero 4 del compuesto 12 se convirtió al título compuesto como se ha descrito arriba para isomero 1 utilizando 8-fluoro-3-([3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metilpropil]amino)cromano -5-carboxamida (0.09 g, 0.225 mmol), propionaldehído (0.097 ml, 1.35 mmol), ácido acético (0.031 ml, 0.54 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.028 g, 0.45 mmol) en metanol anhidro (3.7 ml). Cromatografía (Hexano-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH)(6:3:1)) produjo 0.095 g (95%) de goma incolora la cual se convirtió a la sal de HCl generando sal de clorhidrato de (+)-8-fluoro-3-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metilpropil](propil)amino]-3,4-dihidro-2H-cromeno-5-carboxamida(compuesto 12d) como un sólido blanco: pf 133° C./desc; $[\alpha]_D^{25} = +61.36^\circ$ (c=1% SOLUCIÓN, DMSO); MS (ESI) m/z 442 ([M+H]⁺); Análisis calculado para C₂₅H₂₉F₂N₃O₂.HCl.0.60 H₂O; C, 61.43; H, 6.43; N, 8.60; Encontrado: C, 61.42; H, 6.31; N, 8.44.

Ejemplo 121: 3-[[3-(5-ciano-1H-indol-3-il)-1-metilpropil]amino]-8-fluoro cromano -5-carboxamida ("Compuesto 13")

[0544] 3-[[3-(5-ciano-1H-indol-3-il)-1-metilpropil]amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 120 utilizando 3-amino-8-fluorocromano -5-carboxamida (0.50 g, 2.38 mmol), 3-(3-oxobutil)-1H-indole-5-carbonitrilo (0.51 g, 2.38 mmol), ácido acético (0.25 ml, 4.76 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0.71 g, 3.33 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (20 ml). Cromatografía (CH₂Cl₂-MeOH (1% NH₄OH)(14:1)) produjo 0.70 g (72%) de 3-[[3-(5-ciano-1H-indol-3-il)-1-metilpropil]amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido blanco: MS (ESI) m/z 407 ([M+H]⁺).

Ejemplos 121a, 121b, 121c, y 121d: Isómeros 1, 2, 3, y 4 de 3-[[3-(5-ciano-1H-indol-3-il)-1-metilpropil](propil)amino]-8-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-5-carboxamida ("Compuesto 13a, 13b, 13c y 13d")

[0545] Los diastereómeros y enantiómeros de 3-[[3-(5-ciano-1H-indol-3-il)-1-metilpropil]amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida (ejemplo 121) se separaron por HPLC, y aislaron.

[0546] Isómero 1 del compuesto 13 se convirtió en el título compuesto como se ha descrito arriba para el ejemplo 110 utilizando 3-[[3-(5-ciano-1H-indol-3-il)-1-metilpropil]amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida (0.125 g, 0.307 mmol), propionaldehído (0.133 ml, 1.84 mmol), ácido acético (0.042 ml, 0.734 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.038 g, 0.614 mmol) en metanol anhidro (5 ml). Cromatografía (Hexano-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH)(6:3:1)) produjo 0.107 g (78%) de un sólido blanco el cual se convirtió a la sal de HCl generando la sal de clorhidrato de (-)-3-[[3-(5-ciano-1H-indol-3-il)-1-metilpropil](propil)amino]-8-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-5-carboxamida (compuesto 13a) como un sólido blanco: pf 140°C./desc; [α]_D²⁵ = -10.24°(c=1% SOLUCIÓN, DMSO); MS (ES) m/z 447.2 ([M-H]); Análisis calculado para C₂₆H₂₃FN₄O₂·1.10 HCl·0.50 H₂O; C, 62.75; H, 6.30; N, 11.26; Encontrado: C, 62.90; H, 6.43; N, 11.10.

[0547] Isómero 2 del compuesto 13 se convirtió en el compuesto titular como se ha descrito arriba para el isómero 1 utilizando 3-[[3-(5-ciano-1H-indol-3-il)-1-metilpropil]amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida (0.095 g, 0.234 mmol), propionaldehído (0.101 ml, 1.40 mmol), ácido acético (0.032 ml, 0.562 mmol) y

cianoborohidruro sódico (0.029 g, 0.468 mmol) en metanol anhidro (3.8 ml). Cromatografía (Hexano-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH)(6:3:1)) produjo 0.087 g (82%) de sólido blanco el cual se convirtió a la sal de HCl generando sal de clorhidrato de (+)-3-[[3-(5-ciano-1H-indol-3-il)-1-metilpropil](propil)amino]-8-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-5-carboxamida (compuesto 13b) como un sólido blanco: pf 143° C./desc; $[\alpha]_D^{25} = -11.62^\circ$ (c=1% SOLUCIÓN, DMSO); MS (ES) m/z 447.2 ([M-H]⁻); Análisis calculado para C₂₆H₂₉FN₄O₂·1.10 HCl·0.50 H₂O; C, 62.75; H, 6.30; N, 11.26; Encontrado: C, 62.82; H, 6.29; N, 11.13.

[0548] Isómero 3 del compuesto 13 se convirtió en el compuesto titular como se ha descrito arriba para el isomero 1 utilizando 3-[[3-(5-ciano-1H-indol-3-il)-1-metilpropil]amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida (0.115 g, 0.283 mmol), propionaldehído (0.123 ml, 1.70 mmol), ácido acético (0.039 ml, 0.679 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.036 g, 0.566 mmol) en metanol anhidro (4.6 ml). Cromatografía (Hexano-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH)(6:3:1)) produjo 0.112 g (88%) de sólido blanco el cual se convirtió en sal de HCl generando (-)-3-[[3-(5-ciano-1H-indol-3-il)-1-metilpropil](propil)amino]-8-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-5-carboxamida sal de clorhidrato (compuesto 13c) como un sólido blanco: pf 145° C./desc; $[\alpha]_D^{25} = -60.58^\circ$ (c=1% SOLUCIÓN, DMSO); MS (ES) m/z 447.2 ([M-H]⁻); Análisis calculado para C₂₆H₂₉FN₄O₂·1.10 HCl·0.30 H₂O; C, 63.21; H, 6.26; N, 11.34; Encontrado: C, 63.15; H, 6.16; N, 11.18.

[0549] Isómero 4 del compuesto 13 se convirtió en el compuesto titular como se ha descrito arriba para isomero 1 utilizando 3-[[3-(5-ciano-1H-indol-3-il)-1-metilpropil]amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida (0.116 g, 0.285 mmol), propionaldehído (0.123 ml, 1.70 mmol), ácido acético (0.039 ml, 0.679 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.036 g, 0.566 mmol) en metanol anhidro (4.6 ml). Cromatografía (Hexano-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH)(6:3:1)) produjo 0.103 g (80%) de sólido blanco el cual se convirtió en sal de HCl generando sal de clorhidrato de (+)-3-[[3-(5-ciano-1H-indol-3-il)-1-metilpropil](propil)amino]-8-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-5-carboxamida (compuesto 13d) como un sólido blanco: pf 145° C./desc; $[\alpha]_D^{25} = +59.38^\circ$ (c=1% SOLUCIÓN, DMSO); MS (ES) m/z 447.2 ([M-H]⁻); Análisis calculado para C₂₆H₂₉FN₄O₂·1.20 HCl·0.25 H₂O; C, 62.86; H, 6.23; N, 11.28; Encontrado: C, 62.79; H, 6.10; N, 11.20.

Ejemplo 122: 8-fluoro-3-[[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metilbutil]amino]cromano -5-carboxamida ("Compuesto 14")

[0550] 8-fluoro-3-[[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metilbutil]amino]cromano -5-carboxamida se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 120 utilizando 3-amino-8-fluorocromano -5-carboxamida (0.53 g, 2.52 mmol), 5-(5-fluoro-1H-indol-3-il)pentan-2-ona (0.553 g, 2.52 mmol), ácido acético glacial (0.3 ml) y triacetoxiborohidruro de sodio (0.80 g, 3.78 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (25 ml). Cromatografía (CH₂Cl₂-MeOH (5% NH₄OH(19:1))) produjo 0.787 g (75%) de 8-fluoro-3-[[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metilbutil]amino]cromano -5-carboxamida como un sólido blanco. Este producto se caracteriza por ¹HNMR.

Ejemplo 122a y 122b: (+)-8-fluoro-3-[[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metilbutil](propil)amino]cromano -5-carboxamida ("Compuesto 14a") y (-)-8-fluoro-3-[[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metilbutil](propil)amino]cromano -5-carboxamida ("Compuesto 14b")

[0551] Diastereómeros y enantiómeros de 8-fluoro-3-[[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metilbutil]amino]cromano -5-carboxamida (ejemplo 122) se separaron por HPLC, y aislaron.

[0552] El Isómero 1 se convirtió en el compuesto titular como se ha descrito arriba para el ejemplo 110 utilizando 8-fluoro-3-[[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metilbutil]amino]cromano -5-carboxamida (0.09 g, 0.22 mmol), propionaldehído (0.08 ml, 1.1 mmol), ácido acético glacial (0.05 ml) y cianoborohidruro sódico (0.035 g, 0.56 mmol) en metanol anhidro (3.5 ml). Cromatografía (Hexano-EtOAc(1:1)) produjo 0.067 g (68%) como una goma clara la cual se convirtió en sal de HCl generando sal de clorhidrato de (+)-8-fluoro-3-[[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metilbutil](propil)amino]cromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 148-150° C.; [α]_D²⁵=+35.44°(c=1% SOLUCIÓN, DMSO); MS (ES) m/z 456.1 ([M+H]⁺); Análisis calculado para C₂₆H₃₁F₂N₃O₂.HCl.0.30 H₂O; C, 62.78; H, 6.61; N, 8.45; Encontrado: C, 62.73; H, 6.64; N, 8.36.

[0553] El Isómero 2 se convirtió en el compuesto titular como se ha descrito arriba para el ejemplo 110 utilizando 8-fluoro-3-[[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metilbutil]amino]cromano -5-carboxamida (0.89 g, 0.22 mmol), propionaldehído (0.08 ml, 1.1 mmol), ácido acético glacial (0.05 ml) y cianoborohidruro sódico (0.035 g, 0.56 mmol) en metanol anhidro (3.5 ml). Después de agitar a temperatura ambiente por 16 hrs, se agregaron reactivos adicionales: propionaldehído (0.08 ml), ácido acético glacialX (0.05 ml) y cianoborohidruro sódico (0.035 g). Se continuó agitando a

temperatura ambiente por 66 hrs adicionales. Cromatografía (Hexano-EtOAc(1:1)) produjo 0.087 g (86%) goma clara la cual se convirtió en sal de HCl generando la sal de clorhidrato de (-)-8-fluoro-3-[[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metilbutil](propil)amino]cromano -5-carboxamida sal de clorhidrato como un sólido blanco: pf 147-150° C.; $[\alpha]_D^{25} = -40.32^\circ$ (c=1% SOLUCIÓN, DMSO); MS (ES) m/z 456.1 ($[M+H]^+$); Análisis calculado para $C_{26}H_{31}F_2N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0.30 H_2O$; C, 62.78; H, 6.61; N, 8.45; Encontrado: C, 62.51; H, 6.66; N, 8.37.

Ejemplos 123a y 123b: (-)-3-((ciclopropilmetil)[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metilpropil]amino)-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 15a") y (+)-3-((ciclopropilmetil)[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metilpropil]amino)-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 15b")

[0554] El Isomero 1 del compuesto 12 se convirtió en el compuesto titular como se ha descrito arriba para el ejemplo 113 utilizando 8-fluoro-3-[[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metilpropil]amino]cromano -5-carboxamida (0.078 g, 0.195 mmol), ciclopropanocarboxaldehído (0.087 ml, 1.17 mmol), ácido acético (0.027 ml, 0.468 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.025 g, 0.39 mmol) en metanol anhidro (3.5 ml). Cromatografía (EtOAc-hexano-MeOH (1% NH_4OH)(5:4:1)) produjo 0.08 g (90%) de goma la cual se convirtió en sal de HCl generando la sal de clorhidrato de (-)-3-((ciclopropilmetil)[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metilpropil]amino)-8-fluorocromano -5-carboxamida (compuesto 15a) como un sólido blanco: pf 135° C./desc; $[\alpha]_D^{25} = -17.00^\circ$ (c=1% SOLUCIÓN, DMSO); MS (ES) m/z 454.2 ($[M+H]^+$); Análisis Calc para el $C_{26}H_{29}F_2N_3O_2 \cdot HCl$: C, 63.73; H, 6.17; N, 8.58. Encontrado: C, 63.39; H, 6.28; N, 8.39.

[0555] El Isomero 2 del compuesto 12 se convirtió en el compuesto titular como se ha descrito arriba para el ejemplo 113 utilizando 8-fluoro-3-[[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metilpropil]amino]cromano -5-carboxamida (0.073 g, 0.183 mmol), ciclopropanocarboxaldehído (0.082 ml, 1.10 mmol), ácido acético (0.025 ml, 0.439 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.023 g, 0.366 mmol) en metanol anhidro (3.3 ml). Cromatografía (EtOAc-hexano-MeOH (1% NH_4OH)(5:4:1)) produjo 0.075 g (90%) de goma la cual se convirtió en sal de HCl generando la sal de clorhidrato de (+)-3-((ciclopropilmetil)[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metilpropil]amino)-8-fluorocromano -5-carboxamida clorhidrato sal (compuesto 15b) como un sólido blanco: pf 135° C./desc; $[\alpha]_D^{25} = +15.4^\circ$ (c=1% SOLUCIÓN, DMSO); MS (ES) m/z 452.2 ($[M-H]^-$); Análisis Calculado para $C_{26}H_{29}F_2N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0.60 H_2O$; C, 62.36; H, 6.28; N, 8.39. Encontrado: C, 62.25; H, 6.37; N, 8.27.

Ejemplos 124a y 124b: (-)-3-{etil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metilpropil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 16a") y (+)-3-{etil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metilpropil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 16b")

[0556] El Isómero 1 del compuesto 12 se convirtió en el compuesto titular como se ha descrito arriba para el ejemplo 111 utilizando 8-fluoro-3-{[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metilpropil]amino}cromano -5-carboxamida (0.078 g, 0.195 mmol), acetaldehído (0.065 ml, 1.17 mmol), ácido acético (0.027 ml, 0.468 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.025 g, 0.39 mmol) en metanol anhidro (3.5 ml). Cromatografía (EtOAc-hexano-MeOH (1% NH₄OH)(5:4:1)) produjo 0.065 g (78%) de goma la cual se convirtió en sal de HCl generando la sal de clorhidrato de (-)-3-{etil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metilpropil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxamida sal de clorhidrato (compuesto 16a) como un sólido blanco: pf 132°C./desc; $[\alpha]_D^{25} = -18.00^\circ$ (c=1% SOLUCIÓN, DMSO); MS (ES) m/z 426.1 ([M-H]⁻); MS (ES) m/z 486.2 ([M+CH₃COO]⁻); Análisis Calculado para C₂₄H₂₇F₂N₃O₂·HCl·0.50 H₂O; C, 60.95; H, 6.18; N, 8.88. Encontrado: C, 60.82; H, 6.23; N, 8.70.

[0557] El Isómero 2 del compuesto 12 se convirtió en el compuesto titular como se ha descrito arriba para el ejemplo 111 utilizando 8-fluoro-3-{[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metilpropil]amino}cromano -5-carboxamida (0.073 g, 0.183 mmol), acetaldehído (0.082 ml, 1.46 mmol), ácido acético (0.025 ml, 0.439 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.023 g, 0.366 mmol) en metanol anhidro (3.3 ml). Cromatografía ((5:4:1) EtOAc-hexano-MeOH (1% NH₄OH)(5:4:1)) produjo 0.068 g (87%) de goma la cual se convirtió en sal de HCl generando la sal de clorhidrato de (+)-3-{etil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-1-metilpropil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxamida (compuesto 16b) como un sólido blanco: pf 135° C./desc; $[\alpha]_D^{25} = +17.4^\circ$ (c=1% SOLUCIÓN, DMSO); MS (ES) m/z 426.2 ([M-H]⁻); Análisis Calculado para C₂₄H₂₇F₂N₃O₂·HCl·0.25 H₂O; C, 61.53; H, 6.13; N, 8.97. Encontrado: C, 61.53; H, 6.05; N, 8.85.

Ejemplo 125: 8-fluoro-3-{[3-(5-fluoro-1-benzotien-3-il)-3-hidroxi]propil}(propil)amino} cromano -5-carboxamida ("Compuesto 17")

[0558] A una suspensión de 3-amino-8-fluorocromano -5-carboxamida (0.20 g, 0.951 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (15 ml), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó propionaldehído (0.076 ml, 1.05 mmol), ácido acético (0.1 ml, 1.90 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0.28 g, 1.33 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a

temperatura ambiente por 2.5 hrs. La mezcla de la reacción se neutralizó con NaOH1N /H₂O y se extrajo con cloruro metileno. Los extractos orgánicos se trataron con salmuera, secaron con sulfato de magnesio anhidro, filtraron y concentraron. Cromatografía (Hexano-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH)(6:3:1)) produjo 0.11 g (46%) de 8-fluoro-3-(propilamino)cromano -5-carboxamida como un sólido blanco: MS (ESI) m/z 253 ([M+H]⁺).

[0559] A una suspensión de 8-fluoro-3-(propilamino)cromano -5-carboxamida (0.11 g, 0.436 mmol) en THF anhidro(2 ml), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó carbonato de potasio (0.06 g, 0.436 mmol) y 3-cloro-1-(5-fluoro-1-benzotien-3-il)propan-1-ona (0.11 g, 0.452 mmol) disuelto en 1.5 ml de THF anhidro. La mezcla de la reacción se agitó primero a temperatura ambiente por 24 hrs, seguido por 50°C por otras 24 hrs. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente, fue concentrado, y el residuo se recuperó a EtOAc/H₂O. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2X). Los extractos orgánicos se trataron con salmuera, secaron con sulfato de magnesio anhidro, filtraron y concentraron. Cromatografía (Hexano-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH)(6:3:1)) produjo 0.12 g (60%) de 8-fluoro-3-{[3-(5-fluoro-benzotien-3-il)-3-oxo-propil](propil)amino}-cromano -5-carboxamida como un sólido gomoso. El producto se caracteriza por ¹HNMR.

[0560] A 8-fluoro-3-{[3-(5-fluoro-benzotien-3-il)-3-oxo-propil](propil)amino}-cromano -5-carboxamida (0.11 g, 0.24 mmol) en metanol anhidro (3 ml), se agregó borohidruro de sodio (0.046 g, 1.2 mmol) a 0°C. Después de 45 minutos, la mezcla de la reacción se vertió sobre agua y agitó toda la noche. Luego la suspensión se extrajo con EtOAc (2X). Los extractos orgánicos se secaron con sulfato de magnesio anhidro, filtraron y concentraron. Cromatografía (Hexano-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH)(6:3:1)) produjo 0.08 g (72%) del compuesto del título como un sólido blanco el cual se convirtió en sal de HCl generando la sal de clorhidrato de 8-fluoro-3-{[3-(5-fluoro-1-benzotien-3-il)-3-hidroxipropil](propil)amino}cromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 117°C/desc; MS (ESI) m/z 461 ([M+H]⁺); Análisis calculado para C₂₄H₂₆F₂N₂O₃S.HCl: C, 58.00; H, 5.48; N, 5.64; Encontrado: C, 57.79; H, 5.49; N, 5.29.

Ejemplo 126: N-[3-(1-benzotien-3-il)propil]-N-etil-5-metoxicromano -3-amina ("Compuesto 18")

[0561] A [3-(1-benzotien-3-il)propil]amina (0.19 g, 1.0 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (6 ml), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó 5-metoxi-2H-

chromeno-3(4H)-ona (0.2 g, 1.1 mmol), ácido acético (0.14 ml, 2.3 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0.3 g, 1.4 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La reacción se neutralizó con NaOH1N/H₂O y extrajo con cloruro metileno (3X). La capa orgánica se trató con salmuera, secó con sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró. Cromatografía (Hexano-EtOAc (extraído con 1% de NH₄OH)(2:1)) produjo 0.16 g (45%) de N-[3-(1-benzotien-3-il)propil]-5-metoxicromano -3-amina como una goma: MS (ESI) m/z 354 ([M+H]⁺).

[0562] El compuesto titular se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 110 utilizando N-[3-(1-benzotien-3-il)propil]-5-metoxicromano -3-amina (0.11 g, 0.3 mmol), acetaldehído (0.018 ml, 0.33 mmol), ácido acético (0.042 ml, 0.72 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.037 g, 0.6 mmol) en metanol anhidro (7 ml). Cromatografía (Hexano-EtOAc (extraído con 1% NH₄OH) (6:1)) produjo 0.077 g (68%) del compuesto del título como una goma la cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de N-[3-(1-benzotien-3-il)propil]-N-etil-5-metoxicromano -3-amina como un sólido blanco apagado: pf desc/59.0° C.; MS (ESI) m/z 382 ([M+H]⁺); Análisis calculado para C₂₃H₂₇NO₂S.1.10 HCl. 0.30 H₂O 25 C₄H₉O₂; C, 64.19; H, 6.89; N, 3.12; Encontrado: C, 64.18; H, 6.96; N, 3.11.

Ejemplo 127: N-[3-(5-fluoro-1-benzotien-3-il)propil]-5-metoxi-N-propilcromano -3-amina ("Compuesto 19")

[0563] N-(5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)-N-propilamina se preparó siguiendo el procedimiento general como se ha descrito arriba para el ejemplo 125 utilizando (5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)amina (0.2 g, 1.12 mmol), propionaldehído (0.088 ml, 1.23 mmol), ácido acético (0.12 ml, 2.23 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0.33 g, 1.56 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (10 ml). Cromatografía EtOAc-Hexano 7:3)) produjo 0.16 g (65%) de N-(5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromano-3-il)-N-propilamina como una goma: MS (ESI) m/z 222 ([M+H]⁺).

[0564] 1-(5-fluoro-1-benzotien-3-il)-3-[(5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)(propil)amino]propan-1-ona se preparó siguiendo el procedimiento general como se ha descrito arriba para el ejemplo 125 utilizando N-(5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)-N-propilamina (0.20 g, 0.904 mmol), 3-cloro-1-(5-fluoro-1-benzotien-3-il)propan-1-ona (0.22 g, 0.904 mmol) disuelta en 2 ml de THF anhidro y carbonato de potasio (0.125 g, 0.904 mmol) en THF anhidro(4 ml). Cromatografía (Hexano-EtOAc (6:1)) produjo 0.19 g (49%) de 1-(5-fluoro-1-benzotien-3-il)-3-[(5-metoxi-3,4-dihidro-2H-

cromen-3-il) (propil)amino]propan-1-ona como un sólido gomoso: MS (ESI) m/z 428 ($[M+H]^+$).

[0565] 1-(5-fluoro-1-benzotien-3-il)-3-[(5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il) (propil)amino]propan-1-ol se preparó siguiendo el procedimiento general como se ha descrito arriba para el ejemplo 125 utilizando 1-(5-fluoro-1-benzotien-3-il)-3-[(5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)(propil)amino]propan-1-ona (0.19 g, 0.444 mmol), borohidruro sódico (0.25 g, 6.66 mmol) en metanol anhidro (5 ml) a 0°C. Cromatografía (Hexano-EtOAc (3:1)) produjo 0.15 g (79%) de 1-(5-fluoro-1-benzotien-3-il)-3-[(5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)(propil)amino]propan-1-ol como una goma: MS (ESI) m/z 430 ($[M+H]^+$).

[0566] A 1-(5-fluoro-1-benzotien-3-il)-3-[(5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)(propil)amino]propan-1-ol (0.31 g, 0.722 mmol) en cloruro metileno anhidro (2.8 ml), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó trietilsilano (0.13 ml, 0.80 mmol) y ácido trifluoroacético (0.56 ml, 7.22 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de la reacción se concentró, el residuo se recuperó en CH_2Cl_2 y bicarbonato de sodio. La capa orgánica fué separada, se trató con salmuera, secó con sulfato de magnesio anhidro, filtró y concentró. Cromatografía (Hexano-EtOAc (9:1)) produjo 0.068 g (23%) del compuesto titular como una goma la cual se convirtió en la sal de HCl generando la sal de clorhidrato de la N-[3-(5-fluoro-1-benzotien-3-il)propil]-5-metoxi-N-propilcromano -3-amina como un sólido blanco: pf 78° C./desc; MS (ESI) m/z 414 ($[M+H]^+$); Análisis calculado para $C_{24}H_{28}FNO_2S \cdot 1.30 HCl$; C, 62.54; H, 6.41; N, 3.04; Encontrado: C, 62.68; H, 6.44; N, 2.91.

Ejemplo 128: 3-[[3-(1-benzofuran-3-il)propil](propil)amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 20")

[0567] 3-[[3-(1-benzofuran-3-il)propil]amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida se preparó siguiendo el procedimiento general como se ha descrito arriba para el ejemplo 109 utilizando 3-(2-bromopropil)-1-benzofurano (0.165 g, 0.785 mmol), 3-amino-8-fluorocromano -5-carboxamida (0.165 g, 0.785 mmol) y trietilamina (0.22 ml, 1.54 mmol) en DMSO anhidro (5 ml) a 95° C. por 16 hrs. Cromatografía (CH_2Cl_2 -MeOH (5% NH_4OH) (49:1)) produjo 0.121 g (42%) de 3-[[3-(1-benzofuran-3-il)propil]amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida como una goma café claro. El producto se caracteriza por ^1H NMR.

[0568] El compuesto titular se preparó siguiendo el procedimiento general como se ha

descrito arriba para el ejemplo 110 utilizando 3-[[3-(1-benzofuran-3-il)propil]amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida (0.12 g, 0.33 mmol), propionaldehído (0.12 ml, 1.65 mmol), ácido acético (0.06 ml, 1.05 mmol) y cianoborohidruro sódico (52 mg, 0.83 mmol) en metanol anhidro (4 ml). Cromatografía (CH₂Cl₂-MeOH (5% NH₄OH) (99:1)) produjo 0.116 g (86%) del compuesto titular como una goma la cual se convirtió en la sal de HCl generando la sal de clorhidrato de la 3-[[3-(1-benzofuran-3-il)propil](propil)amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido ámbar claro: pf 114-118°C. (se funde con descomposición); MS (ES) m/z 411.04 ([M+H]⁺); Análisis calculado para C₂₄H₂₇FN₂O₃.HCl.0.60 H₂O; C, 62.97; H, 6.43; N, 6.12; Encontrado: C, 62.61; H, 6.40; N, 5.88.

Ejemplo 129: N-[3-(1-benzofuran-3-il)propil]-N-etil-5-metoxicromano -3-amina ("Compuesto 21")

[0569] N-[3-(1-benzofuran-3-il)propil]-5-metoxicromano -3-amina se preparó siguiendo el procedimiento general como se ha descrito arriba para el ejemplo 126 utilizando [3-(1-benzofuran-3-il)propil]amina (0.26 g, 1.47 mmol), 5-metoxi-2H-cromen-3(4H)-ona (0.29 g, 1.61 mmol), ácidoacético (0.20 ml, 3.37 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0.435 g, 2.05 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (9 ml). Cromatografía (Hexano-EtOAc (extrajo con 1% NH₄OH) (2:1)) produjo 0.287 g (58%) de N-[3-(1-benzofuran-3-il)propil]-5-metoxicromano -3-amina como una goma: MS (ESI) m/z 338 ([M+H]⁺).

[0570] El compuesto titular se preparó siguiendo el procedimiento general como se ha descrito arriba para el ejemplo 110 utilizando N-[3-(1-benzofuran-3-il)propil]-5-metoxicromano -3-amina (0.166 g, 0.49 mmol), acetaldehído (0.030 ml, 0.54 mmol), ácido acético (0.069 ml, 1.18 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.062 g, 0.984 mmol) en metanol anhidro (8 ml). Cromatografía (Hexano-EtOAc (extrajo con 1% NH₄OH) (3:1)) produjo 0.15 g (83%) del compuesto titular como aceite el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de la N-[3-(1-benzofuran-3-il)propil]-N-etil-5-metoxicromano -3-amina como un sólido blanco: pf desc/77.0° C.; MS (ES) m/z 366.1 ([M+H]⁺); Análisis calculado para C₂₃H₂₇NO₃.HCl.0.50 H₂O.0.20 C₄H₈O₂; C, 66.70; H, 7.20; N, 3.27; Encontrado: C, 66.81; H, 7.22; N, 3.25.

Ejemplo 130: N-[4-(1-benzofuran-3-il)butil]-N-etil-N-(5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromano-3-il)amina ("Compuesto 22")

[0571] N-[4-(1-benzofuran-3-il)butil]-5-metoxicromano -3-amina se preparó siguiendo el procedimiento general como se ha descrito arriba para el ejemplo 109 utilizando 3-(4-bromobutil)-1-benzofuran (0.648 g, 2.56 mmol), 8-fluoro-5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromano -3-il)amina (0.62 g, 3.46 mmol) y trietilamina (0.71 ml, 5.1 mmol) en DMSO anhidro (24 ml). Cromatografía (CH_2Cl_2 -MeOH (5% NH_4OH) (99:1)) produjo 0.625 g (51%) de N-[4-(1-benzofuran-3-il)butil]-5-metoxicromano -3-amina como una goma café. El producto se caracteriza por ^1H NMR.

[0572] El compuesto titular se preparó siguiendo el procedimiento general como se ha descrito arriba para el ejemplo 110 utilizando N-[4-(1-benzofuran-3-il)butil]-5-metoxicromano -3-amina (0.125 g, 0.36 mmol), acetaldehído (0.05 ml, 0.89 mmol), ácido acético (0.07 ml, 1.2 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.057 g, 0.90 mmol) en metanol anhidro (4 ml). Cromatografía (Hexano-EtOAc) (4:1)) produjo 0.094 g (%) del título compuesto como una goma clara la cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de N-[4-(1-benzofuran-3-il)butil]-N-etil-N-(5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromano-3-il)amina como un sólido blanco apagado: pf 152-154° C.; MS (ES) m/z 380.08 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Análisis calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_3 \cdot \text{HCl} \cdot 0.40 \text{ H}_2\text{O}$: C, 68.12; H, 7.34; N, 3.31; Encontrado: C, 59.97; H, 5.96; N, 2.81.

Ejemplo 131: [3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(5-metoxi-cromano -3-il)propiamina ("Compuesto 23")

[0573] [3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-(5-metoxi-cromano -3-il)-amina se preparó siguiendo el procedimiento general como se ha descrito arriba para el ejemplo 109 utilizando (5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)amina (0.6 g, 2.8 mmol), 3-(3-bromopropil)-5-fluoro-1H-indol (0.72 g, 1.8 mmol) y trietilamina (0.53 ml, 3.6 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (20 ml) a 80°C. por 10 hrs. Cromatografía (CH_2Cl_2 -MeOH (19:1)) produjo 0.64 g (100%) de [3-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-(5-metoxi-cromano -3-il)-amina como un aceite amarillo. La sal de oxalato se preparó en tetrahidrofurano generando la sal de oxalato de [3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-(5-metoxi-cromano -3-il)-amina sal como un sólido blanco: pf 133-136° C.; MS (ESI) m/z 355 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Análisis calculado para $1.00 \text{ C}_{21}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_2 + 1.00 \text{ C}_2\text{H}_2\text{O}_4$: C, 62.11; H, 5.67; N, 6.30; Encontrado: C, 62.03; H, 5.79; N, 6.12.

[0574] El compuesto titular se preparó siguiendo el procedimiento general como se ha descrito arriba para el ejemplo 110 utilizando [3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-(5-metoxi-cromano -3-il)-amina (0.4 g, 1.13 mmol), propionaldehído (0.84 ml, 11.3 mmol), ácido acético (0.065 ml, 1.13 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.134 g, 2.0

mmol) en metanol anhidro (20 ml). Cromatografía (CH_2Cl_2 -MeOH (49:1)) produjo 0.44 g (98%) del compuesto titular como un aceite amarillo el cual se convirtió en la sal de HCl generando la sal de clorhidrato de [3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(5-metoxicromano -3-il)propilamina como un sólido blanco apagado: pf 117-120° C.; MS (ESI) m/z 397 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Análisis calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.50\text{H}_2\text{O}$: C, 65.22; H, 7.07; N, 6.34; Encontrado: C, 65.57; H, 7.12; N, 5.89.

Ejemplo 132 : [3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-((3R)-5-metoxicromano -3-il)propilamina ("Compuesto 24")

[0575] El compuesto titular se preparó siguiendo el procedimiento general como se ha descrito arriba para el ejemplo 110 utilizando (3R)-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-5-metoxi-cromano -3-amina (0.1 g, 0.28 mmol), propionaldehído (0.2 ml, 2.8 mmol), ácido acético (0.016 ml, 0.28 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.032 g, 0.50 mmol) en metanol anhidro (20 ml). Cromatografía (CH_2Cl_2 -MeOH(49:1)) produjo 0.1 g (81%) del compuesto titular como un aceite amarillo el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de [3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-((3R)-5-metoxicromano -3-il)propilamina como un sólido blanco: pf >90°C.; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -8.06^\circ$ (c=8.808, EtOH); MS (APCI) m/z 397 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Análisis calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.50 \text{H}_2\text{O}$: C, 65.22; H, 7.07; N, 6.34; Encontrado: C, 64.94; H, 7.15; N, 6.20.

Ejemplo 133: [3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-((3S)-5-metoxicromano -3-il)propilamina ("Compuesto 25")

[0576] El compuesto titular se preparó siguiendo el procedimiento general como se ha descrito para el ejemplo 132 utilizando (3S)-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-5-metoxi-cromano -3-amina (0.15 g, 0.42 mmol), propionaldehído (0.031 ml, 4.2 mmol), ácido acético (0.02 ml, 0.42 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.05 g, 0.76 mmol) en metanol anhidro (20 ml). Cromatografía (CH_2Cl_2 -MeOH(49:1)) produjo 0.12 g (72%) del título compuesto como una espuma chocolate claro la cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de [3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-((3S)-5-metoxicromano -3-il) propilamina como un sólido blanco: pf >100° C.; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +8.47^\circ$ (c=8.032, EtOH); Análisis calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O}_2 + 1.00 \text{HCl} + 0.50 \text{H}_2\text{O}$: C, 65.22; H, 7.07; N, 6.34; Encontrado: C, 64.99; H, 7.23; N, 6.21.

Ejemplo 134: [3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-(8-fluoro-5-metoxicromano -3-il)propilamina ("Compuesto 26")

[0577] N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(8-fluoro-5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)amina se preparó siguiendo el procedimiento general como se ha descrito arriba para el ejemplo 109 utilizando (8-fluoro-5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)amina (0.2 g, 1.02 mmol), 3-(3-bromopropil)-5-fluoro-1H-indol (0.25 g, 0.97 mmol), y trietilamina (0.3 ml, 2.1 mmol) en DMSO anhidro (10 ml) a 90° C. por 3 hrs. Cromatografía (MeOH-EtOAc (3:1)) produjo 0.184 g (40%) de N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(8-fluoro-5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)amina: MS (ESI) m/z 373 ([M+H]⁺).

[0578] El compuesto titular se preparó siguiendo el procedimiento general como se ha descrito arriba para el ejemplo 110 utilizando N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(8-fluoro-5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)amina (0.155 g, 0.42 mmol), propionaldehído (0.32 ml, 4.2 mmol), ácido acético (2-3 drops) y cianoborohidruro sódico (0.06 g, 0.954 mmol) en metanol anhidro (10 ml). Cromatografía (EtOAc-Hexano (4:1)) produjo 0.168 g (96%) del compuesto titular el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de [3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-(8-fluoro-5-metoxicromano -3-il)propilamina sal de clorhidrato como un sólido blanco: pf AMPLIO; MS (ESI) m/z [M+H]⁺ 415; Análisis calculado para C₂₄H₂₈F₂N₂O₂.HCl.0.75 H₂O: C, 62.06; H, 6.62; N, 6.03; Encontrado: C, 62.22; H, 6.30; N, 5.92.

Ejemplo 135: (3S)-8-fluoro-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-5-metoxi-N-propilcromano -3-amina ("Compuesto 27")

[0579] Los enantiómeros de (8-fluoro-5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)amina fueron separados mediante resolución quiral como se ha descrito extensamente en la literatura.

El compuesto titular se preparó siguiendo el procedimiento general como se ha descrito arriba para el ejemplo 110 utilizando (3S)-8-fluoro-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-5-metoxicromano -3-amina (0.115 g, 0.308 mmol), propionaldehído (0.2 ml, 2.62 mmol), ácido acético (0.1 ml, 1.77 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.07 g, 1.11 mmol) en metanol anhidro (10 ml). Cromatografía (EtOAc-Hexano (4:1)) produjo 0.12 g (93%) del compuesto titular el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de (3S)-8-fluoro-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-5-metoxi-N-propilcromano -3-amina como un sólido blanco: pf Amplio; [[α]]_D²⁵ = -20.48° (c=8.300, MeOH); Análisis calculado para C₂₄H₂₈F₂N₂O₂.HCl: C, 63.92; H, 6.48; N, 6.21; Encontrado: C, 63.57; H, 6.41; N, 6.11.

Ejemplo 136: (3R)-8-fluoro-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-5-metoxi-N-propilcromano -3-amina ("Compuesto 28")

[0580] El compuesto titular se preparó siguiendo el procedimiento general como se ha descrito arriba para el ejemplo 110 utilizando (3R)-8-fluoro-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-5-metoxicromano -3-amina (0.13 g, 0.35 mmol), propionaldehído (0.35 ml, 4.85 mmol), ácido acético (0.1 ml, 1.77 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.06 g, 0.95 mmol) en metanol anhidrico (10 ml). Cromatografía (EtOAc-Hexano (4:1)) produjo 0.11 g (69%) del compuesto titular el cual se convirtió la sal de HCl generando sal de clorhidrato de (3R)-8-fluoro-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-5-metoxi-N-propilcromano -3-amina como un sólido blanco:pf ancho; $[\alpha]_D^{25} = +18.8^\circ$ (c=5.13 MG/0.513 ML, MeOH); MS (APCI) m/z 415 ($[M+H]^+$); Análisis calculado para $C_{24}H_{28}F_2N_2O_2 \cdot HCl$: C, 63.92; H, 6.48; N, 6.21; Encontrado: C, 63.63; H, 6.44; N, 5.91.

Ejemplo 137: N-[2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-5-metoxi-N-propilcromano -3-amina ("Compuesto 29")

[0581] N-[2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-(5-metoxicromano -3-il)amina se preparó siguiendo el procedimiento general como se ha descrito arriba para el ejemplo 109 utilizando (5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)amina (0.466 g, 2.6 mmol), 3-(2-bromoetil)-5-fluoro-1H-indol (0.35 g, 1.45 mmol) y trietilamina (0.4 ml, 2.89 mmol) en DMSO anhidro (20 ml) a 90°C por 9 hrs. Cromatografía (EtOAc-Hexano (extraído con 1% NH_4OH) (3:1)) produjo 0.11 g (23%) de N-[2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-(5-metoxicromano -3-il)amina como una goma: MS (ESI) m/z 341 ($[M+H]^+$).

[0582] El compuesto titular se preparó siguiendo el procedimiento general como se ha descrito arriba para el ejemplo 110 utilizando N-[2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-(5-metoxicromano -3-il)amina (0.158 g, 0.464 mmol), propionaldehído (0.03 ml, 0.464 mmol), ácido acético (0.07 ml) y cianoborohidruro sódico (0.58 g, 0.928 mmol) en metanol anhidro (10 ml). Cromatografía (Hexano-EtOAc (extraído con 1% NH_4OH) (3:1)) produjo 0.128 g (72%) del compuesto titular como una goma la cual se convirtió en la sal de HCl generando sl de clorhidrato de N-[2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-5-metoxi-N-propilcromano -3-amina como un sólido blanco:pf desc/74.2° C.; MS (ESI) m/z 383 ($[M+H]^+$); Análisis calculado para $C_{23}H_{27}FN_2O_2 \cdot 1.10 HCl \cdot 0.20 C_4H_8O_2 \cdot 0.15 H_2O$: C, 64.54; H, 6.83; N, 6.32; Encontrado: C, 64.56; H, 7.02; N, 6.30.

Ejemplo 138: N-[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]-5-metoxi-N-propilcromano -3-amina ("Compuesto 30")

[0583] N-[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]-5-metoxicromano -3-amina se preparó siguiendo el procedimiento general como se ha descrito arriba para el ejemplo 126 utilizando [4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]amina (0.556 g, 2.70 mmol), 5-metoxi-2H-cromen-3(4H)-ona (0.48 g, 2.70 mmol), ácido acético (0.36 ml, 6.21 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0.901 g, 3.78 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (14 ml). Cromatografía (Hexano-EtOAc (extraído con 2% NH_4OH) (1:1)) produjo 0.826 g (83%) de N-[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]-5-metoxicromano -3-amina como una goma: MS (ESI) m/z 369 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

[0584] El compuesto titular se preparó siguiendo el procedimiento general como se ha descrito arriba para el ejemplo 110 utilizando N-[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]-5-metoxicromano -3-amina (0.2 g, 0.543 mmol), propionaldehído (0.04 ml, 0.543 mmol), ácido acético (0.08 ml, 1.3 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.068 g, 1.086 mmol) en metanol anhidro (7 ml). Cromatografía (Hexano-EtOAc (extraído con 1% NH_4OH) (3:1)) produjo 0.157 g (70%) del título como una goma la cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de N-[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]-5-metoxi-N-propilcromano -3-amina como sólido blanco apagado: pf Desc/68.5°C.; MS (ESI) m/z 411 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O}_2 \cdot 1.10 \text{ HCl} \cdot 0.25 \text{ H}_2\text{O}$: C, 65.97; H, 7.22; N, 6.15; Encontrado: C, 65.89; H, 7.09; N, 6.10.

Ejemplo 139 : N-etil-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-5-metoxicromano -3-amina ("Compuesto 31")

[0585] [3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-(5-metoxi-cromano -3-il)-amina se preparó siguiendo el procedimiento general como se ha descrito arriba para el ejemplo 109 utilizando (5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)amina (0.764 g, 4.27 mmol), 3-(3-bromopropil)-5-fluoro-1H-indol (0.52 g, 2.03 mmol) y trietilamina (0.57 ml, 4.06 mmol) en DMSO anhidro (19 ml) a 90°C. por 9 hrs. Cromatografía (Hexano-EtOAc-MeOH (1% NH_4OH) (7:2:1)) produjo 0.476 g (66%) de [3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-(5-metoxi-cromano -3-il)-amina como un sólido chocolate: MS (ESI) m/z 355 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

[0586] El compuesto titular se preparó siguiendo el procedimiento general como se ha descrito para el ejemplo 110 utilizando [3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-(5-metoxi-

cromano -3-il)-amina (0.238 g, 0.672 mmol), acetaldehído (0.024 ml, 0.681 mmol), ácido acético (0.084 ml, 1.49 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.078 g, 1.24 mmol) en metanol anhidro (10 ml). Cromatografía (Hexano-EtOAc-MeOH) (8:1:1)) produjo 0.18 g (70%) del compuesto titular como una goma la cual se convirtió en la sal de HCl generando la sal de clorhidrato de N-etil-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-5-metoxicromano -3-amina como sólido blanco apagado: pf 91.2° C./desc; MS (ESI) m/z 381 ([M-H]⁻); Análisis calculado para C₂₃H₂₇FN₂O₂·1.30.HCl 0.30 C₄H₈O₂: C, 63.70; H, 6.78; N, 6.14; Encontrado: C, 63.55; H, 6.95; N, 6.03.

Ejemplo 140: N-etil-N-[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]-5-metoxicromano -3-amina ("Compuesto 32")

[0587] El compuesto titular se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 110 utilizando N-[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]-5-metoxicromano -3-amina (0.16 g, 0.434 mmol), acetaldehído (0.027 ml, 0.477 mmol), ácido acético (0.061 ml, 1.04 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.055 g, 0.868 mmol) metanol anhidro (7 ml). Cromatografía (Hexano-EtOAc (extraído con 1% NH₄OH) (2:1)) produjo 0.127 g (74%) del compuesto titular como una goma la cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de N-etil-N-[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]-5-metoxicromano -3-amina como un sólido blanco apagado: pf desc/59.4°C.; MS (ESI) m/z 397 ([M+H]⁺); Análisis calculado para C₂₄H₂₉FN₂O₂·1.10 HCl·0.40 H₂O·0.30 C₄H₈O₂: C, 64.37; H, 7.14; N, 5.96; Encontrado: C, 64.30; H, 7.35; N, 5.98.

Ejemplo 141: N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-5-metoxi-N-metilcromano -3-amina ("Compuesto 33")

[0588] El compuesto titular se preparó siguiendo el procedimiento general como se ha descrito arriba para el ejemplo 110 utilizando [3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-(5-metoxi-cromano -3-il)-amina (0.311 g, 0.877 mmol), 37% de formaldehído en agua (0.7 ml, 8.77 mmol), ácido acético (0.12 ml, 2.10 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.11 g, 1.75 mmol) en metanol anhidro (10 ml). Cromatografía (Hexano-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH) (6.5:2.5:1)) produjo 0.05 g (16%) del compuesto titular como una goma la cual se convirtió en la sal de HCl generando la sal de clorhidrato de N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-5-metoxi-N-metilcromano -3-amina como un sólido blanco apagado: pf desc/69.6° C.; MS (ESI) m/z 369 ([M+H]⁺); Análisis calculado para C₂₂H₂₅FN₂O₂·1.10 HCl·0.30 C₄H₈O₂·0.30 H₂O: C, 63.27; H, 6.66; N, 6.36; Encontrado: C, 63.18; H, 6.43; N, 6.27.

Ejemplo 142: N-ciclobutil-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-5-metoxicromano -3-amina ("Compuesto 34")

[0589] El compuesto titular se preparó siguiendo el procedimiento general como se ha descrito para el ejemplo 112 utilizando [3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-(5-metoxicromano -3-il)-amina (0.24 g, 0.677 mmol), ciclobutanona (0.12 ml, 1.56 mmol), ácido acético (0.085 ml, 1.5 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.078 g, 1.25 mmol) en metanol anhidro (11 ml). Después de 24 hrs, más ciclobutanona (0.09 ml), ácido acético (0.035 ml) y cianoborohidruro sódico (0.039 g) se agregó. Cromatografía (Hexano-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH) (9:1:1)) produjo 0.174 g (65%) del compuesto titular como un aceite el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de N-ciclobutil-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-5-metoxicromano -3-amina como sólido blanco apagado: pf 70.5° C./desc; MS (ESI) m/z 407 ([M-H]); Análisis calculado para C₂₃H₂₉FN₂O₂·1.20 HCl·0.40 C₄H₈O₂: C, 65.54; H, 6.91; N, 5.75; Encontrado: C, 65.55; H, 7.14; N, 5.69.

[0590] Ejemplo 143: (3R)-N-ciclobutil-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-amina ("Compuesto 35")

[0591] (3R)-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-(5-metoxi-cromano -3-il)-amina se reparó siguiendo el procedimiento general como se ha descrito arriba para el ejemplo 109 utilizando (3R)-[5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il]amina (0.19 g, 1.06 mmol), 3-(3-bromopropil)-5-fluoro-1H-indol (0.20 g, 0.78 mmol) y trietilamina (0.22 ml, 1.56 mmol) en DMSO anhidro (7 ml) a 90°C por 10 hrs. Cromatografía (Hexano-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH) (6:3:1)) produjo 0.196 g (71%) de (3R)-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-(5-metoxi-cromano -3-il)-amina como un sólido naranja. El producto se caracteriza por ¹HNMR.

[0592] El compuesto titular se preparó siguiendo el procedimiento general como se ha descrito arriba para el ejemplo 112 utilizando (3R)-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-(5-metoxi-cromano -3-il)-amina (0.195 g, 0.55 mmol), ciclobutanona (0.10 ml, 1.375 mmol), ácido acético (0.068 ml, 1.32 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.069 g, 1.1 mmol) en MeOH anhidro (8 ml). Después de agitación toda la noche a temperatura ambiente, mas ciclobutanona (0.1 ml), ácido, acético (0.068 ml) y cianoborohidruro sódico (0.069 g) se añadió, y la mezcla de la reacción se agitó temperatura ambiente todo el fin de semana. Cromatografía (Hexano-EtOAc (1:1)) produjo 0.154 g (69%) del compuesto titular como un sólido gomoso, el cual se convirtió en la sal de HCl

generando sal de clorhidrato de (3R)-N-ciclobutil-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-amina como un sólido blanco apagado: pf 115° C./desc; $[\alpha]_D^{25}$ -33.02° (c=1% SOLUCIÓN, DMSO); MS (ES) m/z 409.2 ($[M+H]^+$); Análisis calculado para $C_{25}H_{29}FN_2O_2 \cdot HCl \cdot 0.50 H_2O$: C, 66.14; H, 6.88; N, 6.17; Encontrado: C, 66.04; H, 6.87; N, 5.96.

[0593] Ejemplo 144: N-ciclobutil-N-[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]-N-(5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)amina ("Compuesto 36")

[0594] El compuesto titular se preparó siguiendo el procedimiento general como se ha descrito arriba para el ejemplo 143 utilizando N-[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]-5-metoxicromano -3-amina (0.145 g, 0.394 mmol), ciclobutanona (0.074 ml, 0.985 mmol), ácido acético (0.049 ml, 0.946 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.05 g, 0.788 mmol) en metanol anhidro (5.7 ml). Después de 24 y 48 hrs, mas ciclobutanona (0.074 ml cada vez), ácido acético (0.049 ml cada vez) y cianoborohidruro sódico (0.05 g cada vez) se agregó. Cromatografía (Hexano-EtOAc (1:1)) produjo 0.137 g (83%) del título del compuesto como una goma transparente la cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de N-ciclobutil-N-[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]-N-(5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromano-3-il) amina como un sólido blanco: pf 89° C./desc; MS (ES) m/z 423.19 ($[M+H]^+$); Análisis calculado para $C_{26}H_{31}FN_2O_2 \cdot HCl \cdot 0.50 H_2O$: C, 66.73; H, 7.11; N, 5.99; Encontrado: C, 66.66; H, 7.14; N, 5.80.

[0595] Ejemplo 145: N-(ciclopropilmetil)-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)amina ("Compuesto 37")

[0596] El compuesto titular se preparó siguiendo el procedimiento general como se ha descrito arriba para el ejemplo 110 utilizando N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-(5-metoxi-cromano -3-il)-amina (0.12 g, 0.338 mmol), ciclopropano carboxialdehído (0.028 ml, 0.372 mmol), ácido acético (0.046 ml, 0.811 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.042 g, 0.676 mmol) en metanol anhidro (5.7 ml). Cromatografía (Hexano-EtOAc-MeOH (1% NH_4OH) (6:3.5:0.5)) produjo 0.103 g (75%) del compuesto titular como una goma la cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de N-(ciclopropilmetil)-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)amina como un sólido blanco apagado: pf 114°C./desc; MS (ES) m/z 407.2 ($[M-H]^{<->}$); Análisis calculado para $C_{25}H_{29}FN_2O^2 \cdot 1.10 HCl \cdot 0.20 H_2O$: C, 66.40; H, 6.80; N, 6.19; Encontrado: C, 66.47; H, 6.84; N, 6.14.

[0597] Ejemplo 146: N-(ciclopropilmetil)-N-[3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)propil]-N-(5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)amina ("Compuesto 38")

[0598] A hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral, 0.014 g, 0.322 mmol) en THF anhidro(5 ml), bajo nitrógeno a temperatura ambiente se agregó N-(ciclopropilmetil)-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)amina (0.12 g, 0.291 mmol) en THF anhidro(5 ml). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 30 minutos. Iodometano (0.022 ml, 0.352 mmol) se agregó y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de la reacción se neutralizo con agua y extrajo con etil acetato. La capa orgánica se trató con salmuera, secó con sulfato de magnesio anhidro, filtró y concentró. Cromatografía (Hexano-EtOAc (1:1)) produjo 0.094 g (76%) del compuesto titular como una goma incolora la cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de N-(ciclopropilmetil)-N-[3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)propil]-N-(5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)amina como un sólido blanco: pf 86° C./desc; MS (ES) m/z 423.0 ([M+H]⁺); Análisis calculado para C₂₆H₃₁FN₂O₂·1.20 HCl: C, 66.97; H, 6.96; N, 6.01; Encontrado: C, 67.01; H, 6.85; N, 5.85.

[0599] Ejemplo 147: N-ciclopentil-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)amina ("Compuesto 39")

[0600] El compuesto titular se preparó siguiendo el procedimiento general como se ha descrito arriba para el ejemplo 110 utilizando N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-(5-metoxi-cromano -3-il)-amina (0.095 g, 0.268 mmol), ciclopentanona (0.059 ml, 0.67 mmol), ácido acético (0.033 ml, 0.643 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.034 g, 0.536 mmol) en MeOH anhidro (4 ml). A 24 hrs, 48 hrs y 72 hrs, más ciclopentanona (0.1 ml cada vez), ácido acético (0.07 ml) y cianoborohidruro sódico (0.07 g) se añadió. Cromatografía (Hexano-EtOAc (1:1)) produjo 0.042 g (37%) del compuesto titular como una goma la cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de N-ciclopentil-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)amina como un sólido blanco: pf 112° C./desc; MS (ES) m/z 421.2 ([M-H]⁻); Análisis calculado para C₂₆H₃₁FN₂O₂·HCl·0.50 H₂O: C, 66.73; H, 7.11; N, 5.99; Encontrado: C, 66.62; H, 7.09; N, 5.63.

[0601] Ejemplo 148: N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-isopropil-N-(5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)amina ("Compuesto 40")

[0602] N-isopropil-5-metoxicromano -3-amina se preparó siguiendo el procedimiento general como se ha descrito arriba para el ejemplo 110 utilizando [5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il]amina (0.30 g, 1.67 mmol), acetona (1.23 ml, 16.7 mmol), ácido acético (0.23 ml, 4 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.21 g, 3.34 mmol) en metanol anhidro (6 ml). Cromatografía (Hexano-EtOAc (7:3)) produjo 0.318 g (86%) de N-isopropil-5-metoxicromano -3-amina como un aceite claro. El producto se caracterizó por ¹HNMR.

[0603] El compuesto titular se preparó siguiendo el procedimiento general como se ha descrito arriba para el ejemplo 110 utilizando N-isopropil-5-metoxicromano -3-amina (0.10 g, 0.45 mmol), 3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propanal (0.172 g, 0.9 mmol), ácido acético (0.062 ml, 1.08 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.056 g, 0.9 mmol) en metanol anhidro (7.5 ml). Cromatografía (Hexano-EtOAc (3:1) seguido por Hexano-EtOAc (1:1)) produjo 0.057 g (32%) del compuesto titular como una goma la cual se convirtió en la sal de HCl generando N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-isopropil-N-(5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)amina como un sólido amarillo; pf 105°C./desc; MS (ES) Hvz 395.13 ([M-H]⁺); Análisis calculado para C₂₄H₂₉FN₂O₂·1.10 HCl: C, 66.02; H, 6.95; N, 6.42; Encontrado: C, 65.98; H, 6.97; N, 6.31.

[0604] Ejemplo 149: N-ciclopropil-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)amina ("Compuesto 41")

[0605] A 5-metoxi-2H-cromen-3(4H)-ona (0.13 g, 0.73 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (3.5 ml), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó ciclopropilamina (0.051 ml, 0.73 mmol), ácido acético (0.083 ml, 1.46 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0.216 g, 1.02 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 2 hrs. La mezcla de la reacción se neutralizó con NaOH1N/H₂O y diluyó con diclorometano. El capa orgánica fué separada, se trató con salmuera, secó con sulfato de magnesio anhidro, filtró y concentró. Cromatografía (Hexano-EtOAc (1:1)) produjo 0.076 g (48%) de N-ciclopropil-N-ciclopropil-N-[5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)amina como una goma.

[0606] A N-ciclopropil-N-[5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)amina (0.076 g, 0.346 mmol) en metanol anhidro (5.6 ml), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó 3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propanal (0.079 g, 0.415 mmol), ácido acético (0.048 ml, 0.83 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.043 g, 0.692 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche y se trabajó como se ha descrito arriba para

el ejemplo 110. Cromatografía (Hexano-EtOAc (3:1)) produjo 0.113 g (82%) del compuesto del título el cual se convirtió a la sal de HCl generando sal de clorhidrato de N-ciclopropil-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)amina como un sólido blanco: pf 115° C./desc; MS (ES) m/z 395.1 ([M+H]⁺); Análisis Calculado para C₂₄H₂₇FN₂O₂·1.10 HCl: C, 66.33; H, 6.52; N, 6.45. Encontrado: C, 66.16; H, 6.41; N, 6.25.

[0607] Ejemplo 150: N-(ciclobutilmetil)-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)amina ("Compuesto 42")

[0608] Un (5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)amina (0.20 g, 1.12 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (6 ml), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó ciclobutilmetil bromuro (0.096 ml, 0.86 mmol) y trietilamina (0.24 ml, 1.72 mmol). La mezcla de la reacción se llevó a 90°C. y mantuvo a dicha temperatura por 9 hrs. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente y diluyó con EtOAc/H₂O. La capa orgánica fué separada, se trató con salmuera, secó con sulfato de magnesio anhidro, filtró y concentró. Cromatografía (Hexano-EtOAc (1:1)) produjo 0.066 g (24%) de N-(ciclobutilmetil)-N-(5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)amina como una goma. MS (ES) m/z 248 ([M+H]⁺). El producto se caracteriza por ¹HNMR.

[0609] A N-(ciclobutilmetil)-N-(5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)amina (0.152 g, 0.614 mmol) en metanol anhidro (10 ml), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó 3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propanol (0.14 g, 0.736 mmol), ácido acético (0.085 ml, 1.47 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.077 g, 1.23 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche y trabajó como se ha descrito arriba para el ejemplo 110. Cromatografía (Hexano-EtOAc (3:1)) produjo 0.198 g (76%) del compuesto titular el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de N-(ciclobutilmetil)-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)amina como un sólido blanco: pf 115°C./desc; MS (ES) m/z 423.1 ([M+H]⁺); Análisis Calculado para C₂₆H₃₁FN₂O₂·1.10 HCl: C, 67.50; H, 6.99; N, 6.05. Encontrado: C, 67.37; H, 6.63; N, 5.95.

[0610] Ejemplo 151: N-(ciclopropilmetil)-N-[3-(1H-indol-3-il)propil]-N-(5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)amina ("Compuesto 43")

[0611] N-[3-(1H-indol-3-il)propil]-5-metoxi-croman-3-il)-amina se preparó siguiendo el procedimiento general como se ha descrito arriba para el ejemplo 149 utilizando (5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)amina (0.244 g, 1.36 mmol), 3-(1H-indol-3-

il)propanal (0.26 g, 1.5 mmol), ácido acético (0.2 ml, 3.4 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.17 g, 2.72 mmol) en metanol anhidro (13 ml). Cromatografía (2% de MeOH en CH₂Cl₂ (5% NH₄OH)) produjo 0.21 g (45%) de N-[3-(1H-indol-3-il)propil]-5-metoxi-cromano -3-il)-amina como un sólido blanco. El producto se caracteriza por ¹HNMR.

[0612] El compuesto titular se preparó siguiendo el procedimiento general como se ha descrito arriba para el ejemplo 110 utilizando N-[3-(1H-indol-3-il)propil]-5-metoxi-cromano -3-il)-amina (0.103 g, 0.306 mmol), ciclopropano carboxialdehído (0.11 ml, 1.47 mmol), ácido acético (0.05 ml, 0.9 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.048 g, 0.76 mmol) en metanol anhidro (4 ml). Cromatografía (1% de MeOH en CH₂Cl₂ (5% NH₄OH)) produjo 0.11 g (94%) del compuesto titular el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de N-(ciclopropilmetil)-N-[3-(1H-indol-3-il)propil]-N-(5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)amina como un sólido blanco: pf 107-110°C.; MS (ES) m/z 390.2 ([M+H]⁺); Análisis Calculado para C₂₅H₃₀N₂O₂.HCl.0.80 H₂O: C, 68.03; H, 7.44; N, 6.35. Encontrado: C, 67.90; H, 6.71; N, 6.27.

Ejemplo 152: N-ciclobutil-N-[3-(1H-indol-3-il)propil]-N-(5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)amina ("Compuesto 44")

[0613] El compuesto titular se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 112 utilizando N-[3-(1H-indol-3-il)propil]-5-metoxi-cromano -3-il)-amina (0.102 g, 0.303 mmol), ciclobutanona (0.081 ml, 1.08 mmol), ácido acético (0.05 ml, 0.87 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.048 g, 0.76 mmol) en metanol anhidro (3.5 ml). Después de agitar toda la noche a temperatura ambiente, mas ciclobutanona (0.081 ml), ácido acético (0.05 ml) y cianoborohidruro sódico (0.048 g) se añadió, y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por otra noche. Cromatografía (1% de MeOH en CH₂Cl₂ (5% NH₄OH)) produjo 0.056 g (46%) del compuesto titular el cual se convirtió en la sal de HCl generando la sal de clorhidrato de N-ciclobutil-N-[3-(1H-indol-3-il)propil]-N-(5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)amina como un sólido blanco: pf 113-117° C.; MS (ES) m/z 391.1 ([M+H]⁺); Análisis Calculado para C₂₅H₃₀N₂O₂.HCl.0.50 H₂O: C, 68.87; H, 7.40; N, 6.43. Encontrado: C, 68.77; H, 7.26; N, 6.42.

Ejemplo 153: 3-{3-[(ciclopropilmetil)(5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)amino]propil}-1H-indol-5-carbonitrilo ("Compuesto 45")

[0614] 3-{3-[(5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)amino]propil}-1H-indol-5-carbonitrilo se preparó siguiendo el procedimiento general como se ha descrito arriba para el ejemplo 150 utilizando (5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)amina (0.35 g, 1.95 mmol), 3-(3-bromopropil)-1H-indol-5-carbonitrilo (0.513 g, 1.95 mmol), trietilamina (0.68 ml, 4.8 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (12 ml) a 90° C. por 16 hrs. Cromatografía (2% de MeOH en CH₂Cl₂ (5% NH₄OH)) produjo 0.34 g (48%) de 3-{3-[(5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)amino]propil}-1H-indol-5-carbonitrilo como una goma clara. El producto se caracteriza por ¹HNMR.

[0615] El compuesto titular se preparó siguiendo el procedimiento general como se ha descrito arriba para el ejemplo 110 utilizando 3-{3-[(5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)amino]propil}-1H-indol-5-carbonitrilo (0.102 g, 0.282 mmol), ciclopropano carboxialdehído (0.105 ml, 1.40 mmol), ácido acético (0.05 ml, 0.87 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.044 g, 0.70 mmol) en metanol anhidro (3.5 ml). Cromatografía (1% de MeOH en CH₂Cl₂ (5% NH₄OH)) produjo 0.07 g (60%) del compuesto titular el cual se convirtió en la sal de HCl generando la sal de clorhidrato de 3-{3-[(ciclopropilmetil)(5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)amino]propil}-1H-indol-5-carbonitrilo como un sólido blanco: pf 123-127° C. (se funde con descomposición); MS (ES) m/z 416.1 ([M+H]⁺); Análisis Calculado para C₂₆H₂₉N₃O₂.HCl.0.60 H₂O: C, 67.48; H, 6.80; N, 9.08. Encontrado: C, 67.40; H, 6.29; N, 8.74.

Ejemplo 154: 3-{3-[ciclobutil(5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)amino]propil}-1H-indol-5-carbonitrilo ("Compuesto 46")

[0616] El compuesto titular se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 112 utilizando 3-{3-[(5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromen-3-il)amino]propil}-1H-indol-5-carbonitrilo (0.14 g, 0.387 mmol), ciclobutanona (0.10 ml, 1.50 mmol), ácido acético (0.06 ml, 1.05 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.061 g, 0.97 mmol) en metanol anhidro (4.5 ml). Después de agitar toda la noche a temperatura ambiente, más ciclobutanona (0.10 ml), ácido acético (0.06 ml) y cianoborohidruro sódico (0.061 g) se añadió, y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por otra noche. Cromatografía (1% MeOH en CH₂Cl₂ (5% NH₄OH)) produjo 0.13 g (81%) del compuesto titular el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 3-{3-[ciclobutil(5-metoxi-3',4-dihidro-2H-cromen-3-il)amino]propil}-1H-indol-5-carbonitrilo como un sólido blanco: pf 133-137°C.; MS (ES) m/z 414.2 ([M-H]⁻); Análisis Calculado para C₂₆H₂₉N₃O₂.HCl.0.60 H₂O: C, 67.48; H, 6.80; N, 9.08. Encontrado: C, 67.41; H, 6.70; N, 8.77.

Ejemplo 155: N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-il)-N-propilamina ("Compuesto 47")

[0617] [3-(5-(Fluoro-1H-indol-3-il)-propil)-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-amina se preparó siguiendo el procedimiento general como se ha descrito arriba para el ejemplo 126 utilizando 8-metoxi-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (1.02 g, 5. mmol), 3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propilamina (1.1 g, 5.8 mmol), ácido acético (0.67 ml, 1.2 mol) y triacetoxiborohidruro sódico (1.84 g, 0.87 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (40 ml). Cromatografía (CH₂Cl₂-MeOH (9:1)) produjo 1.52 g de [3-(5-(Fluoro-1H-indol-3-il)-propil)-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-amina como un sólido blanco apagado: pf 152-153°C. Las sales de oxalato se prepararon en etanol y se recolectaron como un sólido blanco: pf 103°C. descompuesto; Análisis calculado para C₂₂H₂₃FN₂O C₂H₂O₄·0.25·H₂O: C, 64.49; H, 6.20; N, 6.27; Encontrado: C, 64.16; H, 6.16; N, 6.12

[0618] El compuesto titular se preparó siguiendo el procedimiento general como se ha descrito arriba para el ejemplo 110 utilizando [3-(5-(fluoro-1H-indol-3-il)-propil)-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-amin (0.6 g, 1.7 mmol), propionaldehído (1.23 ml, 17 mmol), ácido acético (0.02 ml, 0.42 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.05 g, 0.76 mmol) en metanol anhidro (40 ml). Cromatografía (CH₂Cl₂-MeOH (49:1)) produjo 0.12 g del compuesto titular como una espuma chocolate claro, la cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-N-propilamina como un sólido amarillo claro: pf descompuesto a 97.6°C.; MS (APCI) m/z 395 ([M+H]⁺); Análisis calculado para C₂₃H₃₁FN₂O·HCl·0.75 H₂O: C, 67.55; H, 7.60; N, 6.30; Encontrado: C, 67.72; H, 7.50; N, 6.05.

Ejemplos 155a y 155b : (-)-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-8-metoxi-N-propil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina ("Compuesto 47a") y (2R)-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-8-metoxi-N-propil-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-amina ("Compuesto 47b")

[0619] Los enantiómeros de N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-N-propilamina fueron separados mediante HPLC quiral, aislados, y se convirtieron en sales de HCl como se ha descrito arriba para el el racimato, generando los siguientes productos:

[0620] (-)-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-8-metoxi-N-propil-1,2,3,4-

tetrahidronaftalen-2-amino como un sólido blanco apagado: pf 107°C. descompuesto; $[\alpha]_D^{25} = -61.7^\circ$ ($c=5.3\text{MG}/0.53\text{ML}$, DMSO); MS (ESI) m/z 395 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 0.50 \text{ H}_2\text{O}$: C, 68.24; H, 7.56; N, 6.37; Encontrado: C, 67.96; H, 7.62; N, 6.23.

[0621] (2R)-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-8-metoxi-N-propil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina como un sólido blanco apagado: pf 110°C. descompuesto; $[\alpha]_D^{25} = +57.6^\circ$ ($c=5.6\text{MG}/0.56\text{ML}$, DMSO); MS (ESI) m/z 395 ($[\text{M}+\text{H}]^{<+>}$); Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{FN}_2\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 0.75 \text{ H}_2\text{O}$: C, 67.55H, 7.60 N, 6.30; Encontrado: C, 67.52H, 7.57 N, 6.08.

Ejemplo 156: N-[2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-N-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-N-propilamina ("Compuesto 48")

[0622] [2-(5-(fluoro-1H-indol-3-il)-etil)-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-amina se preparó siguiendo el procedimiento general como se ha descrito arriba para el ejemplo 126 utilizando 8-metoxi-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (0.52 g, 2.8 mmol), 2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etilamina (0.5 g, 2.8 mmol), ácido acético (0.49 ml, 8.4 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0.89 g, 4.2 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (30 ml). Cromatografía (CH_2Cl_2 -MeOH (9:1)) produjo 0.83 g (87%) de [2-(5-(fluoro-1H-indol-3-il)-etil)-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-amina como un aceite chocolate claro. La sal de oxalato se preparó en tetrahidrofurano y se recolectaron como un sólido blanco apagado: pf 227-229°C.; Análisis calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 0.25 \text{ H}_2\text{O}$: C, 63.81H, 5.94 N, 6.47; Encontrado: C, 63.96H, 5.84 N, 6.41.

[0623] El compuesto titular se preparó siguiendo el procedimiento general como se ha descrito arriba para el ejemplo 110 utilizando [2-(5-(fluoro-1H-indol-3-il)-etil)-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-amina (0.2 g, 0.6 mmol), propionaldehído (0.43 ml, 6 mmol), ácido acético (0.03 ml, 0.6 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.74 g, 1.2 mmol) en metanol anhidro (40 ml). Cromatografía (CH_2C_2 -MeOH (19:1)) produjo 0.22 g (96%) del compuesto titular como una espuma chocolate el cual se convirtió en la sal de HCl generando la sal de clorhidrato de N-[2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-N-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-N-propilamina como un sólido blanco: pf 105°C. descompuesto; MS (APCI) m/z 381 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Análisis calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{FN}_2\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 0.50 \text{ H}_2\text{O}$: C, 67.67H, 7.34 N, 6.58; Encontrado: C, 67.87; H, 7.42; N, 6.36.

Ejemplo 157: N-etil-N-[2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-N-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amina ("Compuesto 49")

[0624] El compuesto titular se preparó siguiendo el procedimiento general como se ha descrito arriba para el ejemplo 110 utilizando [3-(5-(fluoro-1H-indol-3-il)-propil)-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-amina (0.2 g, 0.6 mmol), acetaldehído (0.3 ml, 6 mmol), ácido acético (0.03 ml, 0.6 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.07 g, 1.1 mmol) en metanol anhidro (40 ml). Cromatografía (CH₂Cl₂-MeOH (9:1)) produjo 0.18 g (82%) del compuesto titular como un aceite claro el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de N-etil-N-[2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil]-N-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)amina como se un sólido blanco apagado: pf 114°C. descompuesto; MS (APCI) m/z 367 ([M+H]⁺); Análisis calculado para C₂₃H₂₇FN₂O.HCl.0.50 H₂O: C, 67.06H, 7.10 N, 6.80; Encontrado: C, 67.02; H, 7.03; N, 6.58.

Ejemplo 158: N-[3-(1H-indol-3-il)propil]-8-metoxi-N-propil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina ("Compuesto 50")

[0625] El compuesto titular se preparó siguiendo el procedimiento general como se ha descrito arriba para el ejemplo 110 utilizando [3-(1H-indol-3-il)-propil)-(8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-amina (0.15 g, 0.45 mmol), propionaldehído (0.32 ml, 4.5 mmol), ácido acético (0.03 ml, 0.45 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.06 g, 0.9 mmol) en metanol anhidro (40 ml). Cromatografía (CH₂Cl₂-MeOH (1% NH₄OH) (9:1)) produjo 0.15 g (88%) del compuesto titular como un aceite claro el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de N-[3-(1H-indol-3-il)propil]-8-metoxi-N-propil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina como un sólido amarillo claro: pf 108° C. descompuesto; MS (ESI) m/z 377 ([M+H]⁺); Análisis calculado para C₂₅H₃₂N₂O.HCl.0.50 H₂O: C, 71.15; H, 8.12; N, 6.64; Encontrado: C, 71.19; H, 8.14; N, 6.27.

Ejemplo 159 : N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(5-fluoro-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-2-il)-N-propilamina ("Compuesto 51")

[0626] [3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propil)-(5-fluoro-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-amina se preparó siguiendo el procedimiento general como se ha descrito arriba para el ejemplo 126 utilizando 5-fluoro-8-metoxi-3,4-dihidro-1H-naftalen-2-ona (0.44 g, 2.3 mmol), 3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propilamina (0.44 g, 2.3 mmol), ácido acético (0.38 ml, 6.9 mmol) y triacetoxiborohidruro sódico (0.72 g, 3.4

mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (30 ml). Cromatografía (CH_2Cl_2 -MeOH (19:1)) produjo 0.79 g (93%) de [3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-(5-fluoro-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-amina como una espuma blanca. El producto se caracteriza por $^1\text{HNMR}$.

[0627] El compuesto titular se preparó siguiendo el procedimiento general como se ha descrito arriba para el ejemplo 110 utilizando [3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-(5-fluoro-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-amina (0.79 g 2.1 mmol), propionaldehído (1.54 ml, 21 mmol), ácido acético (0.12 ml, 2.1 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.27 g, 4.2 mmol) en metanol anhidro (40 ml). Cromatografía (CH_2Cl_2 -MeOH (9:1)) produjo 0.89 g (100%) del compuesto titular como un aceite claro el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(5-fluoro-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-N-propilamina como un sólido blanco; pf 107° C. descompuesto; MS (ESI)-m/z 413 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 0.50 \text{ H}_2\text{O}$: C, 65.56; H, 7.04; N, 6.12; Encontrado: C, 65.56; H, 7.01; N, 5.74.

Ejemplos 159a y 159b : (+)-5-fluoro-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-8-metoxi-N-propil-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenamina ("Compuesto 51a") y (-)-5-fluoro-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-8-metoxi-N-propil-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenamina ("Compuesto 51b")

[0628] Los enantiómeros de N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(5-fluoro-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il)-N-propilamina fueron separados mediante HPLC, quiral aislados, y convertidos en sales de HCl como se ha descrito arriba (ejemplo 159) para el racemato, generando los siguientes productos:

[0629] sal de clorhidrato de (+)-5-fluoro-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-8-metoxi-N-propil-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenamina como un sólido blanco: pf 117°C. descompuesto; $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +62.0^\circ$ ($c=5.7\text{MG}/0.570\text{ML}$, DMSO); MS (ESI) m/z 413 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); Análisis calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{F}_2\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 0.75 \text{ H}_2\text{O}$: C, 64.93; H, 7.08; N, 6.06; Encontrado: C, 65.15; H, 6.80; N, 6.00.

[0630] sal de clorhidrato de (-)-5-fluoro-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-8-metoxi-N-propil-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenamina como un sólido blanco: pf 117°C. descompuesto; $[[\alpha]]_{\text{D}}^{25} = -63.0^\circ$ ($c=5.5\text{MG}/0.550\text{ML}$, DMSO); MS (ESI) m/z 413

$[(M+H)^+]$; Análisis calculado para $C_{25}H_{30}F_2N_2O \cdot HCl \cdot 0.50 H_2O$: C, 65.56; H, 7.04; N, 6.12; Encontrado: C, 65.49; H, 6.81; N, 6.08.

Ejemplo 160 : 8-fluoro-3-[[3-(6-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino]cromano -5-carboxamida ("Compuesto 52") y 3-[(ciclopropilmetil)[3-(6-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 52a")

[0631] A 3-amino-8-fluorocromano -5-carboxamida (0.2 g, 0.951 mmol) en anhídrico metanol anhidro (16 mL), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó 3-(6-fluoro-1H-indol-3-il)propanol (0.19 g, 0.998 mmol), ácido acético (0.12 mL, 2.37 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.12 g, 1.9 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Cromatografía (Hex-EtOAc-MeOH (1% NH_4OH) (6:3:1)) produjo 0.24 g (67%) de 8-fluoro-3-[[3-(6-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino]cromano -5-carboxamida. El producto se caracteriza por ^1H NMR y LC/MS (MW 385 como se esperaba).

[0632] A 8-fluoro-3-[[3-(6-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino]cromano -5-carboxamida (0.1 g, 0.26 mmol) metanol anhidro (5 mL), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó ciclopropanocarboxaldehído (0.033 mL, 0.43 mmol), ácido acético (0.055 mL, 0.98 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.051 g, 0.8 mmol).

La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Cromatografía (EtOAc-Hex-MeOH (1% NH_4OH) (5:4:1)) produjo 0.094 g (83%) de 3-[(ciclopropilmetil)[3-(6-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 3-[(ciclopropilmetil)[3-(6-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 123° C/DESC; MS (ES) m/z 440.2; Análisis Calc para el $C_{25}H_{27}F_2N_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$: C, 60.79; H, 6.12; N, 8.51. Encontrado: C, 60.96; H, 6.15; N, 8.50.

Ejemplo 161: 3-{ciclobutil[3-(6-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 53")

[0633] El compuesto se preparó como se ha descrito para el ejemplo 160 (compuesto 52a) utilizando 8-fluoro-3-[[3-(6-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino]cromano -5-carboxamida (0.14 g, 0.34 mmol), ciclobutanona (0.064 mL, 0.85 mmol), ácido acético (0.046 mL, 0.82 mmol), cianoborohidruro sódico (0.043 g, 0.68 mmol) y metanol (6.6 mL). Después de agitación a temperatura ambiente toda la noche, más ciclobutanona (0.064 mL, 0.85 mmol), ácido acético (0.046 mL, 0.82 mmol) y cianoborohidruro

sódico (0.043 g, 0.68 mmol) se añadió y la mezcla de la reacción se agitó por otra noche. Cromatografía (EtOAc-Hex-MeOH (1% NH_4OH) (5:4:1)) produjo 0.16 g (99%) de 3-{ciclobutil[3-(6-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxamida la cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 3-{ciclobutil[3-(6-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 126° C/DESC; MS (ES) m/z 440.2; Análisis Calc para el $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 1.10 \text{ HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 60.34; H, 6.10; N, 8.44. Encontrado: C, 60.26; H, 5.97; N, 8.43.

Ejemplo 162 : Metil 8-fluoro-3-([3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino)cromano -5-carboxilato ("Compuesto 54")

[0634] A metil 3-amino-8-fluorocromano -5-carboxilato (1.4 g, 6.21 mmol) en metanol anhidro (100 mL), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó 3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propanal (1.25 g, 6.52 mmol), ácido acético (0.8 mL, 14.9 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.78 g, 12.4 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Cromatografía (Hex-EtOAc-MeOH (1% NH_4OH) (6:3:1)) produjo 2.2 g (89%) del producto deseado el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de metil 8-fluoro-3-([3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino)cromano -5-carboxilato como un sólido amarillo claro: pf 219° C/desc; MS (ES) m/z 401.2; Análisis Calcd para el $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$: C, 60.48; H, 5.31; N, 6.41. Encontrado: C, 60.20; H, 4.85; N, 6.16.

Ejemplo 163: Metil 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxilato("Compuesto55")

[0635] A metil 8-fluoro-3-([3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino)cromano -5-carboxilato (1.37 g, 3.42 mmol) en metanol anhidro (40 mL), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó ciclobutanona (0.64 mL, 8.55 mmol), ácido acético (0.42 mL, 8.21 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.43 g, 6.84 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Más ciclobutanona (0.3 mL), ácido acético (0.2 mL) y cianoborohidruro sódico (0.2 g) se añadió y la mezcla de la reacción se agitó por otra noche. Cromatografía (Hex-EtOAc (2:1)) produjo 2.2 g (88%) del producto deseado el cual se convirtió la sal de HCl sal generando sal de clorhidrato de metil 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxilato como un sólido gomoso espumoso :pf 110° C./desc; MS (ES) m/z 455.2; Análisis Calc para el $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$: C, 63.61; H, 5.95; N, 5.71. Encontrado: C, 63.43; H, 5.82; N, 5.69.

Ejemplo 164 : Acido 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxílico ("Compuesto 56")

[0636] A metil 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxilato (2.2 g, 4.84 mmol) en etanol absoluto (30 mL), se agregó NaOH 2.5 N en H₂O (2.7 mL, 6.78 mmol). La mezcla de la reacción se llevó a reflujo y mantuvo por 1 hora. Después se enfrió y concentró. El residuo se recuperó en CH₂Cl₂/H₂O y la capa orgánica fue separada. La capa acuosa se hizo neutra con HCl 2N/H₂O y extrajo varias veces con etil acetato. Los extractos orgánicos se recolectaron, trataron con salmuera, secaron con sulfato de magnesio, filtraron y concentraron, produciendo 1.35 g (65%) del producto deseado el cual se convirtió en la sal de HCl generando la sal de clorhidrato del ácido 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxílico como un sólido blanco: pf 140° C./desc; MS (ES) m/z 441.3; Análisis Calc para el C₂₅H₂₆F₂N₂O₃·2.00 HCl·1.50 H₂O: C, 55.56; H, 5.78; N, 5.18. Encontrado: C, 55.72; H, 5.78; N, 5.03.

Ejemplo 165 : Metil 8-fluoro-3-{[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]amino}cromano -5-carboxilato ("Compuesto 57")

[0637] A metil 3-amino-8-fluorocromano -5-carboxilato (0.8 g, 3.55 mmol) en metanol anhidro, bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó 4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butanal (0.73 g, 3.55 mmol), ácido acético (0.44 mL, 8.52 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.45 g, 7.1 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Cromatografía (Hex-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH) (6:3:1)) produjo 0.82 g (56%) del producto deseado el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de metil 8-fluoro-3-{[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]amino}cromano -5-carboxilato como un sólido blanco: pf 228°C./desc; MS (ES) m/z 415.1; Análisis Calc para el C₂₃H₂₄F₂N₂O₃·HCl: C, 61.27; H, 5.59; N, 6.21. Encontrado: C, 61.11; H, 5.52; N, 6.06.

Ejemplos 165a y 165b : Metil (3S)-8-fluoro-3-{[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]amino}cromano -5-carboxilato ("Compuesto 57a") y metil (3R)-8-fluoro-3-{[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]amino}cromano -5-carboxilato ("Compuesto 57b")

[0638] Los enantiómeros de metil 8-fluoro-3-{{4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]amino}cromano -5-carboxilato fueron separados mediante HPLC quiral, aislados y se convirtieron en la sal de HCl generando los siguientes productos:

[0639] sal de clorhidrato de metil (3S)-8-fluoro-3-{{4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]amino}cromano -5-carboxilato como un sólido blanco: pf 240°C./desc; $[\alpha]_D^{25} = 43.6^\circ$ (c=1% SOLUCIÓN, DMSO); MS (ES) m/z 415.2; Análisis Calcd para el $C_{23}H_{24}F_2N_2O_3 \cdot HCl \cdot 0.25 H_2O$: C, 60.66; H, 5.64; N, 6.15. Encontrado: C, 60.85; H, 6.05; N, 6.02.

[0640] sal de clorhidrato de metil (3R)-8-fluoro-3-{{4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]amino}cromano -5-carboxilato como un sólido blanco: pf 240°C./desc; $[\alpha]_D^{25} = +41.44^\circ$ (c=6.8MG/0.7ML, DMSO); MS (ES) m/z 415.2; Análisis Calc para el $C_{23}H_{24}F_2N_2O_3 \cdot HCl \cdot 0.25 H_2O$: C, 60.66; H, 5.64; N, 6.15. Encontrado: C, 60.65; H, 5.80; N, 6.03.

Ejemplo 166 : Metil 3-{ciclobutil[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxilato ("Compuesto 58")

[0641] El compuesto se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 163 (compuesto 55). Cromatografía (Hex-EtOAc (2:1)) produjo 0.093 g. (69%) del producto deseado el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de metil 3-{ciclobutil[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxilato como un sólido blanco: pf 115° C./desc; MS (ES) m/z 469.2; Análisis Calc para el $C_{27}H_{30}F_2N_2O_3 \cdot 1.20 HCl$: C, 63.30; H, 6.14; N, 5.47. Encontrado: C, 63.49; H, 6.09; N, 5.22.

Ejemplos 166a y 166b : Metil (3S)-3-{ciclobutil[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxilato ("Compuesto 58a") y Metil (3R)-3-{ciclobutil[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxilato ("Compuesto 58b")

[0642] A metil (3S)-8-fluoro-3-{{4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]amino}cromano -5-carboxilato (0.43 g, 1.04 mmol) en metanol anhidro (16 mL), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó ciclobutanona (0.19 mL, 2.6 mmol), ácido acético (0.12 mL, 2.5 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.13 g, 2.08 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Más ciclobutanona (0.19 mL) se agregó y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente otra noche.

Cromatografía (Hex-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH) (6:3:1)) produjo 0.43 g (89%) del producto deseado el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de metil (3S)-3-{ciclobutil[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxilato como un sólido blanco: pf 209°C./desc; $[\alpha]_D^{25} = +35.82^\circ$ (c=6.8MG/0.7ML, DMSO); MS (ES) m/z 469.2; Análisis Calc para el C₂₇H₃₀F₂N₂O₃.HCl: C, 64.22; H, 6.19; N, 5.55. Encontrado: C, 63.95; H, 6.18; N, 5.36.

[0643] A metil (3R)-8-fluoro-3-[[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]amino]cromano -5-carboxilato (0.38 g, 0.92 mmol) en metanol anhidro (15 mL), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó ciclobutanona (0.17 mL, 2.3 mmol), ácido acético (0.10 mL, 2.2 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.12 g, 1.84 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Más ciclobutanona (0.17 mL) se agregó y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente otra noche. Cromatografía (Hex-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH) (6:3:1)) produjo 0.40 g (931%) del producto deseado el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de metil (3R)-3-{ciclobutil[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxilato como un sólido blanco: pf 209° C./desc; $[\alpha]_D^{25} = -33.2^\circ$ (c=1% SOLUCIÓN, DMSO); MS (ES) nm/z 469.2; Análisis Calc para el C₂₇H₃₀F₂N₂O₃.HCl.0.25 H₂O: C, 63.65; H, 6.23; N, 5.50. Encontrado: C, 63.66; H, 5.86; N, 5.39.

Ejemplo 167 : 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluoro-N-metilcromano -5-carboxamida ("Compuesto 59")

[0644] Al ácido 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxílico (0.1 g, 0.23 mmol) en THF anhidro (8 mL), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida. (EDC, 0.087 g, 0.45 mmol), hidrato de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt, 0.66 g, 0.45 mmol) y metilamina (2M/THF, 0.45 mL, 0.91 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de la reacción se concentró al vacío en un rotavapor, el residuo se recuperó en diclorometano/H₂O, la capa orgánica, se secó con sulfato de magnesio, filtró y concentró. Cromatografía sobre Biotage Quad utilizando columna de gel de sílice y (Hex-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH) (6:3:1)) como solvente de elución produjo 0.1 g (97%) del producto deseado el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluoro-N-metilcromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 132° C./desc; MS (ES) m/z 454.2.

Ejemplo 168 : 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-N-etil-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 60")

[0645] El compuesto se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 167 utilizando etil amina (2M/THF, 0.45 mL, 0.91 mmol). Cromatografía sobre Biotage Quad produjo 0.092 g (86%) del producto deseado el cual se convirtió en la de sal de HCL generando sal de clorhidrato de 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-N-etil-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 130°C./desc; MS (ES) m/z 468.

Ejemplo 169 : 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluoro-N-propilcromano -5-carboxamida ("Compuesto 61")

[0646] El compuesto se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 167 utilizando propilamina (0.08 mL, 0.91 mmol). Cromatografía sobre Biotage Quad produjo 0.084 g (77%) del producto deseado el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluoro-N-propilcromano -5-carboxamida como se un sólido blanco apagado: pf 67°C./desc; MS (ES) m/z 482.2.

Ejemplo 170 : N-butil-3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 62")

[0647] El compuesto se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 167 utilizando butilamina (0.09 mL, 0.91 mmol). Cromatografía sobre Biotage Quad produjo 0.067 g (59%) del producto deseado el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de N-butil-3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido blanco apagado: pf 106° C./desc; MS (ES) m/z 496.

Ejemplo 171 : 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluoro-N-isopropilcromano -5-carboxamida ("Compuesto 63")

[0648] El compuesto se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 167 utilizando isopropilamino (0.08 mL, 0.91 mmol). Cromatografía sobre Biotage Quad produjo 0.1 g (93%) del producto deseado el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-

8-fluoro-N-isopropilcromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 127° C./desc; MS (ES) m/z 482.2.

Ejemplo 172 : 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-N-ciclopropil-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 64")

[0649] El compuesto se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 167 utilizando ciclopropilamina (0.07 mL, 0.91 mmol). Cromatografía sobre Biotage Quad produjo 0.092 g (85%) del producto deseado el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-N-ciclopropil-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 134°C./desc; MS (ES) m/z 480.2.

Ejemplo 173 : N-ciclobutil-3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 65")

[0650] El compuesto se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 167 utilizando ciclobutilamina (0.08 mL, 0.91 mmol). Cromatografía sobre Biotage Quad produjo 0.092 g (82%) del producto deseado el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de N-ciclobutil-3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida como un sólido blanco: pf 135°C./desc; MS (ES) m/z 494.2.

Ejemplo 174: 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-N-ciclopentil-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 66")

[0651] El compuesto se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 167 utilizando ciclopentilamina (0.09 mL, 0.91 mmol). Cromatografía sobre Biotage Quad produjo 0.091 g (79%) del producto deseado el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-N-ciclopentil-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 133°C./desc; MS (ES) m/z 506.

Ejemplo 175 : 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-N-ciclohexil-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 67")

[0652] El compuesto se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 167 utilizando ciclohexilamina (0.1 mL, 0.91 mmol). Cromatografía sobre Biotage Quad

produjo 0.09 g (76%) del producto deseado el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-N-ciclohexil-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 134°C./desc; MS (ES) m/z 522.2.

Ejemplo 176 : 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-N-(ciclopropilmetil)-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 68")

[0653] El compuesto se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 167 utilizando metilciclopropilamina (0.08 mL, 0.91 mmol). Cromatografía sobre Biotage Quad produjo 0.1 g (92%) del producto deseado el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-N-(ciclopropilmetil)-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 114°C./desc; MS (ES) m/z 494.2.

Ejemplo 177 : N-bencil-3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 69")

[0654] El compuesto se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 167 utilizando bencilamina (0.10 mL, 0.91 mmol). Cromatografía sobre Biotage Quad produjo 0.11 g (93%) del producto deseado el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de N-bencil-3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 124°C./desc; MS (ES) m/z 530.2.

Ejemplo 178 : 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluoro-N-fenilcromano -5-carboxamida ("Compuesto 70")

[0655] El compuesto se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 167 utilizando-anilina (0.08 mL, 0.91 mmol). Cromatografía sobre Biotage Quad produjo un producto impuro el cual se repurificó mediante cromatografía flash utilizando Hex-EtOAc (3:1) como solvente de elución que produjo 0.087 g (74%) del producto deseado el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluoro-N-fenilcromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 136°C./desc; MS (ES) m/z 516.2.

Ejemplo 179 : 8-fluoro-3-[[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil](pentil)amino]cromano -5-carboxamida ("Compuesto 71")

[0656] El compuesto se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 110 (compuesto 2) utilizando 8-fluoro-3-[[3-(5-fluoro 1H-indol-3-il)propil]amino]cromano -5-carboxamida (0.096 g, 0.25 mmol), valeraldehído (0.032 mL, 0.3 mmol), ácido acético (0.034 mL, 0.6 mmol), cianoborohidruro sódico (0.03 mg, 0.5 mmol) en metanol anhidro (5 mL). Después de agitación toda la noche, se añadió más butiraldehído (0.02 mL), ácido acético (0.018 mL) y cianoborohidruro sódico (0.018 mg), y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente una noche más. Cromatografía (EtOAc-Hex-MeOH (1% NH₄OH)(5:4:1)) produjo 0.083 g (73%) del producto deseado el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 8-fluoro-3-[[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil](pentil)amino]cromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 128° C. DESC; MS (ES) m/z 454.2.

Ejemplo 180 : 3-{butil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 72")

[0657] El compuesto se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 110 (compuesto 2) utilizando 8-fluoro-3-[[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino]cromano -5-carboxamida (0.096 g, 0.25 mmol), butiraldehído (0.037 mL, 0.3 mmol), ácido acético (0.034 mL, 0.6 mmol), cianoborohidruro sódico (0.03 mg, 0.5 mmol) en metanol anhidro (5 mL). Después de agitación toda la noche, se añadió más butiraldehído (0.02 mL), ácido acético (0.018 mL) y cianoborohidruro sódico (0.018 mg), y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente una noche más. Cromatografía (EtOAc-Hex-MeOH (1% NH₄OH)(5:4:1)) produjo 0.093 g (84%) del producto deseado el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 3-{butil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 126° C. DESC; MS (ES). m/z 440.2.

Ejemplo 181 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluoro-N,N-dimetilcromano -5-carboxamida ("Compuesto 73")

[0658] Al ácido 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxílico (0.13 g, 0.29 mmol) en THF anhidro (10 mL), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó EDC (0.11 g, 0.58 mmol), HOBt (0.078 g, 0.58 mmol) y una solución 2M de dimetilamina en THF (0.58 mL, 1.16 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El trabajo como se ha descrito arriba y cromatografía (Hex-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH)(6:3:1)) produjo 0.12 g (86%) del producto deseado el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal

de clorhidrato de 3-{ciclobutil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluoro-N,N-dimetilcromano -5-carboxamida como se un sólido blanco apagado: pf 126° C./desc; MS (ES) m/z 466.2; Análisis Calc para el $C_{27}H_{31}F_2N_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$: C, 62.12; H, 6.56; N, 8.05. Encontrado: C, 62.03; H, 6.50; N, 7.90.

Ejemplo 182 : 3-{bencil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 74")

[0659] El compuesto se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 110 (compuesto 2) utilizando 8-fluoro-3-{[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}cromano-5-carboxamida (0.083 g, 0.215 mmol), benzaldehído (0.08 mL, 0.79 mmol), ácido acético (0.05 mL, 0.87 mmol), cianoborohidruro sódico (0.034 g, 0.50 mmol) en metanol anhidro (2 mL). Después de agitación toda la noche se añadió más benzaldehído (0.08 mL, 0.79 mmol), ácido acético (0.05 mL, 0.87 mmol), y cianoborohidruro sódico (0.034 g, 0.50 mmol) y la mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente por 24 horas adicionales. Cromatografía (CH_2Cl_2 -MeOH (5% NH_4OH)(98:2)) produjo 0.039 g (38%) del producto deseado el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 3-{bencil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxamida como sólido ámbar claro: pf 142-150°C. (funde con descomposición); MS (ES) m/z 474.2; Análisis Calc para el $C_{28}H_{27}F_2N_3O_2 \cdot 1.50 HCl \cdot 1.30 H_2O$: C, 60.74; H, 5.66; N, 7.59. Encontrado: C, 60.45; H, 4.88; N, 7.37.

Ejemplo 183 : 8-fluoro-3-{[2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil]amino}cromano -5-carboxamida ("Compuesto 75")

[0660] A 3-amino-8-fluorocromano -5 carboxamida (0.38 g, 1.8 mmol) en metanol anhidro (29 mL), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó (5-fluoro-1H-indol-3-il)acetaldehído (0.33 g, 1.89 mmol), ácido acético (0.23 mL, 4.32 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.23 g, 3.6 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Cromatografía (EtOAc-Hex-MeOH (1% NH_4OH) (5:4:1)) produjo 0.53 g (79%) del producto deseado el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 8-fluoro-3-{[2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil]amino}cromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 134° C./desc; MS (ES) m/z 370.2; Análisis Calc para el $C_{20}H_{19}F_2N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0.25 H_2O$: C, 58.26; H, 5.01; N, 10.19. Encontrado: C, 58.01; H, 4.94; N, 9.91.

Ejemplo 184 : 3-{etil[2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 76")

[0661] A 8-fluoro-3-{[2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil]amino}cromano -5-carboxamida (0.1 g, 0.27 mmol) en metanol anhidro (4.5 mL), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó acetaldehído (0.018 mL, 0.32 mmol), ácido acético (0.032 mL, 0.65 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.034 g, 0.54 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Cromatografía sobre Biotage Quad utilizando gel de sílice y (Hex-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH)(6:3:1)) como solvente de elución produjo 0.077 g (72%) del producto deseado, el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 3-{etil[2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 127° C./desc; MS (ES) m/z 398.2.

Ejemplo 185 : 8-fluoro-3-[[2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil](propil)amino]cromano -5-carboxamida ("Compuesto 77")

[0662] Este compuesto se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 184 utilizando propionaldehído (0.033 mL, 0.46 mmol). Cromatografía sobre Biotage Quad utilizando columna de gel de sílice y (Hex-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH)(6:3:1)) como solvente de elución produjo 0.095 g (85%) del producto deseado el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 8-fluoro-3-[[2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil](propil)amino]cromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 125°C./desc; MS (ES) m/z 412.2.

Ejemplo 186: 3-((ciclopropilmetil)[2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil]amino)-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 78")

[0663] Este compuesto se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 184 utilizando ciclopropano carboxialdehído (0.034 mL, 0.46 mmol). Cromatografía sobre Biotage Quad utilizando columna de gel de sílice y (Hex-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH) (6:3:1)) como solvente de elución produjo 0.095 g (83%) del producto deseado el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 3-((ciclopropilmetil)[2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil]amino)-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 132°C./desc; MS (ES) m/z 424.2.

Ejemplo 187: 8-fluoro-3-{[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]amino}cromano -5-carboxamida ("Compuesto 79")

[0664] Este compuesto se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 183 utilizando 4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butanal. Cromatografía (EtOAc-Hex-MeOH (1% NH₄OH)(5:4:1)) produjo 0.55 g (86%) del producto deseado el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 8-fluoro-3-{[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]amino} cromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 52° C./desc; MS (ES) m/z 398.2; Análisis Calc para el C₂₂H₂₃F₂N₃O₂ 0.50 H₂O: C, 64.69; H, 5.92; N, 10.29. Encontrado: C, 64.89; H, 5.83; N, 10.04.

Ejemplo 188 : 3-{etil[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 80")

[0665] A 8-fluoro-3-{[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]amino}cromano -5-carboxamida (0.1 g, 0.25 mmol) en metanol anhidro (4.0 mL), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó acetaldehído (0.017 mL, 0.3 mmol), ácido acético (0.03 mL, 0.6 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.032 g, 0.5 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Cromatografía sobre Biotage Quad utilizando gel de sílice y (Hex-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH)(6:3:1)) como solvente de elución produjo 0.073 g (69%) del producto deseado el cual se convirtió a sal de HCl generando sal de clorhidrato de 3-{etil[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 110° C./desc; MS (ES) m/z 426.3.

Ejemplo 189: 8-fluoro-3-{[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil](propil)amino}cromano -5-carboxamida ("Compuesto 81")

[0666] El compuesto se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 188 utilizando propionaldehído (0.033 mL, 0.46 mmol). Cromatografía sobre Biotage Quad utilizando columna de gel de sílice y (Hex-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH)(6:3:1)) como solvente de elución produjo 0.093 g (84%) del producto deseado el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 8-fluoro-3-{[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil](propil)amino}cromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 115°C./desc; MS (ES) m/z 440.3.

Ejemplo 190 : 3-((ciclopropilmetil)[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]amino)-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 82")

[0667] Este compuesto se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 188 utilizando ciclopropano carboxialdehído (0.032 mL, 0.46 mmol). Cromatografía sobre Biotage Quad utilizando columna de gel de sílice y (Hex-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH) (6:3:1)) como solvente de elución produjo 0.096 g (84%) del producto deseado el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 3-((ciclopropilmetil)[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]amino)-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 115° C./desc; MS (ES) m/z 452.2.

Ejemplo 191 : 3-(ciclobutil[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]amino)-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 83")

[0668] El compuesto se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 188 utilizando ciclobutanona (0.062 mL, 0.83 mmol). Cromatografía Biotage Quad utilizando columna de gel de sílice y (Hex-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH)(6:3:1)) como solvente de elución produjo 0.10 g (88%) del producto deseado el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 3-(ciclobutil[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]amino)-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 122° C./desc; MS (ES) m/z 452.2.

Ejemplos 191a y 191b : (3R)-3-(ciclobutil[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]amino)-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 83a") y (3S)-3-(ciclobutil[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]amino)-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 83b")

[0669] 3-(ciclobutil[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]amino)-8-fluorocromano -5-carboxamida se resintetizó en una mayor escala (0.9 g, 2.3 mmol) del material inicial como se ha descrito para el ejemplo 191 y los enantiómeros fueron separados mediante HPLC quiral, aislados y convertidos en sales de HCl generando los siguientes productos:

[0670] Sal de clorhidrato de (3R)-3-(ciclobutil[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]amino)-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 128° C./desc; [α]_D²⁵ = -29.4° (c=1% SOLUCIÓN, DMSO); MS (ES) m/z 454.2; Análisis Calc para el

$C_{26}H_{29}F_2N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0.25 H_2O$: C, 63.15; H, 6.22; N, 8.50. Encontrado: C, 63.21; H, 5.84; N, 8.39.

[0671] Sal de clorhidrato de (3S)-3-{ciclobutil[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 128°C./desc; $[\alpha]_D^{25} = +31.00$ [deg.] (c=1% SOLUCIÓN, DMSO); MS (ES) m/z 454.2; Análisis Calcd para el $C_{26}H_{29}F_2N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0.25 H_2O$: C, 63.15; H, 6.22; N, 8.50. Encontrado: C, 63.20; H, 5.92; N, 8.38.

Ejemplo 192 : 8-fluoro-3-[[2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil]amino]-N-metilcromano -5-carboxamida ("Compuesto 84")

[0672] A 3-amino-8-fluoro-N-metilcromano -5-carboxamida (0.41 g, 1.8 mmol) en metanol anhidro (29 mL), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó (5-fluoro-1H-indol-3-il)acetaldehído (0.34 g, 1.92 mmol), ácido acético (0.23 mL, 4.32 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.23 g, 3.6 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Cromatografía (EtOAc-Hex-MeOH (1% NH_4OH) (5:4:1)) produjo 0.58 g (82%) del producto deseado, el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 8-fluoro-3-[[2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil]amino]-N-metilcromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 148° C./desc; MS (ES) m/z 386.1; Análisis Calc para el $C_{21}H_{21}F_2N_3O_2 \cdot HCl \cdot 0.75 H_2O$: C, 57.93; H, 5.44; N, 9.65. Encontrado: C, 57.81; H, 5.47; N, 9.30.

Ejemplo 193 : 3-{etil[2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil]amino}-8-fluoro-N-metilcromano -5-carboxamida ("Compuesto 85")

[0673] A 8-fluoro-3-[[2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil]amino]-N-metilcromano -5-carboxamida (0.1 g, 0.26 mmol) en metanol anhidro (4.2 mL), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó acetaldehído (0.018 mL, 0.31 mmol), ácido acético (0.03 mL, 0.6 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.033 g, 0.52 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Cromatografía Biotage Quad utilizando columna de gel de sílice y (Hex-EtOAc-MeOH (1% NH_4OH)(6:3:1)) como solvente de elución produjo 0.093 g (87%) del producto deseado, el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 3-{etil[2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil]amino}-8-fluoro-N-metilcromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 125[deg.] C./desc; MS (ES) m/z 412.2.

Ejemplo 194 : 3-((ciclopropilmetil)[2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil]amino)-8-fluoro-N-metilcromano -5-carboxamida ("Compuesto 86")

[0674] El compuesto se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 193 utilizando ciclopropano carboxialdehído (0.032 mL, 0.46 mmol). Cromatografía Biotage Quad utilizando columna de gel de sílice y (Hex-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH) (6:3:1)) como solvente de elución produjo 0.056 g (49%) del producto deseado, el cual se convirtió en sales de HCl generando 3-((ciclopropilmetil)[2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil]amino)-8-fluoro-N-metilcromano -5-carboxamida sal de clorhidrato como un sólido blanco: pf 138° C./desc; MS (ES) m/z 438.2.

Ejemplo 195 : 3-{ciclobutil[2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil]amino}-8-fluoro-N-metilcromano -5-carboxamida ("Compuesto 87")

[0675] El compuesto se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 193 utilizando ciclobutanona (0.062 mL, 0.83 mmol). Cromatografía Biotage Quad utilizando columna de gel de sílice y (Hex-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH)(6:3:1)) como solvente de elución produjo 0.10 g (91%) del producto deseado, el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 3-{ciclobutil[2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)etil]amino}-8-fluoro-N-metilcromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 131°C./desc; MS (ES) m/z 438.2.

Ejemplo 196: 8-fluoro-3-{[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-N-metilcromano -5-carboxamida ("Compuesto 88")

[0676] Este compuesto se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 192 utilizando 3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propanol. Cromatografía (EtOAc-Hex-MeOH (1% NH₄OH)(5:4:1)) produjo 0.52 g (87%) del producto deseado, el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 8-fluoro-3-{[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-N-metilcromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 148° C./desc; MS (ES) m/z 400.2; Análisis Calc para el C₂₂H₂₃F₂N₃O₂.HCl.0.50 H₂O: C, 59.39; H, 5.66; N, 9.44. Encontrado: C, 59.10; H, 5.65; N, 9.11.

Ejemplo 197: 3-{etil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluoro-N-metilcromano -5-carboxamida ("Compuesto 89")

[0677] A 8-fluoro-3-[[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino]-N-metilcromano -5-carboxamida (0.1 g, 0.25 mmol) en metanol anhidro (4.0 mL), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó acetaldehído (0.017 mL, 0.31 mmol), ácido acético (0.03 mL, 0.6 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.032 g, 0.5 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Cromatografía Biotage Quad utilizando columna de gel de sílice y (Hex-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH)(6:3:1)) como solvente de elución produjo 0.085 g (79%) del producto deseado el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 3-{etil[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluoro-N-metilcromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 118°C./desc; MS (ES) m/z 426.3.

Ejemplo 198 : 8-fluoro-3-[[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil](propil)amino]-N-metilcromano -5-carboxamida ("Compuesto 90")

[0678] Este compuesto se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 197 utilizando propionaldehído (0.033 mL, 0.46 mmol). Cromatografía Biotage Quad utilizando columna de gel de sílice y (Hex-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH)(6:3:1)) como solvente de elución produjo 0.099 g (89%) del producto deseado el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 8-fluoro-3-[[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil](propil)amino]-N-metilcromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 123° C./desc; MS (ES) m/z 440.2.

Ejemplo 199 : 3-((ciclopropilmetil)[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino)-8-fluoro-N-metilcromano -5-carboxamida ("Compuesto 91")

[0679] Este compuesto se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 197 utilizando ciclopropano carboxialdehído (0.032 mL, 0.46 mmol). Cromatografía Biotage Quad utilizando columna de gel de sílice y (Hex-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH) (6:3:1)) como solvente de elución produjo 0.10 g (88%) del producto deseado, el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 3-((ciclopropilmetil)[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amino)-8-fluoro-N-metilcromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 120° C./desc; MS (ES) m/z 452.2.

Ejemplo 200 : 8-fluoro-3-[[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]amino]-N-metilcromano -5-carboxamida ("Compuesto 92")

[0680] Este compuesto se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 196 utilizando 4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butanal. Cromatografía (EtOAc-Hex-MeOH (1%

NH₄OH)(5:4:1)), produjo 0.58 g (87%) del producto deseado, el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 8-fluoro-3-[[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]amino]-N-metilcromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 130° C./desc; MS (ES) m/z 412.2; Análisis Calc para el C₂₃H₂₅F₂N₃O₂.HCl.0.50 H₂O: C, 60.19; H, 5.93; N, 9.16. Encontrado: C, 60.13; H, 5.71; N, 8.94.

Ejemplo 201: 8-fluoro-3-[[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil](propil)amino]-N-metilcromano -5-carboxamida ("Compuesto 93")

[0681] A 8-fluoro-3-[[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]amino]-N-metilcromano -5-carboxamida (0.1 g, 0.24 mmol) en metanol anhidro (4.0 mL), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, se agregó propionaldehído (0.031 mL, 0.43 mmol), ácido acético (0.029 mL, 0.58 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.03 g, 0.48 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Cromatografía Biotage Quad utilizando columna de gel de sílice y (Hex-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH)(6:3:1)) como solvente de elución produjo 0.096 g (88%) del producto deseado, el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 8-fluoro-3-[[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil](propil)amino]-N-metilcromano -5-carboxamida sal de clorhidrato como un sólido blanco: pf 110° C./desc; MS (ES) m/z 454.2.

Ejemplo 202 : 3-((ciclopropilmetil)[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]amino)-8-fluoro-N-metilcromano -5-carboxamida ("Compuesto 94")

[0682] El compuesto se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 201 utilizando ciclopropano carboxialdehído (0.032 mL, 0.46 mmol). Cromatografía Biotage Quad utilizando columna de gel de sílice y (Hex-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH)(6:3:1)) como solvente de elución produjo 0.095 g (85%) del producto deseado, el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 3-((ciclopropilmetil)[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]amino)-8-fluoro-N-metilcromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 112° C./desc; MS (ES) m/z 466.2.

Ejemplo 203 : 3-(ciclobutil[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]amino)-8-fluoro-N-metilcromano -5-carboxamida ("Compuesto 95")

[0683] Este compuesto se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 201 utilizando ciclobutanona (0.062 mL, 0.83 mmol). Cromatografía Biotage Quad utilizando columna de gel de sílice y (Hex-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH)(6:3:1)) como solvente de elución produjo 0.10 g (89%) del producto deseado, el cual se convirtió en

la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 3-{ciclobutil[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]amino}-8-fluoro-N-metilcromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 123°C./desc; MS (ES) m/z 466.2.

Ejemplo 204 : 3-[[3-(5-ciano-1H-indol-3-il)propil]amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 96")

[0684] A una solución de 3-amino-8-fluorocromano -5-carboxamida (0.775 g, 3.69 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (1.60 mL, 9.2 mmol) en DMSO anhidro (20 mL) se agregó 3(3-bromopropil)-1H-indol-5-carbonitrilo (1.17 g, 4.43 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a 80° C. toda la noche. Después de enfriamiento a temperatura ambiente, la mezcla de la reacción se diluyó con H₂O (200 mL), y extrajo con etil acetato (2x200 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado, secaron con MgSO₄, y se evaporaron bajo presión reducida hasta una goma. Cromatografía (CH₂Cl₂-MeOH (5% NH₄OH)(96:4)) produjo 0.677 g (47%) del producto deseado como se un sólido blanco apagado. Su identidad se confirmó por ¹HNMR.

Ejemplos 205, 205a y 205b : 3-[[3-(5-ciano-1H-indol-3-il)propil](ciclobutil)amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 97"), (3S)-3-[[3-(5-ciano-1H-indol-3-il)propil](ciclobutil)amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 97a") y (3R)-3-[[3-(5-ciano-1H-indol-3-il)propil](ciclobutil)amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 97b")

[0685] Compuesto 97 se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 112 (compuesto 4) utilizando 3-[[3-(5-ciano-1H-indol-3-il)propil]amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida (0.4 g, 1.02 mmol), ciclobutanona (0.28 mL, 3.71 mmol), ácido acético (0.16 mL, 2.8 mmol), y cianoborohidruro sódico (0.157 g, 2.55 mmol) en metanol anhidro. (12 mL). Después de agitación toda la noche, más ciclobutanona (0.28 mL, 3.71 mmol), ácido acético (0.16 mL, 2.8 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.157 g, 2.55 mol) se añadió, y la mezcla de la reacción se agitó por otra noche. Cromatografía (CH₂Cl₂-MeOH (5% NH₄OH)(96:4)) produjo 0.381 g (84%) de 3-[[3-(5-ciano-1H-indol-3-il)propil](ciclobutil)amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido blanco. Su identidad se confirmó por ¹HNMR.

[0686] Los enantiómeros de 3-[[3-(5-ciano-1H-indol-3-il)propil](ciclobutil)amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida fueron separados mediante HPLC quiral, aislados y convertidos a la sal de HCl generando los siguientes productos:

[0687] Sal de clorhidrato de (3S)-3-[[3-(5-ciano-1H-indol-3-il)propil](ciclobutil)amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 170-177°C. (se funde con descomposición); $[\alpha]_D^{25} = +19.0^\circ$ (c=1% SOLUCIÓN, DMSO); MS (ES) m/z 445.2; Análisis Calc para el $C_{26}H_{27}FN_4O_2 \cdot HCl \cdot 0.80 H_2O$: C, 62.78; H, 6.00; N, 11.26. Encontrado: C, 62.69; H, 6.23; N, 10.07.

[0688] Sal de clorhidrato de (3R)-3-[[3-(5-ciano-1H-indol-3-il)propil](ciclobutil)amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 166-171°C. (se funde con descomposición); $[\alpha]_D^{25} = -32.60$ (c=1% SOLUCIÓN, DMSO); MS (ES) m/z 445.2; Análisis Calc para el $C_{26}H_{27}FN_4O_2 \cdot HCl \cdot 0.40 H_2O$: C, 63.71; H, 5.92; N, 11.43. Encontrado: C, 64.03; H, 6.28; N, 10.69.

Ejemplos 206, 206a y 206b : 3-[[3-(5-ciano-1H-indol-3-il)propil](ciclopropilmetil)amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 98") (3S)-3-[[3-(5-ciano-1H-indol-3-il)propil](ciclopropilmetil)amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 98a") y (3R)-3-[[3-(5-ciano-1H-indol-3-il)propil](ciclopropilmetil)amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 98b")

[0689] El compuesto 98 se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 205 utilizando 3-[[3-(5-ciano-1H-indol-3-il)propil]amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida (0.4 g, 1.02 mmol), ciclopropanocarboxialdehído (0.28 mL, 3.71 mmol), ácido acético (0.15 mL, 2.7 mmol), y cianoborohidruro sódico (0.14 g, 2.24 mmol) en metanol anhidro (10 mL). Después de agitación toda la noche más ciclopropanocarboxialdehído (0.28 mL, 3.71 mmol), ácido acético (0.15 mL, 2.7 mmol) y cianoborohidruro sódico (0.14 g, 2.24 mol) se añadió, y la mezcla de la reacción se agitó por otra noche. Cromatografía (CH_2Cl_2 -MeOH (5% NH_4OH)(95:5)) produjo 0.41 g (90%) de 3-[[3-(5-ciano-1H-indol-3-il)propil](ciclopropilmetil)amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido blanco. Su identidad se confirmó por ^1H NMR.

[0690] Los enantiomeros de 3-[[3-(5-ciano-1H-indol-3-il)propil](ciclopropilmetil)amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida fueron separados mediante HPLC quiral, aislados y convertidos a la sal de HCl generando los siguientes productos:

[0691] Sal de clorhidrato de (3S)-3-[[3-(5-ciano-1H-indol-3-il)propil](ciclopropilmetil)amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido

blanco: pf 162-168[deg.] C. (se funde con descomposición); $[\alpha]_D^{25} = +20.00^\circ$ (c=1% SOLUCIÓN, DMSO); MS (ES) m/z 445.2; Análisis Calc para el $C_{26}H_{27}FN_4O_2 \cdot HCl \cdot 0.50 H_2O$: C, 63.47; H, 5.94; N, 11.39. Encontrado: C, 63.68; H, 6.08; N, 10.80.

[0692] Sal de clorhidrato de (3R)-3-[[3-(5-ciano-1H-indol-3-il)propil](ciclopropilmetil)amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 160-167[deg.] C. (se funde con descomposición); $[\alpha]_D^{25} = -35.8^\circ$ (c=1% SOLUCIÓN, DMSO); MS (ES) m/z 445.2; Análisis Calc para el $C_{26}H_{27}FN_4O_2 \cdot HCl \cdot 0.20 H_2O$: C, 64.18; H, 5.88; N, 11.51. Encontrado: C, 63.26; H, 6.20; N, 10.70.

Ejemplo 207: 8-fluoro-3-[[3-(7-metoxi-1H-indol-3-il)propil]amino]cromano -5-carboxamida ("Compuesto 99")

[0693] Una solución de 3-amino-8-fluorocromano -5-carboxamida (0.22 g, 1.03 mmol) y 3-(7-metoxi-1H-indol-3-il)propanal (0.23 g, 1.13 mmol) en metanol anhidro (15 mL) y ácido acético (0.14 mL, 2.5 mmol) se trató con cianoborohidruro sódico (0.13 g, 2.05 mmol). Después de agitación por 18 horas a temperatura ambiente la reacción se neutralizó con NaOH 1N acuoso (2 mL) y extrajo con etil acetato (4x25 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado, secaron con $MgSO_4$, y se evaporaron bajo presión reducida. Cromatografía (CH_2Cl_2 -MeOH (5% NH_4OH)(95:5)) produjo 0.28 g (68%) del producto deseado el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 8-fluoro-3-[[3-(7-metoxi-1H-indol-3-il)propil]amino]cromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 196-198°C.; MS (ES) m/z 398.1; Análisis Calc para el $C_{22}H_{24}FN_3O_3 \cdot HCl \cdot 0.30 H_2O$: C, 60.15; H, 5.87; N, 9.56. Encontrado: C, 60.18; H, 6.08; N, 8.96.

Ejemplo 208 : 8-fluoro-3-[[3-(7-metoxi-1H-indol-3-il)propil](propil)amino]cromano -5-carboxamida ("Compuesto 100")

[0694] El compuesto se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 110 (compuesto 2) utilizando 8-fluoro-3-[[3-(7-metoxi-1H-indol-3-il)propil]amino]cromano -5-carboxamida (0.12 g, 0.31 mmol), propionaldehído (0.082 mL, 1.1 mmol), ácido acético (0.053 mL, 0.93 mmol), y cianoborohidruro sódico (0.049 g, 0.78 mmol) en metanol anhidro (1.3 mL). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Cromatografía Biotage Quad utilizando columna de gel de sílice y (CH_2Cl_2 : MeOH(5% NH_4OH) (92:8) como solvente de elución

produjo 0.092 g (68%) del producto deseado el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 8-fluoro-3-[[3-(7-metoxi-1H-indol-3-il)propil](propil)amino]cromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 158-164°C. (se funde con descomposición); MS (ES) m/z 439.2.

Ejemplo 209 : 3-{etil[3-(7-metoxi-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 101")

[0695] Este compuesto se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 208 utilizando acetaldehído (0.064 mL, 1.1 mmol) que produjo 0.13 g (100%) del producto deseado, el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 3-{etil[3-(7-metoxi-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 148-153°C. (se funde con descomposición); MS (ES) m/z 425.2.

Ejemplo 210 : 3-{ciclobutil[3-(7-metoxi-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 102")

[0696] El compuesto se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 208 utilizando ciclobutanona (0.085 mL, 1.1 mmol) que produjo 0.11 g (81%) del producto deseado, el cual se convirtió en sales de HCl generando sal de clorhidrato de 3-{ciclobutil[3-(7-metoxi-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 156-162° C. (se funde con descomposición); MS (ES) m/z 452.2.

Ejemplo 211 : 3-[(ciclopropilmetil)[3-(7-metoxi-1H-indol-3-il)propil]amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 103")

[0697] El compuesto se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 208 utilizando ciclopropano carboxialdehído (0.085 mL, 1.1 mmol) que produjo 0.11 g (80%) del producto deseado, el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 3-{{ciclopropilmetil}[3-(7-metoxi-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 152-158°C. (funde con descomposición); MS (ES) m/z 452.2.

Ejemplo 212 : 8-fluoro-3-[[3-(5-metoxi-1H-indol-3-il)propil]amino]cromano -5-carboxamida ("Compuesto 104")

[0698] Una solución de 3-amino-8-fluorocromano -5-carboxamida (0.64 g, 3.02 mmol) y 3-(3-bromopropil)-5-metoxi-1H-indol (1.05 g, 3.92 mmol) en N,N-diisopropiletilamina (1.3 mL, 7.4 mmol) y DMSO anhidro (13 mL) se agitó por 20 horas a 85°C. La solución fría se diluyó con NaOH 1N acuoso (70 mL) y extrajo con EtOAc (3x75 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado, secaron con MgSO₄, y se evaporaron bajo presión reducida hasta un aceite oscuro. Cromatografía (CH₂Cl₂- metanol(5% NH₄OH)(95:5) produjo 0.75 g (62%) del producto deseado el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 8-fluoro-3-[[3-(5-metoxi-1H-indol-3-il)propil]amino]cromano -5-carboxamida como sólido blanco: pf 171-176°C. (se funde con descomposición); MS (ES) m/z 398.1; Análisis Calc para el C₂₂H₂₄FN₃O₃.HCl.0.30 H₂O: -C, 60.15; H, 5.87; N, 9.56. Encontrado: C, 59.96; H, 6.24; N, 8.55.

Ejemplo 213 : 3-{etil[3-(5-metoxi-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 105")

[0699] Este compuesto se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 110 (compuesto 2) utilizando 8-fluoro-3-[[3-(5-metoxi-1H-indol-3-il)propil]amino]cromano -5-carboxamida (0.09 g, 0.23 mmol), acetaldehído (0.05 mL, 0.89 mmol), ácido acético (0.04 mL, 0.7 mmol), y cianoborohidruro sódico (0.036 g, 0.78 mmol) en metanol anhidro, (11.0 mL). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Cromatografía Biotage Quad utilizando columna de gel de sílice y (CH₂Cl₂: MeOH(5% NH₄OH)(92:8) como solvente de elución produjo 0.082 g (85%) del producto deseado el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 3-(etil[3-(5-metoxi-1H-indol-3-il)propil]amino)-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido blanco: [0805] pf 154-162°C. (se funde con descomposición); MS (ES) m/z 426.2.

Ejemplo 214 8-fluoro-3-[[3-(5-metoxi-1H-indol-3-il)propil](propil)amino]cromano -5-carboxamida ("Compuesto 106")

[0700] El compuesto se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 213 utilizando 8-fluoro-3-[[3-(5-metoxi-1H-indol-3-il)propil]amino]cromano -5-carboxamida (0.12 g, 0.31 mmol) y propionaldehído (0-0.082 mL, 1.1 mmol) que produjo 0.12 g (86%) del producto deseado el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 8-fluoro-3-[[3-(5-metoxi-1H-indol-3-il)propil](propil)amino]cromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 145-152°C.

(se funde con descomposición); MS (ES) m/z 440.2.

Ejemplo 215 : 3-{ciclobutil[3-(5-metoxi-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 107")

[0701] Este compuesto se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 213 utilizando ciclobutanona (0.085 mL, 1.1 mmol) que produjo 0.13 g (93%) del producto deseado el cual se convirtió en sales de HCl generando sal de clorhidrato de 3-{ciclobutil[3-(5-metoxi-1H-indol-3-il)propil]amino}-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 151-158° C. (se funde con descomposición); MS (ES) m/z 452.3.

Ejemplo 216 : 3-((ciclopropilmetil)[3-(5-metoxi-1H-indol-3-il)propil]amino)-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 108")

[0702] Este compuesto se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 213 utilizando ciclopropanocarboxaldehído (0.085 mL, 1.1 mmol) que produjo 0.13 g (96%) del producto deseado el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 3-((ciclopropilmetil)[3-(5-metoxi-1H-indol-3-il)propil]amino)-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 148-154°C. (se funde con descomposición); MS m/z 451.2.

Ejemplo 217 : 3-[[3-(7-cloro-1H-indol-3-il)propil]amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 109")

[0703] A una solución de 3-amino-8-fluorocromano -5-carboxamida (0.48 g, 2.30 mmol) y 3-(7-cloro-1H-indol-3-il)propanal (0.5 g, 2.41 mmol) en metanol anhidro (32 mL) y ácido acético (0.32 mL, 5.5 mmol) se trató con cianoborohidruro sódico (0.29 g, 4.60 mmol). Después de agitación por 20 horas a temperatura ambiente la reacción se enfrió con NaOH 1N acuoso (50 mL) y extrajo con etil acetato (4x50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado, secaron con MgSO₄, evaporaron bajo presión reducida. Cromatografía (CH₂Cl₂-MeOH (5% NH₄OH)(95:5)) produjo 0.73 g (79%) del producto deseado el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 3-[[3-(7-cloro-1H-indol-3-il)propil]amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 222-224°C.; MS (ES) m/z 402.1; Análisis Calc para el C₂₁H₂₁ClFN₃O₂. HCl: C, 57.54; H, 5.06; N, 9.59. Encontrado: C, 57.61; H, 4.87; N, 9.36.

Ejemplo 218 : 3-[[3-(7-cloro-1H-indol-3-il)propil](etil)amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 110")

[0704] El compuesto se preparó como se ha descrito para el ejemplo 208 utilizando 3-[[3-(7-cloro-1H-indol-3-il)propil]amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida (0.124 g, 0.31 mmol) y acetaldehído (0.064 mL, 1.1 mmol) que produjo 0.130 g (98%) del producto deseado el cual se convirtió a la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 3-[[3-(7-cloro-1H-indol-3-il)propil](etil)amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 146-152°C. (se funde con descomposición); MS (ES) m/z 430.2.

Ejemplo 219 : 3-[[3-(7-cloro-1H-indol-3-il)propil](ciclobutil)amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 111")

[0705] El compuesto se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 218 utilizando ciclobutanona (0.085 mL, 1.1 mmol) que produjo 0.133 g (97%) del producto deseado el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 3-[[3-(7-cloro-1H-indol-3-il)propil](ciclobutil)amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida como sólido blanco apagado: pf 154-163°C./desc; MS m/z 455.2.

Ejemplo 220 : 3-[[3-(7-cloro-1H-indol-3-il)propil](ciclopropilmetil)amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 112")

[0706] Este compuesto se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 218 utilizando ciclopropanocarboxialdehído (0.085 mL, 1.1 mmol) que produjo 0.136 g (96%) del producto deseado el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 3-[[3-(7-cloro-1H-indol-3-il)propil](ciclopropilmetil)amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 147-155° C. (se funde con descomposición); MS (ES) m/z 456.2.

Ejemplo 221 : 3-[[3-(7-cloro-1H-indol-3-il)propil](propil)amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 113")

[0707] Este compuesto se preparó como se ha descrito arriba para el ejemplo 218 utilizando propionaldehído (0.082 mL, 1.1 mmol) que produjo 0.133 g (97%) del producto deseado el cual se convirtió en la sal de HCl sal generando sal de clorhidrato de 3-[[3-(7-cloro-1H-indol-3-il)propil](propil)amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 145-154°C. (se funde con descomposición); MS (ES) m/z

443.2.

Ejemplo 222 : 3-[[3-(5-cloro-1H-indol-3-il)propil]amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida ("Compuesto 114")

[0708] Una solución de 3-amino-8-fluorocromano -5-carboxamida (0.48 g, 2.30 mmol) y 3-(5-cloro-1H-indol-3-il)propanal (0.5 g, 2.41 mmol) en metanol anhidro (32 mL) y ácido acético (0.32 mL, 5.5 mmol) se trató con cianoborohidruro sódico (0.29 g, 4.60 mmol). Después de agitación por 20 horas a temperatura ambiente, la reacción se neutralizó con NaOH 1N acuoso (50 mL) y extrajo con etil acetato (4x50 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado, secaron con MgSO₄, y se evaporaron bajo presión reducida. Cromatografía (CH₂Cl₂-MeOH (5% NH₄OH)(95:5)) produjo 0.60 g (64%) del producto deseado el cual se convirtió en la sal de HCl generando sal de clorhidrato de 3-[[3-(5-cloro-1H-indol-3-il)propil]amino]-8-fluorocromano -5-carboxamida como un sólido blanco: pf 218-221° C.; MS (ES) m/z 402.1; Análisis Calc para el C₂₁H₂₁ClFN₃O₂.HCl: C, 57.54; 14, 5.06; N, 9.59. Encontrado: C, 57.34; H, 5.05; N, 9.24.

Ejemplo 223: 3- [[3- (5-cloro-1H-indol-3-il) propil] (etil) amino] -8-fluorocromano-5-carboxamida ("Compuesto 115")

[0709] Este compuesto fue preparado como se describió anteriormente por el ejemplo 218 usando 3-[[3- (5-cloro-1H-indol-3-il) propil] amino]-8-fluorocromano-5-carboxamida (0.124 g, 0.31 mmol) y acetaldehído (0.064 mL, 1.1 mmol) para producir 0.132 g (99%) del producto deseado el cual fue convertido a la sal de HCl para generar sal de clorhidrato de 3- [[3- (5-cloro-1H-indol-3-il) propil] (etil) amino] -8-fluorocromano-5-carboxamida como un sólido blanco: pf 149-156 °C (se funde con descomposición); MS (ES) m/z 430.2.

Ejemplo 224: 3- [[3- (5-cloro-1H-indol-3-il) propil] (propil) amino] -8-fluorocromano-5-carboxamida ("Compuesto 116")

[0710] Este compuesto fue preparado como se describió anteriormente por el ejemplo 223 usando propionaldehído (0.082 mL, 1.1 mmol) para producir 0.134 g (98%) del producto deseado el cual fue convertido a la sal de HCl para generar sal de clorhidrato de 3- [[3- (5-cloro-1H-indol-3-il) propil] (propil) amino] -8-fluorocromano-5-carboxamida como un sólido blanco: pf 148-154 °C (se funde con descomposición); MS (ES) m/z 444.2.

Ejemplo 225: 3- [[3- (5-cloro-1H-indol-3-il) propil] (ciclobutil) amino] -8-fluorocromano-5-carboxamida ("Compuesto 117")

[0711] Este compuesto fue preparado como se describió anteriormente por el ejemplo 223 usando ciclobutanona (0.085 mL, 1.1 mmol) para producir 0.135 g (96%) del producto deseado el cual fue convertido a la sal de HCl para generar sal de clorhidrato de 3- [[3- (5-cloro-1H-indol-3-il) propil] (ciclobutil) amino] -8-fluorocromano-5-carboxamida como un sólido blanco: pf 152-160 °C (se funde con descomposición); MS (ES) m/z 454.1.

Ejemplo: 226 : 3- [[3- (5-cloro-1H-indol-3-il) propil] (ciclopropilmetil) amino] -8-fluorocromano-5-carboxamida ("Compuesto 118")

[0712] Este compuesto fue preparado como se describió anteriormente por el ejemplo 223 usando ciclopropanocarboxaldehído (0.085 mL, 1.1 mmol) para producir 0.136 (96%) del producto deseado el cual fue convertido a la sal de HCl para generar sal de clorhidrato de 3- [[3- (5-cloro-1H-indol-3-il) propil] (ciclopropilmetil) amino] -8-fluorocromano-5-carboxamida como un sólido blanco: pf 150-158 °C (se funde con descomposición); MS (ES) m/z 454.1.

Ejemplo 227 : 5-fluoro-3-[[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino]cromano-8-carboxamida ("Compuesto 119")

[0713] Al 3-amino-5-fluorocromano-8-carboxamida (0.27 g, 1.3 mmol) en metanol anhidro (21 mL), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, fue añadido 3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propanal (0.25 g, 1.3 mmol), ácido acético (0.16 mL, 3.1 mmol) y cianoborohidruro de sodio (0.16 g, 2.6 mmol). La mezcla de la reacción fue agitada a temperatura ambiente por 2 hrs. Cromatografía (EtOAc seguido por EtOAc-Hex-MeOH (1% NH₄H)(5:4:1)) proporcionando 0.3 g (59%) del producto deseado el cual fue convertido a la sal de HCl para generar sal de clorhidrato de 5-fluoro-3-[[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino]cromano-8-carboxamida como un sólido blanco: pf 124 °C/desc; MS (ES) m/z 386.2; Análisis calculado para C₂₁H₂₁F₂N₃O₂·1.20 HCl: C, 58.77; H, 5.21; N, 9.79. Encontrado: C, 58.71; H, 4.73; N, 9.55.

Ejemplo 228: 5-fluoro-3- [[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] (propil) amino] cromano-8-carboxamida ("Compuesto 120")

[0714] Al 5-fluoro-3-[[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}cromano-8-carboxamida (0.08 g, 0.21 mmol) en metanol anhidro (3.5 mL), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, fue añadido propionaldehído (0.023 mL, 0.31 mmol), ácido acético (0.025 mL, 0.5 mmol) y cianoborohidruro de sodio (0.026 g, 0.42 mmol). La mezcla de la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Cromatografía en Biotage Quad usando columna de gel de sílice y (Hex-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH)(6:3:1)) como solvente de elución proporcionando 0.076 g (85%) del producto deseado el cual fue convertido a la sal de HCl para generar sal de clorhidrato de 5-fluoro-3- [[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] (propil) amino] cromano-8-carboxamida como un sólido blanco: pf 123 °C/desc; MS (ES) m/z 428.2.

Ejemplo 229 : 3-((ciclopropilmetil) [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino)-5-fluorocromano-8-carboxamida ("Compuesto 121")

[0715] Este compuesto fue preparado como se describió anteriormente por el ejemplo 228 usando ciclopropanocarboxaldehído (0.024 mL, 0.31 mmol). Cromatografía en Biotage Quad usando columna de gel de sílice y (Hex-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH) (6:3:1)) como solvente de elución proporcionando 0.079 g (86%) del producto deseado el cual fue convertido a la sal de HCl para generar sal de clorhidrato de 3-((ciclopropilmetil) [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino)-5-fluorocromano-8-carboxamida como un sólido blanco: pf 123 °C/desc; MS (ES) m/z 440.2.

Ejemplo 230 : 3-(ciclobutil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino)-5-fluorocromano-8-carboxamida ("Compuesto 122")

[0716] Este compuesto fue preparado como se describió anteriormente por el ejemplo 228 usando ciclobutanona (0.078 mL, 1.04 mmol) (2 adiciones de 0.039 mL). Cromatografía en Biotage Quad usando columna de gel de sílice y (Hex-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH)(6:3:1)) como solvente de elución proporcionando 0.075 g (82%) del producto deseado el cual fue convertido a la sal de HCl para generar sal de clorhidrato de 3-(ciclobutil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino)-5-fluorocromano-8-carboxamida como un sólido blanco: pf 132 °C/desc; MS (ES) m/z 440.2.

Ejemplo 231: 5-fluoro-3-[[4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}cromano-8-carboxamida ("Compuesto 123")

[0717] Este compuesto fue preparado como se describió anteriormente por el ejemplo 227 usando 4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butanal Cromatografía (EtOAc-Hex-MeOH (1%

NH₄OH)(5:4:1)) proporcionando 0.43 g (83%) del producto deseado el cual fue convertido a la sal de HCl para generar sal de clorhidrato de 5-fluoro-3-[[4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}cromano-8-carboxamida como un sólido blanco: pf 119 °C/desc; MS (ES) nLz 400.2; Análisis calculado para C₂₂H₂₃F₂N₃O₂ ·1.20 HCl: C, 59.62; H, 5.50; N, 9.48. Encontrado: C, 59.47; H, 5.39; N, 9.29.

Ejemplo 232: 5-fluoro-3- [[4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] (propil) amino] cromano-8-carboxamida ("Compuesto 124")

[0718] A 5-fluoro-3-[[4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}cromano-8-carboxamida (0.09 g, 0.23 mmol) en metanol anhidro (3.8 mL), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, fue añadido propionaldehído (0.024 mL, 0.34 mmol), ácido acético (0.027 mL, 0.54 mmol) y cianoborohidruro de sodio (0.028 g, 0.45 mmol). La mezcla de la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Cromatografía en Biotagee Quad usando columna de gel de sílice y (Hex-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH) (6:3:1)) como solvente de elución proporcionando 0.089 g (89%) del producto deseado el cual fue convertido a la sal de HCl para generar sal de clorhidrato de 5-fluoro-3- [[4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] (propil) amino] cromano-8-carboxamida como un sólido blanco: pf 116 °C/desc; MS (ES) m/z 442.3.

Ejemplo 233: 3-((ciclopropilmetil) [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino)-5-fluorocromano-8-carboxamida ("Compuesto 125")

[0719] Este compuesto fue preparado como se describió anteriormente por el ejemplo 232 usando ciclopropano carboxaldehído (0.025 mL, 0.34 mmol). Cromatografía en Biotage Quad usando columna de gel de sílice y (Hex-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH) (6:3:1)) como solvente de elución proporcionando 0.088 g (86%) del producto deseado el cual fue convertido a la sal de HCl para generar sal de clorhidrato de 3-((ciclopropilmetil) [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino)-5-fluorocromano-8-carboxamida como un sólido blanco: pf 116 °C/desc; MS (ES) m/z 454.3.

Ejemplo 234: 3-{ciclobutil [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}-5-fluorocromano-8-carboxamida ("Compuesto 126")

[0720] Este compuesto fue preparado como se describió anteriormente por el ejemplo 232 usando ciclobutanona (0.084 mL, 1.12 mmol) (2 adiciones de 0.042 mL). Cromatografía en Biotage Quad usando columna de gel de sílice y (Hex-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH)(6:3:1)) como solvente de elución proporcionando 0.083 g (82%) del

producto deseado el cual fue convertido a la sal de HCl para generar sal de clorhidrato de 3-{ciclobutil [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}-5-fluorocromano-8-carboxamida como un sólido blanco: pf 130 °C/desc; MS (ES) m/z 454.3.

Ejemplo 235: 3-{etil [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}-5-fluorocromano-8-carboxamida ("Compuesto 127")

[0721] Este compuesto fue preparado como se describió anteriormente por el ejemplo 232 usando acetaldehído (0.018 mL, 0.34 mmol). Cromatografía en Biotage Quad usando columna de gel de sílice y (Hex-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH)(6:3:1)) como solvente de elución proporcionando 0.087 g (90%) del producto deseado el cual fue convertido a la sal de HCl para generar sal de clorhidrato de 3-{etil [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}-5-fluorocromano-8-carboxamida como un sólido blanco: pf 112 °C/desc; MS (ES) m/z 428.2.

Ejemplo 236: 3-[[3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] amino]-5-fluorocromano-8-carboxamida ("Compuesto 128")

[0722] Este compuesto fue preparado como se describió anteriormente por el ejemplo 227 usando 3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propanal Cromatografía (EtOAc seguido por EtOAc-Hex-MeOH (1% NH₄OH)(5:4:1)) proporcionando 0.47 g (89%) del producto deseado el cual fue convertido a la sal de HCl para generar sal de clorhidrato de 3-[[3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] amino]-5-fluorocromano-8-carboxamida como un sólido beige: pf 149 °C/desc; MS (ES) m/z 404.2; Análisis calculado para C₂₁H₂₀F₃N₃O₂ · 1.20 HCl: C, 56.41; H, 4.78; N, 9.40. Encontrado: C, 56.05; H, 4.72; N, 9.11.

Ejemplo 237: 3- [[3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] (propil) amino] -5-fluorocromano-8-carboxamida ("Compuesto 129")

[0723] A 3-[[3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] amino]-5-fluorocromano-8-carboxamida (0.095 g, 0.24 mmol) en metanol anhidro (4.0 mL), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, fue añadido propionaldehído (0.025 mL, 0.35 mmol), ácido acético (0.028 mL, 0.56 mmol) y cianoborohidruro de sodio (0.03 g, 0.47 mmol). La mezcla de la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Cromatografía en Biotage Quad usando columna de gel de sílice y (Hex-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH)(6:3:1)) como solvente de elución proporcionando 0.072 g (69%) del producto deseado el cual fue convertido a la sal de HCl para generar sal de clorhidrato

de 3- [[3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] (propil) amino] -5-fluorocromano-8-carboxamida como un sólido blanco: pf 130 °C/desc; MS (ES) m/z 446.2.

Ejemplo 238: 3-((ciclopropilmetil) [3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] amino)-5-fluorocromano-8-carboxamida ("Compuesto 130")

[0724] Este compuesto fue preparado como se describió anteriormente por el ejemplo 237 usando ciclopropano carboxaldehído (0.026 mL, 0.35 mmol). Cromatografía en Biotage Quad usando columna de gel de sílice y (Hex-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH) (6:3:1)) como solvente de elución proporcionando 0.083 g (77%) del producto deseado el cual fue convertido a la sal de HCl para generar sal de clorhidrato de 3-((ciclopropilmetil) [3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] amino)-5-fluorocromano-8-carboxamida como un sólido blanco: pf 124 °C/desc; MS (ES) m/z 458.2.

Ejemplo 239: 3-(ciclobutil [3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] amino)-5-fluorocromano-8-carboxamida ("Compuesto 131")

[0725] Este compuesto fue preparado como se describió anteriormente por el ejemplo 237 usando ciclobutanona (0.088 mL, 1.17 mmol) (2 adiciones de 0.044 mL). Cromatografía en Biotage Quad usando columna de gel de sílice y (Hex-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH)(6:3:1)) como solvente de elución proporcionando 0.077 g (72%) del producto deseado el cual fue convertido a la sal de HCl para generar sal de clorhidrato de 3-(ciclobutil [3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] amino)-5-fluorocromano-8-carboxamida como un sólido blanco: pf 136 °C/desc; MS (ES) m/z 458.2.

Ejemplo 240: 3- [[3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] (etil) amino] -5-fluorocromano-8-carboxamida ("Compuesto 132")

[0726] Este compuesto fue preparado como se describió anteriormente por el ejemplo 237 usando acetaldehído (0.02 mL, 0.35 mmol). Cromatografía en Biotage Quad usando columna de gel de sílice y (Hex-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH)(6:3:1)) como solvente de elución proporcionando 0.087 g (85%) del producto deseado el cual fue convertido a la sal de HCl para generar sal de clorhidrato de 3- [[3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] (etil) amino] -5-fluorocromano-8-carboxamida como un sólido blanco: pf 125 °C/desc; MS (ES) m/z 432.2.

Ejemplo 241: 3-[[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino]cromano-5-carboxamida ("Compuesto 133")

[0727] Una solución amida del ácido 3-amino-croman-5-carboxílico inicial (9 mmol, 1.730 g) en metanol (155 mL) fue tratada bajo nitrógeno seco con 3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) -propionaldehído (9.46 mmol, 1.8 g), ácido acético (0.56 mL) y cianoborohidruro de sodio (17.9 mmol, 1.125 g) a temperatura ambiente bajo agitación. La mezcla de la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche, neutralizada con hidróxido de sodio 1N hasta pH 10, concentrada in vacuo y el residuo dividido entre agua y etil acetato. La capa orgánica fue separada, lavada con salmuera, secada en sulfato de magnesio, filtrada y evaporada in vacuo para producir ~4.0 g del producto crudo. La Cromatografía Flash del material crudo en gel de sílice (70 g) usando una mezcla de solvente de etil acetato, hexano y 2% de amoníaco en metanol (5:4:1) dio 0.85 g del bis-aducto y 1.37 g (42%) del compuesto titular deseado como un polvo amorfo blanco: pf 153-5 °C.; MS (ES) m/z 368.2.

Ejemplos 241a y 241b: (3S) -3-{[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}cromano-5-carboxamida ("Compuesto 133a") y (3R) -3-{[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}cromano-5-carboxamida ("Compuesto 133b")

[0728] La 3-{[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}cromano-5-carboxamida racémica fue sometida a separación chiral en una columna Chiralcel. La elución con una fase móvil del 75% etanol en hexano y la detección con un detector 289 nm dio ambos enantiómeros como una espuma blanca endurecida en >99.9% de pureza:

(0729) (3S)-3-{[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}cromano-5-carboxamida (enantiómero más polar): MS (ES) m/z 368.2

(0730) (3R)-3-{[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}cromano-5-carboxamida (enantiómero menos polar): MS (ES) m/z 368.2.

Ejemplo 242: 3-{ciclobutil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}cromano-5-carboxamida ("Compuesto 134")

[0731] Una solución de la 3-{[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}cromano-5-carboxamida inicial (0.45 mmol, 168 mg) en metanol (8 mL) fue tratada con ciclobutanona (1.23 mmol, 86 mg), ácido acético (0.1 mL) y cianoborohidruro de sodio (1 mmol, 63 mg) a temperatura ambiente bajo agitación. La mezcla de la reacción fue agitada por 14 h a temperatura ambiente, después de lo cual fue tratada nuevamente con ciclobutanona (1.23 mmol, 86 mg), ácido acético (0.1 mL) y cianoborohidruro de sodio (1 mmol, 63 mg). Después de agitar por otras 20 h la mezcla

fue neutralizada con hidróxido de sodio 1N hasta pH 10, concentrada in vacuo y el residuo dividido entre agua y acetato de etil. La capa orgánica fue separada, lavada con salmuera, secada en sulfato de magnesio, filtrada y evaporada in vacuo. El residuo fue disuelto en éter y triturado con ácido clorhídrico etéreo. El producto precipitado fue filtrado, lavado con éter y secado para producir 180 mg (95%) del compuesto titular: pf 102-5 ° C.; MS (ES) m/z 422.3.

Ejemplos 242a y 242b: (-) -3-{ciclobutil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino} cromano-5-carboxamida ("Compuesto 134a") y (+) -3-{ciclobutil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino} cromano-5-carboxamida ("Compuesto 134b")

[0732] Una solución de un enantiómero de 3-{[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino} cromano-5-carboxamida (0.38 mmol, 140 mg) en metanol (6 mL) fue tratada bajo nitrógeno seco y bajo agitación a temperatura ambiente con ciclobutanona (1 mmol, 71 mg), seguida por ácido acético (0.07 mL) y cianoborohidruro de sodio (0.8 mmol, 51 mg). La mezcla de la reacción fue agitada por 16 h a temperatura ambiente, después de lo cual esta fue tratada nuevamente con ciclobutanona (1 mmol, 71 mg), seguida por ácido acético (0.07 mL) y cianoborohidruro de sodio (0.8 mmol, 51 mg). Después de agitar por otras 24 h una tercera adición de ciclobutanona (1 mmol, 71 mg), seguida por ácido acético (0.07 mL) y cianoborohidruro de sodio (0.8 mmol, 51 mg) fue llevada a cabo y la agitación continuó por 24 h después de lo cual la mezcla fue neutralizada con hidróxido de sodio 1N hasta pH 10, concentrada in vacuo y el residuo dividido entre agua y acetato de etil. La capa orgánica fue separada, lavada con salmuera, secada en sulfato de magnesio, filtrada y evaporada in vacuo. El residuo fue cromatografiado flash en gel de sílice (5 g). La elución con 2% de metanol en acetato de etil dio 120 mg (75%) de (-) -3-{ciclobutil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino} cromano-5-carboxamida como una goma densa incolora; MS (ES) m/z 422.2; $[\alpha]_D^{25} = -34.10$ (c=1% SOLUCION, MeOH).

[0733] Una solución del otro enantiómero de 3-{[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino} cromano-5-carboxamida (0.41 mmol, 150 mg) en metanol (7 mL) fue tratada bajo nitrógeno seco y bajo agitación a temperatura ambiente con ciclobutanona (1.1 mmol, 77 mg), seguida por ácido acético (0.08 mL) y cianoborohidruro de sodio (0.86 mmol, 54 mg). La mezcla de la reacción fue agitada por 16 h a temperatura ambiente, después de lo cual, esta fue tratada nuevamente con ciclobutanona (1.1 mmol, 77 mg), seguida por ácido acético (0.08 mL) y cianoborohidruro de sodio (0.86 mmol, 54 mg). Después de agitar por otras 24 h una tercera adición de ciclobutanona (1.1 mmol, 77 mg), seguida por ácido acético (0.08 mL) y cianoborohidruro de sodio (0.86 mmol, 54

mg) fue llevada a cabo y la agitación continuó por 24 h después de lo cual la mezcla fue neutralizada con hidróxido de sodio 1N hasta pH 10, concentrada in vacuo y el residuo dividido entre agua y acetato de etil. La capa orgánica fue separada, lavada con salmuera, secada en sulfato de magnesio, filtrada y evaporada in vacuo. El residuo fue cromatografiado flash en gel de sílice (5 g). La elución con 2% metanol en etil acetato dio 140 mg (80%) de (+) -3-{ciclobutil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}cromano-5-carboxamida como una espuma densa incolora: MS (ES) m/z 422.2; $[\alpha]_D^{25} = +33.^\circ$ (c=1% SOLUCION, MeOH);

Ejemplo 243: Metil 3-([3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}cromano-5-carboxilato ("Compuesto 135")

[0734] El metil 3-aminocromano-5-carboxilato inicial (6.03 mmol, 1.25 g) fue disuelto en metanol (30 mL) y tratado bajo agitación a 0° C consecutivamente con 3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propanal (6.39 mmol, 1.34 g), ácido acético (0.45 mL) y cianoborohidruro de sodio (12.06 mmol, 760 mg). La mezcla de la reacción fue agitada a temperatura ambiente por 6 h y evaporada al vacío. El residuo fue dividido entre bicarbonado de sodio acuoso al 5% y etil acetato. La fase acuosa fue vuelta a lavar con etil acetato. Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con salmuera, secadas en sulfato de magnesio, filtradas y evaporadas hasta sequedad in vacuo. El residuo fue cromatografiado en gel de sílice. La elución con 5% de metanol en cloroformo que contiene unas pocas gotas de amoníaco acuoso que produjo 1.3 g (54%) del compuesto titular: MS (ES) m/z 401.1.

Ejemplo 244: Metil 3-{ciclobutil [3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}cromano-5-carboxilato ("Compuesto 136")

[0735] El metil 3-([3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}cromano-5-carboxilato inicial (2.65 mmol, 1.06 g) fue disuelto en metanol (30 mL) y tratado consecutivamente con ciclobutanona (6.6 mmol, 0.5 mL), ácido acético (0.5 mL) y cianoborohidruro de sodio (5.29 mmol, 330 mg). La mezcla de la reacción fue agitada por 8 h. Ciclobutanona (6.6 mmol, 0.5 mL), ácido acético (0.5 mL) y cianoborohidruro de sodio (5.29 mmol, 330 mg) fueron añadidos nuevamente y se agitó continuamente por 10 h. Una tercera adición de ciclobutanona (6.6 mmol, 0.5 mL), ácido acético (0.5 mL) y cianoborohidruro de sodio (5.29 mmol, 330 mg) fue llevado a cabo y la agitación continuó por 10 h. Después de la evaporación in vacuo el residuo fue cromatografiado flash en gel de sílice. La elución con 5% de metanol en cloroformo

que contiene unas pocas gotas de amoníaco acuoso produjo 1.3 g (93%) del compuesto titular como un aceite amarillo: MS (ES) m/z 453.1.

Ejemplo 245: ácido 3-{ciclobutil [3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}cromano-5-carboxílico ("Compuesto 137")

[0736] Una solución de metil 3-{ciclobutil [3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}cromano-5-carboxilato (2.2 mmol, 1 g) en tetrahidrofuran (15 mL) fue tratada una vez con hidróxido de sodio 2N (8 mL) bajo agitación. La mezcla de la reacción fue agitada a 46 ° C por 140 h, enfriada a temperatura ambiente y entonces diluida con acetato de etil y lavada con agua. La capa orgánica separada fue lavada con salmuera, secada en sulfato de magnesio, filtrada y evaporada in vacuo hasta sequedad para producir 960 mg (98%) del compuesto titular: pf 130-131 °C.; MS (ES) m/z 441.2.

Ejemplo 246: 3-{ciclobutil [3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-N-metilcromano-5-carboxamida ("Compuesto 138")

[0737] Una solución de ácido 3-{ciclobutil [3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}cromano-5-carboxílico (0.227 mmol, 100 mg) en tetrahidrofurano (8 mL) fue tratada a temperatura ambiente con metilamina 2M en THF (0.908 mmol, 0.454 mL) seguido por 1-hidroxibenzotriazol (0.454 mmol, 61.4 mg) y clorhidrato de 1- [3- (dimetilamino) propil] -3-etilcarbodiimida (0.454 mmol, 87.1 mg). La mezcla de la reacción fue agitada a temperatura ambiente por 6 h después de lo cual se adicionó metilamina (2M en THF, 0.227 mmol, 114 mg) fue añadida. La agitación continuó por 14 h. La mezcla de la reacción fue entonces diluida con etil acetato, lavada dos veces solución de bicarbonato de sodio acuoso al 5%. La fase acuosa fue vuelta a lavar con etil acetato y las capas orgánicas combinadas lavadas con salmuera, secadas en sulfato de magnesio, filtradas y evaporadas hasta sequedad. El residuo fue purificado usando el Biotage en conjunción con LC-MS para producir 64 mg (62%) del compuesto titular deseado: MS (ES) m/z 454.2.

Ejemplo 247: 3-{ciclobutil [3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-N-etilcromano-5-carboxamida ("Compuesto 139")

[0738] Este compuesto fue preparado como se describió anteriormente por el ejemplo 246 usando etilamina. Rendimiento: 80 mg (76%); MS (ES) m/z 466.2.

Ejemplo 248: 3-{ciclobutil [3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-N-propilcromano-5-carboxamida ("Compuesto 140")

[0739] Este compuesto fue preparado como se describió anteriormente por el ejemplo 246 usando propilamina. Rendimiento: 45 mg (41%); MS (ES) m/z 482.3.

Ejemplo 249: 3-{ciclobutil [3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-N-isopropilcromano-5-carboxamida ("Compuesto 141")

[0740] Este compuesto fue preparado como se describió anteriormente por el ejemplo 246 usando isopropil amina. Rendimiento: 43 mg (40%); MS (ES) m/z 482.3.

Ejemplo 250: 3-{ciclobutil [3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-N-ciclopropilcromano-5-carboxamida ("Compuesto 142")

[0741] Este compuesto fue preparado como se describió anteriormente por el ejemplo 246 usando ciclopropil amina. Rendimiento: 58 mg (53%); MS (ES) m/z 480.3.

Ejemplo 251: N-ciclobutil-3-{ciclobutil [3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}cromano-5-carboxamida ("Compuesto 143")

[0742] Este compuesto fue preparado como se describió anteriormente por el ejemplo 246 usando ciclobutil amina. Rendimiento: 63 mg (56%); MS (ES) m/z 494.3.

Ejemplo 252: 3-{ciclobutil [3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-N-(ciclopropilmetil) cromano-5-carboxamida ("Compuesto 144")

[0743] Este compuesto fue preparado como se describió anteriormente por el ejemplo 246 usando ciclo propanometilamina. Rendimiento: 78 mg (70%); MS (ES) m/z 494.3.

Ejemplos 253a y 253b: (3S) -3-{ciclobutil [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}-8-fluoro-N-metilcromano-5-carboxamida ("Compuesto 145a") y (3R) -3-{ciclobutil [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}-8-fluoro-N-metilcromano-5-carboxamida ("Compuesto 145b")

[0744] Metil (3S) -3-{ciclobutil [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxilato fue convertido al ácido (3S) -3-{ciclobutil [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxílico como se describió

anteriormente por el ejemplo 164 generando 0.32 g (85%) del producto deseado. El producto fue caracterizado por ¹HNMR.

[0745] Al ácido (3S) -3-{ciclobutil [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxílico (0.32 g, 0.7 mmol) en THF anhidro (25 mL), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, fue añadido EDC (0.27 g, 1.4 mmol), HOBt (0.19 g, 1.4 mmol) y una solución 2M de metilamina en THF (1.4 mL, 2.8 mmol). La solución turbia fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Cromatografía (Hex-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH) (6:3:1) proporcionando 0.3 g (93%) del producto deseado el cual fue convertido a la sal de HCl para generar sal de clorhidrato de (3S) -3-{ciclobutil [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}-8-fluoro-N-metilcromano-5-carboxamida como un sólido blanco: pf 125 ° C/desc; [α]_D²⁵ = +24.2 ° (c=1% SOLUCION, DMSO); MS (ES) m/z 468.3; Análisis calculado para C₂₇H₃₁F₂N₃O₂·HCl·0.25 H₂O: C, 63.77; H, 6.44; N, 8.26. Encontrado: C, 63.51; H, 6.46; N, 8.09.

[0746] Metil (3R) -3-{ciclobutil [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxilato fue convertido al ácido (3R) -3-{ciclobutil [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxílico como se describió anteriormente por el ejemplo 164 generando 0.29 g (80%) del producto deseado. El producto fue caracterizado por ¹HNMR.

[0747] Del compuesto titular 145b fue preparado como se describió anteriormente para el compuesto 145a usando el ácido (3R) -3-{ciclobutil [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxílico como material de inicio. Cromatografía (Hex-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH) (6:3:1) proporcionando 0.31 g (100%) del producto deseado el cual fue convertido a la sal de HCl para generar sal de clorhidrato de (3R) -3-{ciclobutil [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}-8-fluoro-N-metilcromano-5-carboxamida como un sólido blanco: pf 125 °C/desc; [α]_D²⁵ = -22.2° (c=1% SOLUCION, DMSO); MS (ES) m/z 468.3; Análisis calculado para C₂₇H₃₁F₂N₃O₂·HCl·0.25 H₂O: C, 63.77; H, 6.44; N, 8.26. Encontrado: C, 63.55; H, 6.61; N, 8.22.

Ejemplo 254: (3R) -3-{[3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida ("Compuesto 146")

[0748] Una solución del (3R) -3-amino-8-fluorocromano-5-carboxamida L- (+) - tarttrato inicial (3.5 mmol, 1.26 g) en metanol (60 mL) fue tratada bajo nitrógeno seco

y bajo agitación a temperatura ambiente con 3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propanal (3.6 mmol, 754 mg), seguido por ácido acético (0.41 mL) y cianoborohidruro de sodio (7.1 mmol, 447 mg). La mezcla de la reacción fue agitada por 16 h a temperatura ambiente, después de lo cual esta fue neutralizada con hidróxido de sodio 1N hasta pH 10, concentrada in vacuo y el residuo dividido entre agua y etil acetato. La capa orgánica fue separada, lavada con salmuera, secada en sulfato de magnesio, filtrada y evaporada in vacuo para producir 1.41 g (-100%) del compuesto titular como una goma blanca apagada. MS (ES) m/z 402.3.

Ejemplo 255: (3R) -3-((ciclopropilmetil) [3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] amino)-8-fluorocromano-5-carboxamida ("Compuesto 147")

[0749] Una solución de la (3R) -3-{[3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida inicial (1.5 mmol, 605 mg) en metanol (40 mL) fue tratada bajo nitrógeno seco y bajo agitación a temperatura ambiente con ciclopropano carboxaldehído (4.5 mmol, 330 mg), seguido por ácido acético (0.5 mL) y cianoborohidruro de sodio (3.8 mmol, 240 mg). La mezcla de la reacción fue agitada por 18 h a temperatura ambiente, después de lo cual fue neutralizada hidróxido de IN hasta pH 10, concentrada in vacuo y el residuo dividido entre agua y acetato de etil. La capa orgánica fue separada, lavada con salmuera, secada en sulfato de magnesio, filtrada y evaporada in vacuo. El residuo fue cromatografiado flash en gel de sílice (40 g). La elución con 2% de metanol en acetato de etil dio 620 mg (90%) del compuesto titular deseado. La base fue convertida a la sal de clorhidrato en acetato de etil usando ácido clorhídrico etéreo: pf 147-51 °C; MS (ES) m/z 458.2.

Ejemplo 256: 3-((ciclopropilmetil) [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino)cromano-5-carboxamida ("Compuesto 148")

[0750] Una solución de la 3-{[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino)cromano-5-carboxamida inicial (0.45 mmol, 168 mg) en metanol (8 mL) fue tratada con ciclopropano carboxaldehído (1.23 mmol, 86 mg), ácido acético (0.1 mL) y cianoborohidruro de sodio (1 mmol, 63 mg) a temperatura ambiente bajo agitación. La mezcla de la reacción fue agitada por 14 h a temperatura ambiente, después de lo cual fue tratada nuevamente con ciclopropano carboxaldehído (1.23 mmol, 86 mg), ácido acético (0.1 mL) y cianoborohidruro de sodio (1 mmol, 63 mg). Después de agitar por otras 20 h la mezcla fue neutralizada con hasta hidróxido 1N hasta pH 10, concentrada in vacuo y el residuo dividido entre agua y acetato de etil. La capa orgánica fue separada, lavada con salmuera, secada en sulfato de magnesio, filtrada y evaporada

in vacuo. El residuo fue disuelto en éter, triturado con ácido clorhídrico etéreo y evaporado in vacuo para producir 130 mg (31%) del compuesto titular como una espuma blanca: MS (ES) m/z 422.3.

Ejemplo 257: 3-{etil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}cromano-5-carboxamida ("Compuesto 149")

[0751] Una solución de la 3-{[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}cromano-5-carboxamida inicial (0.45 mmol, 168 mg) en metanol (8 mL) fue tratada con acetaldehído (1.23 mmol, 54 mg), ácido acético (0.1 mL) y cianoborohidruro de sodio (1 mmol, 63 mg) a temperatura ambiente bajo agitación. La mezcla de la reacción fue agitada por 14 h a temperatura ambiente, después de lo cual fue tratada nuevamente con acetaldehído (1.23 mmol, 54 mg), ácido acético (0.1 mL) y cianoborohidruro de sodio (1 mmol, 63 mg). Después de agitar por otras 20 h la mezcla fue neutralizada con hidróxido de sodio 1N hasta pH 10, concentrada in vacuo y el residuo dividido entre agua y acetato de etil. La capa orgánica fue separada, lavada con salmuera, secada en sulfato de magnesio, filtrada y evaporada in vacuo. El residuo fue disuelto en éter, triturado con ácido clorhídrico etéreo y evaporado in vacuo para producir 140 mg (35%) del compuesto titular como espuma blanca: MS (ES) m/z 396.2.

Ejemplo 258: 3-[[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] (propil) amino] cromano-5-carboxamida ("Compuesto 150")

[0752] Una solución de la 3-{[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}cromano-5-carboxamida inicial (0.45 mmol, 168 mg) en metanol (8 mL) fue tratada con propionaldehído (1.23 mmol, 72 mg), ácido acético (0.1 mL) y cianoborohidruro de sodio (1 mmol, 63 mg) a temperatura ambiente bajo agitación. La mezcla de la reacción fue agitada por 14 h a temperatura ambiente, después de lo cual fue tratada nuevamente con propionaldehído (1.23 mmol, 72 mg), ácido acético (0.1 mL) y cianoborohidruro de sodio (1 mmol, 63 mg). Después de agitar por otras 20 h la mezcla fue neutralizada con hidróxido de sodio 1N hasta pH 10, concentrada in vacuo y el residuo dividido entre agua y acetato de etil. La capa orgánica fue separada, lavada con salmuera, secada en sulfato de magnesio, filtrada y evaporada in vacuo. El residuo fue disuelto en éter, triturado con ácido clorhídrico etéreo y evaporado in vacuo para producir 210 mg (51%) del compuesto titular como un aceite incoloro: MS (ES) m/z 410.2.

Ejemplo 259: 3-[[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] (isobutil) amino] cromano-5-carboxamida ("Compuesto 151")

[0753] Una solución de la 3-{[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}cromano-5-carboxamida inicial (0.45 mmol, 168 mg) en metanol (8 mL) fue tratada con 2-metil-propionaldehído (1.23 mmol, 89 mg), ácido acético (0.1 mL) y cianoborohidruro de sodio (1 mmol, 63 mg) a temperatura ambiente bajo agitación. La mezcla de la reacción fue agitada por 14 h a temperatura ambiente, después de lo cual fue tratada nuevamente con 2-metil-propionaldehído (1.23 mmol, 89 mg), ácido acético (0.1 mL) y cianoborohidruro de sodio (1 mmol, 63 mg). Después de agitar por otras 20 h la mezcla fue neutralizada con hidróxido de sodio 1N hasta pH 10, concentrado in vacuo y el residuo dividido entre agua y acetato de etil. La capa orgánica fue separada, lavada con salmuera, secada en sulfato de magnesio, filtrada y evaporada in vacuo. El residuo fue disuelto en éter, triturado con ácido clorhídrico etéreo y evaporado in vacuo para producir 320 mg (76%) del compuesto titular como un aceite incoloro: MS (ES) m/z 424.3.

Ejemplo 260: 8-fluoro-3-{[(3R) -3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}cromano-5-carboxamida ("Compuesto 152")

[0754] Una solución de 3-amino-8-fluorocromano-5-carboxamida (0.5 g, 2.39 mmol) y (3R) -3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butanal (0.515 g, 2.51 mmol) en metanol anhidro (38 mL) y ácido acético (0.33 mL, 5.8 mmol) fue tratada con cianoborohidruro de sodio (300 mg, 4.78 mmol). Después de agitar por 17 horas a temperatura ambiente la reacción fue neutralizada con NaOH 1N acuoso (50 mL) y extraída con acetato de etil (4x50 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con NaCl acuoso saturado, secadas en MgSO₄, y evaporadas bajo presión reducida. Cromatografía (CH₂Cl₂-MeOH (5% NH₄OH) (9:1)) proporcionando 0.723 g (76%) del producto deseado. Los diastereómeros fueron separados por HPLC y aislados para generar los siguientes productos:

[0755] (3R) -8-fluoro-3-{[(3R) -3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}cromano-5-carboxamida (P6995-180-1) como un sólido blanco.

[0756] (3S) -8-fluoro-3-{[(3R) -3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}cromano-5-carboxamida (P6995-180-2) como un sólido blanco.

Ejemplos 260a y 260b: (3R) -3-{ciclobutil [(3R) -3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida ("Compuesto 152a") y (3S) -3-{ciclobutil

[(3R) -3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida ("Compuesto 152b")

[0757] Una solución de (3R) -8-fluoro-3-([(3R) -3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino)cromano-5-carboxamida (85 mg, 0.21 mmol) en metanol anhidro (3 mL) fue tratada con ácido acético (0.034 mL, 0.60 mmol), ciclobutanona (0.057 mL, 0.76 mmol), y cianoborohidruro de sodio (33 mg, 0.53 mmol) y agitada por 17 horas a temperatura ambiente. La reacción fue enfriada con NaOH 1N acuoso (10 mL) y extraída con acetato de etil (4x10 mL). Las fases orgánicas combinadas son lavadas con NaCl acuoso saturado secadas en $MgSO_4$ y evaporadas bajo presión reducida. Cromatografía (CH_2Cl_2 -MeOH (5% NH_4OH) (98:2)) proporcionando 0.093 g (96%) del producto deseado el cual fue convertido a la sal de HCl para generar sal de clorhidrato de (3R) -3-{ciclobutil [(3R) -3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida como un sólido blanco apagado: pf 168-174°C (se funde con descomposición); $[\alpha]_D^{25} = 24.8^\circ$ (c=1% SOLUCION, DMSO); MS (ES) m/z 454.0; Análisis calculado para $C_{26}H_{29}F_2N_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$: C, 61.47; H, 6.35; N, 8.27. Encontrado: C, 61.11; H, 6.06; N, 8.00.

[0758] Similarmente, una solución de (3S) -8-fluoro-3-([(3R) -3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino)cromano-5-carboxamida (90 mg, 0.23 mmol) en metanol anhidro (3 mL) fue tratada con ácido acético (0.036 mL, 0.63 mmol), ciclobutanona (0.060 mL, 0.80 mmol), y cianoborohidruro de sodio (35 mg, 0.56 mmol) y agitada por 17 horas a temperatura ambiente. Cromatografía (CH_2Cl_2 -MeOH (5% NH_4OH) (98:2)) proporcionando 0.095 g (93%) del producto deseado el cual fue convertido a la sal HCl para generar sal de clorhidrato de (3S) -3-{ciclobutil [(3R) -3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida como un sólido blanco apagado: pf 164-172°C (se funde con descomposición); $[\alpha]_D^{25} = +21.4^\circ$ (c=1% SOLUCION, DMSO); MS (ES) m/z 452.0; Análisis calculado para $C_{26}H_{29}F_2N_3O_2 \cdot HCl \cdot H_2O$: C, 61.47; H, 6.35; N, 8.27. Encontrado: C, 61.22; H, 5.92; N, 8.11.

Ejemplo 261: 8-fluoro-3-[(3S) -3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino)cromano-5-carboxamida ("Compuesto 153")

[0759] Una solución de 3-amino-8-fluorocromano-5-carboxamida (0.5 g, 2.39 mmol) y (3S) -3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butanal (0.515 g, 2.51 mmol) en metanol anhidro (38 mL) y ácido acético (0.33 mL, 5.8 mmol) fue tratada con cianoborohidruro de sodio (300 mg, 4.78 mmol). Cromatografía (CH_2Cl_2 -MeOH (5% NH_4OH) (92:8))

proporcionando 0.845 g (89%) del producto deseado. Los diastereómeros fueron separados por HPLC y aislados para generar los siguientes productos:

[0760] (3R) -8-fluoro-3-{[(3S) -3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}cromano-5-carboxamida (P6995-181-1) como un sólido blanco.

[0761] (3S) -8-fluoro-3-{[(3S) -3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}cromano-5-carboxamida (P6995-181-2) como un sólido blanco.

Ejemplos 261a y 261b: (3R) -3-{ciclobutil [(3S) -3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida ("Compuesto 153a") y (3S) -3-{ciclobutil [(3S) -3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida ("Compuesto 153b")

[0762] El Compuesto 153a fue preparado como se describió anteriormente para el ejemplo 260a usando (3R) -8-fluoro-3-{[(3S) -3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}cromano-5-carboxamida como material de inicio. Cromatografía (CH_2Cl_2 -MeOH (5% NH_4OH) (98:2)) proporcionando 0.095 g (93%) del producto deseado el cual fue convertido a la sal de HCl para generar sal de clorhidrato de (3R) -3-{ciclobutil [(3S) -3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida como un sólido blanco apagado: pf 160-168°C (se funde con descomposición; $[\alpha]_D^{25} = -24.40$ (c=1%, DMSO); MS (ES) m/z 454.3; Análisis calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 61.47; H, 6.35; N, 8.27. Encontrado: C, 61.09; H, 6.07; N, 8.18.

[0763] Similarmente, el compuesto 153b fue preparado como se describió anteriormente por el ejemplo 260b usando (3S) -8-fluoro-3-{[(3S) -3- (5-fluoro-1H-indol-3-il)butil] amino}cromano-5-carboxamida como material de inicio. Cromatografía (CH_2Cl_2 -MeOH (5% NH_4OH) (98:2)) proporcionando 0.094 g (87%) del producto deseado el cual fue convertido a la sal de HCl para generar sal de clorhidrato de (3S) -3-{ciclobutil [(3S) -3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida como un sólido blanco: pf 162-168°C; $[\alpha]_D^{25} = +26.60$ (c=1%, DMSO); MS (ES) m/z 454.3; Análisis calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2\cdot\text{HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$: C, 61.47; H, 6.35; N, 8.27. Encontrado: C, 61.05; H, 6.33; N, 8.13.

Ejemplo 262: amida del ácido 3- [3- (5,7-Difluoro-1H-indol-3-il) -1-metil-propilamino] -8-fluoro-croman-5-carboxílico ("Compuesto 154")

[0764] A una solución de 4- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) -butan-2-ona (430 mg, 1.93 mmol) en THF (8 mL), fue añadida 3-amino-8-fluorocromano-5-carboxamida (405

mg, 1.93 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (612 mg, 2.89 mmol), y ácido acético (0.1 mL, 1.9 mmol). La mezcla de la reacción fue agitada a temperatura ambiente por 1 día, entonces fue neutralizado con solución de NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL). La mezcla acuosa fue extraída con EtOAc (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H₂O (3x10 mL) y salmuera (3x10 mL). La purificación por Cromatografía flash en gel de sílice (EtOAc:Et₃N:hexanos 18:1:1) proporcionando una mezcla limpia de productos estereoisomérico. HPLC preparativa (Primesfera CN, 5x25 cm, 20% de MeOH/CH₃Cl en hexano/dietilamina) proporcionando 388 mg de diastereómero 1 (como un racemato) y 325 mg de diastereómero 2 (como un racemato).

[0765] Los enantiómeros del diastereómero 1 fueron separados por HPLC quiral en Chiralcel AS (2x25 cm, 35% EtOH/dietilamina en hexano/dietilamina para producir 130 mg de enantiómero 1 (etiquetado como D1E1) y 170 mg de enantiómero 2 (etiquetado como D1E2).

[0766] Los enantiómeros del diastereómero 2 fueron también separados por HPLC quiral en Chiralcel AS (2x25 cm, 25% isopropanol/dietilamina en hexano/dietilamina) a una producción de 107 mg de enantiómero 1 (D2E1) y 90 mg de enantiómero 2 (D2E2).

Ejemplos 262a, 262b, 262c y 262d: Isómeros 1, 2, 3 y 4 de 3-((ciclopropilmetil) [3-(5,7-difluoro-1H-indol-3-il) -1-metilpropil] amino)-8-fluorocromano-5-carboxamida ("Compuestos 154a, 154b, 154c y 154d")

[0766] Isómero 1 del compuesto 154 fue preparado como sigue: una mezcla de amida del ácido 3- [3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) -1-metil-propil] amino)-8-fluoro-croman-5-carboxílico (Isómero D1E1, 130 mg, 0.32 mmol), ciclopropanocarboxaldehído (0.14 mL, 1.87 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (132 mg, 0.62 mmol), y ácido acético (0.043 mL, 0.75 mmol) en THF (2 mL) fue agitada a temperatura ambiente por 1 día. La reacción fue neutralizada por la adición de solución acuosa saturada de NaHCO₃ (5 mL) y extraída con EtOAc (3x5 mL). Las capas orgánicas combinadas fueron lavadas con H₂O (3x5 mL) y salmuera: (3x5 mL), entonces fueron secadas en Na₂SO₄, filtradas, y concentradas in vacuo. La cromatografía (CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH 48:1:1) proporcionando 130 mg (88%) de isómero 1 (Compuesto 154a) del compuesto titular, el cual fue convertido a su sal de HCl, un sólido blanco apagado: pf 160-165°C; MS (ES) m/z 472.1 [M+H]⁺; [α]_D -9.87° (c=0.79, DMSO).

[0767] Isómero 2 del compuesto 154 fue convertido al compuesto titular como se

describió anteriormente para Isómero 1 usando el Isómero D1E2 (170 mg, 0.41 mmol), y fue aislado en 78% de rendimiento después de la Cromatografía. La sal de clorhidrato fue aislada como un sólido blanco apagado: pf 180-185°C; MS. ES m/z 472.1. $[M+H]^+$; $[\alpha]_D^{25} +8.33^\circ$ (c=0.96, DMSO).

[0768] Isómero 3 del compuesto 154 fue convertido al compuesto titular como se describió anteriormente para isómero 1 usando el isómero D2E1 (107 mg, 0.26 mmol), y fue aislado en 91% de rendimiento después de la Cromatografía. La sal de clorhidrato fue aislada como un sólido blanco apagado: pf 175-180°C; MS ES m/z 472.1 $[M+H]^+$; $[\alpha]_D^{25} -49.88^\circ$ (c=0.83, DMSO).

[0769] Isómero 4 del compuesto 154 fue convertido al compuesto titular como se describió anteriormente para isómero 1 usando el isómero D2E2 (90 mg, 0.22 mmol), y fue aislada en 69% de la producción después de la Cromatografía. La sal de clorhidrato fue aislado como un sólido blanco apagado: pf 170-175°C; MS ES m/z 472.1 $[M+H]^+$; $[\alpha]_D^{25} +44.290$ (c=6.98, DMSO).

Ejemplo 263: (3R) -8-fluoro-3-([3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) -2-metilpropil] amino)cromano-5-carboxamida ("Compuesto 155")

[0770] Una solución de (3R) -3-amino-8-fluorocromano-5-carboxamida L- (+) - tarttrato (1.20 g, 3.33 mmol) en metanol anhidro (40 mL) y ácido acético (0.27 mL, 4.7 mmol) fue tratada con 3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) -2-metilpropanal (720 mg, 3.5 mmol) y cianoborohidruro de sodio (420 mg, 6.7 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente por 16 horas la reacción fue neutralizada con NaOH 1N acuoso (40 mL) y el metanol fue removido bajo presión reducida. El residuo fue extraído con acetato de etil (3x40 ml). Las fracciones de acetato de etil combinadas fueron lavadas con NaCl acuoso saturado, secadas en $MgSO_4$, y concentradas bajo presión reducida. Cromatografía (CH_2Cl_2 -MeOH (5% NH_4OH) (97:3)) proporcionando 1.07 g (80%) del producto deseado como un sólido blanco. El producto fue caracterizado por ^1H NMR.

Ejemplos 263a y 263b: Isómeros 1 y 2 de (3R) -3-((ciclopropilmetil) [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) -2-metilpropil] amino)-8-fluorocromano-5-carboxamida ("Compuestos 155a y 155b")

[0771] Una solución de (3R) -8-fluoro-3-([3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) -2-metilpropil] amino)cromano-5-carboxamida (200 mg, 0.50 mmol) en metanol anhidro (6.5 mL)

fue tratada con ácido acético glacial (0.094 mL, 1.3 mmol), ciclopropanocarboxaldehído (0.14 mL, 1.9 mmol), y cianoborohidruro de sodio (63 mg, 1.0 mmol) y agitada por 16 horas a temperatura ambiente. Cromatografía (CH₂Cl₂-MeOH (5% NH₄OH) (97:3)) proporcionando 0.214 g (94%) del producto deseado como un sólido blanco. Los diastereómeros fueron separados por HPLC, aislados y convertidos a la sal de HCl generando los siguientes productos:

[0772] Isómero 1 (Compuesto 155a) como un sólido blanco: pf 155-159 °C (se funde con descomposición); $[\alpha]_D^{25} = -22.2^\circ$ (c=1% SOLUCION, DMSO); MS (ES) m/z 454.2.

[0773] Isómero 2 (Compuesto 155b) como un sólido blanco: pf 155-160 °C (se funde con descomposición); $[\alpha]_D^{25} = -59.60$ (c=1% SOLUCION, DMSO); MS (ES) m/z 454.2.

Ejemplo 264: 8-fluoro-3-{[2- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) etil] amino}cromano-5-carboxamida ("Compuesto 156")

[0774] Una solución de 3-amino-8-fluorocromano-5-carboxamida (0.5 g, 2.38 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0.83 mL, 4.8 mmol) en DMSO anhidro (11.5 mL) fue tratada con 3- (2-bromoetil) -7-metoxi-1-benzofurano (0.76 g, 2.98 mmol). La solución fue calentada a 80 °C y agitada por 17 horas a esta temperatura. Después de que enfrió a temperatura ambiente la reacción fue tratada con NaOH 1N aq. (~60 mL) y extraída con acetato de etil (3x50 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con NaCl acuoso saturado, secadas en MgSO₄, y evaporadas bajo presión reducida hasta una goma. Cromatografía (CH₂Cl₂-MeOH (5% NH₄OH) (97:3)) proporcionando 0.608 g (66%) del producto deseado como un sólido ámbar: pf 172-174°C; MS (ES) m/z 383.2; Análisis calculado para C₂₁H₂₁FN₂O₄: C, 65.62; H, 5.51; N, 7.29. Encontrado: C, 65.43; H, 5.50; N, 7.14.

Ejemplo 265: 3-{etil [2- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) etil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida ("Compuesto 157")

[0775] Una solución de 8-fluoro-3-{[2- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) etil] amino}cromano-5-carboxamida (110 mg, 0.286 mmol) en metanol anhidro (1.2 mL) fue tratada con ácido acético (0.05 mL, 0.80 mmol), acetaldehído (0.06 mL, 1.07 mmol), y cianoborohidruro de sodio (45 mg, 0.72 mmol), y agitado a temperatura ambiente por 16 horas. La reacción fue neutralizada con 25 mL de NaOH 1N acuoso y

extraída con acetato de etil (3x25 mL). Las fases de acetato de etil combinadas fueron lavadas con solución NaCl acuosa saturada, secadas en MgSO₄, y evaporadas bajo presión reducida hasta una solución de ~5 mL. Este residuo fue filtrado a través de un cartucho Varian Bond Elut que contiene 5 g de resina SCX. La elución con (trietilamina-EtOAc (1:49)) proporcionando 103 mg (87%) del producto deseado el cual fue convertido a la sal de HCl para generar la sal de clorhidrato de 3-{etil [2- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) etil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida como un sólido blanco: pf 124-132°C; MS (ES) m/z 413.2.

Ejemplo 266: 8-fluoro-3- [[2- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) etil] (propil) amino] cromano-5-carboxamida ("Compuesto 158")

[0776] Este compuesto fue preparado como se describió anteriormente para el ejemplo 265 usando propionaldehído (0.08 mL, 1.10 mmol) que produjo 108 mg (88%) del producto deseado el cual fue convertido a la sal de HCl para generar la sal de clorhidrato de 8-fluoro-3- [[2- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) etil] (propil) amino] cromano-5-carboxamida como un sólido ámbar claro: pf 125-132°C; MS (ES) m/z 427.2.

Ejemplo 267: 3-{ciclobutil [2- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) etil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida ("Compuesto 159")

[0777] Este compuesto fue preparado como se describió anteriormente para el ejemplo 265 usando ciclobutanona (0.08 mL, 1.1 mmol) que produjo 116 mg (93%) del producto deseado el cual fue convertido a la sal de HCl para generar la sal de clorhidrato de 3-{ciclobutil [2- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) etil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida como un sólido de ámbar claro: pf 135-145°C (se funde con descomposición); MS (ES) m/z 437.2.

Ejemplo 268: 3-{(ciclopropilmetil) [2- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) etil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida ("Compuesto 160")

[0778] Este compuesto fue preparado como se describió anteriormente para el ejemplo 265 usando ciclopropanocarboxaldehído (0.080 mL, 1.1 mmol) que produjo 0.114 g (91%) del producto deseado el cual fue convertido a la sal de HCl para generar la sal de clorhidrato de 3-{(ciclopropilmetil) [2- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) etil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida como un sólido ámbar claro: pf 130-138°C (se funde con descomposición); MS (ES) m/z 437.2.

Ejemplo 269: 8-fluoro-3-[[3- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) propil] amino]cromano-5-carboxamida ("Compuesto 161")

[0779] Este compuesto fue preparado como se describió anteriormente para el ejemplo 264 usando 3- (3-bromopropil) -7-metoxi-1-benzofurano. Cromatografía (CH₂Cl₂-MeOH (5% NH₄OH) (97:3)) proporcionando 0.945 g (62%) del producto deseado como un sólido quemado: pf 163-166°C; MS (ES) m/z 397.2.

Ejemplo 270: 3-{etil [3- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) propil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida ("Compuesto 162")

[0780] Este compuesto fue preparado como se describió anteriormente para el ejemplo 265 usando 8-fluoro-3-[[3- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) propil] amino]cromano-5-carboxamida (114 mg, 0.286 mmol) y acetaldehído (0.060 mL, 1.1 mmol) que produjo 0.064 g (52%) del producto deseado el cual fue convertido a la sal de HCl para generar la sal de clorhidrato de 3-{etil [3- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) propil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida como un sólido ámbar claro: pf 125-128°C; MS (ES) m/z 425.2.

Ejemplo 271: 8-fluoro-3- [[3- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) propil] (propil) amino] cromano-5-carboxamida ("Compuesto 163")

[0781] Este compuesto fue preparado como se describió anteriormente para el ejemplo 265 usando propionaldehído (0.08 mL, 1.1 mmol) que produjo 114 mg (91%) del producto deseado el cual fue convertido a la sal de HCl para generar la sal de clorhidrato de 8-fluoro-3- [[3- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) propil] (propil) amino] cromano-5-carboxamida como un sólido ámbar claro: pf 123-129°C; MS (ES) m/z 441.2.

Ejemplo 272: 3-{ciclobutil [3- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) propil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida ("Compuesto 164")

[0782] Este compuesto fue preparado como se describió anteriormente para el ejemplo 265 usando ciclobutanona (0.080 mL, 1.1 mmol) que produjo 0.128 g (99%) del producto deseado el cual fue convertido a la sal de HCl para generar la sal de clorhidrato de 3-{ciclobutil [3- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) propil] amino}-8-

fluorocromano-5-carboxamida como un sólido ámbar claro: pf 131-140°C (se funde con descomposición); MS (ES) m/z 453.2.

Ejemplo 273: 3-((ciclopropilmetil) [3- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) propil] amino)-8-fluorocromano-5-carboxamida ("Compuesto 165")

[0783] Este compuesto fue preparado como se describió anteriormente para el ejemplo 265 usando ciclopropanocarboxaldehído (0.080 mL, 1.1 mmol) que produjo 0.115 g (89%) del producto deseado el cual fue convertido a la sal de HCl para generar la sal de clorhidrato de 3-((ciclopropilmetil) [3- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) propil] amino)-8-fluorocromano-5-carboxamida como un sólido ámbar claro: pf 125-132°C; MS (ES) m/z 453.2.

Ejemplo 274: 3-(butil [3- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) propil] amino)-8-fluorocromano-5-carboxamida ("Compuesto 166")

[0784] Este compuesto fue preparado como se describió anteriormente para el ejemplo 265 usando butiraldehído (0.10 mL, 1.10 mmol). Después de trabajar el residuo fue filtrado a través de un cartucho Varian Bond Elut que contiene 5 g de resina SCX. La elución con (triethylamina-EtOAc (1:49)) proporcionando 95 mg (92%) del producto deseado el cual fue convertido a la sal de HCl para generar la sal de clorhidrato de 3-(butil [3- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) propil] amino)-8-fluorocromano-5-carboxamida como un sólido ámbar claro: pf 110-117°C (se funde con descomposición); MS (ES) m/z 453.2.

Ejemplo 275: 8-fluoro-3-([4- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) butil] amino)cromano-5-carboxamida ("Compuesto 167")

[0785] Este compuesto fue preparado como se describió anteriormente para el ejemplo 264 usando 3- (4-bromobutil) -7-metoxi-1-benzofurano. Cromatografía (CH₂Cl₂-MeOH (5% NH₄OH) (97:3)) proporcionando 0.82 g (56%) del producto deseado como un sólido blanco: pf 138-141°C; MS (ES) m/z 413.2.

Ejemplo 276: 3-(etil [4- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) butil] amino)-8-fluorocromano-5-carboxamida ("Compuesto 168")

[0786] Este compuesto fue preparado como se describió anteriormente para el ejemplo 265 usando 8-fluoro-3-([4- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) butil] amino)cromano-5-

carboxamida (118 mg, 0.286 mmol) y acetaldehído (0.060 ml, 1.1 mmol) que produjo 0.087g (69%) del producto deseado el cual fue convertido a la sal de HCl para generar la sal de clorhidrato de 3-{etil [4- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida como un sólido de ámbar claro: pf 112-118°C; MS (ES) m/z 441.2.

Ejemplo 277: 8-fluoro-3- [[4- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) butil] (propil) amino] cromano-5-carboxamida ("Compuesto 169")

[0787] Este compuesto fue preparado como se describió anteriormente para el ejemplo 265 usando propionaldehído (0.080 ml, 1.1 mmol) que produjo 0.120g (92%) del producto deseado el cual fue convertido a la sal de HCl para generar la sal de clorhidrato de 8-fluoro-3- [[4- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) butil] (propil) amino] cromano-5-carboxamida como un sólido de ámbar claro: pf 99-110°C (se funde con descomposición) MS (ES) m/z 455.2.

Ejemplo 278: 3-((ciclopropilmetil) [4- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) butil] amino)-8-fluorocromano-5-carboxamida ("Compuesto 170")

[0788] Este compuesto fue preparado como se describió anteriormente para el ejemplo 265 usando ciclopropanocarboxaldehído (0.080 ml, 1.1 mmol) que produjo 0.124 g (93%) del producto deseado el cual fue convertido a la sal de HCl para generar la sal de clorhidrato de 3-((ciclopropilmetil) [4- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) butil] amino)-8-fluorocromano-5-carboxamida como un sólido ámbar claro: pf 114-120°C; MS (ES) m/z 465.2.

Ejemplo 279: 3-{ciclobutil [4- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida ("Compuesto 171")

[0789] Este compuesto fue preparado como se describió anteriormente por el ejemplo 265 usando ciclobutanona (0.080 ml, 1.11 mmol) que produjo 0.12g (97%) del producto deseado el cual fue convertido a la sal de HCl para generar la sal de clorhidrato de 3-{ciclobutil [4- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida como un sólido ámbar claro: pf 122-127°C (se funde con descomposición); MS (ES) m/z 465.2.

Ejemplo 280: (3R) -8-fluoro-3- [[4- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) butil] (propil) aminocromano-5-carboxamida ("Compuesto 172")

[0790] Este compuesto fue preparado como se describió anteriormente para el ejemplo 277 usando (3R) -8-fluoro-3-1 {[4- (7-metoxi-11-benzofuran-3-il) butil] amino}cromano-5-carboxamida (665 mg, 1.61 mmol) en metanol anhidro (16 mL), y tratado con ácido acético (0.28 mL, 4.8 mmol), propionaldehído (0.29 mL, 4.0 mmol), y cianoborohidruro de sodio (0.25 g, 4.0 mmol) a temperatura ambiente por 2 horas. Cromatografía (CH₂Cl₂-MeOH (5% NH₄OH) (98:2)) proporcionando 0.76 g (100%) del producto deseado el cual fue convertido a la sal de HCl para generar la sal de clorhidrato de (3R) -8-fluoro-3- [[4- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) butil] (propil) amino] cromano-5-carboxamida como un sólido blanco: pf 103-111°C; $[\alpha]_D^{25} = -31.2^\circ$ (c=1% SOLUCION, DMSO); MS (ESI) m/z 453.

Ejemplo 281: 8-fluoro-3-1 [(6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il) metil] amino}cromano-5-carboxamida ("Compuesto 173")

[0791] El ácido acético glacial (0.45 mL) y cianoborohidruro de sodio (0.45 g) fueron añadidos a una solución de 3-amino-8-fluorocromano-5-carboxamida (0.50 g, 2.4 mmol) en metanol seco (30 mL). A esta solución fue añadido 6-fluoro-2, 3, 4, 9-tetrahidro-1H-carbazol-3-carbaldehído (1.1 g, 5.0 mmol) en metanol seco (10 mL). La mezcla de la reacción fue agitada a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche. La reacción fue neutralizada con NaOH 1N (20 mL). El solvente fue removido bajo presión reducida y el residuo fue dividido entre agua y acetato de etil. La porción orgánica fue secada (MgSO₄) y evaporada y el residuo fue cromatografiado en gel de sílice eluyendo con 1-10% metanol en diclorometano para dar 725.5 mg (74%) del compuesto titular: MS (ES) m/z 412.2.

Ejemplos 282a, 282b, 282c y 282d: Isómeros 1, 2, 3 y 4 de 3-{ciclobutil [(6 - fluoro-2, 3, 4, 9 - tetrahidro - 1H - carbazol-3-il) metil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida ("Compuestos 174a, 174b, 174c y 174d")

[0792] 8-fluoro-3- {[(6-fluoro-2, 3, 4, 9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il) metil] amino} cromano-5-carboxamida (675 mg, 1.6 mmol) fue disuelto en metanol seco (30 mL). A la solución fue añadida ciclobutanona (630 mg, 0.7 mL), ácido acético glacial (586 mg, 0.5 mL), y cianoborohidruro de sodio (566 mg, 9 mmol). La solución clara fue dejada en agitación se agite a temperatura ambiente por 48 h. Ciclobutanona adicional (0.7 mL) fue añadida y la agitación continuó hasta no tener material de inicio sobrante que sea observado por TLC. La mezcla de la reacción fue neutralizada, con NaOH 1N. Los volátiles fueron removidos bajo presión reducida y el residuo fue dividido entre acetato

de etil y agua. La fase orgánica fue separada, secada (MgSO_4) y evaporada para dar un residuo el cual fue purificado por HPLC quiral [columna: Chiralcel AD, 0.46x25 cm; fase móvil: hexano: etanol 1:1] para dar los cuatro diaestereoisómeros siguientes como las bases libres, las cuales fueron convertidas a la sal de HCl para generar:

[0793] Sal de clorhidrato de (-) -3-{ciclobutil [(6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-3-il) metil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida (Isómero 1, Compuesto 174a, WAY-255317-A-1, P6864-221-1): pf 192°C; $[\alpha]_D^{25} = 26.2^\circ$ (c=1% SOLUCION, MeOH); MS (ES) m/z 466.2.

[0794] Sal de clorhidrato de (+) -3-{ciclobutil [(6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-3-il) metil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida (Isómero 2, Compuesto 174b, WAY-255318-A-1, P6864-221-2): pf 218°C; $[\alpha]_D^{25} = +27.4^\circ$ (c=1% SOLUCION, MeOH); MS (ES) m/z 464.2.

[0795] Sal de clorhidrato de (+) -3-{ciclobutil [(6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-3-il) metil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida (Isómero 3, Compuesto 174c, WAY-255319-A-1, P6864-221-3): pf 227°C; $[\alpha]_D^{25} = +50.2^\circ$ (c=1% SOLUCION, MeOH); MS (ES) m/z 464.2.

[0796] Sal de clorhidrato de (-) -3-{ciclobutil [(6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-3-il) metil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida (Isómero 4, Compuesto 174d, WAY-255320-A-1, P6864-221-4): pf 210°C; $[\alpha]_D^{25} = 50.2^\circ$ (c=1% SOLUCION, MeOH); MS (ES) m/z 464.2.

Ejemplos 283a y 283b: (-) - (3R) -8-fluoro-3- ([6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-3-il] metil] amino) cromano-5-carboxamida ("Compuesto 175a") y (+) - (3R) -8-fluoro-3- ([6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-3-il] metil] amino) cromano-5-carboxamida ("Compuesto 175b")

[0797] Una solución de (3R) -3-amino-8-fluorocromano-5-carboxamida L- (+) - tartrato (0.203 g, 0.563 mmol) y -fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-3-carbaldehído (128 mg, 0.591 mmol) en metanol anhidro (7.5 mL) y ácido acético (0.045 mL, 0.78 mmol) fue tratada con cianoborohidruro de sodio (71 mg, 1.1 mmol). Después de agitar por 18 horas a temperatura ambiente la reacción fue neutralizada con NaOH 1N acuoso (15 mL) y extraída con acetato de etil (4x15 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con NaCl acuoso saturado, secadas en MgSO_4 y evaporadas bajo presión reducida. Cromatografía (CH_2Cl_2 -MeOH (5% NH_4OH) (94:6))

proporcionando 0.18 g (78%) del producto deseado como un sólido blanco. Los diastereómeros fueron separados por HPLC, aislados como base libre, y convertidos a la sal de HCl para generar:

[0798] Sal de clorhidrato de (-) - (3R) -8-fluoro-3- ([6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il] metil)amino) cromano-5-carboxamida como un sólido blanco: pf 197-202°C; $[\alpha]_D^{25} = -52.8^\circ$ (c=1% SOLUCION, DMSO); MS (ES) m/z 412.1.

[0799] Sal de clorhidrato de (+) - (3R) -8-fluoro-3- ([6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il] metil)amino) cromano-5-carboxamida como un sólido blanco: pf 198-202°C; $[\alpha]_D^{25} = +59.80$ (c=1% SOLUCION, DMSO); MS (ES) m/z 412.1.

Ejemplos 284a y 284b: (-) - (3R) -3- (etil{[6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il] metil}amino) -8-fluorocromano-5-carboxamida ("Compuesto 176a") y (+) - (3R) -3- (etil{[6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il] metil} amino)-8-fluorocromano-5-carboxamida ("Compuesto 176b")

[0800] Esos compuestos fueron preparados como se describió anteriormente para el ejemplo 282 usando el material de inicio deseado (-) - (3R) -8-fluoro-3- ([6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il] metil)amino) cromano-5-carboxamida (para el compuesto 176a) o (+) - (3R) -8-fluoro-3- ([6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il] metil)amino) cromano-5-carboxamida (para el compuesto 176b), y acetaldehído. Cromatografía en Biotage Quad (CH₂Cl₂-MeOH (5% NH₄OH) (93:7)) produjo los siguientes productos deseados:

[0801] 0.066g (77%) de (-) - (3R) -3- (etil{[6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il] metil}amino) -8-fluorocromano-5-carboxamida la cual fue convertida a la sal de HCl para generar un sólido blanco: pf 175-180°C; $[\alpha]_D^{25} = -80.6^\circ$ (c=1% SOLUCION, DMSO); MS (ES) m/z 440.2.

[0802] 0.083g (97%) of (+) - (3R) -3- (etil{[6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il] metil}amino) -8-fluorocromano-5-carboxamida la cual fue convertida a la sal de HCl para generar un sólido blanco: pf 174-178°C; $[\alpha]_D^{25} = +14.8^\circ$ (c=1% SOLUCION, DMSO); MS (ES) m/z 440.2.

Ejemplos 285a y 285b: (-) - (3R) -8-fluoro-3- [[[6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il] metil] (propil) amino] cromano-5-carboxamida ("Compuesto

177a") y (+) - (3R) -8-fluoro-3- {[6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-3-il] metil} (propil) amino] cromano-5-carboxamida ("Compuesto 177b")

[0803] Esos compuestos fueron preparados como se describió anteriormente para el ejemplo 284 usando propionaldehído. Cromatografía en Biotage Quad (CH₂Cl₂-MeOH (5% NH₄OH) (93:7)) produjo los siguientes productos deseados:

[0804] 0.085 g (96%) of (-) - (3R) -8-fluoro-3- {[6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-3-il] metil} (propil) amino] cromano-5-carboxamida la cual fue convertida a la sal de HCl para generar un sólido blanco: pf 174-180°C; [α] D²⁵ = -90.8° (c=1% SOLUCION, DMSO); MS (ES) m/z 454.2.

[0805] 0.072 g (82%) of (+) - (3R) -8-fluoro-3- {[6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-3-il] metil} (propil) amino] cromano-5-carboxamida la cual fue convertida a la sal de HCl para generar un sólido blanco: pf 173-178°C; [α] D²⁵ = +12.4° (c=1% SOLUCION, DMSO); MS (ES) m/z 454.2.

Ejemplos 286a y 286b: (-) - (3R) -3-((ciclopropilmetil) {[6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-3-il] metil}amino) -8-fluorocromano-5-carboxamida ("Compuesto 178a") y (+) - (3R) -3-((ciclopropilmetil) {[6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-3-il] metil}amino) -8-fluorocromano-5-carboxamida ("Compuesto 178b")

[0806] Esos compuestos fueron preparados como se describió anteriormente para el ejemplo 284 usando ciclopropanocarboxaldehído. Cromatografía en Biotage Quad (CH₂Cl₂-MeOH (5% NH₄OH) (93:7)) produjo los siguientes productos deseados:

[0807] 0.071 g (79%) de (-) - (3R) -3-((ciclopropilmetil) {[6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-3-il] metil}amino) -8-fluorocromano-5-carboxamida la cual fue convertida a la sal de HCl para generar un sólido blanco: pf 175-179 °C; [α] D²⁵ = -89.0 ° (c=1% SOLUCION, DMSO); MS (ES) m/z 466.2.

[0808] 0.083 g (92%) of (+) - (3R) -3-((ciclopropilmetil) {[6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-3-il] metil}amino) -8-fluorocromano-5-carboxamida la cual fue convertida a la sal de HCl para generar un sólido blanco: pf 174-178°C; [α] D²⁵ = +10.00° (c=1% SOLUCION, DMSO); MS (ES) m/z 466.2.

Ejemplos 287a y 287b: (+) - (3R) -8-fluoro-3- ([6-fluoro-2,3,4,9-tetrahydro-1H-carbazol-2-il] metil}amino) cromano-5-carboxamida ("Compuesto 179a") y (-) -

(3R) -8-fluoro-3- ([6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il] metil)amino) cromano-5-carboxamida ("Compuesto 179b")

[0809] Esos compuestos fueron preparados como se describió anteriormente para los ejemplos 283a y 283b usando 6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazola-2-carbaldehído. Cromatografía (CH_2Cl_2 -MeOH (5% NH_4OH) (95:5)) produjo 0.169 g (73%) del producto deseado como un sólido blanco. Los diastereómeros fueron separados por HPLC, aislados como base libre, y convertidos a la sal de HCl para generar:

[0810] Sal de clorhidrato de (+) - (3R) -8-fluoro-3- ([6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il] metil)amino) cromano-5-carboxamida como un sólido quemado claro: pf 184-188°C (se funde con descomposición); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +49.00$ (c=1% SOLUCION, DMSO); MS (ES) m/z 410.1.

[0811] Sal de clorhidrato de (-) - (3R) -8-fluoro-3- ([6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il] metil)amino) cromano-5-carboxamida como un sólido blanco apagado: pf 186-191°C (se funde con descomposición); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -25.2^\circ$ (c=1% SOLUCION, DMSO); MS (ES) m/z 410.1.

Ejemplos 288a y 288b: 3- [(1,4-cis) -4- (5-Metoxi-croman-3-ilamino) -ciclohexil] -1H-indol-5-carbonitrilo ("Compuesto 180a") y 3- [(1,4-trans) -4- (5-Metoxi-croman-3-ilamino) -ciclohexil] -1H-indol-5-carbonitrilo ("Compuesto 180b")

[0812] A 3-amino-5-metoxicromano (0.5 g, 2.36 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (20 mL), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, fue añadido 3- (4-oxociclohexil) -1H-indol-5-carbonitrilo (0.66 g, 2.6 mmol), ácido acético (0.24 mL, 4.72 mmol), y triacetoxiborohidruro de sodio (0.75 g, 3.54 mmol). La mezcla de la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de la reacción fue neutralizada con NaOH 1N/ H_2O y extraída con cloruro de metileno, secada con sulfato de sodio, filtrada y concentrada al vacío. Cromatografía (EtOAc-MeOH) (19:1) produjo 0.156 g (16%) de un aceite amarillo el cual fue convertido a la sal de oxalato para generar sal de oxalato de 3- [(1,4-cis) -4- (5-Metoxi-croman-3-ilamino) -ciclohexil] -1H-indol-5-carbonitrilo como un sólido amarillo: pf >140°C; MS (ESI) m/z 402; Análisis calculado para 1.00 $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ + 1.00 $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$ + 0.25 H_2O : C, 65.93; H, 5.94; N, 8.54. Encontrado: C, 65.14; H, 5.98; N, 8.20.

[0813] La cromatografía también produjo 0.12 g (13%) de un aceite amarillo claro el cual fue convertido a la sal de oxalato para generar sal de oxalato de 3- [(1,4-trans) -4-

(5-Metoxi-croman-3-ilamino) -ciclohexil] -1H-indol-5-carbonitrilo como un sólido blanco apagado: pf >140°C; MS (ESI) m/z 402; Análisis calculado para 1.00 C₂₅H₂₇N₃O₂ + 1.00 C₂H₂O₄ + 0.75 H₂O: C, 65.93; H, 5.94; N, 8.54. Encontrado: C, 64.21; H, 5.73; N, 8.23.

Ejemplos 289a y 289b: cis-N- [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) ciclohexil] -5-metoxicroman-3-amina ("Compuesto 181a") y trans-N- [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) ciclohexil] -5-metoxicroman-3-amina ("Compuesto 181b")

[0814] Al 3-amino-5-metoxicromano (0.5g, 2.79 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (25 mL), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, fue añadido 4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) ciclohexanona (0.65g, 2.79 mmol), ácido acético (0.29 mL, 5.58 mmol), y triacetoxiborohidruro de sodio (0.83g, 3.9 mmol). La mezcla de la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de la reacción fue neutralizada con NaOH 1N/H₂O y extraída con cloruro de metileno, secada en sulfato de magnesio, filtrada y concentrada al vacío. Cromatografía (Hex-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH) (6:3:1)) produjo 0.71 g (65%) de una goma pegajosa la cual fue convertida a la sal de HCl para generar la sal de clorhidrato de cis-N- [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) ciclohexil] -5-metoxicroman-3-amina como un sólido blanco apagado: pf 156.5°C/desc; MS (ESI) m/z 393; Análisis calculado para C₂₄H₂₇FN₂O₂·1.10 HCl: C, 66.33; H, 6.52; N, 6.45. Encontrado: C, 66.42; H, 6.48; N, 6.36.

[0815] La cromatografía también produjo 0.28 g (26%) de un sólido gomoso el cual fue convertido a la sal de HCl para generar sal de clorhidrato de trans-N- [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) ciclohexil] -5-metoxicroman-3-amina como un sólido blanco: pf 265°C/desc; MS (ESI) m/z 393; Análisis calculado para C₂₄H₂₇FN₂O₂·HCl: C, 66.89; H, 6.55; N, 6.50. Encontrado: C, 66.67; H, 6.65; N, 6.38.

Ejemplo 290: cis-N- [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) ciclohexil] -5-metoxi-N-propilcroman-3-amina ("Compuesto 182")

[0816] A cis-N- [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) ciclohexil] -5-metoxicroman-3-amina (0.15 g, 0.38 mmol) en metanol anhidro (6.4 mL), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, fue añadido propionaldehído (0.03 mL, 0.42 mmol), ácido acético (0.05 mL, 0.91 mmol) y cianoborohidruro de sodio (0.048 g, 0.76 mmol). La mezcla de la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Más propionaldehído (0.055 mL, 0.76 mmol) fue añadido y la reacción mantenida a 45°C durante la noche. Cromatografía (Hex-EtOAc-MeOH (1% NH₄OH) (6:3:1)) produjo 0.11 g (67%) de

cis-N- [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) ciclohexil] -5-metoxi-N-propilcroman-3-amina la cual fue convertida a la sal de HCl para generar la sal de clorhidrato cis-N- [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) ciclohexil] -5-metoxi-N-propilcroman-3-amina como un sólido blanco apagado: pf 148°C/desc; MS (ESI) m/z 437; Análisis calculado para $C_{27}H_{33}FN_2O_2 \cdot HCl$: C, 68.56; H, 7.24; N, 5.92. Encontrado: C, 68.55; H, 7.21; N, 5.80.

Ejemplo 291: trans-N- [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) ciclohexil] -5-metoxi-N-propilcroman-3-amina ("Compuesto 183")

[0817] A trans-N- [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) ciclohexil] -5-metoxicroman-3-amina (0.15 g, 0.38 mmol) en metanol anhidro (6.4 mL), bajo nitrógeno a temperatura ambiente, fue añadido propionaldehído (0.03 mL, 0.42 mmol), ácido acético (0.05 mL, 0.91 mmol) y cianoborohidruro de sodio (0.048 g, 0.76 mmol). La mezcla de la reacción fue agitada a temperatura ambiente durante la noche. Más propionaldehído (0.14 mL, 1.9 mmol) fue añadido y la mezcla de la reacción agitada a temperatura ambiente durante la noche. Cromatografía (Hex-EtOAc-MeOH (1% NH_4OH) (6.5:2.5:1)) produjo 0.11 g (67%) de trans-N- [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) ciclohexil] -5-metoxi-N-propilcroman-3-amina la cual fue convertida a la sal de HCl para generar la sal de clorhidrato de trans-N- [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) ciclohexil] -5-metoxi-N-propilcroman-3-amina como un sólido blanco: pf 159°C/desc; MS (ESI) m/z 437; Análisis calculado para $C_{27}H_{33}FN_2O_2 \cdot HCl$: C, 68.56; H, 7.24; N, 5.92. Encontrado: C, 68.80; H, 7.16; N, 5.84.

Ejemplo 292: Sal de clorhidrato de 8-Fluoro-3-([3- (1H-indol-1-il) propil] amino)cromano-5-carboxamida ("Compuesto 184")

[0925] A una solución de indol (1 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidro (5 mL) mantenida bajo nitrógeno, fue añadido hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite, 0.044 g). Después de agitar a temperatura ambiente por 30 minutos. La solución fue enfriada en un baño de hielo y 1,3-propanodiol ditosilato (1.93 g) fue añadido. Después de dos horas adicionales a temperatura ambiente la mezcla fue diluida con acetato de etil y agua. El pH fue rápidamente ajustado a neutro con bisulfato de potasio acuoso 1.5 N. La fase orgánica fue lavada con salmuera, secada en sulfato de magnesio anhidro y evaporada para proveer un sólido amarillento. La Cromatografía Flash del residuo en gel de sílice Merck-60 eluyendo con un gradiente de 100% de hexano a 15% de acetato de etil en hexano produjo 1- [3- (tolueno-4-sulfonil) -propil] -1H-indol (0.233 g) como un aceite que se solidificó al permanecer en el frío. Este fue usado como tal en el siguiente paso. MS [(+) ESI, m/z]: 330.07 $[M+H]^+$.

[0819] A una solución de 1- [3- (tolueno-4-sulfonil) -propil] -1H-indol (0.582 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 mL) fue añadido amida del ácido 3-amino-8-fluoro-croman-5-carboxílico (1 equivalente) seguido por bicarbonato de potasio sólido (0.097 g). La mezcla fue agitada bajo nitrógeno y calentada primero a 55°C por 1.5 horas y entonces a 80°C durante la noche. Amida del ácido 3-amino-8-fluoro-croman-5-carboxílico adicional (0.1 equivalentes) fue añadida y el calentamiento se reanudó por 2.5 horas. La mezcla de la reacción fue diluida con acetato de etil y lavada con agua y salmuera. La fase orgánica fue secada en sulfato de magnesio anhidro y evaporada para producir un sólido café claro. La Cromatografía Flash del residuo en gel de sílice Merck-60 eluyendo con un gradiente de 100% de diclorometano a 10% de acetato de etil en diclorometano seguido por un gradiente de 1% a 4% de amoníaco metanólico en diclorometano produjo el compuesto titular (0.079 g) como un sólido blanco, pf 155-156°C MS [(+) ESI, m/z]: 368.2 [M+H]⁺. MS [(-) ESI, m/z]: 366.2 [M-H]⁻. HPLC (Columna Chromolith Monolith, 0.46x10 cm, muestra disuelta en dimetilsulfoxido, gradiente de acetonitrilo/agua (0.1% trifluoroácido acético), detección de 254 nm): R_t = 1.53 min.

[0820] La sal de clorhidrato fue preparada al añadir 1 equivalente de ácido clorhídrico 1N en dietiléter a una solución de la base en acetato de etil, pf 132-133°C (desc). MS [(+) ESI, m/z]: 368.2 [M+H]⁺. MS [(-) ESI, m/z]: 366.2 [M-H]⁻. HPLC (Columna Chromolith Monolith, 0.46x10 cm, muestra disuelta en dimetilsulfoxido, gradiente de acetonitrilo/agua (0.1% trifluoroácido acético), detección de 254 nm): R_t=1.53 min.

Ejemplo 293: amida del ácido 8-Fluoro-3- [4- (Indol-1-il) -butilamino] -croman-5-carboxílico ("Compuesto 185")

[0821] A una solución de los N- (4-bromobutil) indoles apropiados de los ejemplos 96-99 (4 mmol) en dimetilsulfóxido (20 mL) fue añadida amida del ácido 3-amino-8-fluoro-croman-5-carboxílico (1 eq.) seguido por N,N'-diisopropiletil amina (base de Hünig, 1.2 eq.). La mezcla de la reacción fue agitada bajo nitrógeno a 85°C por 5 horas y durante la noche a temperatura ambiente, diluida con acetato de etil y lavada con bicarbonato de sodio acuoso. La fase acuosa fue extraída con acetato de etil (1x) y el extracto orgánico recolectado fue secado con sulfato de magnesio anhidro y evaporado hasta sequedad. La purificación fue llevada a cabo por la Cromatografía Flash usando un Biotage Quad 12/25 (Dyax Corp) con cartuchos KP Sil 32-63 mM, 60 Å y el producto crudo fue preabsorbido. La elución con un gradiente de 100% de diclorometano a 4% de amoníaco metanólico en diclorometano produjo el producto

titular como una espuma amarilla pálida (63.5% Rendimiento). MS [(+) ESI, m/z]: 400.17 [M+H]⁺. MS [(-) ESI, m/z]: 398.2 [M-H]⁻. HPLC (Columna Chromolith Monolith, 0.46x10 cm, muestra disuelta en etanol, gradiente de acetonitrilo/agua (0.1% trifluoroácido acético), detección de 254 nm): R_t=1.7 min.

Ejemplo 294: Amida del ácido 8-Fluoro-3-[4-(5-fluoro-indol-1-il)-butilamino]-croman-5-carboxílico ("Compuesto 186")

[0822] Este compuesto fue obtenido generalmente siguiendo el procedimiento para el ejemplo 293. Obtenido como una espuma amarilla pálida (58% Rendimiento). MS [(+) ESI, m/z]: 400.2 [M+H]⁺. MS [(-) ESI, m/z]: 398.2 [M-H]⁻. HPLC (Columna Chromolith Monolith, 0.46x10 cm, muestra disuelta en dimetilsulfóxido; gradiente de acetonitrilo/agua (0.1% trifluoroácido acético) detección de 254 nm): R_t 1.7 min.

Ejemplo 295: Amida del ácido 8-Fluoro-3-[4-(6-fluoro-indol-1-il)-butilamino]-croman-5-carboxílico ("Compuesto 187")

[0823] Este compuesto fue obtenido generalmente siguiendo el procedimiento del ejemplo 293. Obtenido como un sólido blanco (60% Rendimiento), pf 146-148°C. MS [(+) ESI, m/z]: 400.2 [M+H]⁺. MS [(-) ESI, m/z]: 398.2 [M-H]⁻. HPLC (Columna Chromolith Monolith, 0.46x10 cm, muestra disuelta en acetonitrilo, gradiente de acetonitrilo/agua (0.1% trifluoroácido acético), detección de 254 nm): 1.69 min.

Ejemplo 296: Sal de clorhidrato de 8-Fluoro-3-{[4-(7-fluoro-1H-indol-1-il)butil]amino}cromano-5-carboxamida ("Compuesto 188")

[0824] Este compuesto fue obtenido generalmente siguiendo el procedimiento del ejemplo 293. La base libre fue obtenida como un sólido blanco, pf 166-168°C MS [(+) ESI, m/z]: 400.2 [M+H]⁺. MS [(-) ESI, m/z]: 398.2 [M-H]⁻. HPLC (Columna Chromolith Monolith, 0.46x10 cm, muestra disuelta en etanol, gradiente de acetonitrilo/agua (0.1% trifluoroácido acético), detección de 254 nm): R_t=1.69 min.

[0825] La sal de clorhidrato fue obtenida como un sólido amorfo blanco apagado por la adición de 1 equivalente de ácido clorhídrico 1N en éter de dietil a una solución de acetato de etil/metanol de la base libre. MS [(+) ESI, m/z]: 400.1 [M+H]⁺. MS [(-) ESI, m/z]: 398.1 [M-H]⁻. HPLC (Columna Chromolith Monolith, 0.46x10 cm, muestra disuelta en dimetilsulfóxido, gradiente de acetonitrilo/agua (0.1% trifluoroácido acético), detección de 254 nm): R_t =1.70 min.

Ejemplo 297: Sal de clorhidrato de 3-{Etil [4- (7-fluoro-1H-indol-1-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida ("Compuesto 189")

[0826] A una solución de cromano-5-carboxamidas apropiadamente sustituida de los Ejemplos 293-296 (0.25-0.497 mmol) en metanol (18 mL/mmol) fueron añadidos secuencialmente 1.2 equivalentes del aldehído apropiado (cetona), 2.4 equivalentes de ácido acético glacial y 2 equivalentes de cianoborohidruro de sodio. La mezcla fue agitada a temperatura ambiente bajo nitrógeno por 3.5 horas y probada por TLC. Siempre que estaba presente material de inicio se agregó aldehído (cetona), ácido acético glacial y cianoborohidruro de sodio adicional y la agitación continuó hasta que el TLC mostró la terminación de la reacción. La mezcla de la reacción fue neutralizada con hidróxido de sodio 1N, diluida con agua (3-5 mL) y extraída con acetato de etil (3x20 mL). Los extractos fueron secados en sulfato de magnesio anhidro y evaporados hasta sequedad. La purificación de los compuestos de los Ejemplos 297-300 fue llevada a cabo por la Cromatografía Flash usando un Biotage Quad 12/25 (Dyax Corp) con cartuchos KP Sil 32-63 mM, 60 Å y pre absorbiendo el producto crudo. La elución con, hexano/acetato de etil/ amoníaco metanólico (65:30:5) produjo los productos puros. Alternativamente, la purificación de los compuestos de los Ejemplos 301-312 fue llevada a cabo por HPLC preparativa de fase reversa (Primesfera C18, columna de 5x25 cm, muestra disuelta en acetonitrilo, fase móvil: 30% acetonitrilo en agua (0.1% trifluoroácido acético, rata de flujo 100 mL/min). Las fracciones puras combinadas fueron evaporadas a un volumen pequeño, basificados con hidróxido de sodio 1N y extraídas con acetato de etil. Los extractos fueron secados en sulfato de magnesio anhidro, evaporados hasta sequedad y el residuo triturado con éter de dietil/hexano. La base libre fue obtenida como un vidrio incoloro (89.6% Rendimiento). MS [(+) ESI, m/z]: 428.2 [M+H]⁺. MS [(-) ESI, m/z]: 426.2 [M-H]⁻. HPLC (Columna Chromolith Monolith, 0.46x10 cm, muestra disuelta en dimetilsulfóxido, gradiente de acetonitrilo/agua (0.1% trifluoroácido acético), detección de 254 nm); R_t = 1.8 min. La sal de clorhidrato fue preparada como un sólido blanco amorfo por la adición de 1 equivalente de ácido clorhídrico 1N en dietiléter a una solución de la base libre en acetato de etil. MS [(+) ESI, m/z]: 428.2 [M+H]⁺. MS [(-) ESI, m/z]: 426.2 [M-H]⁻. HPLC (Columna Chromolith Monolith, 0.46x10 cm, muestra disuelta en dimetilsulfoxido, gradiente de acetonitrilo/agua (0.1% trifluoroácido acético), detección de 254 nm); R_t = 1.78 min.

Ejemplo 298: Sal de clorhidrato de 8-Fluoro-3- [[4- (7-fluoro-1H-indol-1-il) butil] (propil) amino] cromano-5-carboxamida ("Compuesto 190")

[0827] Este compuesto fue preparado generalmente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 297. La base libre fue obtenida como un vidrio incoloro (Rendimiento cuantitativo). MS [(+) ESI, m/z]: 442.2 [M+H]⁺. MS [(-) ESI, m/z]: 440.2 [M-H]⁻. HPLC (Columna Chromolith Monolith, 0.46x10 cm, muestra disuelta en dimetilsulfóxido, gradiente de acetonitrilo/agua (0.1% trifluoroácido acético), detección de 254 nm): R_t=1.89 min.

[0828] La sal de clorhidrato fue preparada como un sólido blanco amorfo por la adición de 1 equivalente de ácido clorhídrico 1N en dietiléter a una solución de la base libre en acetato de etil. MS [(+) ESI, m/z]: 442.2 [M+H]⁺. MS [(-) ESI, m/z]: 440.2 [M-H]⁻. HPLC (Columna Chromolith Monolith, 0.46x10 cm, muestra disuelta en dimetilsulfóxido, gradiente de acetonitrilo/agua (0.1% trifluoroácido acético), detección de 254 nm); R_t=1.88 min.

Ejemplo 299: Sal de clorhidrato de 3-[(Ciclopropilmetil) [4- (7-fluoro-1H-indol-1-il) butil] amino]-8-fluorocromano-5-carboxamida ("Compuesto 191")

[0829] Este compuesto fue preparado generalmente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 297. La base libre fue obtenida como un vidrio incoloro (97% Rendimiento). MS [(+) ESI, m/z]: 454.2 [M+H]⁺. MS [(-) ESI, m/z]: 452.2 [M-H]⁻. HPLC (Columna Chromolith Monolith, 0.46x10 cm, muestra disuelta en dimetilsulfóxido, gradiente de acetonitrilo/agua (0.1% trifluoroácido acético), detección de 254 nm): R_t=1.89 min.

[0830] La sal de clorhidrato fue preparada como un sólido blanco amorfo por la adición de 1 equivalente de ácido clorhídrico 1N en dietiléter a una solución de la base libre en acetato de etil. MS [(+) ESI, m/z]: 454.2 [M+H]⁺. MS [(-) ESI, m/z]: 452.2 [M-H]⁻. HPLC (Columna Chromolith Monolith, 0.46x10 cm, muestra disuelta en dimetilsulfóxido, gradiente de acetonitrilo/agua (0.1% trifluoroácido acético), detección de 254 nm); R_t=1.88 min.

Ejemplo 300: Sal de clorhidrato de 3-[Ciclobutil [4- (7-fluoro-1H-indol-1-il) butil] amino]-8-fluorocromano-5-carboxamida ("Compuesto 192")

[0831] Este compuesto fue preparado generalmente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 297. La base libre fue obtenida como un vidrio incoloro (93% Rendimiento). MS [(+) ESI, m/z]: 454.2 [M+H]⁺. MS [(-) ESI, m/z]: 452.2 [M-H]⁻. HPLC

(Columna Chromolith Monolith, 0.46x10 cm, muestra disuelta en dimetilsulfóxido, gradiente de acetonitrilo/agua (0.1% trifluoroácido acético), detección de 254 nm): $R_t=1.87$ min.

[0832] La sal de clorhidrato fue preparada como un sólido blanco amorfo por la adición de 1 equivalente de ácido clorhídrico 1N en éter de dietil a una solución de la base libre en acetato de etil. MS [(+) ESI, m/z]: 454.2 $[M+H]^+$. MS [(-) ESI, m/z]: 452.2 $[M-H]^-$. HPLC (Columna Chromolith Monolith, 0.46x10 cm, muestra disuelta en dimetilsulfóxido, gradiente de acetonitrilo/agua (0.1% trifluoroácido acético), detección de 254 nm); $R_t=1.88$ min.

Ejemplo 301: Sal de clorhidrato de 3-[Etil [4- (6-fluoro-1H-indol-1-il) butil] amino]-8-fluorocromano-5-carboxamida ("Compuesto 193")

[0833] Este compuesto fue preparado generalmente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 297. La base libre fue obtenida como una espuma blanca cristalina (71% Rendimiento). MS [(+) ESI, m/z]: 428.2 $[M+H]^+$. MS [(-) ESI, m/z]: 426.2 $[M-H]^-$. HPLC (Columna Chromolith Monolith, 0.46x10 cm, muestra disuelta en dimetilsulfóxido, gradiente de metanol/agua (0.1% trifluoroácido acético), detección de 254 nm); $R_t=2.9$ min.

[0834] La sal de clorhidrato fue preparada como un sólido blanco apagado amorfo por la adición de 1 equivalente de ácido clorhídrico 1N en éter de dietil a una solución de la base libre en acetato de etil. MS [(+) ESI, m/z]: 428.2 $[M+H]^+$. MS [(-) ESI, m/z]: 426.2 $[M-H]^-$. HPLC (Columna Chromolith Monolith, 0.46x10 cm, muestra disuelta en dimetilsulfóxido, gradiente de metanol/agua (0.1% trifluoroácido acético), detección de 254 nm detección); $R_t=2.9$ min.

Ejemplo 302: Sal de clorhidrato de 8-Fluoro-3- [[4- (6-fluoro-1H-indol-1-il) butil] (propil) amino] cromano-5-carboxamida ("Compuesto 194")

[0835] Este compuesto fue preparado generalmente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 297. La base libre fue obtenida como una espuma cristalina (73% Rendimiento). MS [(+) ESI, m/z]: 442.2 $[M+H]^+$. MS [(-) ESI, m/z]: 440.2 $[M-H]^-$. HPLC (Columna Chromolith Monolith, 0.46x10 cm, muestra disuelta en dimetilsulfóxido, gradiente de metanol/agua (0.1% trifluoroácido acético), detección de 254 nm); $R_t=3.0$ min.

[0836] La sal de clorhidrato fue preparada como un sólido blanco apagado amorfo por la adición de 1 equivalente de ácido clorhídrico 1N en éter de dietil a una solución de la base libre en acetato de etil. MS [(+) ESI, m/z]: 442.2 [M+H]⁺. MS [(-) ESI, m/z]: 440.2 [M-H]⁻. HPLC (Columna Chromolith Monolith, 0.46x10 cm, muestra disuelta en dimetilsulfóxido, gradiente de metanol/agua (0.1% trifluoroácido acético), detección de 254 nm); R_t=2.9 min.

Ejemplo 303: Sal de clorhidrato de 3-((Ciclopropilmetil) [4- (6-fluoro-1H-indol-1-il) butil] amino)-8-fluorocromano-5-carboxamida ("Compuesto 195")

[0837] Este compuesto fue preparado generalmente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 297. La base libre fue obtenida como una espuma cristalina (81.6% Rendimiento). MS [(+) ESI, m/z]: 454.2 [M+H]⁺. MS [(-) ESI, m/z]: 452.2 [M-H]⁻. HPLC (Columna Chromolith Monolith, 0.46x10 cm, muestra disuelta en dimetilsulfóxido, gradiente de acetonitrilo/agua (0.1% trifluoroácido acético), detección de 254 nm); R_t=3.0 min.

[0838] La sal de clorhidrato fue preparada como un sólido blanco apagado amorfo por la adición de 1 equivalente de ácido clorhídrico 1N en éter de dietil a una solución de la base libre en acetato de etil. MS [(+) ESI, m/z]: 454.2 [M+H]⁺. MS [(-) ESI, m/z]: 452.2 [M-H]⁻. HPLC (Columna Chromolith Monolith, 0.46x10 cm, muestra disuelta en dimetilsulfóxido, gradiente de metanol/agua (0.1% trifluoroácido acético), detección de 254nm); R_t=2.9 min.

Ejemplo 304: Sal de clorhidrato de 3-{Ciclobutil [4- (6-fluoro-1H-indol-1-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida ("Compuesto 196")

[0839] Este compuesto fue preparado generalmente siguiendo el siguiente procedimiento del Ejemplo 297. La base libre fue obtenida como una espuma cristalina (75% Rendimiento). MS [(+) ESI, m/z]: 454.2 [M+H]⁺. MS [(-) ESI, m/z]: 452.2 [M-H]⁻. HPLC (Columna Chromolith Monolith, 0.46x10 cm, muestra disuelta en acetonitrilo, gradiente de acetonitrilo/agua (0.1% trifluoroácido acético), detección de 254 nm); R_t=1.9 min.

[0840] La sal de clorhidrato fue preparada como un sólido blanco apagado amorfo por la adición de 1 equivalente de ácido clorhídrico 1N en éter de dietil a una solución de la

base libre en acetato de etil. MS [(+) ESI, m/z]: 454.2 [M+H]⁺. MS [(-) ESI, m/z]: 452.2 [M-H]⁻. HPLC (Columna Chromolith Monolith, 0.46x10 cm, muestra disuelta en dimetilsulfóxido, gradiente de metanol/agua (0.1% trifluoroácido acético), detección de 254 nm); R_t=2.9 min.

Ejemplo 305: 3-{Etil [4- (5-fluoro-1H-indol-1-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida ("Compuesto 197")

[0841] Este compuesto fue preparado generalmente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 297. La base libre fue obtenida como una espuma cristalina (63% Rendimiento). MS [(+) ESI, m/z]: 428.2 [M+H]⁺. MS [(-) ESI, m/z]: 426.2 [M-H]⁻.

Ejemplo 306: Sal de clorhidrato de 8-Fluoro-3- [[4- (5-fluoro-1H-indol-1-il) butil] (propil) amino] cromano-5-carboxamida ("Compuesto 198")

[0842] Este compuesto fue preparado generalmente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 297. La base libre fue obtenida como una espuma cristalina (63% Rendimiento). MS [(+) ESI, m/z]: 442.2. [M+H]⁺. MS [(-) ESI, m/z]: 440.2 [M-H]⁻. HPLC (Columna Chromolith Monolith, 0.46x10 cm, muestra disuelta en dimetilsulfóxido, gradiente de metanol/agua (0.1% trifluoroácido acético), detección de 254 nm); R_t=3.0 min.

[0843] La sal de clorhidrato fue preparada como un sólido blanco apagado amorfo por la adición de 1 equivalente de ácido clorhídrico 1N en éter de dietil a una solución de la base libre en acetato de etil. MS [(+) ESI, m/z]: 442.2 [M+H]⁺. MS [(-) ESI, m/z]: 440.2 [M-H]⁻. HPLC (Columna Chromolith Monolith, 0.46x10 cm, muestra disuelta en acetonitrilo, gradiente de acetonitrilo/agua (0.1% trifluoroácido acético), detección de 254 nm); R_t=1.83 min.

Ejemplo 307: Sal de clorhidrato de 3-{(Ciclopropilmetil) [4- (5-fluoro-1H-indol-1-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida ("Compuesto 199")

[0844] Este compuesto fue preparado generalmente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 297. La base libre fue obtenida como una espuma cristalina (71% Rendimiento). MS [(+) ESI, m/z]: 454.2 [M+H]⁺. MS [(-) ESI, m/z]: 452.2 [M-H]⁻. HPLC (Columna Chromolith Monolith, 0.46x10 cm, muestra disuelta en dimetilsulfóxido, gradiente de metanol/agua (0.1% trifluoroácido acético), detección de 254 nm); R_t=3.0 min.

[0845] La sal de clorhidrato fue preparada como un sólido blanco apagado amorfo por la adición de 1 equivalente de ácido clorhídrico 1N en éter de dietil a una solución de la base libre en acetato de etil. MS [(+) ESI, m/z]: 454.2 [M+H]⁺. MS [(-) ESI, m/z]: 452.2 [M-H]⁻. HPLC (Columna Chromolith Monolith, 0.46x10 cm, muestra disuelta en acetonitrilo, gradiente de metanol/agua (0.1% trifluoroácido acético), detección de 254 nm); R_t=1.87 min.

Ejemplo 308: Sal de clorhidrato de 3-{Ciclobutil [4- (5-fluoro-1H-indol-1-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida ("Compuesto 200")

[0846] Este compuesto fue preparado generalmente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 297. La base libre fue obtenida como una espuma cristalina (71% Rendimiento). MS [(+) ESI, m/z]: 454.2 [M+H]⁺. MS [(-) ESI, m/z]: 452.2 [M-H]⁻. HPLC (Columna Chromolith Monolith, 0.46x10 cm, muestra disuelta en dimetilsulfóxido, gradiente de metanol/agua (0.1% trifluoroácido acético), detección de 254 nm); R_t=3.0 min.

[0847] La sal de clorhidrato fue preparada como un sólido blanco apagado amorfo por la adición de 1 equivalente de ácido clorhídrico 1N en éter de dietil a una solución de la base libre en acetato de etil. MS [(+) ESI, m/z]: 454.2 [M+H]⁺. MS [(-) ESI, m/z]: 452.2 [M-H]⁻. HPLC (Columna Chromolith Monolith, 0.46x10 cm, muestra disuelta en dimetilsulfóxido, gradiente de metanol/agua (0.1% trifluoroácido acético), detección de 254 nm); R_t=2.94 min.

Ejemplo 309: Sal de clorhidrato de 3-{Etil [4- (4-fluoro-1H-indol-1-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida ("Compuesto 201")

[0848] Este compuesto fue preparado generalmente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 297. La base libre fue obtenida como una espuma cristalina (53% Rendimiento). La sal de clorhidrato fue preparada como un sólido blanco apagado amorfo por la adición de 1 equivalente de ácido clorhídrico 1N en éter de dietil a una solución de la base libre en acetato de etil. MS [(+) ESI, m/z]: 428.2 [M+H]⁺. MS [(-) ESI, m/z]: 426.2 [M-H]⁻. HPLC (Columna Chromolith Monolith, 0.46x10 cm, muestra disuelta en dimetilsulfóxido, gradiente de metanol/agua (0.1% trifluoroácido acético), detección de 254 nm); R_t=2.9 min.

Ejemplo 310: Sal de clorhidrato de 8-Fluoro-3- [[4- (4-fluoro-1H-indol-1-il) butil] (propil) amino] cromano-5-carboxamida ("Compuesto 202")

[0849] Este compuesto fue preparado generalmente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 297. La base libre fue obtenida como una espuma cristalina (69% Rendimiento). MS [(+) ESI, m/z]: 442.2 [M+H]⁺. HPLC (Columna Chromolith Monolith, 0.46x10 cm, muestra disuelta en dimetilsulfóxido, gradiente de metanol/agua (0.1% trifluoroácido acético), detección de 254 nm): R_t=3.0 min.

[0850] La sal de clorhidrato fue preparada como un sólido blanco apagado amorfo por la adición de 1 equivalente de ácido clorhídrico 1N en éter de dietil a una solución de la base libre en acetato de etil. MS [(+) ESI, m/z]: 442.2 [M+H]⁺. MS [(-) ESI, m/z]: 440.3 [M-H]⁻. HPLC (Columna Chromolith Monolith, 0.46x10 cm, muestra disuelta en acetonitrilo, gradiente de metanol/agua (0.1% trifluoroácido acético), detección de 254 nm); R_t=1.85 min.

Ejemplo 311: Sal de clorhidrato de 3-((Ciclopropilmetil) [4- (4-fluoro-1H-indol-1-il) butil] amino)-8-fluorocromano-5-carboxamida ("Compuesto 203")

[0851] Este compuesto fue preparado generalmente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 297. La base libre fue obtenida como una espuma cristalina (73% Rendimiento). MS [(+) ESI, m/z]: 454.0 [M+H]⁺. HPLC (Columna Chromolith Monolith, 0.46x10 cm, muestra disuelta en dimetilsulfóxido, gradiente de metanol/agua (0.1% trifluoroácido acético), detección de 254 nm): R_t=3.0 min:

[0852] La sal de clorhidrato fue preparada como un sólido blanco apagado amorfo por la adición de 1 equivalente de ácido clorhídrico 1N en éter de dietil a una solución de la base libre en acetato de etil. MS [(+) ESI, m/z]: 454.3 [M+H]⁺. MS [(-) ESI, m/z]: 452.3 [M-H]⁻. HPLC (Columna Chromolith Monolith, 0.46x10 cm, muestra disuelta en dimetilsulfóxido, gradiente de metanol/agua (0.1% trifluoroácido acético), detección de 254 nm); R_t=3.0 min.

Ejemplo 312: Sal de clorhidrato de 3-{Ciclobutil [4- (4-fluoro-1H-indol-1-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida ("Compuesto 204")

[0853] Este compuesto fue preparado generalmente siguiendo el procedimiento del Ejemplo 297. La base libre fue obtenida como una espuma cristalina (68%

Rendimiento). MS [(+) ESI, m/z]: 454.2 [M+H]⁺. MS [(-) ESI, m/z]: 452.2 [M-H]⁻. HPLC (Columna Chromolith Monolith, 0.46x10 cm, sample in dimetilsulfóxido, gradiente de metanol/agua (0.1% trifluoroácido acético), detección de 254 nm): R_t=3.0 min.

[0854] La sal de clorhidrato fue preparada como un sólido blanco apagado amorfo por la adición de 1 equivalente de ácido clorhídrico 1N en éter de dietil a una solución de la base libre en acetato de etil. MS [(+) ESI, m/z]: 454.2 [M+H]⁺. MS [(-) ESI, m/z]: 452.3 [M-H]⁻. HPLC (Columna Chromolith Monolith, 0.46x10 cm, muestra en acetonitrilo, gradiente de acetonitrilo/agua (0.1% trifluoroácido acético), detección de 254 nm); R_t=1.86 min.

Ejemplo 313: Prueba de afinidad de los compuestos para el transportador 5-HT

[0855] Un protocolo similar al usado por Cheetham et al. (Neuropharmacol., 1993, 32: 737) fue usado para determinar la afinidad de los compuestos de la invención para el transportador de serotonina. La habilidad del compuesto para desalojar ³H-paroxetina de las membranas corticales de la rata macho fue determinada usando un dispositivo de filtración Tom Tech para separar ³H-paroxetina enlazada de la libre y un contador Wallac 1205 Beta Plate® para cuantificar la radioactividad enlazada. K_s así determinadas para los antidepresivos clínicos estándares son 1.96 nM para fluoxetina, 14.2 nM para imipramina y 67.6 nM para zimelidina. Una correlación fuerte ha sido encontrada entre ³H-paroxetina que se enlaza en la corteza frontal de la rata y la inhibición de recaptación de ³H-serotonina.

[0856] La alta afinidad para el receptor de serotonina 5-HT_{1A} fue establecida al probar la habilidad del compuesto reivindicado para desplazar [³H] 8-OH-DPAT (dipropilarinotetralin) del receptor de serotonina 5-HT_{1A} siguiendo una modificación del procedimiento de Hall et al., (J. Neurochem., 1985, 44: 1685) el cual utiliza células CHO establemente transfectadas con receptores humanos 5-HT_{1A}. Las afinidades 5-HT_{1A} para los compuestos de la invención son reportadas a continuación como K_s.

[0857] La actividad agonista o antagonista en los receptores 5-HT_{1A} fue establecida al usar dos ensayos diferentes. El ensayo de enlace a ³⁵S-GTPYS similar al usado por Lazareno y Birdsall (Br. J. Pharmacol., 1993, 109: 1120) fue usado para determinar la habilidad del compuesto de prueba para afectar el enlace de ³⁵S-GTPYS para membranas que contienen receptores clonados humanos 5-HT_{1A}. Los agonistas producen un incremento en los enlaces mientras los antagonistas no producen

incremento pero en su lugar invierten los efectos del agonista estándar 8-OH-DPAT. El efecto estimulatorio máximo del compuesto de prueba está representado como E_{max} , mientras su potencia está definida por EC_{50} . El efecto inhibidor máximo del compuesto de prueba está representado como I_{max} , mientras su potencia está definida por IC_{50} . El segundo ensayo midió la acumulación de cAMP al enlace del ligando al receptor 5-HT_{1A}. Los antagonistas bloquean el efecto del agonista estándar 8-OH-DPAT produciendo un incremento en la acumulación de cAMP mientras los agonistas tienen el efecto inverso. El efecto estimulatorio o inhibidor máximo del compuesto de prueba está representado como E_{max} mientras su potencia está definida por IC_{50} para un antagonista o por EC_{50} para un agonista. [³H]-8-OH-DPAT fue usado para determinar la respuesta máxima del agonista o antagonista máximo en ambos ensayos funcionales.

[0858] Los resultados de los tres procedimientos de prueba experimentales estándares descritos anteriormente fueron los siguientes:

Compuesto	Afinidad del Receptor de 5-HT _{1A} K _i (nM)	Afinidad del Transportador de 5-HT K _i (nM)	Función GTPγS 5-HT _{1A} EC ₅₀ (nM) (E _{max})	Función GTPγS de 5-HT _{1A} IC ₅₀ (nM) (I _{max})	Función cAMP de 5-HT _{1A} EC ₅₀ o IC ₅₀ (nM) (E _{max})
1	212.20	7.00	5000 (100)	No probado	EC ₅₀ 228.50 (79.5)
1a	46.30	26.20	993 (87)	No probado	EC ₅₀ 95.85 (84.5)
1b	47%@1μM	76.00	No probado	No probado	No probado
2	2.94	6.00	168.20 (77)	No probado	EC ₅₀ 10.40 (83.5)
2a	1.48	8.50	No probado	404.9 (77.4)	EC ₅₀ 18.53 (77.5)
2b	2.21	3.86	36.28 (80)	No probado	EC ₅₀ 19.86 (97)
3a	35.07	5.00	No probado	1295 (79)	IC ₅₀ 134.65 (0)
3b	15.53	4.50	No probado	665 (35.8)	EC ₅₀ 31.37 (90.5)
4	10.16	2.60	No probado	185 (100)	IC ₅₀ 61.03 (0)

Compuesto	Afinidad del Receptor de 5-HT _{1A} K _i (nM)	Afinidad del Transportador de 5-HT K _i (nM)	Función GTPγS 5-HT _{1A} EC ₅₀ (nM) (E _{max})	Función GTPγS de 5-HT _{1A} IC ₅₀ (nM) (I _{max})	Función cAMP de 5-HT _{1A} EC ₅₀ o IC ₅₀ (nM) (E _{max})
4a	265.50	4.93	No probado	3208 (100)	IC ₅₀ 926 (0)
4b	1.23	1.53	No probado	43.95 (100)	IC ₅₀ 27.38 (0)
5	1.48	3.60	24.5 (28.4)	290.7 (88.2)	IC ₅₀ 65.55 (0)
5a	2.04	4.10	No probado	44.1 (100)	IC ₅₀ 70.10 (0)
5b	0.10	3.70	35.6 (18)	31.85 (82)	EC ₅₀ 16.30 (69)
6	30%@1μM	18.90	No probado	4841 (87)	No probado
7	6.21	3.20	No probado	1649 (100)	IC ₅₀ 59.70 (0)
8	103.00	259.00	No probado	1377 (100)	IC ₅₀ 478.50 (0)
9a	1.73	3.34	No probado	206.77 (100)	IC ₅₀ 61.15 (0)
9b	68.90	12.15	No probado	6000 (74)	IC ₅₀ 197 (0)
10	6.25	10.90	30.5 (85)	No probado	EC ₅₀ 16.30 (70.5)
11	73.75	161.00	No probado	344.5 (62)	IC ₅₀ 403.00 (0)
12a	5.19	22.00	No probado	323 (96)	IC ₅₀ 47.75 (0)
12b	19.39	50.00	366 (73.5)	No probado	EC ₅₀ 62.62 (78)
12c	48.77	121.00	No probado	3000 (100)	IC ₅₀ 73.69 (0)
12d		152.00	No probado	6000 (13)	No probado

Compuesto	Afinidad del Receptor de 5-HT _{1A} K _i (nM)	Afinidad del Transportador de 5-HT K _i (nM)	Función GTPγS 5-HT _{1A} EC ₅₀ (nM) (E _{max})	Función GTPγS de 5-HT _{1A} IC ₅₀ (nM) (I _{max})	Función cAMP de 5-HT _{1A} EC ₅₀ o IC ₅₀ (nM) (E _{max})
13a	24.30	23.50	No probado	534 (100)	IC ₅₀ 76.56 (0)
13b	151.70	37.00	1470 (56.5)	No probado	EC ₅₀ 138.8 (68)
13c	119.30	118.00	No probado	251.7 (92)	IC ₅₀ 316.45 (0)
13d	No probado	112.00	No probado	No probado	No probado
14a	41.65	13.60	No probado	2211 (59)	IC ₅₀ 146.50 (0)
14b	1.88	9.50	No probado	477 (100)	IC ₅₀ 109.50 (0)
15a	1.88	10.20	No probado	332.7 (100)	IC ₅₀ 72.70 (0)
15b	31.65	46.70	107.9 (32)	No probado	EC ₅₀ 32.40 (73)
16a	37.25	0.90	No probado	3000 (100)	IC ₅₀ 187.00 (0)
16b	128.00	0.95	807.5 (20)	No probado	EC ₅₀ 164.00 (64.5)
17	0.88	159.00	93.3 (42)	No probado	EC ₅₀ 76.20 (74.5)
18	3.72	127.00	232.1 (100)	No probado	EC ₅₀ 11.02 (93.5)
19	16.05	405.00	317.3 (100)	No probado	EC ₅₀ 81.03 (86.5)
20	0.37	575.00	35.7 (84)	No probado	EC ₅₀ 62.15 (88)
21	0.38	310.50	28.1 (98.5)	No probado	EC ₅₀ 9.51 (90.5)
22	4.77	35.70	224.3 (82)	1180 (31)	EC ₅₀ 31.03 (100)
23	15.85	9.00	99.50	No probado	EC ₅₀ 39.33

Compuesto	Afinidad del Receptor de 5-HT _{1A} K _i (nM)	Afinidad del Transportador de 5-HT K _i (nM)	Función GTP-γS 5-HT _{1A} EC ₅₀ (nM) (E _{max})	Función GTP-γS de 5-HT _{1A} IC ₅₀ (nM) (I _{max})	Función cAMP de 5-HT _{1A} EC ₅₀ o IC ₅₀ (nM) (E _{max})
			(100)		(80.5)
24	8.87	9.75	48.33 (91.7)	No probado	EC ₅₀ 7.02 (88.5)
25	24.28	16.50	155.0 (88)	No probado	EC ₅₀ 1.06 (93.5)
26	19.40	12.50	210.5 (79.5)	No probado	EC ₅₀ 23.60 (83.5)
27	12.61	13.50	116.5 (97)	No probado	EC ₅₀ 16.37 (88.5)
28	10.97	17.50	166.5 (88)	No probado	EC ₅₀ 36.5 (86)
29	7.32	27.00	205.3 (70)	No probado	EC ₅₀ 77.06 (99)
30	3.62	12.60	94.6 (83)	No probado	EC ₅₀ 27.20 (94)
31	2.33	2.20	53.5 (99)	No probado	EC ₅₀ 26.30 (96)
32	2.78	1.10	122.9 (100)	No probado	EC ₅₀ 85.39 (95)
33	40.01	6.80	3.62 (69)	No probado	EC ₅₀ 95.17 (91)
34	15.56	13.00	No probado	2132 (76)	EC ₅₀ 61.89 (37)
35	2.14	41.00	No probado	489 (80)	EC ₅₀ 23.36 (0)
36	11.66	No probado	No probado	668 (56)	EC ₅₀ 12.25 (61)
37	1.68	4.30	146.2 (88)	No probado	EC ₅₀ 14.05 (91)
38	0.15	29.00	25.8 (90)	No probado	EC ₅₀ 8.84 (97.5)
39	36.20	69.00	5839	No probado	EC ₅₀ 108.00

Compuesto	Afinidad del Receptor de 5-HT _{1A} K _i (nM)	Afinidad del Transportador de 5-HT K _i (nM)	Función GTPγS 5-HT _{1A} EC ₅₀ (nM) (E _{max})	Función GTPγS de 5-HT _{1A} IC ₅₀ (nM) (I _{max})	Función cAMP de 5-HT _{1A} EC ₅₀ o IC ₅₀ (nM) (E _{max})
			(100)		(70.5)
40	80.80	3.80	No probado	3773 (46)	IC ₅₀ (0)
41	57.25	148.00	3455 (84)	No probado	EC ₅₀ 162.00 (78.5)
42	50.45	54.00	763 (84)	No probado	EC ₅₀ 154.50 (72.5)
43	1.02	40.90	51.3 (100)	No probado	EC ₅₀ 10.80 (91.5)
44	21.35	47.20	No probado	242.4 (59)	EC ₅₀ 70.00 (80.5)
45	2.16	5.25	56 (72)	No probado	EC ₅₀ 77.25 (89.5)
46	14.60	7.60	107.2 (36)	218 (81)	IC ₅₀ 898.50 (0)
47	4.12	2.16	10.4 (100)	No probado	EC ₅₀ 3.50 (91.5)
47a	1.55	0.83	5.60 (80.5)	No probado	EC ₅₀ 7.61 (99)
47b	0.34	1.10	19.4 (87)	No probado	EC ₅₀ 1.55 (100)
48	5.98	6.50	24.0 (93)	No probado	EC ₅₀ 35.00 (89)
49	7.62	6.50	15.0 (88)	No probado	EC ₅₀ 35.50 (93)
50	2.13	14.00	4.00 (90)	No probado	EC ₅₀ 2.52 (98)
51	11.40	2.42	15.3 (95)	No probado	EC ₅₀ 13.00 (83)
51a	1.71	1.15	13.0 (69)	No probado	EC ₅₀ 16.50 (100)

Compuesto	Afinidad del Receptor de 5-HT _{1A} K _i (nM)	Afinidad del Transportador de 5-HT K _i (nM)	Función GTPγS 5-HT _{1A} EC ₅₀ (nM) (Emax)	Función GTPγS de 5-HT _{1A} IC ₅₀ (nM) (Imax)	Función cAMP de 5-HT _{1A} EC ₅₀ o IC ₅₀ (nM) (Emax)
51b	14.20	1.12	No probado	48.0 (46)	IC ₅₀ 50.00 (0)
52a	2.37	163.00		983.40 (90)	IC ₅₀ 118.00 (0)
53	5.02	237.00		512.50 (100)	IC ₅₀ 486 (0)
54	6.25	10.90	30.50 (85)		EC ₅₀ 16.3 (70.5)
55	73.75	161.00		344.50 (62)	IC ₅₀ 403.0 (0)
56	4%@1μM	498.50		5000 (50)	No probado
57	14.15	4.69	247.00 (89)		EC ₅₀ 87.1 (91.5)
57a	113.00	4.21	1749 (96)		EC ₅₀ 337.0 (81)
57b	19.45	12.20	641.0		EC ₅₀ 180.0 (93)
58	202.00	35.60	8020 (49)		No probado
58a	0%@1μM	46.65		1962 (25)	No probado
58b	138.00	29.25		626.0 (94)	No probado
59	5.35	5.05		812.00 (100)	IC ₅₀ 166.5 (0)
60	17.75	4.86		1403 (100)	IC ₅₀ 116.0 (0)
61	195.5	2.40		800.00	IC ₅₀ 593.0 (0)
62	40%@1μM	4.55		19.02 (50)	No probado

Compuesto	Afinidad del Receptor de 5-HT _{1A} K _i (nM)	Afinidad del Transportador de 5-HT K _i (nM)	Función GTPγS 5-HT _{1A} EC ₅₀ (nM) (E _{max})	Función GTPγS de 5-HT _{1A} IC ₅₀ (nM) (I _{max})	Función cAMP de 5-HT _{1A} EC ₅₀ o IC ₅₀ (nM) (E _{max})
63	46.10	3.56		2167 (76)	IC ₅₀ 449.0 (0)
64	19.15	4.89		395.00 (90)	IC ₅₀ 288.50 (0)
65	213.50	3.98		91.50 (48)	IC ₅₀ 358.0 (0)
66	41%@1μM	5.65	7496 (38)		No probado
67	44%@1μM	19.80		1966 (76)	No probado
68	160.50	4.40		1300 (50)	No probado
69	3%@1μM	15.05	No probado	No probado	No probado
70	36%@1μM	37.20	1800 (22)		No probado
71	44%@1μM	212.00		8000 (13)	No probado
72	38.75	52.50		3250 (43)	IC ₅₀ 10000 (0)
73	372.00	28.80		5730 (40)	IC ₅₀ 155.5 (0)
74	20%@1μM	641.50	No probado	No probado	No probado
75	0%@1μM	1028.50		2152 (40)	No probado
76	31.30	52.00		470.00 (68)	IC ₅₀ 68.20 (0)
77	18.05	60.50		2572 (100)	IC ₅₀ 68.35 (0)
78	6.60	83.00		384.00 (100)	IC ₅₀ 97.10 (0)
79	43%@1μM	4.46		2656 (63)	No probado

Compuesto	Afinidad del Receptor de 5-HT _{1A} K _i (nM)	Afinidad del Transportador de 5-HT K _i (nM)	Función GTPγS 5-HT _{1A} EC ₅₀ (nM) (E _{max})	Función GTPγS de 5-HT _{1A} IC ₅₀ (nM) (I _{max})	Función cAMP de 5-HT _{1A} EC ₅₀ o IC ₅₀ (nM) (E _{max})
80	311.50	0.15		1000 (100)	IC ₅₀ 1370 (0)
81	4.64	6.15		775 (100)	IC ₅₀ 125.0 (0)
82	1.64	3.51		162.35 (100)	IC ₅₀ 51.10 (0)
83	4.80	14.60		351.00 (100)	IC ₅₀ 23.60 (0)
83a	3.43	13.15		504.50 (100)	IC ₅₀ 173.5 (0)
83b	111.50	16.90		2503 (100)	IC ₅₀ 5800 (0)
84	0%@1μM	83.00	No probado	No probado	No probado
85	46%@1μM	35.40		3582 (72)	No probado
86	8.82	70.00		773.00 (100)	IC ₅₀ 228.5 (0)
87	7.01	26.50		513.00 (100)	IC ₅₀ 172.0 (0)
88	54.60	12.20	1781 (94)		No probado
89	21.25	1.08	110.0 (62)		No probado
90	0.81	3.37	34.50 (47)	617.00 (33)	IC ₅₀ 73.75 (0)
91	2.28	3.33		191.00 (77)	IC ₅₀ 88.35 (0)
92	47%@1μM	7.95	1175 (50)		No probado
93	7.67	2.49		304.0 (100)	IC ₅₀ 228.0 (0)
94	1.66	1.27		141.20	IC ₅₀ 58.40

Compuesto	Afinidad del Receptor de 5-HT _{1A} K _i (nM)	Afinidad del Transportador de 5-HT K _i (nM)	Función GTPγS 5-HT _{1A} EC ₅₀ (nM) (E _{max})	Función GTPγS de 5-HT _{1A} IC ₅₀ (nM) (I _{max})	Función cAMP de 5-HT _{1A} EC ₅₀ o IC ₅₀ (nM) (E _{max})
				(100)	(0)
95	10.03	6.40		422.00 (100)	IC ₅₀ 121.10 (0)
97a	258.00	9.00	No probado	No probado	IC ₅₀ 580.5 (0)
97b	1.98	2.44		317.00 (100)	IC ₅₀ 71.05 (0)
98a	4.72	3.20		586.00 (51)	IC ₅₀ 112.95 (0)
98b	6.80	5.50		456.00 (99)	IC ₅₀ 162.0 (0)
99	48%@1μM	524.50		4018 (100)	No probado
100	3.85	141.50	67.60 (100)		EC ₅₀ 61.5 (87)
101	0.50	642.50	102.70 (99)		EC ₅₀ 45.05 (68.5)
102	3.22	1111.50		557.00 (100)	IC ₅₀ 269.50 (0)
103	3.54	976.00		1000 (95)	IC ₅₀ 172.5 (0)
104	16.70	4046.00	No probado	No probado	No probado
105	24.30	236.00	No probado	No probado	EC ₅₀ 96.70 (81)
106	0.61	53%@1μM	53.10 (47)	111.40 (42)	EC ₅₀ 2.53 (99)
107	1.19	834.00		253.00 (100)	IC ₅₀ 45.10 (0)
108	1.17	882.00		94.20 (100)	IC ₅₀ 45.45 (0)
109	27.70	69.00	No probado	No probado	No probado
110	6.45	4.59	244.00	196.00	EC ₅₀ 36.40

Compuesto	Afinidad del Receptor de 5-HT _{1A} K _i (nM)	Afinidad del Transportador de 5-HT K _i (nM)	Función GTPγS 5-HT _{1A} EC ₅₀ (nM) (E _{max})	Función GTPγS de 5-HT _{1A} IC ₅₀ (nM) (I _{max})	Función cAMP de 5-HT _{1A} EC ₅₀ o IC ₅₀ (nM) (E _{max})
			(61)	(59)	(75)
111	26.05	66.00		1600 (100)	IC ₅₀ 1060 (0)
112	0.74	61.00		241.00 (100)	IC ₅₀ 56.85 (0)
113	2.02	51.00	87.20 (56)		EC ₅₀ 16.00 (91)
114	97.05	69.50	1317.00 (64)		EC ₅₀ 244.0 (67.5)
115	6.04	21.40	52.20 (38)	1986 (72)	EC ₅₀ 46.00 (77)
116	1.45	151.00	61.20 (50)	843.00 (45)	EC ₅₀ 7.82 (80)
117	3.98	75.50		735.00 (100)	IC ₅₀ 271.50 (0)
118	1.49	41.45		133.90 (69)	IC ₅₀ 168.50 (0)
119	36.95	14.20	3162.0 (100)		No probado
120	138.85	22.50	1100.00 (67)		No probado
121	67.70	41.85	3820 (70)		No probado
122	0%@1μM	71.00	No probado	No probado	No probado
123	280.00	3.81	2262 (100)		No probado
124	48%@1μM	9.90	698.00 (41)		No probado
125	86.50	6.80	2797.00 (63)		EC ₅₀ 366.50 (64)
126	0%@1μM	17.10	No probado	No probado	No probado
127	326.00	9.90	1294.00		EC ₅₀ 781.00

Compuesto	Afinidad del Receptor de 5-HT _{1A} K _i (nM)	Afinidad del Transportador de 5-HT K _i (nM)	Función GTPγS 5-HT _{1A} EC ₅₀ (nM) (E _{max})	Función GTPγS de 5-HT _{1A} IC ₅₀ (nM) (I _{max})	Función cAMP de 5-HT _{1A} EC ₅₀ o IC ₅₀ (nM) (E _{max})
			(50)		(81.5)
128	47%@1μM	54.50	608.00 (59)		No probado
129	170.00	6.80	9332.00 (100)		EC ₅₀ 706.5 (75.5)
130	74.30	166.50	788.00 (39)		EC ₅₀ 14.80 (72)
131	49%@1μM	161.50	No probado	No probado	No probado
132	95.60	50.25	2215.00 (98)		EC ₅₀ 111.55 (63)
133	65.15	23.65	3001.00 (100)		EC ₅₀ 128.00 (84)
133a	51.80	28.50	5000 (60)		EC ₅₀ 127.75 (53)
133b	38.60	43.20	1000 (83)		No probado
134	1.75	8.67	21.80 (28)	184.50 (69)	EC ₅₀ 19.20 (81)
134a	0.66	2.75	66.00 (30)	191.00 (60)	EC ₅₀ 3.87 (89)
134b	29.60	7.20	581.00 (71)		EC ₅₀ 44.5 (66.5)
135	19.85	58.00	441.00 (100)		EC ₅₀ 274.0 (98)
136	27.65	202.50	1330.00 (95)		EC ₅₀ 635.0 (89)
137	0%@1μM	421.00	No probado	No probado	No probado
138	1.27	3.34	43.00 (100)		No probado
139	4.83	3.90	180.00 (81)		No probado
140	39.20	3.78	1025.00		No probado

Compuesto	Afinidad del Receptor de 5-HT _{1A} K _i (nM)	Afinidad del Transportador de 5-HT K _i (nM)	Función GTPγS 5-HT _{1A} EC ₅₀ (nM) (E _{max})	Función GTPγS de 5-HT _{1A} IC ₅₀ (nM) (I _{max})	Función cAMP de 5-HT _{1A} EC ₅₀ o IC ₅₀ (nM) (E _{max})
			(65)		
141	7.69	3.52	287.00 (99)		No probado
142	4.03	3.88	122.00 (54)		No probado
143	31.90	4.40	1390.00 (100)		EC ₅₀ 523.00 (91)
144	169.50	5.50	7599 (73)		EC ₅₀ 4990 (100)
145a	288.50	16.10		5469 (100)	IC ₅₀ 668.00 (0)
145b	6.29	8.63		1271.5 (100)	IC ₅₀ 848.00 (0)
147	3.04	1065	No probado	No probado	IC ₅₀ 505.00 (0)
148	0.33	3.25	8.04 (81)		EC ₅₀ 0.54 (100)
149	2.72	9.25	44.90 (79)		EC ₅₀ 3.65 (70)
150	0.93	18.65	13.00 (74)		EC ₅₀ 1.23 (100)
151	101.95	1190.5	No probado	No probado	EC ₅₀ 168.00 (94)
152a	20.00	181.00		2199 (100)	IC ₅₀ 544.00 (0)
152b	322.00	182.00		5000 (50)	IC ₅₀ 727.5 (0)
153a	20.15	61.50		3614 (100)	IC ₅₀ 727.5 (0)
153b	124.00	122.00		1446 (64)	IC ₅₀ 165.5 (0)
154a	6.35	65.00		235.00	No probado

Compuesto	Afinidad del Receptor de 5-HT _{1A} K _i (nM)	Afinidad del Transportador de 5-HT K _i (nM)	Función GTPγS 5-HT _{1A} EC ₅₀ (nM) (Emax)	Función GTPγS de 5-HT _{1A} IC ₅₀ (nM) (Imax)	Función cAMP de 5-HT _{1A} EC ₅₀ o IC ₅₀ (nM) (Emax)
				(100)	
154b	88.15	217.00	No probado	No probado	No probado
154c	24.85	67.50		1988 (100)	IC ₅₀ 3090 (0)
154d	2%@1μM	4.81		7071 (71)	No probado
155a	4.16	48.80		151.00 (100)	IC ₅₀ 106.0 (0)
155b	127.50	144.50	No probado	No probado	IC ₅₀ 846.0 (0)
156	28%@1μM	381.00	No probado	No probado	No probado
157	83.85	768.00	1200 (70)		IC ₅₀ 10000 (0)
158	231.50	120.50	10590 (59)		IC ₅₀ 10000 (0)
159	30%@1μM	149.50		5000 (25)	No probado
160	33.80	127.00	1017.00 (51)		IC ₅₀ 948.0 (0)
161	43.50	233.50		3000 (100)	IC ₅₀ 607.00 (0)
162	2.09	61.50	45.80 (87)		IC ₅₀ 10000 (0)
163	0.74	539.50	4.56 (52)		IC ₅₀ 10000 (0)
164	11.95	428.00		445.60 (100)	IC ₅₀ 116.0 (0)
165	1.06	913.00	211.20 (25)	115.50 (91)	IC ₅₀ 52.30 (0)
166	14.20	497.75	No probado	No probado	IC ₅₀ 300.5 (0)
167	31.25	44.90		1824.0	IC ₅₀ 136.5

Compuesto	Afinidad del Receptor de 5-HT _{1A} K _i (nM)	Afinidad del Transportador de 5-HT K _i (nM)	Función GTPγS 5-HT _{1A} EC ₅₀ (nM) (Emax)	Función GTPγS de 5-HT _{1A} IC ₅₀ (nM) (Imax)	Función cAMP de 5-HT _{1A} EC ₅₀ o IC ₅₀ (nM) (Emax)
				(100)	(0)
168	3.49	187.50	242.70 (76)		IC ₅₀ 50.75 (0)
169	1.48	528.50		265.30 (100)	IC ₅₀ 11.35 (0)
170	0.72	456.50		157.70 (100)	IC ₅₀ 102.55 (0)
171	4.27	11174.00		403.90 (100)	IC ₅₀ 108.5 (0)
172	497.00	515.75	No probado	No probado	IC ₅₀ 379.0 (0)
174a	49% @ 1 μM	855.00		8000 (50)	No probado
174b	0.85	192.00		1445 (67)	IC ₅₀ 64.1 (0)
174c	185.00	1098.50	978.00 (55)		IC ₅₀ 607.0 (0)
174d	73.35	322.00		4750 (100)	IC ₅₀ 304.4 (0)
175a	38.05	20.90		429.00 (100)	IC ₅₀ 1480 (0)
175b	31.40	47.60		174.00 (55)	IC ₅₀ 4130 (0)
176a	392.00	619.00		4259 (92)	IC ₅₀ 878.5 (0)
176b	24.60	165.00		827.00 (88)	IC ₅₀ 669.5 (0)
177a	60.30	5241.00		2950 (100)	IC ₅₀ 832.0 (0)
177b	7.34	180.50		181.00 (74)	IC ₅₀ 36.2 (0)
178a	117.50	347.00		8398	IC ₅₀ 1260

Compuesto	Afinidad del Receptor de 5-HT _{1A} K _i (nM)	Afinidad del Transportador de 5-HT K _i (nM)	Función GTPγS 5-HT _{1A} EC ₅₀ (nM) (E _{max})	Función GTPγS de 5-HT _{1A} IC ₅₀ (nM) (I _{max})	Función cAMP de 5-HT _{1A} EC ₅₀ o IC ₅₀ (nM) (E _{max})
				(100)	(0)
178b	9.48	116.00		611.0 (99)	IC ₅₀ 224.5 (0)
179a	48%@1μM	33.20		9031 (100)	No probado
179b	24.20	85.50		6037 (100)	IC ₅₀ 956.5 (0)
180a	19%@1μM	13.00	4234 (100)		No probado
180b	20%@1μM	2.46	925.00 (50.5)		No probado
181a	37%@1μM	26.00	40003 (79.4)		No probado
181b	46%@1μM	3.07		114.70 (44.6)	No probado
182	236.70	128.00	892.70 (64.5)		EC ₅₀ 184.35 (65)
183	183.45	53%@1μM	10000 (35)		EC ₅₀ 302.0 (65.5)
184	46%@1μM	611.00	No probado	No probado	No probado
189	37.40	27.15		233.0 (100)	EC ₅₀ 286.0 (77.5)
190	16.60	32.90		3598 (84)	EC ₅₀ 321.0 (59)
191	19.25	38.70		204.00 (74)	No probado
192	39.95	39.30		1754.00 (86)	No probado
193	21.55	15.60	No probado	No probado	EC ₅₀ 117.0 (89)
194	10.65	70.00	No probado	No probado	EC ₅₀ 74.1 (81)

Compuesto	Afinidad del Receptor de 5-HT _{1A} K _i (nM)	Afinidad del Transportador de 5-HT K _i (nM)	Función GTPγS 5-HT _{1A} EC ₅₀ (nM) (E _{max})	Función GTPγS de 5-HT _{1A} IC ₅₀ (nM) (I _{max})	Función cAMP de 5-HT _{1A} EC ₅₀ o IC ₅₀ (nM) (E _{max})
195	3.25	12.50		371.00 (100)	EC ₅₀ 21.9 (59)
196	12.83	123.50		428.00 (100)	No probado
198	6.54	114.00	No probado	No probado	EC ₅₀ 67.7 (82)
199	5.44	77.00	No probado	No probado	EC ₅₀ 74.7 (72)
200	10.78	241.50		1114.00 (100)	No probado
201	42.75	95.00	No probado	No probado	EC ₅₀ 210.0 (92)
202	14.00	210.50	No probado	No probado	EC ₅₀ 137.0 (78)
203	9.64	161.00		6061 (80)	EC ₅₀ 216.0 (72)
204	17.35	288.50	No probado	No probado	No probado

[0859] Como los antidepresivos fluoxetinas, paroxetina y sertralina, los compuestos de esta invención tienen la habilidad de bloquear la recaptación de la setotonina neurotransmisora del cerebro. Son así útiles para el tratamiento de las enfermedades tratadas comúnmente por la administración de antidepresivos inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina (SSRI), por ejemplo la depresión (incluyendo pero no limitando a los trastornos depresivos mayores, a la depresión de la niñez y a distimia), ansiedad, trastornos del pánico, trastorno de estrés post-traumático, trastorno disfórico premenstrual (también conocido como síndrome premenstrual), trastornos del déficit de atención (con y sin hiperactividad), trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizado, obesidad, trastornos alimenticios como anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, enrojecimiento vasomotor, adicción a la cocaína y el alcohol, disfunción sexual, déficit cognitivo resultante de los trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, y enfermedades relacionadas. Además, varios de los compuestos de esta invención tienen una potente afinidad para y actividad antagonista en los receptores de serotonina 5-HT_{1A} del cerebro. Los ensayos

clínicos bastante recientes que emplean mezclas de fármaco (por ejemplo, fluoxetina y pindolol) han demostrado un inicio más rápido de la eficacia del antidepresivo para un tratamiento que combina la actividad SSRI y antagonismo de 5-HT_{1A} (Blier y Bergeron, J. Clin. Psychopharmacol., 1995, 15 (3): 217-22; F. Artigas et al., Trends Neurosci., 1996, 19 (9): 378-83; Tome et al., J. Affect Disord., 1997, 44 (2-3): 101-9). Los compuestos de esta invención son entonces interesantes y útiles para tratar enfermedades depresivas.

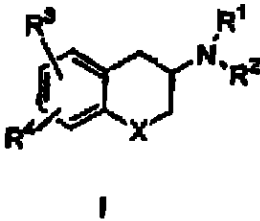
[0860] Cuando se usan rangos aquí para propiedades físicas, tales como peso molecular, o propiedades químicas, tales como fórmulas químicas, se pretende incluir todas las combinaciones y subcombinaciones de los rangos de realizaciones específicas de éstas.

[0861] La revelación de cada patente, solicitud de patente, y la publicación citada o descrita en este documento están incorporadas aquí para referencia, en su totalidad.

[0862] Los expertos en la técnica apreciarán que los numerosos cambios y modificaciones se pueden hacer a las realizaciones preferidas de la invención y que tales cambios y modificaciones pueden hacerse sin apartarse del propósito de la invención. Por lo tanto, se pretende que las reivindicaciones adjuntas cubren todas las variaciones equivalentes que caen dentro del verdadero propósito y alcance de la invención.

REIVINDICACIONES:

1. Un compuesto de la fórmula I:

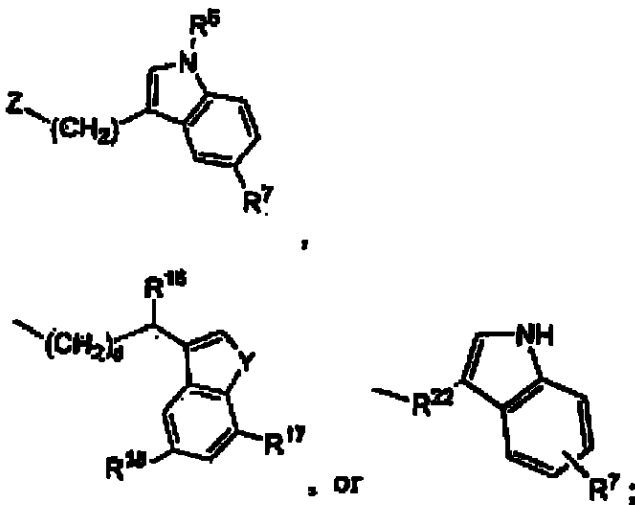


o un profármaco, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
donde:

X es O or CH₂;

R¹ es hidrógeno, alquil, cicloalquil, cicloalquilalquil, aralquil u oxetano;

R² es - (CH₂)_a-R⁵, M,

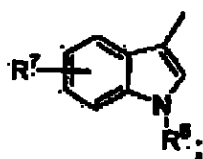


donde a es un entero de 2 a 4 y R⁵ es A, B, C, D, K L, o U;

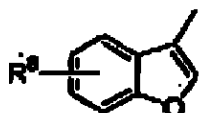
a es un entero de 2 y R⁵ es E, G o J;

a es un entero de 3 o 4 y R⁵ es P;

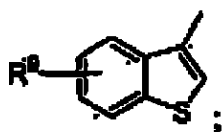
A es



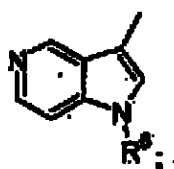
B es



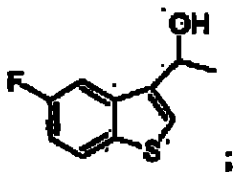
C es



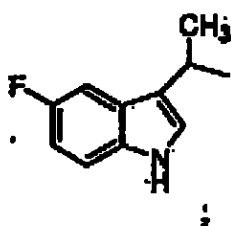
D es



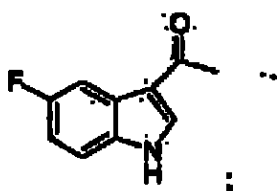
E es



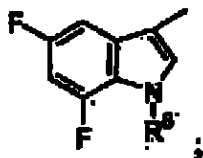
G es



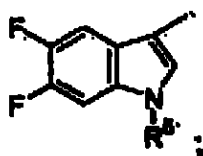
J es



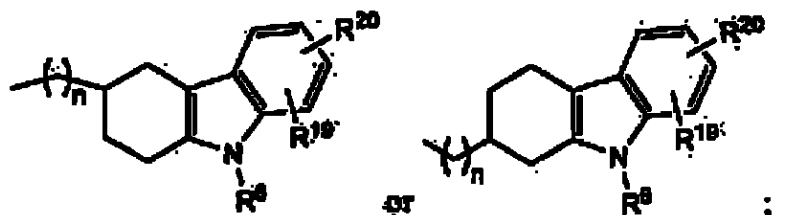
K es



L es



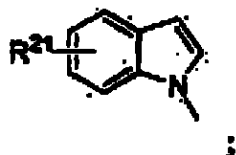
M es



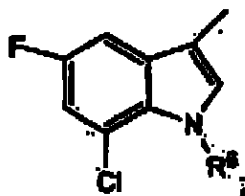
Z es



P es



U es



R^3 es $-OCH_3$, $-COR^{12}$, $-SO_2NR^{13}R^{14}$ o heterociclo;

R^4 es hidrógeno o halo;

R^6 es hidrógeno o alquil;

R^7 es hidrógeno, fluoro, cloro, ciano o alcoxi en cualquiera de las posiciones 4-, 5-, 6-, o 7;

R^8 es hidrógeno, halo, C_1-C_3 alcoxi o C_1-C_3 alquil;

R^9 es hidrógeno, halo, C_1 - C_3 alcoxi o C_1 - C_3 alquil;

R^{10} es hidrógeno y R^{11} es metil; o R^{10} y R^{11} son metil;

R^{12} es C_1 - C_4 alquil, alcoxi o $NR^{13}R^{14}$;

R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno, alquil, cicloalquil, metilciclopropil, fenil, o bencil;

R^{19} y R^{20} son independientemente hidrógeno, fluoro, cloro, ciano, o C_1 - C_6 alquil en cualquier posición 5-, 6-, 7-, u 8;

R^{21} es hidrógeno o fluoro en cualquier posición 4-, 5-, 6-, o 7;

R^{22} es un anillo de 3 a 7 miembros;

n es un entero de 1 o 2;

Y es O, S, o NH;

donde, cuando Y es O, entonces

R^{16} es hidrógeno;

R^{17} es hidrógeno o OCH_3 ;

R^{18} es hidrógeno; y

d es un entero de 2 o 3;

cuando Y es S, entonces

R^{16} es hidrógeno o hidroxil;

R^{17} es hidrógeno;

R^{18} es hidrógeno o fluoro; y

d es un entero de 2;

cuando Y es NH, entonces

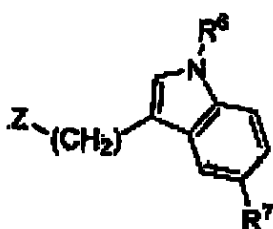
R^{16} es ceto o metil;

R^{17} es hidrógeno;

R^{18} es fluoro; y

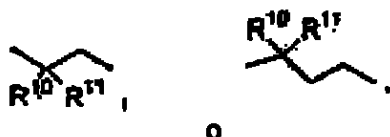
d es un entero de 2.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 donde dicha R^2 es $-(CH)_n-R^5$ o:



3. Un compuesto según la reivindicación 2 donde dicha R^5 es A o K.

4. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde dicho Z es



5. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 4 donde dicho R^{13} es hidrógeno:

6. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 5 donde dicho R^{14} es hidrógeno o metil:

7. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 6 donde dicho R^6 es hidrógeno o metil:

8. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 7 donde dicho R^7 es fluoro, ciano o hidrógeno:

9. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 8 donde dicho R^8 es hidrógeno u OCH_3 :

10. Un compuesto según la reivindicación 1, donde dicho R^9 es hidrógeno o fluoro

11. Un compuesto según la reivindicación 1, donde dicho X es oxígeno o metileno

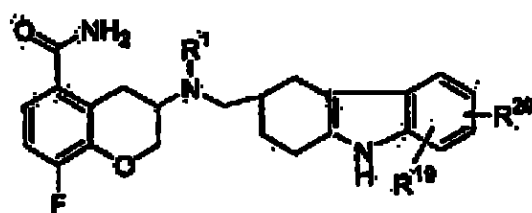
12. Un compuesto según la reivindicación 1, donde dicho R^{16} es hidrógeno cuando Y es O o S.

13. Un compuesto según la reivindicación 1, donde dicho R^{16} es metil cuando Y es NH

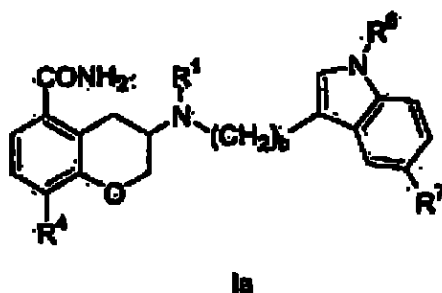
14. Un compuesto según la reivindicación 1, donde dicho R^{17} es hidrógeno cuando Y es O, S o NH.

15. Un compuesto según la reivindicación 1, donde dicho R^{17} es metoxi cuando Y es O

16. Un compuesto según la reivindicación 1, donde dicho R^{19} es fluoro
17. Un compuesto según la reivindicación 1, donde dicho R^{20} es fluoro
18. Un compuesto según la reivindicación 1, donde dicho R^{21} es fluoro
19. Un compuesto según la reivindicación 1, donde dicho R^{22} es un anillo de 4-, 5 o miembros.
20. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 19 donde dicho R^{13} es $-\text{COR}^{12}$.
21. Un compuesto según la reivindicación 20 donde dicho R^{12} es $-\text{OCH}_3$, NH_2 o NHMe
22. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 21 donde dicho R^4 es fluoro o cloro.
23. Un compuesto según la reivindicación 1, donde dicho compuesto es



24. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 23 donde dicho R^1 es hidrógeno, alquil, cicloalquil, ciclobutilmetil o ciclopropilmetil.
25. Un compuesto según la reivindicación 1 de la fórmula Ia:



donde:

R^1 es etil, propil, ciclobutil o ciclopropilmetil

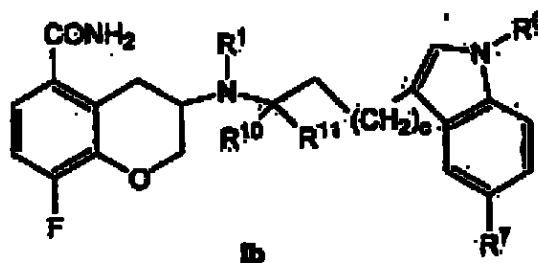
R^4 es cloro o fluoro

R^6 es hidrógeno o metil;

R^7 es hidrógeno, fluoro o ciano; y

b es un entero de 3 o 4.

26. Un compuesto según la reivindicación 1 de la fórmula Ib:



donde:

R^1 es etil, propil, ciclobutil o ciclopropilmetil

R^6 es hidrógeno o metil;

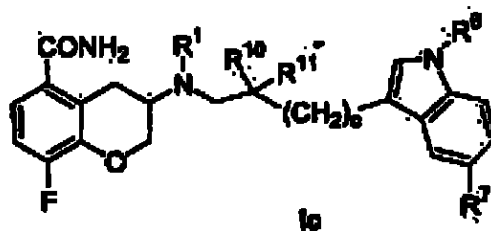
R^7 es hidrógeno, fluoro o ciano;

R^{10} es hidrógeno

R^{11} es metil; y

c es un entero de 1 o 2.

27. Un compuesto según la reivindicación 1 de la fórmula Ic:



donde:

R^1 es etil, propil, ciclobutil o ciclopropilmetil

R^6 es hidrógeno o metil;

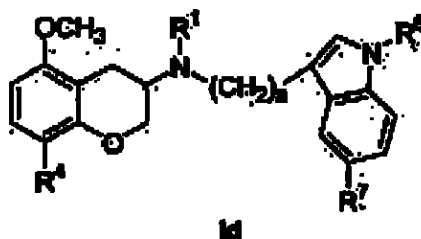
R^7 es hidrógeno, fluoro o ciano;

R^{10} es hidrógeno

R^{11} es metil; y

c es in entero de 1 o 2.

28. Un compuesto según la reivindicación 1 de la fórmula Id:



donde:

R^1 es metil, etil, propil, isopropil, 2-metilpropil, ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, ciclopropilmetil o o ciclobutilmetil

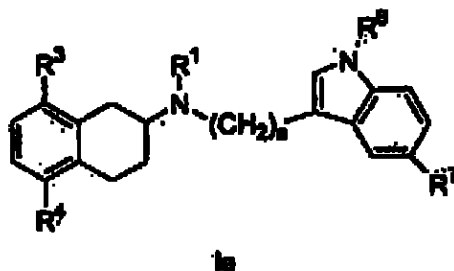
R^4 es hidrógeno o fluoro;

R^6 es hidrógeno o metil;

R^7 es hidrógeno, fluoro o ciano; y

a es un entero de 2 o 4.

29. Un compuesto según la reivindicación 1 de la fórmula Ie:



donde:

R^1 es etil, propil, ciclobutil o ciclopropilmetil

R^6 es hidrógeno o metil;

R^7 es hidrógeno o fluoro;

R^3 es $-OCH^3$ o $-COR^{12}$;

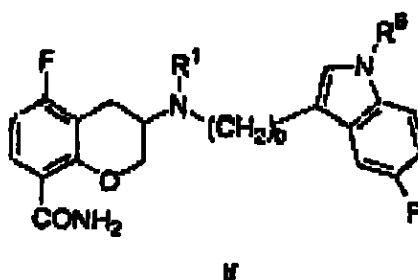
R^{12} es C_1-C_4 alquil, alcoxi o $NR^{13}R^{14}$;

R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno o alquil

R^4 es hidrógeno o fluoro; y

a es un entero de 2 a 4.

30. Un compuesto según la reivindicación 1 de la fórmula If:



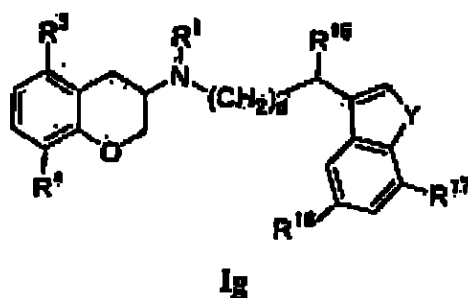
donde:

R^1 es etil, propil, ciclobutil o ciclopropilmetil

R^6 es hidrógeno o metil; y

b es un entero de 3 o 4.

31. Un compuesto según la reivindicación 1 de la fórmula Ig:



donde:

R^1 es hidrógeno, etil, propil, ciclobutil o ciclopropilmetil

R^3 es $-OCH_3$ o $-CONH_2$;

R^4 es hidrógeno o fluoro;

Y es O, S o NH;

donde, cuando Y es O, entonces

R^{16} es hidrógeno;

R^{17} es hidrógeno o OCH_3 ;

R^{18} es hidrógeno; y

d es un entero de 1, 2 o 3;

cuando Y es S, entonces

R^{16} es hidrógeno o hidroxil;

R^{17} es hidrógeno;

R^{18} es hidrógeno o fluoro; y

d es un entero de 2;

cuando Y es NH, entonces

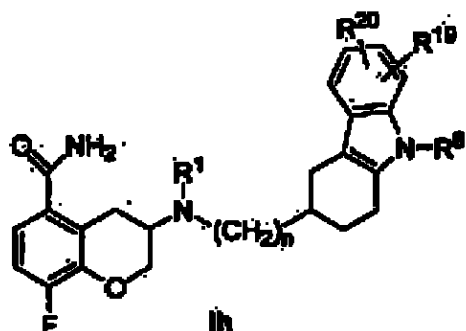
R^{16} es ceto o metil;

R^{17} es hidrógeno;

R^{18} es fluoro; y

d es un entero de 2.

32. Un compuesto según la reivindicación 1 de la fórmula 1h:



donde:

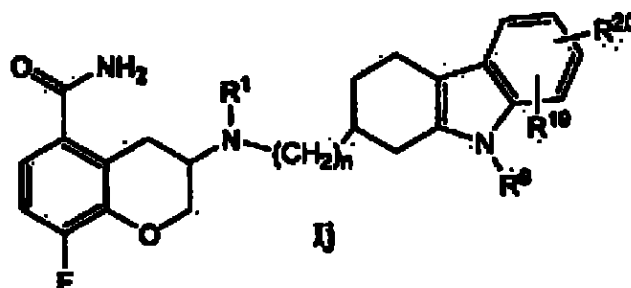
R^1 es hidrógeno, propil, ciclopropilmetil y ciclobutil;

R^6 es hidrógeno o metil;

R^{19} y R^{20} son independientemente hidrógeno, fluoro o ciano en cualquiera de las posiciones 5, 6, 7 u 8; y

n es un entero de 1 o 2.

33. Un compuesto según la reivindicación 1 de la fórmula 1j:



donde:

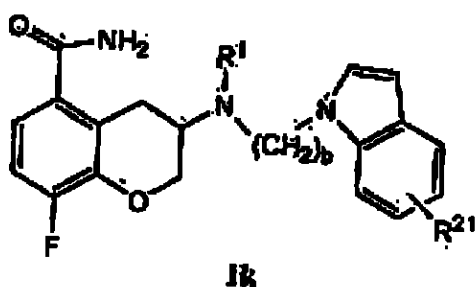
R^1 es hidrógeno, propil, ciclopropilmetil y ciclobutil;

R^6 es hidrógeno o metil;

R^{19} y R^{20} son independientemente hidrógeno, fluoro o ciano en cualquiera de las posiciones 5-, 6-, 7- u 8; y

n es un entero de 1 o 2.

34. Un compuesto según la reivindicación 1 de la fórmula Ik:



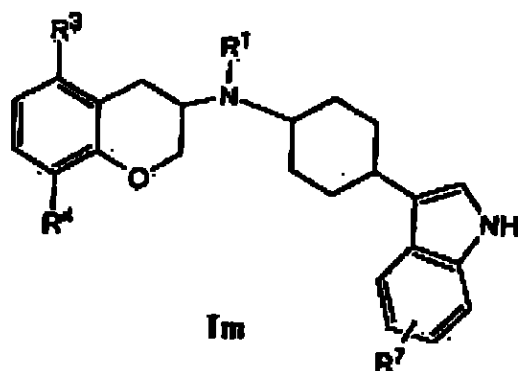
donde:

R^1 es hidrógeno, etil, propil, ciclobutil, o ciclopropilmetil;

R^{21} es hidrógeno o fluoro en cualquiera de las posiciones 4-, 5-, 6- o 7; y

b es un entero de 3 o 4.

35. Un compuesto según la reivindicación 1 de la fórmula Im:



donde:

R^1 es hidrógeno, etil, propil, ciclopropilmetil o ciclobutil;

R^3 es $-OCH_3$, o $CONH_2$;

R^4 es hidrógeno o fluoro; y

R^7 es hidrógeno o fluoro en cualquiera de las posiciones 4-, 5-, 6-, o 7.

36. Un compuesto según la reivindicación 1, donde dicho compuesto es:

8-fluoro-3-{[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}cromano-5-carboxamida;

(+) -8-fluoro-3-{[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}cromano-5-carboxamida;

(-) -8-fluoro-3-{[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}cromano-5-carboxamida;

8-fluoro-3-{[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] (propil) amino}cromano-5-

carboxamida;

(-) -8-fluoro-3- {[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] (propil) amino}-3,4-dihidro-2H-cromeno-5-carboxamida;

(+) -8-fluoro-3- {[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] (propil) amino}-3,4-dihidro-2H-cromeno-5-carboxamida;

(-) -3-{etil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-8-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-5-carboxamida;

(+) -3-{etil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-8-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-5-carboxamida;

3-{ciclobutil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

(+) -3-{ciclobutil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

(-) 3-{ciclobutil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

3-{ciclopropilmetil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

(-) -3-{ciclopropilmetil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

(+) -3-{ciclopropilmetil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-8-fluoro cromano-5-carboxamida;

3-((1-ciclopropiletil) [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino)-8-fluorocromano-5-carboxamida;

8-cloro-3-{ciclobutil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino} cromano-5-carboxamida;

3-{ciclobutil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) -3-oxopropil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

(-) -3-{ciclobutil [3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

(+) -3-{ciclobutil [3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

metil-8-fluoro-3- {[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino} cromano-5-carboxilato;

metil-3-{ciclobutil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxilato;

8-fluoro-3- {[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) -1-metilpropil] (propil) amino}-3,4-dihidro-2H-cromeno-5-carboxamida;

(3R) -8-fluoro-3- [[[1S) -3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) -1-metilpropil] (propil) amino] cromano-5-carboxamida;

(3R) -8-fluoro-3- [[[1R) -3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) -1-metilpropil] (propil) amino] cromano-5-carboxamida;
 (3S) -8-fluoro-3- [[[1R) -3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) -1-metilpropil] (propil) amino] cromano-5-carboxamida;
 (3S) -8-fluoro-3- [[[1S) -3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) -1-metilpropil] (propil) amino] cromano-5-carboxamida;
 3-[[3- (5-ciano-1H-indol-3-il) -1-metilpropil] (propil) amino]-8-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromeno-5-carboxamida;
 (3R) -3- [[[1R) -3- (5-ciano-1H-indol-3-il) -1-metilpropil] (propil) amino] -8-fluorocromano-5-carboxamida;
 (3S) -3- [[[1S) -3- (5-ciano-1H-indol-3-il) -1-metilpropil] (propil) amino] -8-fluorocromano-5-carboxamida;
 (3R) -3- [[[1S) -3- (5-ciano-1H-indol-3-il) -1-metilpropil] (propil) amino] -8-fluorocromano-5-carboxamida;
 (3S) -3- [[[1R) -3- (5-ciano-1H-indol-3-il) -1-metilpropil] (propil) amino] -8-fluorocromano-5-carboxamida;
 8-fluoro-3-[[4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) -1-metilbutil] (propil) amino]-cromano-5-carboxamida;
 (+) -8-fluoro-3-[[4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) -1-metilbutil] (propil) amino]-cromano-5-carboxamida;
 (-) -8-fluoro-3-[[4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) -1-metilbutil] (propil) amino]-cromano-5-carboxamida;
 (-) -3-((ciclopropilmetil) [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) -1-metilpropil] amino)-8-fluorocromano-5-carboxamida;
 (+) -3-((ciclopropilmetil) [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) -1-metilpropil] amino)-8-fluorocromano-5-carboxamida;
 (-) -3-{etil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) -1-metilpropil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;
 (+) -3-{etil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) -1-metilpropil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;
 8-fluoro-3-[[3- (5-fluoro-1-benzotien-3-il) -3-hidroxipropil] (propil) amino]cromano-5-carboxamida;
 N- [3- (1-benzotien-3-il) propil] -N-etil-5-metoxicroman-3-amina;
 N- [3- (5-fluoro-1-benzotien-3-il) propil] -5-metoxi-N-propilcroman-3-amina;
 3-[[3- (1-benzofuran-3-il) propil] (propil) amino]-8-fluorocromano-5-carboxamida;
 N- (3- (1-benzofuran-3-il) propil) -N-etil-5-metoxicroman-3-amina;
 N- [4- (1-benzofuran-3-il) butil] -N-etil-N- (5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromeno-3-il) amina;

[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] -N- (5-metoxi-croman-3-il) propilamina;
[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] ((3R) -5-metoxicroman-3-il) propilamina;
[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] ((3S) -5-metoxicroman-3-il) propilamina;
[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] - (8-fluoro-5-metoxicroman-3-il) propilamina;
(3S) -8-fluoro-N- [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] -5-metoxi-N-propilcroman-3-
amina;
(3R) -8-fluoro-N- [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] -5-metoxi-N-propilcroman-3-
amina;
N- [2- (5-fluoro-1H-indol-3-il) etil] -5-metoxi-N-propilcroman-3-amina;
N- [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] -5-metoxi-N-propilcroman-3-amina;
N-etil-N- [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] -5-metoxicroman-3-amina;
N-etil-N- [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] -5-metoxicroman-3-amina;
N- [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] -5-metoxi-N-metilcroman-3-amina;
N-ciclobutil-N- [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] -5-metoxicroman-3-amina;
(3R) -N-ciclobutil-N- [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] -5-metoxi-3,4-dihidro-2H-
cromeno-3-amina;
N-ciclobutil-N- [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] -N- (5-metoxi-3,4-dihidro-2H-
cromeno-3-il) amina;
N- (ciclopropilmetil) -N- [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] -N- (5-metoxi-3,4-dihidro-
2H-cromeno-3-il) amina;
N- (ciclopropilmetil) -N- [3- (5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il) propil] -N- (5-metoxi-3,4-
dihidro-2H-cromeno-3-il) amina;
N- (ciclopentil) -N- [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] -N- (5-metoxi-3,4-dihidro-2H-
cromeno-3-il) amina;
N- [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] -N-isopropil-N- (5-metoxi-3,4-dihidro-2H-
cromeno-3-il) amina;
N-ciclopropil-N- [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] -N- (5-metoxi-3,4-dihidro-2H-
cromeno-3-il) amina;
N- (ciclobutilmetil) -N- [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] -N- (5-metoxi-3,4-dihidro-
2H-cromeno-3-il) amina;
N- (ciclopropilmetil) -N- [3- (1H-indol-3-il) propil] -N- (5-metoxi-3,4-dihidro-2H-
cromeno-3-il) amina;
N-ciclobutil-N- [3- (1H-indol-3-il) propil] -N- (5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromeno-3-il)
amina;
3-{3- [(ciclopropilmetil) (5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromeno-3-il) amino] propil}-1H-
indol-5-carbonitrilo;
3-{3- [ciclobutil (5-metoxi-3,4-dihidro-2H-cromeno-3-il) amino] propil}-1H-indol-5-
carbonitrilo;

N- [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] -N- (8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il) -N-propilamina;

(-) -N- [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] -8-metoxi-N-propil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina;

(+) -N- [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] -8-metoxi-N-propil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina;

N- [2- (5-fluoro-1H-indol-3-il) etil] -N- (8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il) -N-propilamina;

N-etil-N- [2- (5-fluoro-1H-indol-3-il) etil] -N- (8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il) amina;

N- [3- (1H-indol-3-il) propil] -8-metoxi-N-propil-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-amina;

N- [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] -N- (5-fluoro-8-metoxi-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-2-il-N-propilamina;

(+) -5-fluoro-N- [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] -8-metoxi-N-propil-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenamina;

(-) -5-fluoro-N- [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] -8-metoxi-N-propil-1,2,3,4-tetrahidro-2-naftalenamina;

8-fluoro-3- {[3- (6-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino} cromano-5-carboxamida;

3- {(ciclopropilmetil) [3- (6-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino} -8-fluorocromano-5-carboxamida;

3- {ciclobutil [3- (6-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino} -8-fluorocromano-5-carboxamida;

Metil 8-fluoro-3- {[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino} cromano-5-carboxilato;

Metil 3- {ciclobutil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino} -8-fluorocromano-5-carboxilato;

Ácido 3- {ciclobutil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino} -8-fluorocromano-5-carboxílico;

Metil 8-fluoro-3- {[4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino} cromano-5-carboxilato;

Metil (3S) -8-fluoro-3- {[4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino} cromano-5-carboxilato;

Metil (3R) -8-fluoro-3- {[4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino} cromano-5-carboxilato;

Metil 3- {ciclobutil [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino} -8-fluorocromano-5-carboxilato;

Metil (3S) -3- {ciclobutil [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino} -8-fluorocromano-5-carboxilato;

Metil (3R) -3- {ciclobutil [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino} -8-fluorocromano-5-carboxilato;

3-{ciclobutil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-8-fluoro-N-metilcromano-5-carboxamida;
3-{ciclobutil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-N-etil-8-fluorocromano-5-carboxamida;
3-{ciclobutil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-8-fluoro-N-propilcromano-5-carboxamida;
N-butil-3-{ciclobutil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;
3-{ciclobutil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-8-fluoro-N-isopropilcromano-5-carboxamida;
3-{ciclobutil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-N-ciclopropil-8-fluorocromano-5-carboxamida;
N-ciclobutil-3-{ciclobutil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;
3-{ciclobutil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-N-ciclopentil-8-fluorocromano-5-carboxamida;
3-{ciclobutil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-N-ciclohexil-8-fluorocromano-5-carboxamida;
3-{ciclobutil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-N- (ciclopropilmetil) -8-fluorocromano-5-carboxamida;
N-bencil-3-{ciclobutil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;
3-{ciclobutil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-8-fluoro-N-fenilcromano-5-carboxamida
8-fluoro-3- [[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] (pentil) amino] cromano-5-carboxamida;
3-{butil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;
3-{ciclobutil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-8-fluoro-N,N-dimetilcromano-5-carboxamida;
3-{bencil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;
8-fluoro-3- {[2- (5-fluoro-1H-indol-3-il) etil] amino} cromano-5-carboxamida;
3-{etil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;
8-fluoro-3- {[2- (5-fluoro-1H-indol-3-il) etil] (propil) amino] cromano-5-carboxamida;
3-{(ciclopropilmetil) [2- (5-fluoro-1H-indol-3-il) etil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;
8-fluoro-3- {[4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino} cromano-5-carboxamida;
3-{etil [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;
8-fluoro-3- [[4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] (propil) amino] cromano-5-

carboxamida;

3-((ciclopropilmetil) [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

3-{ciclobutil [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

(3R) -3-{ciclobutil [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

(3S) -3-{ciclobutil [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

8-fluoro-3-[[2- (5-fluoro-1H-indol-3-il) etil] amino}-N-metilcromano-5-carboxamida;

3-{etil [2- (5-fluoro-1H-indol-3-il) etil] amino}-8-fluoro-N-metilcromano-5-carboxamida;

3-((ciclopropilmetil) [2- (5-fluoro-1H-indol-3-il) etil] amino}-8-fluoro-N-metilcromano-5-carboxamida;

3-{ciclobutil [2- (5-fluoro-1H-indol-3-il) etil] amino}-8-fluoro-N-metilcromano-5-carboxamida;

8-fluoro-3-[[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino]-N-metilcromano-5-carboxamida;

3-{etil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-8-fluoro-N-metilcromano-5-carboxamida;

8-fluoro-3- [[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] (propil) amino] -N-metilcromano-5-carboxamida;

3-((ciclopropilmetil) [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino)-8-fluoro-N-metilcromano-5-carboxamida;

8-fluoro-3-[[4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino]-N-metilcromano-5-carboxamida;

8-fluoro-3- [[4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] (propil) amino] -N-metilcromano-5-carboxamida;

3-((ciclopropilmetil) [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino)-8-fluoro-N-metilcromano-5-carboxamida;

3-{ciclobutil [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}-8-fluoro-N-metilcromano-5-carboxamida;

3-[[3- (5-ciano-1H-indol-3-il) propil] amino]-8-fluorocromano-5-carboxamida;

3- [[3- (5-ciano-1H-indol-3-il) propil] (ciclobutil) amino] -8-fluorocromano-5-carboxamida;

(3S) -3- [[3- (5-ciano-1H-indol-3-il) propil] (ciclobutil) amino] -8-fluorocromano-5-carboxamida;

(3R) -3- [[3- (5-ciano-1H-indol-3-il) propil] (ciclobutil) amino] -8-fluorocromano-5-carboxamida;

3- [[3- (5-ciano-1H-indol-3-il) propil] (ciclopropilmetil) amino] -8-fluorocromano-5-carboxamida;
(3S) -3- [[3- (5-ciano-1H-indol-3-il) propil] (ciclopropilmetil) amino] -8-fluorocromano-5-carboxamida
(3R) -3- [[3- (5-ciano-1H-indol-3-il) propil] (ciclopropilmetil) amino] -8-fluorocromano-5-carboxamida;
8-fluoro-3- {[3- (7-metoxi-1H-indol-3-il) propil] amino} cromano-5-carboxamida;
8-fluoro-3- [[3- (7-metoxi-1H-indol-3-il) propil] (propil) amino] cromano-5-carboxamida;
3-{etil [3- (7-metoxi-1H-indol-3-il) propil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;
3-{ciclobutil [3- (7-metoxi-1H-indol-3-il) propil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;
3-((ciclopropilmetil) [3- (7-metoxi-1H-indol-3-il) propil] amino)-8-fluorocromano-5-carboxamida;
8-fluoro-3- {[3- (5-metoxi-1H-indol-3-il) propil] amino} cromano-5-carboxamida;
3-{etil [3- (5-metoxi-1H-indol-3-il) propil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;
8-fluoro-3- [[3- (5-metoxi-1H-indol-3-il) propil] (propil) amino] cromano-5-carboxamida;
3-{ciclobutil [3- (5-metoxi-1H-indol-3-il) propil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;
3-((ciclopropilmetil) [3- (5-metoxi-1H-indol-3-il) propil] amino)-8-fluorocromano-5-carboxamida;
3-[[3- (7-cloro-1H-indol-3-il) propil] amino]-8-fluorocromano-5-carboxamida;
3- [[3- (7-cloro-1H-indol-3-il) propil] (etil) amino] -8-fluorocromano-5-carboxamida;
3- [[3- (7-cloro-1H-indol-3-il) propil] (ciclobutil) amino] -8-fluorocromano-5-carboxamida
3- [[3- (7-cloro-1H-indol-3-il) propil] (ciclopropilmetil) amino] -8-fluorocromano-5-carboxamida
3- [[3- (7-cloro-1H-indol-3-il) propil] (propil) amino] -8-fluorocromano-5-carboxamida;
3-[[3- (5-cloro-1H-indol-3-il) propil] amino]-8-fluorocromano-5-carboxamida;
3- [[3- (5-cloro-1H-indol-3-il) propil] (etil) amino] -8-fluorocromano-5-carboxamida;
3- [[3- (5-cloro-1H-indol-3-il) propil] (propil) amino] -8-fluorocromano-5-carboxamida;
3- [[3- (5-cloro-1H-indol-3-il) propil] (ciclobutil) amino] -8-fluorocromano-5-carboxamida;
3- [[3- (5-cloro-1H-indol-3-il) propil] (ciclopropilmetil) amino] -8-fluorocromano-5-carboxamida;

5-fluoro-3-{{[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}cromano-8-carboxamida;
5-fluoro-3- [[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] (propil) amino] cromano-8-
carboxamida;
3-{{(ciclopropilmetil) [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-5-fluorocromano-8-
carboxamida;
3-{ciclobutil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-5-fluorocromano-8-
carboxamida;
5-fluoro-3-{{[4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}cromano-8-carboxamida;
5-fluoro-3- [[4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] (propil) amino] cromano-8-
carboxamida;
3-{{(ciclopropilmetil) [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}-5-fluorocromano-8-
carboxamida;
3-{ciclobutil [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}-5-fluorocromano-8-
carboxamida;
3-{etil [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}-5-fluorocromano-8-carboxamida;
3- ({[3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-5-fluorocromano-8-carboxamida;
3- [[3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] (propil) amino] -5-fluorocromano-8-
carboxamida;
3-{{(ciclopropilmetil) [3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-5-fluorocromano-
8-carboxamida;
3-{ciclobutil [3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-5-fluorocromano-8-
carboxamida;
3- [[3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] (etil) amino] -5-fluorocromano-8-
carboxamida;
3-{{[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}cromano-5-carboxamida;
(3S) -3-{{[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}cromano-5-carboxamida;
(3R) -3-{{[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}cromano-5-carboxamida;
3-{ciclobutil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}cromano-5-carboxamida;
(-) -3-{ciclobutil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}cromano-5-carboxamida;
(+) -3-{ciclobutil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}cromano-5-carboxamida;
Metil 3-{{[3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}cromano-5-carboxilato;
Metil 3-{ciclobutil [3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}cromano-5-
carboxilato;
Ácido 3-{ciclobutil [3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}cromano-5-
carboxílico;
3-{ciclobutil [3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-N-metilcromano-5-
carboxamida;
3-{ciclobutil [3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-N-etilcromano-5-

carboxamida;

3-{ciclobutil [3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-N-propilcromano-5-carboxamida;

3-{ciclobutil [3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-N-isopropilcromano-5-carboxamida;

3-{ciclobutil [3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-N-ciclopropilcromano-5-carboxamida;

N-ciclobutil-3-{ciclobutil [3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}cromano-5-carboxamida;

3-{ciclobutil [3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-N- (ciclopropilmetil) cromano-5-carboxamida;

(3S) -3-{ciclobutil [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}-8-fluoro-N-metilcromano-5-carboxamida;

(3R) -3-{ciclobutil [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}-8-fluoro-N-metilcromano-5-carboxamida;

(3R) -3-{[3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

(3R) -3-{(ciclopropilmetil) [3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

3-{(ciclopropilmetil) [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}cromano-5-carboxamida;

3-{etil [3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] amino}cromano-5-carboxamida;

3- [[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] (propil) amino] cromano-5-carboxamida;

3- [[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) propil] (isobutil) amino] cromano-5-carboxamida;

8-fluoro-3-{[(3R) -3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}cromano-5-carboxamida;

(3R) -3-{ciclobutil [(3R) -3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

(3S) -3-{ciclobutil [(3R) -3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

8-fluoro-3-{[(3S) -3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}cromano-5-carboxamida;

(3R) -3-{ciclobutil [(3S) -3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

(3S) -3-{ciclobutil [(3S) -3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

Amida del ácido 3- [3- (5,7-Difluoro-1H-indol-3-il) -1-metil-propilamino] -8-fluoro-croman-5-carboxílico;

(3R) -3-{(ciclopropilmetil) [(1R) -3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) -1-metilpropil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

(3R) -3-{{(ciclopropilmetil) [(1S) -3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) -1-metilpropil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

(3S) -3-{{(ciclopropilmetil) [(1S) -3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) -1-metilpropil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

(3S) -3-{{(ciclopropilmetil) [(1R) -3- (5,7-difluoro-1H-indol-3-il) -1-metilpropil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

(3R) -8-fluoro-3-{{[3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) -2-metilpropil] amino}cromano-5-carboxamida;

(3R) -3-{{(ciclopropilmetil) [(2S) -3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) -2-metilpropil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

(3R) -3-{{(ciclopropilmetil) [(2R) -3- (5-fluoro-1H-indol-3-il) -2-metilpropil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

5-fluoro-1H-indol-3-il) -2-metilpropil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

8-fluoro-3-{{[2- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) etil] amino}cromano-5-carboxamida;

3-{etil [2- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) etil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

8-fluoro-3- [[2- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) etil] (propil) amino] cromano-5-carboxamida;

3-{ciclobutil [2- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) etil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

3-{{(ciclopropilmetil) [2- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) etil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

8-fluoro-3-{{[3- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) propil] amino}cromano-5-carboxamida;

3-{etil [3- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) propil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

8-fluoro-3- [[3- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) propil] (propil) amino] -cromano-5-carboxamida;

3-{ciclobutil [3- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) propil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

3-{{(ciclopropilmetil) [3- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) propil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

3-{butil [3- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) propil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

8-fluoro-3-{{[4- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) butil] amino}cromano-5-carboxamida;

3-{etil [4- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

8-fluoro-3- [[4- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) butil] (propil) amino] cromano-5-carboxamida;

3-{{(ciclopropilmetil) [4- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

3-{ciclobutil [4- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;

(3R) -8-fluoro-3- [[4- (7-metoxi-1-benzofuran-3-il) butil] (propil) amino] cromano-5-carboxamida;

8-fluoro-3- {[(6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il) metil] amino} cromano-5-carboxamida;

(3R) -3- (ciclobutil{[(3S) -6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il] metil} amino) -8-fluorocromano-5-carboxamida;

(3R) -3- (ciclobutil{[(3R) -6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il] metil} amino) -8-fluorocromano-5-carboxamida;

(3S) -3- (ciclobutil{[(3S) -6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il] metil} amino) -8-fluorocromano-5-carboxamida;

(3S) -3- (ciclobutil{[(3R) -6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il] metil} amino) -8-fluorocromano-5-carboxamida;

(-) - (3R) -8-fluoro-3- ({[6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il] metil} amino) cromano-5-carboxamida;

(+) - (3R) -8-fluoro-3- ({[6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il] metil} amino) cromano-5-carboxamida;

(-) - (3R) -3- (etil {[6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il] metil} amino) -8-fluorocromano-5-carboxamida;

(+) - (3R) -3- (etil {[6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il] metil} amino) -8-fluorocromano-5-carboxamida;

(-) - (3R) -8-fluoro-3- [{[6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il] metil} (propil) amino] cromano-5-carboxamida;

(+) - (3R) -8-fluoro-3- [{[6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il] metil} (propil) amino] cromano-5-carboxamida;

(-) - (3R) -3-((ciclopropilmetil) {[6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il] metil} amino) -8-fluorocromano-5-carboxamida;

(+) - (3R) -3-((ciclopropilmetil) {[6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-3-il] metil} amino) -8-fluorocromano-5-carboxamida;

(+) - (3R) -8-fluoro-3- ({[6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il] metil} amino) cromano-5-carboxamida;

(-) - (3R) -8-fluoro-3- ({[6-fluoro-2,3,4,9-tetrahidro-1H-carbazol-2-il] metil} amino) cromano-5-carboxamida;

3- [(1,4-cis) -4- (5-Metoxi-croman-3-ilamino) -ciclohexil] -1H-indol-5-carbonitrilo;

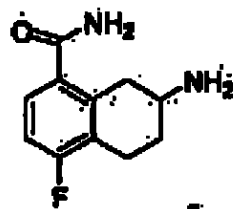
3- [(1,4-trans) -4- (5-Metoxi-croman-3-ilamino) -ciclohexil] -1H-indol-5-carbonitrilo;

cis-N- [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) ciclohexil] -5-metoxicroman-3-amina;

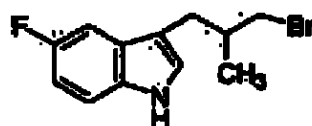
trans-N- [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) ciclohexil] -5-metoxicroman-3-amina;

cis-N- [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) ciclohexil] -5-metoxi-N-propilcroman-3-amina;
 trans-N- [4- (5-fluoro-1H-indol-3-il) ciclohexil] -5-metoxi-N-propilcroman-3-amina;
 8-Fluoro-3- {[3- (1H-indol-1-il) propil] amino} cromano-5-carboxamida;
 Amida del ácido 8-Fluoro-3- [4- (indol-1-il) -butilamino] -cromano-5-carboxílico;
 Amida del ácido 8-Fluoro-3- [4- (5-fluoro-indol-1-il) -butilamino] -cromano-5-carboxílico;
 Amida del ácido 8-Fluoro-3- [4- (6-fluoro-indol-1-il) -butilamino] -croman-5-carboxílico;
 8-Fluoro-3- {[4- (7-fluoro-1H-indol-1-il) butil] amino} cromano-5-carboxamida,
 3-{Etil [4- (7-fluoro-1H-indol-1-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;
 8-Fluoro-3- [[4- (7-fluoro-1H-indol-1-il) butil] (propil) amino} cromano-5-carboxamida;
 3-((Ciclopropilmetil) [4- (7-fluoro-1H-indol-1-il) butil] amino)-8-fluorocromano-5-carboxamida;
 3-{Ciclobutil [4- (7-fluoro-1H-indol-1-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;
 3-{Etil [4- (6-fluoro-1H-indol-1-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;
 8-Fluoro-3- [[4- (6-fluoro-1H-indol-1-il) butil] (propil) amino] cromano-5-carboxamida;
 3-((Ciclopropilmetil) [4- (6-fluoro-1H-indol-1-il) butil] amino)-8-fluorocromano-5-carboxamida;
 3-{Ciclobutil [4- (6-fluoro-1H-indol-1-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;
 3-{Etil [4- (5-fluoro-1H-indol-1-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;
 8-Fluoro-3- [[4- (5-fluoro-1H-indol-1-il) butil] (propil) amino] cromano-5-carboxamida;
 3-((Ciclopropilmetil) [4- (5-fluoro-1H-indol-1-il) butil] amino)-8-fluorocromano-5-carboxamida;
 3-{Ciclobutil [4- (5-fluoro-1H-indol-1-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida;
 3-{Etil [4- (4-fluoro-1H-indol-1-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida,
 8-Fluoro-3-t [4- (4-fluoro-1H-indol-1-il) butil] propil] amino] cromano-5-carboxamida;
 3-((Ciclopropilmetil) [4- (4-fluoro-1H-indol-1-il) butil] amino)-8-fluorocromano-5-carboxamida; o
 3-{Ciclobutil [4- (4-fluoro-1H-indol-1-il) butil] amino}-8-fluorocromano-5-carboxamida.

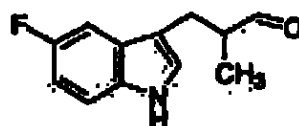
37. Un compuesto de la fórmula:



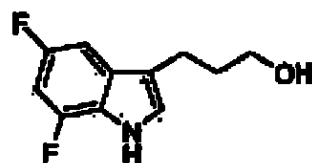
38. Un compuesto de la fórmula:



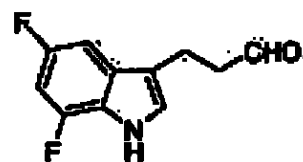
39. Un compuesto de la fórmula:



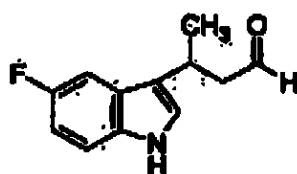
40. Un compuesto de la fórmula:



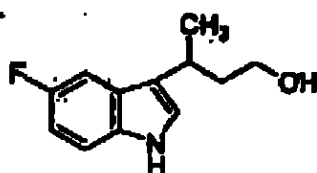
41. Un compuesto de la fórmula:



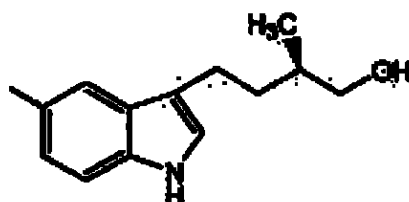
42. Un compuesto de la fórmula:



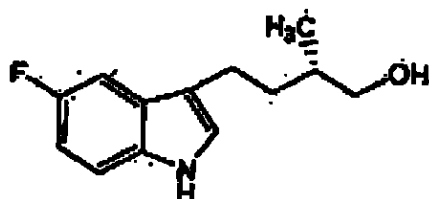
43. Un compuesto de la fórmula:



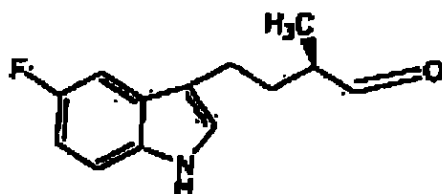
44. Un compuesto de la fórmula:



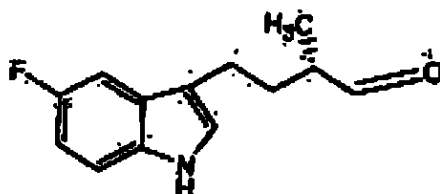
45. Un compuesto de la fórmula:



46. Un compuesto de la fórmula:



47. Un compuesto de la fórmula:



48. Una composición que comprende un compuesto de la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 36 o un profármaco, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables.

49. Un método para tratar a un paciente que se sospecha que sufre de un trastorno serotoninino, que comprende el paso de administrar al paciente una cantidad efectiva terapéuticamente de la fórmula I según con cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 36 o un profármaco, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50. Un método según la reivindicación 49, donde dicho trastornos serotoninino es depresión, ansiedad, trastorno de pánico, trastorno de estrés post-traumático, trastorno disfórico premenstrual, trastorno de déficit de atención, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada, obesidad, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, enrojecimiento vasomotor, adicción de cocaína, adicción del alcohol, disfunción sexual, o un déficit cognitivo que resulta de un trastorno neurodegenerativo.

51. Un método según la reivindicación 49, donde dicho trastorno serotoninina es depresión.

52. Un método según la reivindicación 49, donde dicho trastorno serotoninina es ansiedad.

53. Un método de agonización de receptores 5-HT_{1A} en un paciente en necesidad del mismo, que comprende el paso de la administración a un paciente una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto de la fórmula I según con cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 36 o un profármaco, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

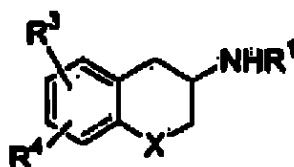
54. Un método de antagonización de receptores 5-HT_{1A} en un paciente en necesidad del mismo, que comprende el paso de la administración a un paciente una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto de la fórmula I según con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a la 36 o un profármaco, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55. Un método de inhibición de la recaptación de serotonina en un paciente en necesidad del mismo, que comprende la administración a un paciente una cantidad efectiva terapéuticamente de un compuesto de la fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 36 o un profármaco, estereoisómero o sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

56. Un proceso para la preparación de un compuesto de la fórmula I como se definió en la reivindicación 1 el cual comprende uno de lo siguiente:

a) reacción de un compuesto de fórmula A



A

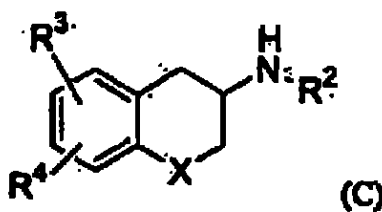
donde X, R³ y R⁴ están definidos en la reivindicación 1 con un compuesto de fórmula B:



donde R² está definido en la reivindicación 1 y L es un grupo saliente como halógeno o un grupo sulfoxiloxi orgánico (como el tosiloxi, mesiloxi) para dar un compuesto de fórmula I donde X, R¹, R², R³ y R⁴ son definidos en la reivindicación 1;

o

b) Aminación reductora de un compuesto de la fórmula (C):

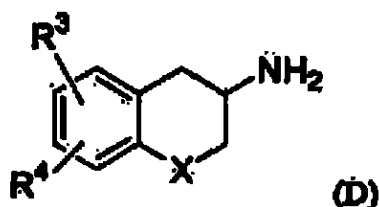


(C)

donde R^2 , R^3 , R^4 y X son definidas en la Reivindicación 1, con un aril o cicloalquilalcanal opcionalmente sustituido que tiene de 2 a 6 átomos de carbono en la mitad alcanal, o un alcanona que tiene de 3 a 6 átomos de carbono o un cicloalcanona opcionalmente sustituida de 3-6 átomos de carbono, para dar un compuesto de fórmula I como se define en la reivindicación 1 donde R^1 es un grupo alquil, cicloalquilalquil, aralquil o cicloalquil;

o

c) Aminación reductora de un compuesto de la fórmula

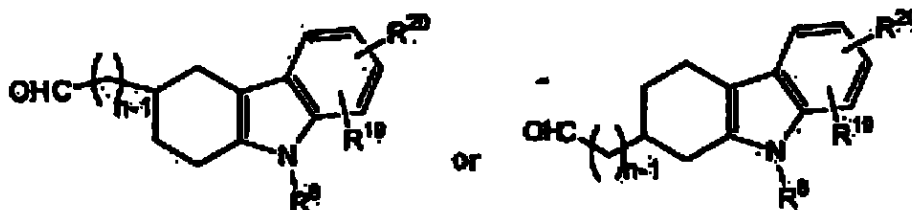


donde R^3 , R^4 y X son como se definió en la Reivindicación 1, con un compuesto que tiene una de las siguientes fórmulas:

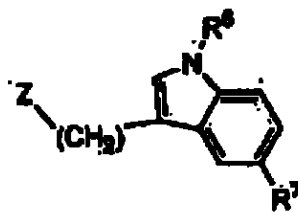


o

ii)



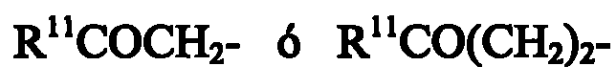
iii)



donde Z es un aldehído de la fórmula

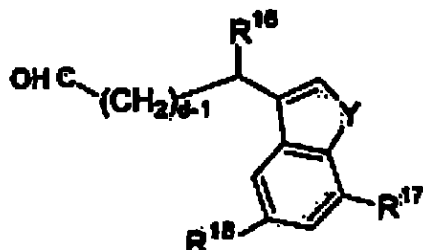


o una cetona de la fórmula



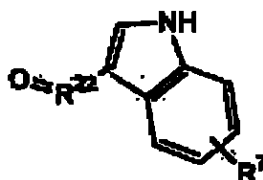
o

iv)



o

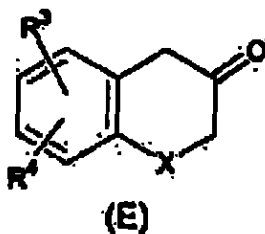
v)



donde las variables son definidas en la reivindicación 1, para dar un compuesto correspondiente de la fórmula I;

o

d) Aminación reductora de un compuesto de la fórmula (E):



donde X, R³ y R⁴ son definidas en la Reivindicación 1 con un compuesto de la fórmula:



donde R² está definido en la Reivindicación 1 para dar un compuesto correspondiente de la fórmula I donde R¹ es hidrógeno.

ó

e) convertir un compuesto básico de la fórmula I a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o viceversa;

o

f) aislar un isómero de un compuesto de la fórmula I de una mezcla del mismo;

o

g) convertir un compuesto de la fórmula I que tiene uno o más grupos o sitios reactivos sustituyentes a un compuesto diferente de la fórmula I.

298. 254

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒ 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒ 1
- ◆ Descripción de la invención ☒ 43
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒ 2

COMPLETA ☒ INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

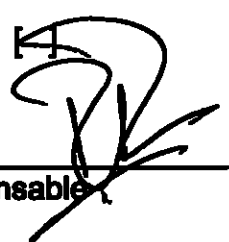
- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que se 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 trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐ INCOMPLETA ☐

Firma Responsable 

Fecha _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@alc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

299
295

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
WYETH

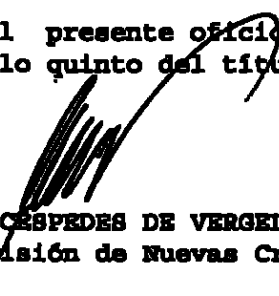
REFERENCIA	Radicación No.	6 19906
	Solicitud internacional	US2004/024549
	Fecha inicio fase nacional	28/02/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	4308

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en 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:

1. 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 No.10 de 2001.


ALIX CARMONA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 21 ABR 2006
jramos