

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de Propiedad Industrial

Organización CSA Ltda

División de Nuevas Creaciones

OKA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-110959

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO " DERIVADOS DE CROMENO Y CROMANO
Y SUS USOS "

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL CO7D 401/04

71. SOLICITANTE W4ETH

DOMICILIO NUEVA JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

74. APODERADO ALVARO CORREA ORDÓÑEZ
TP. 20281

22. BOGOTÁ, D. C., 22 DE OCTUBRE DE 2007.

PETITORIO

00001

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-110959- -00000-0000

Fecha: 2007-10-22 16:46:24 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 397

ación

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

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, Nueva Jersey 07940, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Delaware, Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-62 Piso 6

Teléfono: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.366 de

Usaquén

TP 20.281

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: HEFFERNAN, Gavin David; STACK, Gary Paul; GROSS, Jonathan Laird; ZHOU, Dahui y GAO, Hong

Dirección: 616 East Sixth Street, Florence, New Jersey 08518, Estados Unidos de América; 525 Brookfield Lane, Ambler, Pennsylvania 19002, Estados Unidos de América; 25 Washington Drive, Cranbury, New Jersey 08512, Estados Unidos de América; 27 Christian Drive, East Brunswick, New Jersey 08816, Estados Unidos de América y 24 Reid Avenue, Belle Mead, New Jersey 08502, Estados Unidos de América, respectivamente

Nacionalidad o Domicilio: Ingles; Estadounidense; Estadounidense; Estadounidense y Chino, respectivamente

⑤ PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/015208

Fecha 21-ABR-2006

Publicación Internacional No. WO/2006/116165

Fecha 02-NOV-2006

⑥ Título (54)

DERIVADOS DE CROMENO Y CROMANO Y SUS USOS

⑦

Clasificación Internacional (51)

C07D 401/04, A61K 31/353, A61P 25/24, C07D 311/04, C07D 311/20, C07D 313/08

⑧

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI

☒

NO

☐

US

22-ABR-2005

60/673,820

⑨

Comprobante de pago No. 07-76778

Fecha 21-SEP-07

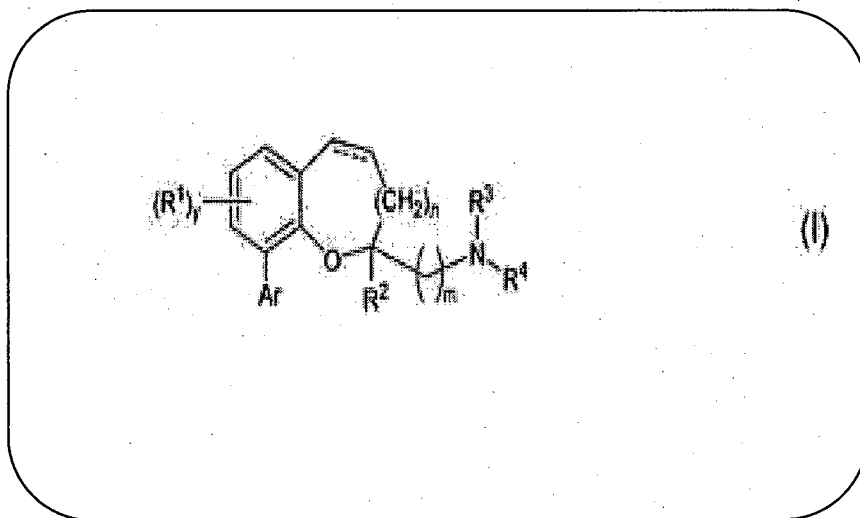
10

ANEXOS

00002

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ 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, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Extractos, Reporte de búsqueda y notificación de documento de prioridad.

11 FIGURA CARACTERISTICA



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALVARO CORREA ORDÓÑEZ

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén

T.P. 20.281

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

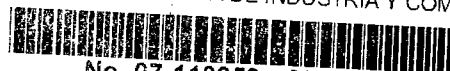
00000019

00003

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-110959- -00000-0000

Fecha: 2007-10-22 16:46:24
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 397RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 76,778
FECHA : SEPTIEMBRE 21 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
RAISBECK LARA RODRIGUEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	69421918	21/09/2007	46,018,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

CON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
2 November 2006 (02.11.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/116165 A1

(51) International Patent Classification:

C07D 401/04 (2006.01) C07D 313/08 (2006.01)
C07D 311/04 (2006.01) A61K 31/353 (2006.01)
C07D 311/20 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)

(74) Agent: ROBIDOUX, Andreas, L.C.; CHOATE, HALL
& STEWART LLP, Two International Place, Boston, Mass-
achusetts 02110 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2006/015208

(22) International Filing Date: 21 April 2006 (21.04.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/673,820 22 April 2005 (22.04.2005) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): HEFFERNAN,
Gavin, David [GB/US]; 616 East Sixth Street, Florence,
New Jersey 08518 (US). STACK, Gary, Paul [US/US];
525 Brookfield Lane, Ambler, Pennsylvania 19002 (US).
GROSS, Jonathan, Laird [US/US]; 25 Washington
Drive, Cranbury, New Jersey 08512 (US). ZHOU, Dahui
[US/US]; 27 Christian Drive, East Brunswick, New Jersey
08816 (US). GAO, Hong [CN/US]; 24 Reid Avenue, Belle
Mead, New Jersey 08502 (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, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

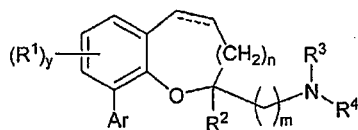
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 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: CHROMANE AND CHROMENE DERIVATIVES AND USES THEREOF



(I)

(57) Abstract: Compounds of formula I or pharmaceutically acceptable salts thereof are provided: wherein each of R¹, R², R³, R⁴, y, m, n, and Ar are as defined, and described in classes and subclasses herein, which are agonists or partial agonists of the 2C subtype of brain serotonin receptors. The compounds, and compositions containing the compounds, can be used to treat a variety of central nervous system disorders such as schizophrenia.

CHROMANE AND CHROMENE DERIVATIVES AND USES THEREOF

CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

[0001] This application claims priority to United States Provisional Patent Application serial number 60/673,820, filed April 22, 2005, the entirety of which is hereby incorporated herein by reference.

FIELD OF THE INVENTION

[0002] The present invention relates to 5-HT_{2C} receptor agonists or partial agonists, processes for their preparation, and uses thereof.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0003] Schizophrenia affects approximately 5 million people. The most prevalent treatments for schizophrenia are currently the 'atypical' antipsychotics, which combine dopamine (D₂) and serotonin (5-HT_{2A}) receptor antagonism. Despite the reported improvements in efficacy and side-effect liability of atypical antipsychotics relative to typical antipsychotics, these compounds do not appear to adequately treat all the symptoms of schizophrenia and are accompanied by problematic side effects, such as weight gain (Allison, D. B., et. al., Am. J. Psychiatry, 156: 1686-1696, 1999; Masand, P. S., Exp. Opin. Pharmacother. I: 377-389, 2000; Whitaker, R., Spectrum Life Sciences. Decision Resources. 2:1-9, 2000).

[0004] Atypical antipsychotics also bind with high affinity to 5-HT_{2C} receptors and function as 5-HT_{2C} receptor antagonists or inverse agonists. Weight gain is a problematic side effect associated with atypical antipsychotics such as clozapine and olanzapine, and it has been suggested that 5-HT_{2C} antagonism is responsible for the increased weight gain. Conversely, stimulation of the 5-HT_{2C} receptor is known to result in decreased food intake and body weight (Walsh et. al., Psychopharmacology 124: 57-73, 1996; Cowen, P. J., et. al., Human Psychopharmacology 10: 385-391, 1995; Rosenzweig-Lipson, S., et. al., ASPET abstract, 2000).

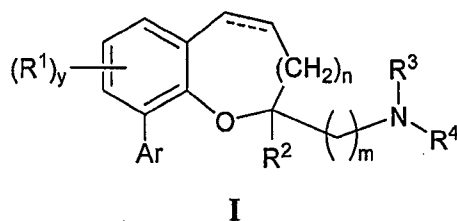
[0005] Several lines of evidence support a role for 5-HT_{2C} receptor agonism or partial agonism as a treatment for schizophrenia. Studies suggest that 5-HT_{2C} antagonists increase

synaptic levels of dopamine and may be effective in animal models of Parkinson's disease (Di Matteo, V., et. al., *Neuropharmacology* 37: 265-272, 1998; Fox, S. H., et. al., *Experimental Neurology* 151: 35-49, 1998). Since the positive symptoms of schizophrenia are associated with increased levels of dopamine, compounds with actions opposite to those of 5-HT_{2C} antagonists, such as 5-HT_{2C} agonists and partial agonists, should reduce levels of synaptic dopamine. Recent studies have demonstrated that 5-HT_{2C} agonists decrease levels of dopamine in the prefrontal cortex and nucleus accumbens (Millan, M. J., et. al., *Neuropharmacology* 37: 953-955, 1998; Di Matteo, V., et. al., *Neuropharmacology* 38: 1195-1205, 1999; Di Giovanni, G., et. al., *Synapse* 35: 53-61, 2000), brain regions that are thought to mediate critical antipsychotic effects of drugs like clozapine. However, 5-HT_{2C} agonists do not decrease dopamine levels in the striatum, the brain region most closely associated with extrapyramidal side effects. In addition, a recent study demonstrates that 5-HT_{2C} agonists decrease firing in the ventral tegmental area (VTA), but not in the substantia nigra. The differential effects of 5-HT_{2C} agonists in the mesolimbic pathway relative to the nigrostriatal pathway suggest that 5-HT_{2C} agonists have limbic selectivity, and will be less likely to produce extrapyramidal side effects associated with typical antipsychotics.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0006] The present invention relates to 5-HT_{2C} receptor agonists or partial agonists and uses thereof. In one aspect, the invention relates to chromane and chromene derivatives that act as agonists or partial agonists of the 5-HT_{2C} receptor. The compounds can be used, for example, to treat schizophrenia and the concomitant mood disorders and cognitive impairments of schizophrenia and depression. In certain embodiments, compounds of the present invention are less likely to produce the body weight increases associated with current atypical antipsychotics. The compounds of the present invention can also be used for the treatment of obesity and its comorbidities. Compounds of the present invention are also useful for treating a variety of psychotic, depression and related disorders, and cognitive disorders as described in detail herein.

[0007] In certain embodiments, the invention provides a compound of formula I:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

m is 1 or 2;

n is 0 or 1;

==== designates a single or double bond;

Ar is thienyl, furyl, pyridyl, or phenyl, wherein Ar is optionally substituted with one or more R^x groups;

each R^x is independently -Ph, halogen, -CN, -R or -OR;

each R is independently hydrogen, C₁₋₆ aliphatic or halo-substituted C₁₋₆ aliphatic;

y is 0-3;

each R¹ is independently -R, -CN, halogen or -OR;

R² is hydrogen, C₁₋₃ alkyl, or -O(C₁₋₃ alkyl); and

each of R³ and R⁴ is independently hydrogen, C₁₋₆ aliphatic or fluoro-substituted C₁₋₆ aliphatic;

[0008] In certain other embodiments, the invention relates to methods for treating a patient suffering from schizophrenia, schizophreniform disorder, schizoaffective disorder, delusional disorder, substance-induced psychotic disorder, L-DOPA-induced psychosis, psychosis associated with Alzheimer's dementia, psychosis associated with Parkinson's disease, psychosis associated with Lewy body disease, dementia, memory deficit, intellectual deficit associated with Alzheimer's disease, bipolar disorders, depressive disorders, mood episodes, anxiety disorders, adjustment disorders, eating disorders, epilepsy, sleep disorders, migraines, sexual dysfunction, substance abuse, addiction to alcohol and various other drugs, including cocaine and nicotine, gastrointestinal disorders, obesity, or a central nervous system deficiency associated with trauma, stroke, or spinal cord injury, or other conditions or disorders as described herein, that includes administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

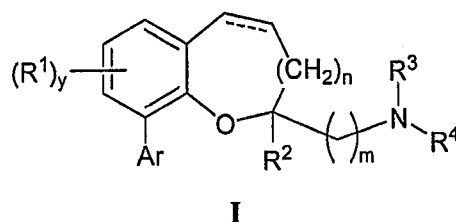
[0009] In still other embodiments, the invention relates to compositions comprising a compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and one or more pharmaceutically acceptable carriers, excipients, or diluents.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

1. *Compounds and Definitions:*

[0010] The compounds of the present invention are agonists or partial agonists of the 2C subtype of brain serotonin receptors.

[0011] In certain embodiments, the invention provides a compound of formula I:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

m is 1 or 2;

n is 0 or 1;

==== designates a single or double bond;

Ar is thienyl, furyl, pyridyl, or phenyl wherein Ar is optionally substituted with one or more R^x groups;

each R^x is independently -Ph, halogen, -CN, -R or -OR;

each R is independently hydrogen, C_{1-6} aliphatic or halo-substituted C_{1-6} aliphatic;

y is 0-3;

each R^1 is independently -R, -CN, halogen or -OR;

R^2 is hydrogen, C_{1-3} alkyl, or -O(C_{1-3} alkyl); and

each of R^3 and R^4 is independently hydrogen, C_{1-6} aliphatic or fluoro-substituted C_{1-6} aliphatic;

provided that:

when ==== designates a single bond and n is 0, then R^1 is not -OH in the 6-position; and

when ==== designates a single bond and n is 0, then R^1 is not -OR in the 7-position.

[0012] The term "aliphatic" or "aliphatic group", as used herein, means a straight-chain (i.e., unbranched) or branched, substituted or unsubstituted hydrocarbon chain that is completely saturated or that contains one or more units of unsaturation, or a monocyclic hydrocarbon that is completely saturated or that contains one or more units of unsaturation, but which is not aromatic (also referred to herein as "carbocycle" "cycloaliphatic" or "cycloalkyl"), that has a single point of attachment to the rest of the molecule. In certain embodiments, aliphatic groups contain 1-4 aliphatic carbon atoms, and in yet other embodiments, aliphatic groups contain 1-3 aliphatic carbon atoms. In some embodiments, "cycloaliphatic" (or "carbocycle") refers to a monocyclic C_3 - C_6 hydrocarbon that is completely saturated or that contains one or more units of unsaturation, but which is not aromatic, that has a single point of attachment to the rest of the molecule. Such cycloaliphatic groups include cycloalkyl, cycloalkenyl, and cycloalkynyl groups. Suitable

aliphatic groups include, but are not limited to, linear or branched, substituted or unsubstituted alkyl, alkenyl, alkynyl groups and hybrids thereof such as (cycloalkyl)alkyl, (cycloalkenyl)alkyl or (cycloalkyl)alkenyl.

[0013] The term "unsaturated," as used herein, means that a moiety has one or more units of unsaturation.

[0014] The term "lower alkyl," as used herein, refers to a hydrocarbon chain having up to 4 carbon atoms, preferably 1 to 3 carbon atoms, and more preferably 1 to 2 carbon atoms. The term "alkyl" includes, but is not limited to, straight and branched chains such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, or t-butyl.

[0015] The term "alkoxy," as used herein, refers to the group -OR*, wherein R* is a lower alkyl group.

[0016] The terms "halogen" or "halo," as used herein, refer to chlorine, bromine, fluorine or iodine.

[0017] The term "halo-substituted," as used herein, or as part of a moiety such as "haloalkoxy" refers to an aliphatic group, as defined herein, that has one or more halogen substituents. In certain embodiment, every hydrogen atom on said alkyl group is replaced by a halogen atom. Such halo-substituted aliphatic groups include -CF₃. Such haloalkoxy groups include -OCF₃.

[0018] The term "fluoro-substituted aliphatic," as used herein, an aliphatic group, as defined herein, that has one or more fluorine substituents. In certain embodiment, a fluoro-substituted aliphatic group is a fluoroalkyl group.

[0019] The term "fluoroalkyl," as used herein, or as part of a moiety such as "fluoroalkoxy" refers to an alkyl group, as defined herein, that has one or more fluorine substituents. In certain embodiment, every hydrogen atom on said alkyl group is replaced by a fluorine atom.

[0020] The term "Ph," as used herein, refers to a phenyl group.

[0021] The term "alkenyl," as used herein refers to an aliphatic straight or branched hydrocarbon chain having 2 to 8 carbon atoms that may contain 1 to 3 double bonds. Examples of alkenyl groups include vinyl, prop-1-enyl, allyl, methallyl, but-1-enyl, but-2-enyl, but-3-enyl, or 3,3-dimethylbut-1-enyl. In some embodiments, the alkenyl is preferably a branched alkenyl of 3 to 8 carbon atoms. The term "lower alkenyl" refers to an alkenyl group having 1 to 3 carbon atoms.

[0022] The terms "effective amount" and "therapeutically effective amount," as used herein, refer to the amount of a compound of formula I that, when administered to a patient, is effective to at least partially treat a condition from which the patient is suffering. Such conditions include, but are not limited to, schizophrenia, schizoaffective disorder, schizophreniform disorder, L-DOPA-induced psychosis, bipolar disorder, obesity, obsessive compulsive disorder, depression, panic disorder, sleep disorders, eating disorders, epilepsy, pain, or any other disorder as described herein.

[0023] The term "pharmaceutically acceptable salts" or "pharmaceutically acceptable salt" includes acid addition salts, that is salts derived from treating a compound of formula I with an organic or inorganic acid such as, for example, acetic, lactic, citric, cinnamic, tartaric, succinic, fumaric, maleic, malonic, mandelic, malic, oxalic, propionic, hydrochloric, hydrobromic, phosphoric, nitric, sulfuric, glycolic, pyruvic, methanesulfonic, ethanesulfonic, toluenesulfonic, salicylic, benzoic, or similarly known acceptable acids. Where a compound of formula I contains a substituent with acidic properties, for instance, phenolic hydroxyl as R^1 or R^x , the term also includes salts derived from bases, for example, sodium salts. In certain embodiments, the present invention provides the hydrochloride salt of a compound of formula I.

[0024] The term "patient," as used herein, refers to a mammal. In certain embodiments, the term "patient", as used herein, refers to a human.

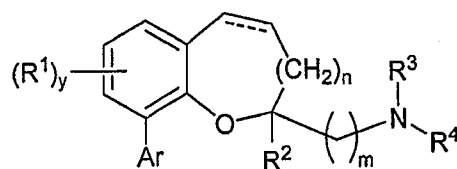
[0025] The terms "administer," "administering," or "administration," as used herein, refer to either directly administering a compound or composition to a patient, or administering a prodrug derivative or analog of the compound to the patient, which will form an equivalent amount of the active compound or substance within the patient's body.

[0026] The terms "treat" or "treating," as used herein, refers to partially or completely alleviating, inhibiting, preventing, ameliorating and/or relieving the condition.

[0027] The terms "suffer" or "suffering" as used herein refers to one or more conditions that a patient has been diagnosed with, or is suspected to have.

2. *Description of Exemplary Compounds:*

[0028] In certain embodiments, the invention relates to a compound of formula I:

**I**

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

m is 1 or 2;

n is 0 or 1;

==== designates a single or double bond;

Ar is thienyl, furyl, pyridyl, or phenyl wherein Ar is optionally substituted with one or more

R^x groups;

each R^x is independently -Ph, halogen, -CN, -R or -OR;

each R is independently hydrogen, C₁₋₆ aliphatic or halo-substituted C₁₋₆ aliphatic;

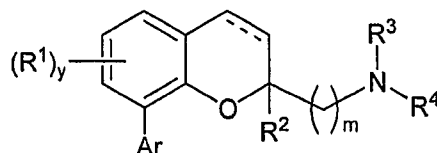
y is 0-3;

each R¹ is independently -R, -CN, halogen or -OR;

R² is hydrogen, C₁₋₃ alkyl, or -O(C₁₋₃ alkyl); and

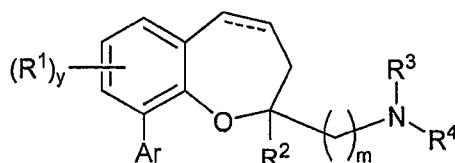
each of R³ and R⁴ is independently hydrogen, C₁₋₆ aliphatic or fluoro-substituted C₁₋₆ aliphatic.

[0029] As defined generally above, the n group of formula **I** is 0 or 1. In certain embodiments, n is 0 thus forming a compound of formula **Ia**:

**Ia**

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R¹, R², R³, R⁴, Ar, y, and m are as defined above for compounds of formula **I** and in classes and subclasses as described above and herein.

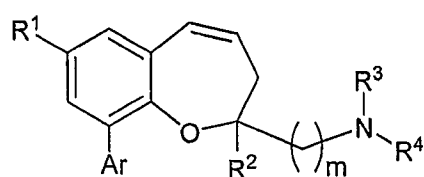
[0030] According to another embodiment, the n group of formula **I** is 1, thus forming a compound of formula **Ib**:

**Ib**

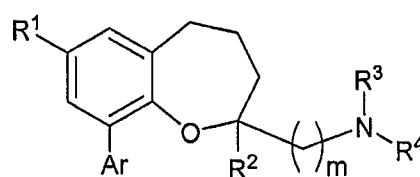
or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Ar, y, and m are as defined above for compounds of formula I and in classes and subclasses as described above and herein.

[0031] As defined generally above, y is 0-3 and each R^1 group of formula I is independently -R, -CN, halogen or -OR. In certain embodiments, each R^1 group of formula I is independently hydrogen, C_{1-3} aliphatic, halogen, -OMe or -CF₃. In still other embodiments, y is 1, and R^1 is halogen.

[0032] According to one embodiment, y is 1, n is 1, and R^1 is at the 7-position of the bicyclic ring of formula I, thus forming a compound of formula IIa or IIb:



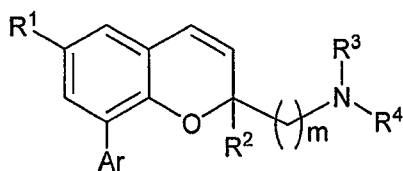
IIa



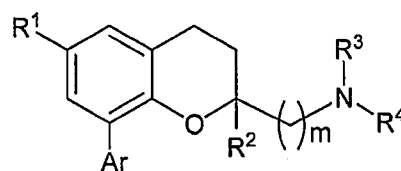
IIb

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Ar, and m are as defined above for compounds of formula I and in classes and subclasses as described above and herein.

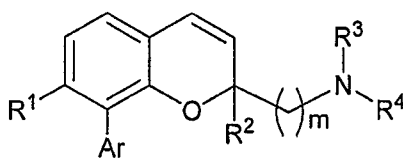
[0033] According to another embodiment, y is 1, n is 0, and R^1 is at the 6- or 7-position of the bicyclic ring of formula I, thus forming a compound of formula IIc, IId, IIe or IIf:



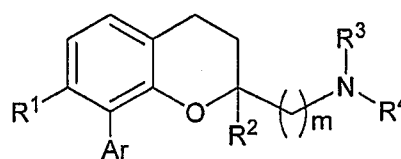
IIc



IId



IIe



IIIf

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Ar, and m are as defined above for compounds of formula I and in classes and subclasses as described above and herein.

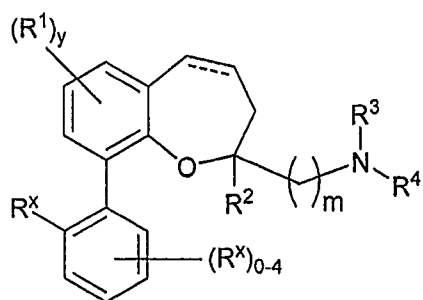
[0034] As defined generally above, each of the R^3 and R^4 groups of formula I is independently hydrogen, C_{1-6} aliphatic or fluoro-substituted C_{1-6} aliphatic. In certain

embodiments, each of the R³ and R⁴ groups of formula I is independently hydrogen, methyl, ethyl, 2-fluoroethyl, 2,2-difluoroethyl or cyclopropyl. In other embodiments, one of the R³ and R⁴ groups of formula I is hydrogen and the other R³ or R⁴ is hydrogen, methyl, ethyl, 2-fluoroethyl, 2,2-difluoroethyl or cyclopropyl. In other embodiments, neither of the R³ and R⁴ groups of formula I is hydrogen. In still other embodiments, both of the R³ and R⁴ groups of formula I are hydrogen.

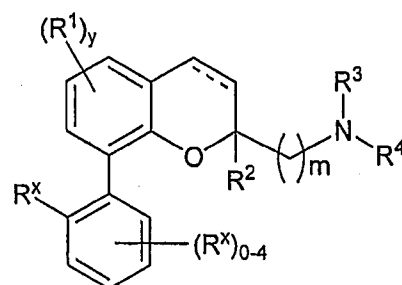
[0035] As defined generally above, each R¹ group of formula I is independently -R, -CN, halogen or -OR. In certain embodiments, each R¹ group of formula I is hydrogen. In other embodiments, at least one each R¹ group of formula I is halogen. According to another aspect of the present invention, one R¹ group of formula I is hydrogen and the other R¹ groups of formula I are independently halogen, -OH, lower alkyl, lower alkoxy, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, or -CN. Yet another aspect of the present invention provides a compound of formula I wherein y is 1 and R¹ is halogen. In certain embodiments, y is 1 and R¹ is fluoro or chloro.

[0036] As defined generally above, the Ar group of formula I is thienyl, furyl, pyridyl, or phenyl, wherein said phenyl is optionally substituted with one or more R^x substituents independently selected from -Ph, -R, -CN, halogen or -OR. In certain embodiments, the Ar group of formula I is unsubstituted phenyl. In other embodiments, the Ar group of formula I is phenyl with at least one R^x substituent in the ortho position. In other embodiments, the Ar group of formula I is phenyl with at least one R^x substituent in the ortho position selected from -Ph, halogen, lower alkyl, lower alkoxy, or trifluoromethyl. According to one aspect the present invention provides a compound of formula I wherein Ar is phenyl di-substituted in the ortho and meta positions with halogen, lower alkyl or lower alkoxy. Yet another aspect of the present invention provides a compound of formula I wherein Ar is phenyl di-substituted in the ortho and para positions with halogen, lower alkyl or lower alkoxy. In certain embodiments, Ar is phenyl substituted at both ortho-positions with independently selected halogen or methyl. Exemplary substituents on the phenyl moiety of the Ar group of formula I include -OMe, fluoro, chloro, methyl, and trifluoromethyl.

[0037] According to one embodiment, Ar is phenyl substituted with R^x in the ortho-position thus forming a compound of formula IIIa or IIIb:



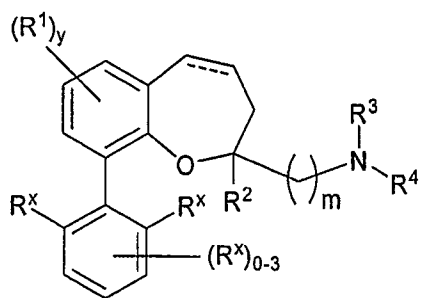
IIIa



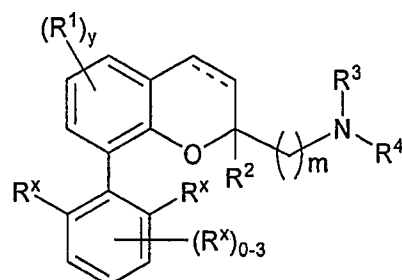
IIIb

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^x , y and m are as defined above for compounds of formula I and in classes and subclasses as described above and herein.

[0038] According to another embodiment, the present invention provides a compound of formula IIIc or III d:



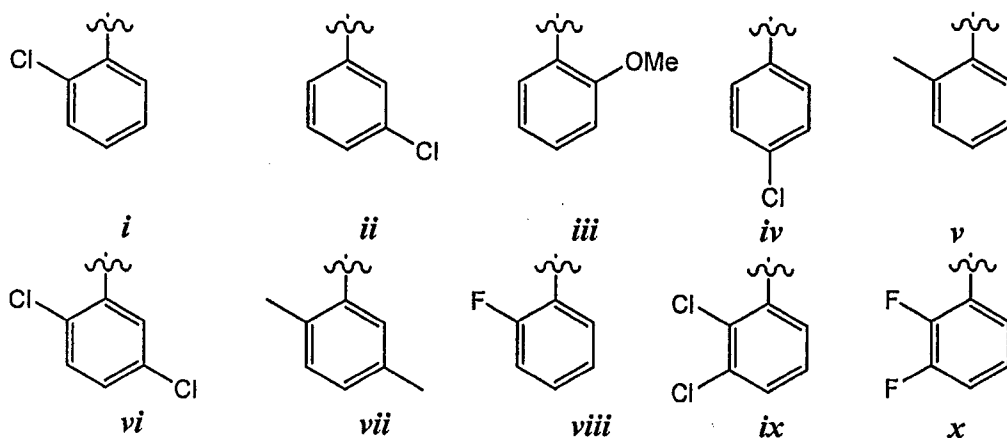
IIIc

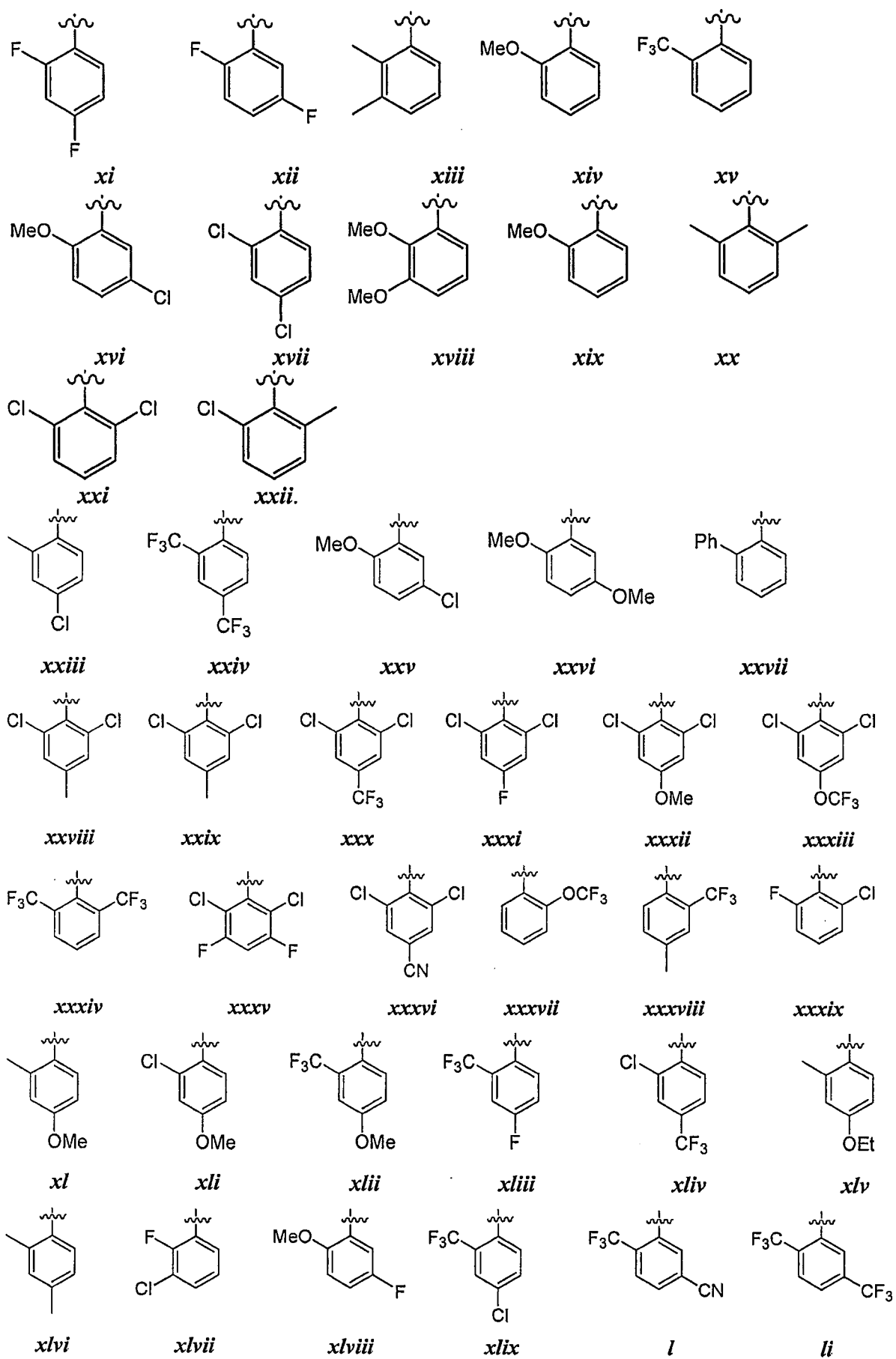


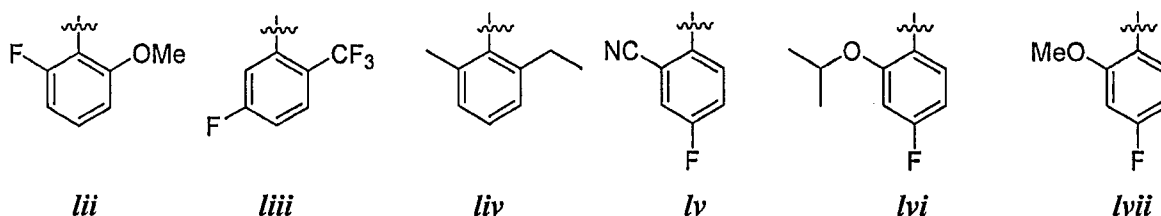
III d

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^x , y and m are as defined above for compounds of formula I and in classes and subclasses as described above and herein.

[0039] In certain embodiments, the Ar group of formula I is selected from the following:





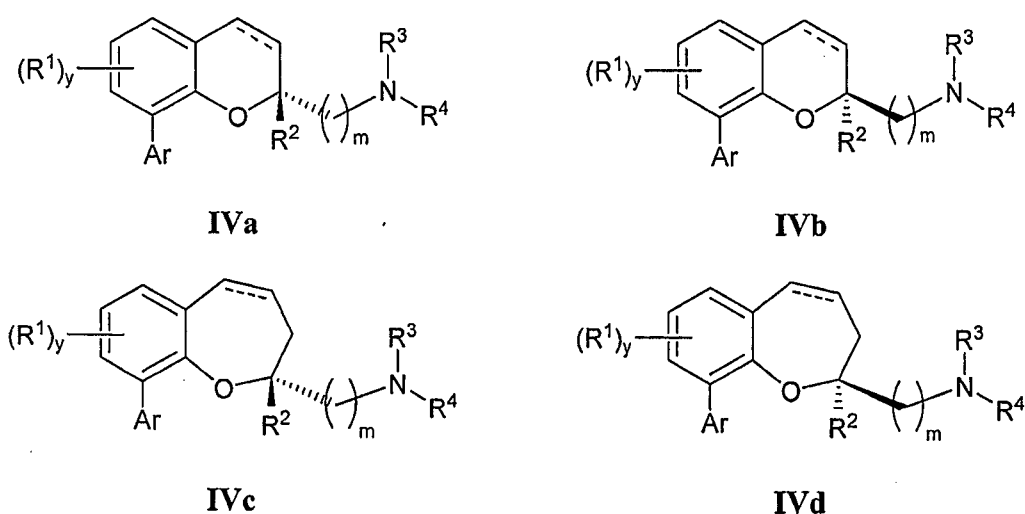


[0040] According to another embodiment, the Ar group of formula I is pyridyl.

[0041] As defined generally above, the R² of formula I is hydrogen, C₁₋₃ alkyl, or -O(C₁₋₃ alkyl). In certain embodiments, the R² of formula I is hydrogen, methyl, or methoxy. In other embodiments, the R² of formula I is hydrogen or methyl. In still other embodiments, the R² of formula I is hydrogen.

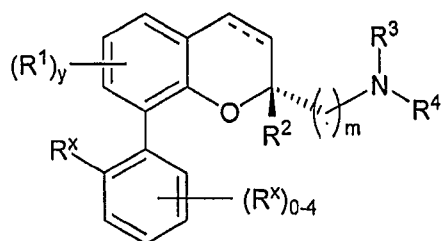
[0042] Compounds of the present invention contain asymmetric carbon atoms and thus give rise to stereoisomers, including enantiomers and diastereomers. Accordingly, it is contemplated that the present invention relates to all of these stereoisomers, as well as to mixtures of the stereoisomers. Throughout this application, the name of the product of this invention, where the absolute configuration of an asymmetric center is not indicated, is intended to embrace the individual stereoisomers as well as mixtures of stereoisomers. In certain embodiments of the invention, compounds having an absolute (R) configuration are preferred.

[0043] In certain embodiments, the present invention provides a compound of formula IVa, IVb, IVc, or IVd:

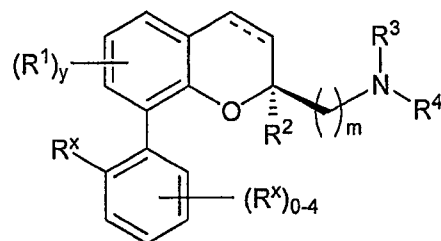


or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each R¹, R², R³, R⁴, Ar, y and m are as defined above for compounds of formula I and in classes and subclasses as described above and herein.

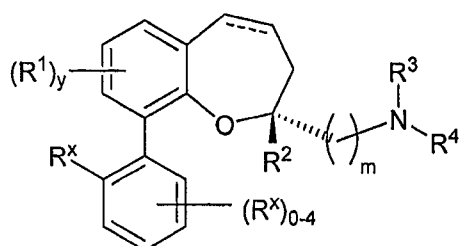
[0044] According to another embodiment, the present invention provides a compound of any of formula Va, Vb, Vc, Vd, Ve, Vf, Vg, or Vh:



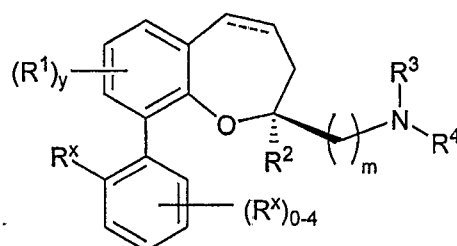
Va



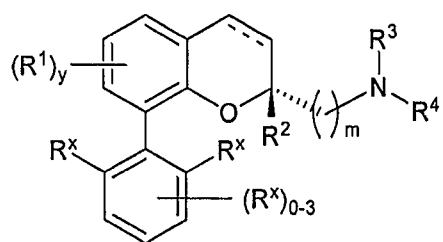
Vb



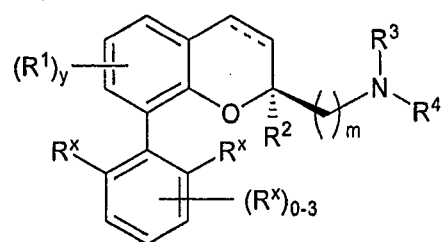
Vc



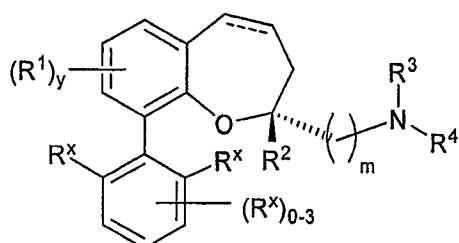
Vd



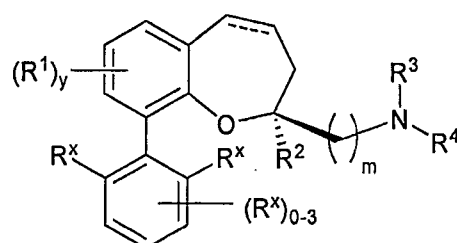
Ve



Vf



Vg



Vh

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein each R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^x , y and m are as defined above for compounds of formula I and in classes and subclasses as described above and herein.

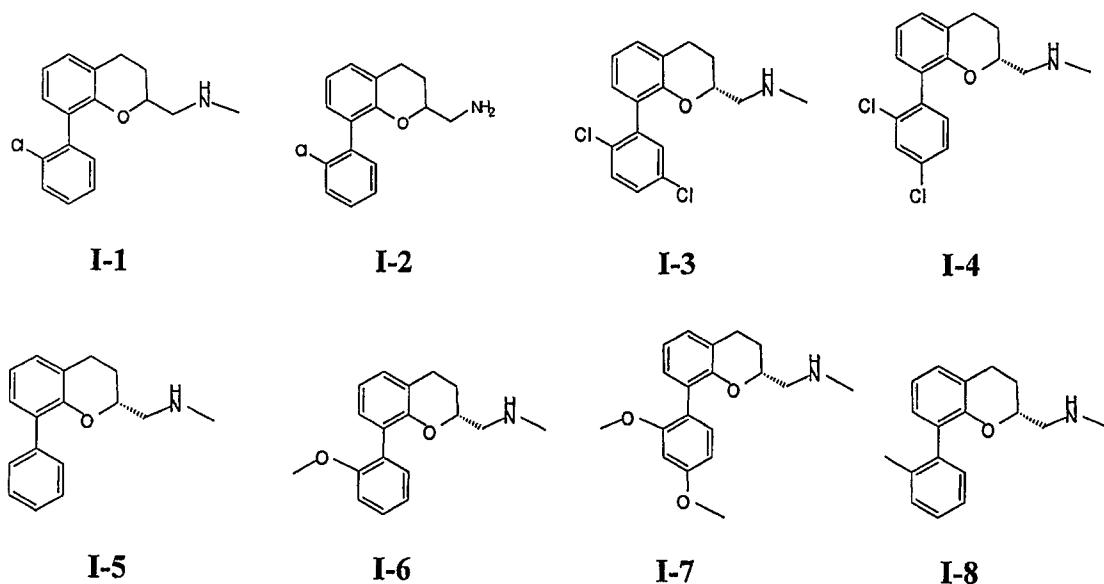
[0045] Where an enantiomer is preferred, it may, in some embodiments be provided substantially free of the corresponding enantiomer. Thus, an enantiomer substantially free of

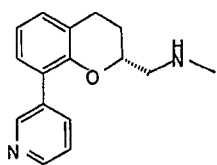
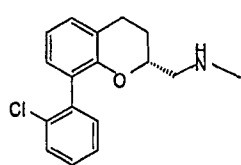
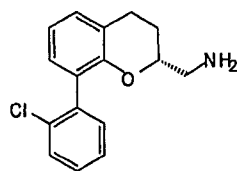
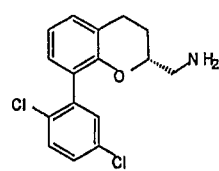
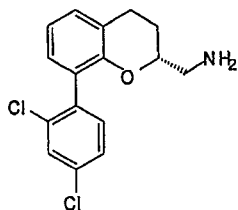
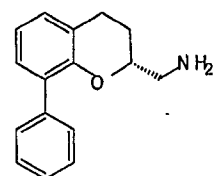
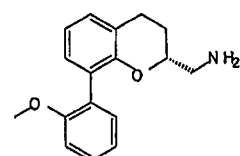
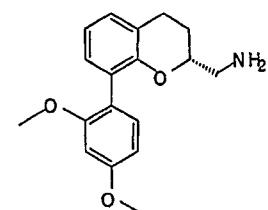
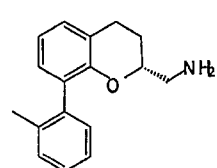
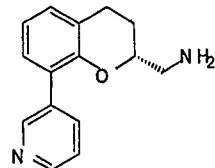
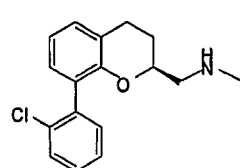
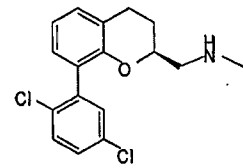
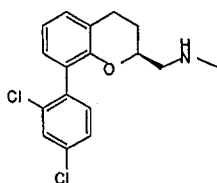
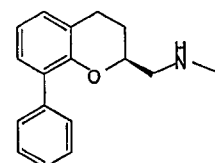
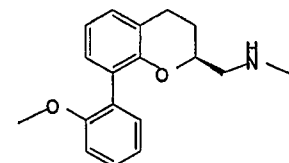
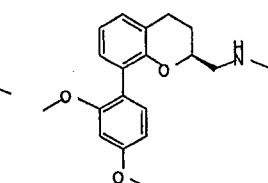
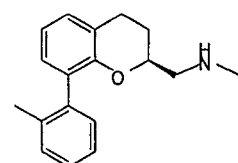
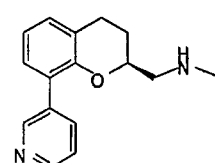
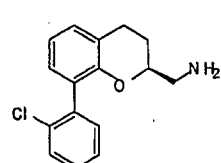
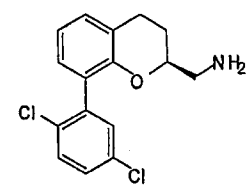
the corresponding enantiomer refers to a compound which is isolated or separated *via* separation techniques or prepared free of the corresponding enantiomer. "Substantially free," as used herein, means that the compound is made up of a significantly greater proportion of one enantiomer. In certain embodiments the compound is made up of at least about 90% by weight of a preferred enantiomer. In other embodiments of the invention, the compound is made up of at least about 99% by weight of a preferred enantiomer. Preferred enantiomers may be isolated from racemic mixtures by any method known to those skilled in the art, including chiral high pressure liquid chromatography (HPLC) and the formation and crystallization of chiral salts or prepared by methods described herein. See, for example, Jacques, et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972)..

[0046] It is further recognized that atropisomers of the present compounds may exist. The present invention thus encompasses atropisomeric forms of compounds of formula I as defined above, and in classes and subclasses described above and herein.

[0047] Exemplary compounds of formula I are set forth in Table 1, below.

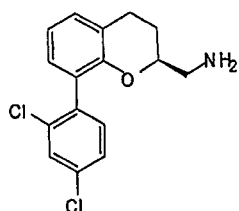
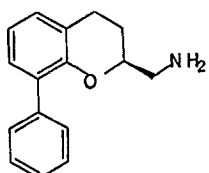
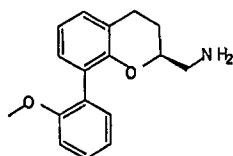
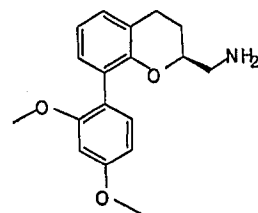
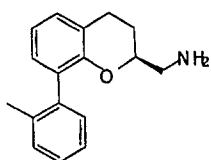
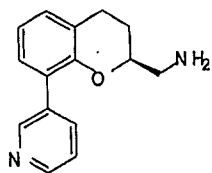
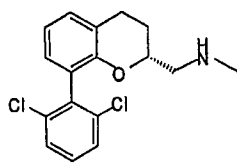
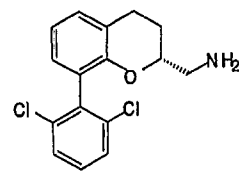
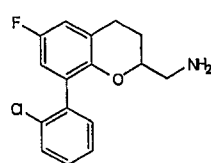
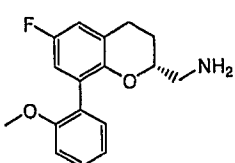
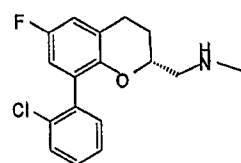
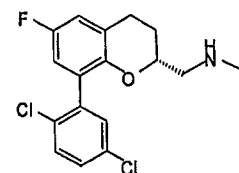
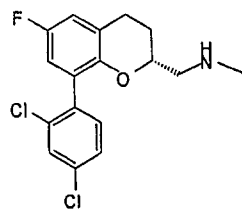
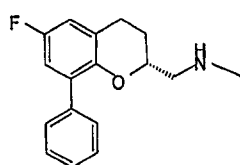
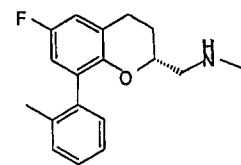
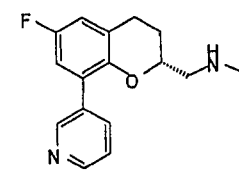
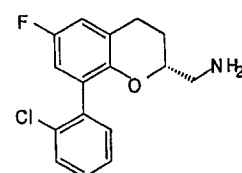
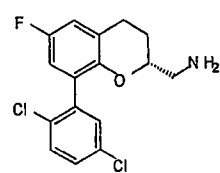
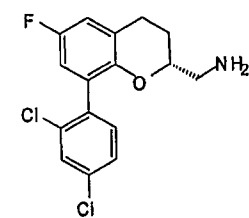
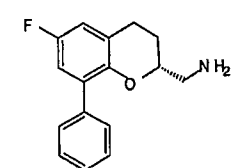
Table 1: Exemplary Compounds of Formula I:

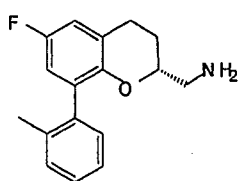
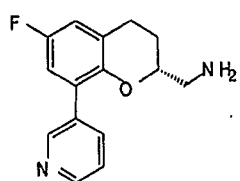
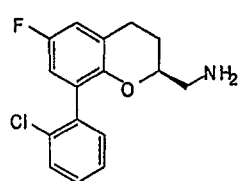
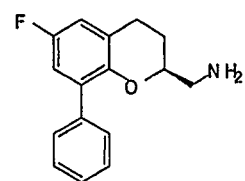
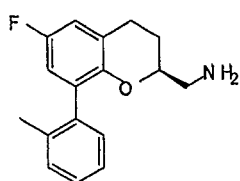
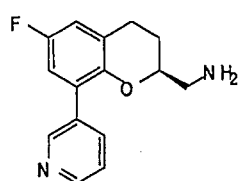
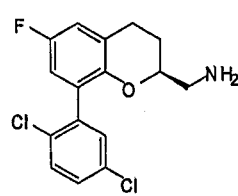
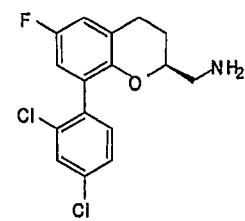
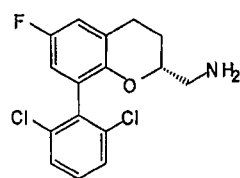
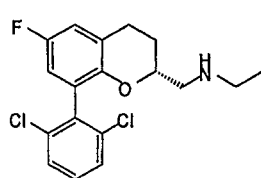
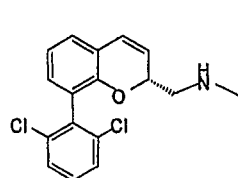
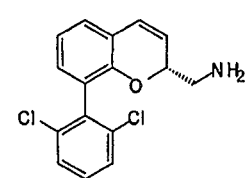
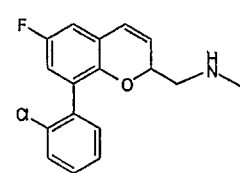
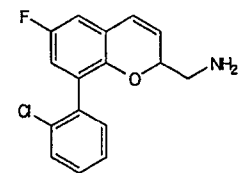
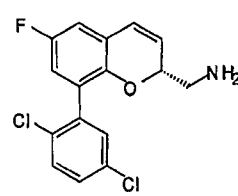
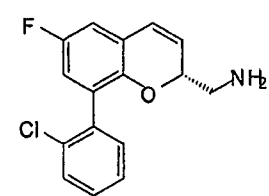
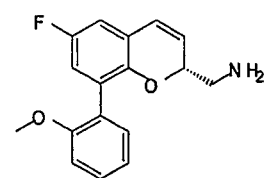
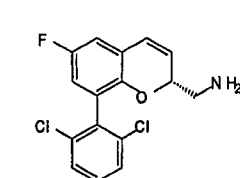
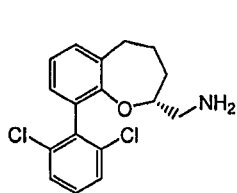
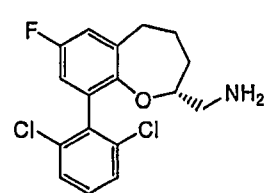
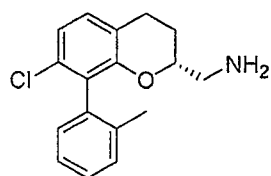
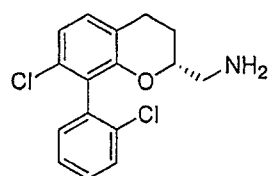
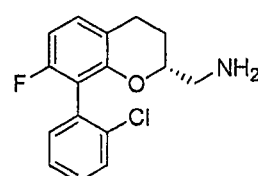
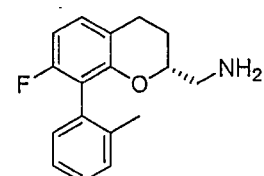


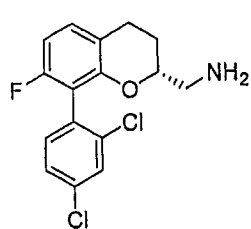
**I-9****I-10****I-11****I-12****I-13****I-14****I-15****I-16****I-17****I-18****I-19****I-20****I-21****I-22****I-23****I-24****I-25****I-26****I-27****I-28**

WO 2006/116165

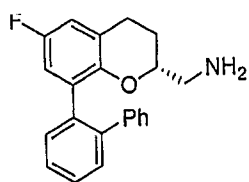
PCT/US2006/015208

**I-29****I-30****I-31****I-32****I-33****I-34****I-35****I-36****I-37****I-38****I-39****I-40****I-41****I-42****I-43****I-44****I-45****I-46****I-47****I-48**

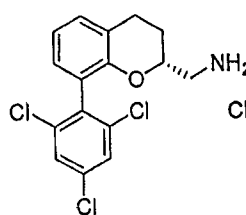
**I-49****I-50****I-51****I-52****I-53****I-54****I-55****I-56****I-57****I-58****I-59****I-60****I-61****I-62****I-63****I-64****I-65****I-66****I-67****I-68****I-69****I-70****I-71****I-72**



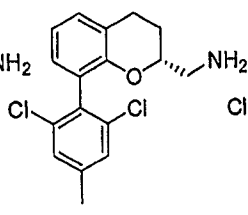
I-73



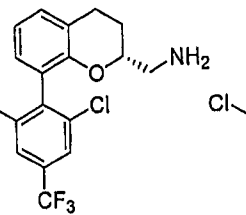
I-74



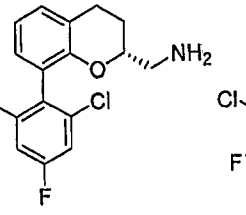
I-75



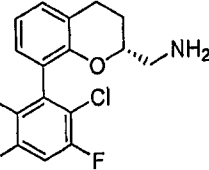
I-76



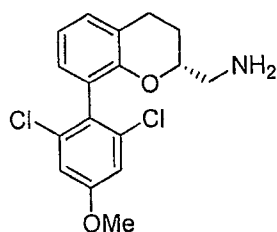
I-77



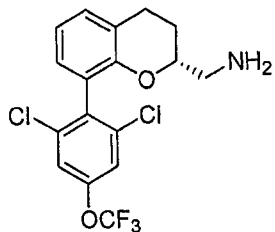
I-78



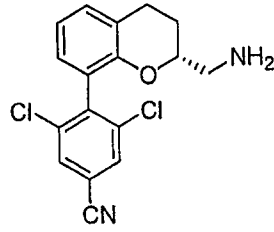
I-79



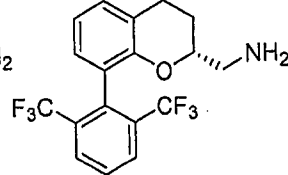
I-80



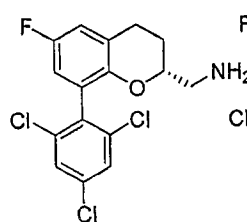
I-81



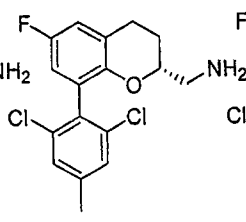
I-82



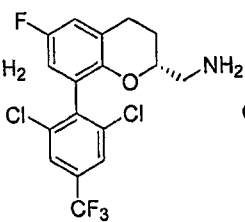
I-83



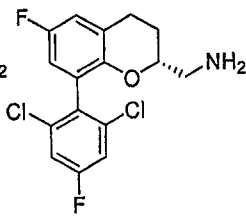
I-84



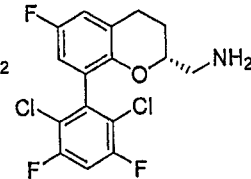
I-85



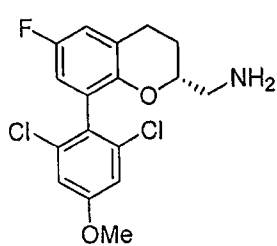
I-86



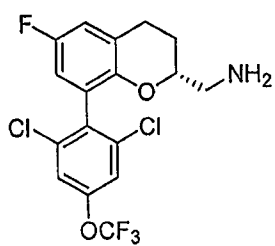
I-87



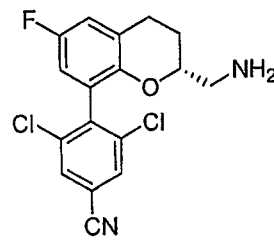
I-88



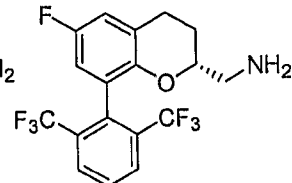
I-89



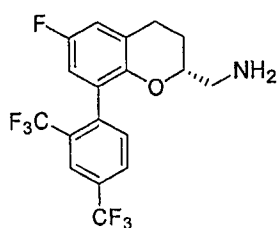
I-90



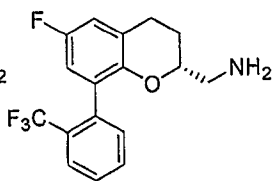
I-91



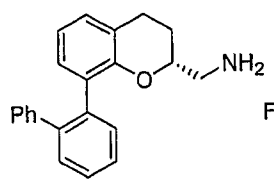
I-92



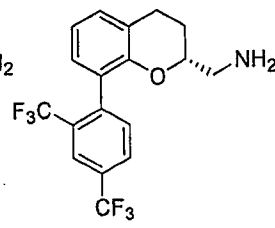
I-93



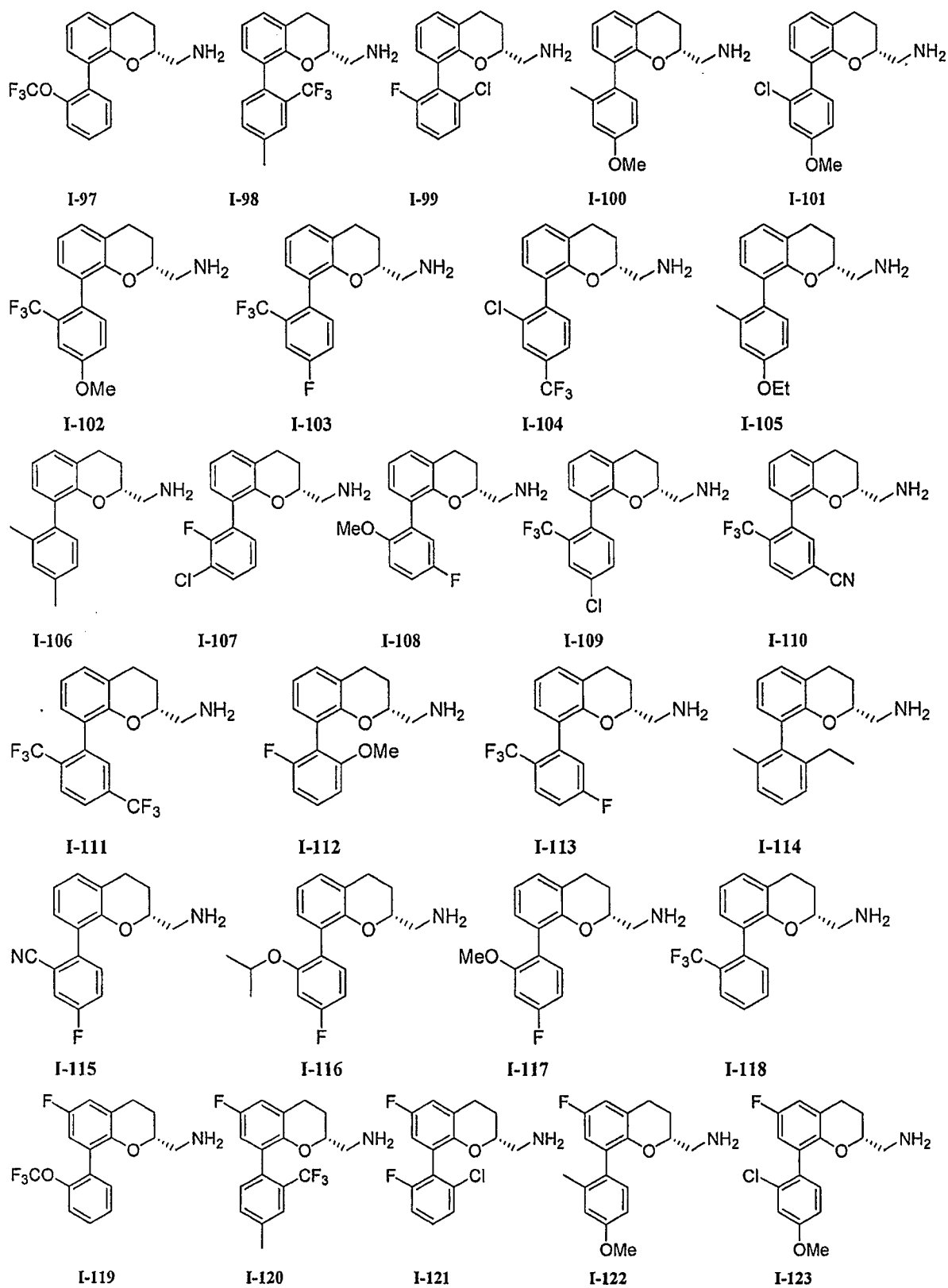
I-94

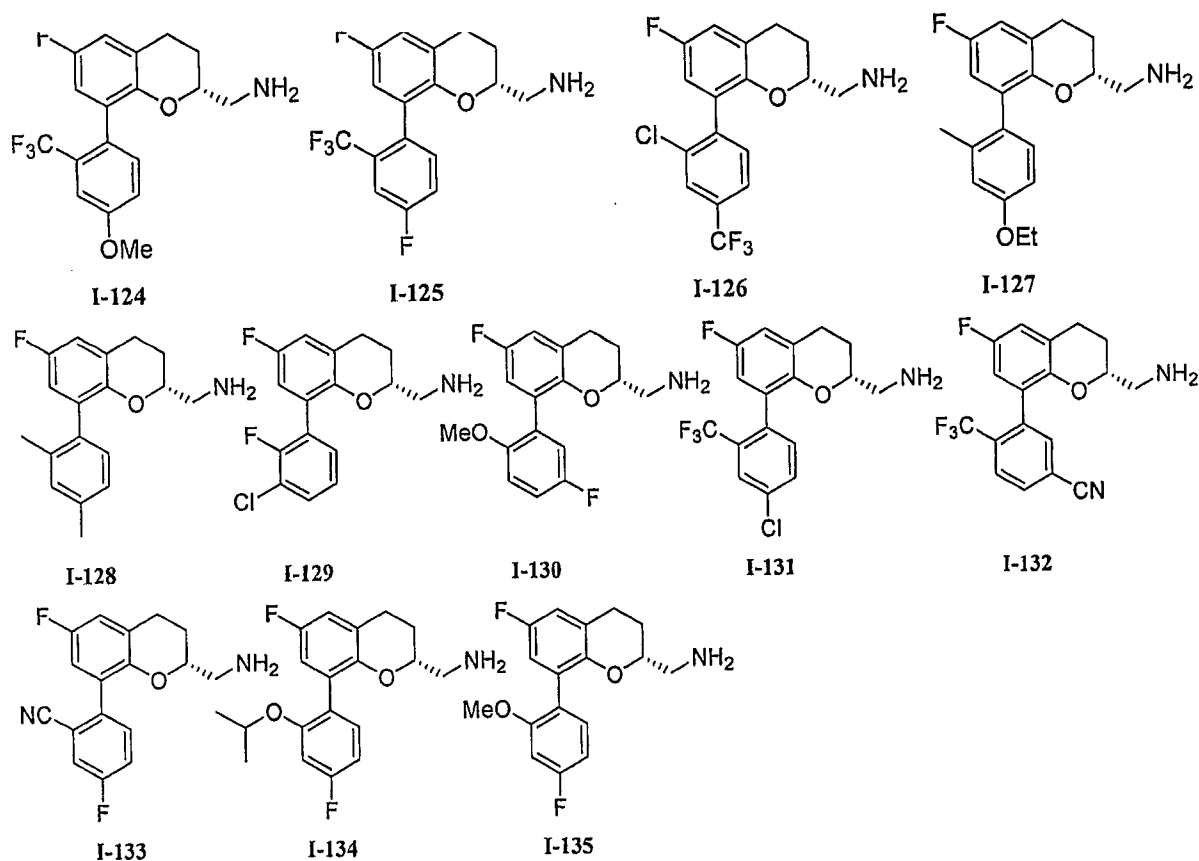


I-95

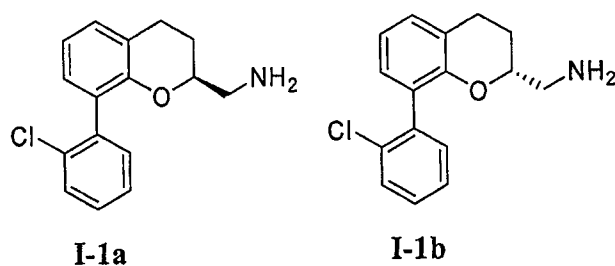


I-96



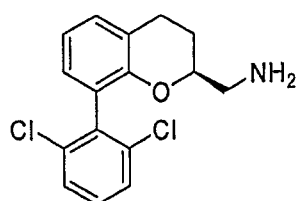
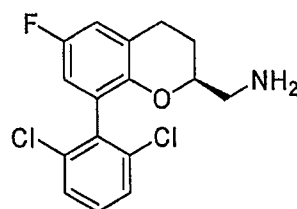


[0048] It will be appreciated that for each racemic compound disclosed in Table 1, above, both enantiomers are separately contemplated and included herein. For example, for compound **I-1** depicted above as a racemate, each of its enantiomers of structures **I-1a** and **I-1b**:



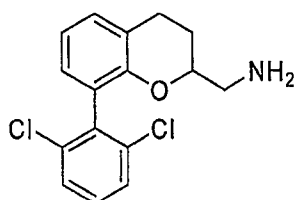
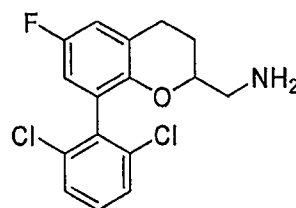
are contemplated and included herein.

[0049] It will be appreciated that for each enantiomer disclosed in Table 1, above, the opposite enantiomer is contemplated and included herein. For example, for compounds **I-36** and **I-57** depicted above as a single enantiomer, their opposite enantiomers of structures **I-36a** and **I-57a**:

**I-36a****I-57a**

are also contemplated and included herein.

[0050] In addition, for each enantiomer disclosed in Table 1, above, the racemate of that compound is also contemplated and included herein. For example, for compounds **I-36** and **I-57** depicted above as a single enantiomer, their racemates of structures **I-36b** and **I-57b**:

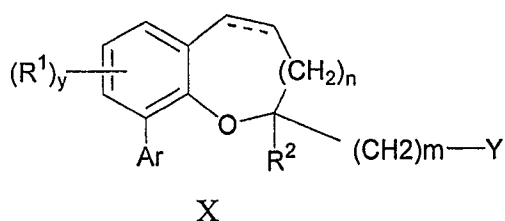
**I-36b****I-57b**

are also contemplated and included herein.

3. General Methods of Providing the Present Compounds:

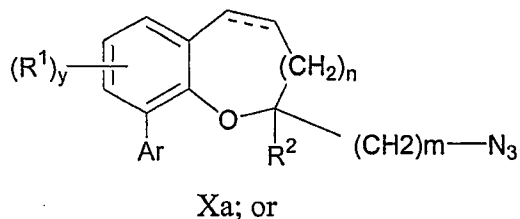
[0051] Compounds of the present invention may be prepared by methods known to one of ordinary skill in the art, for instance, by

(i) alkylation of a compound HNR^3R^4 with, as alkylating agent, a compound of the formula X

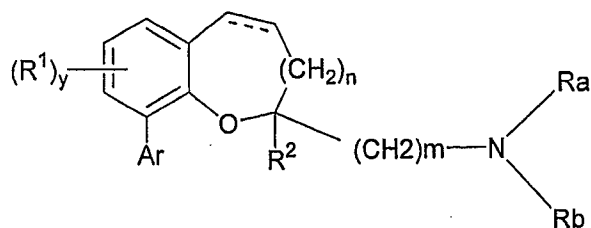


where Y is a leaving group, e.g. -OTs :

(ii) reduction of a compound Xa



(iii) subjecting a compound having the formula Xb

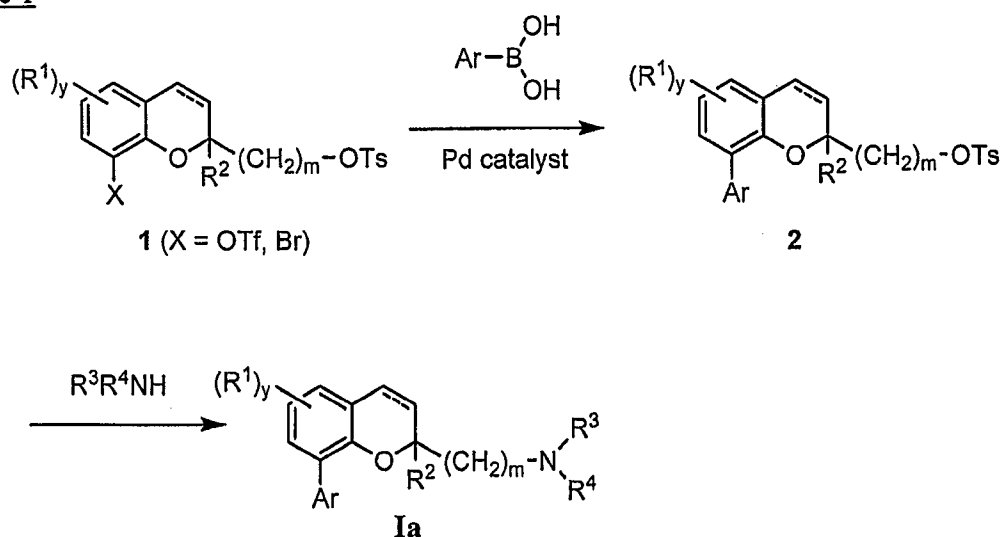


Xb

where R^a is selected from R^3 and a removeable monovalent protecting group whilst R^b is a removeable monovalent protecting group or R^a and R^b together represent a divalent protecting group (e.g. $-NR^3R^4$ being phthalimido) to treatment to remove the protecting group(s); and, if desired a resultant compound having formula **I** is converted into a pharmaceutically acceptable salt thereof.. In particular the compounds may be prepared by methods illustrated in Scheme 1-17, below. Unless otherwise noted, all variables are as defined above and in classes and subclasses described above and herein.

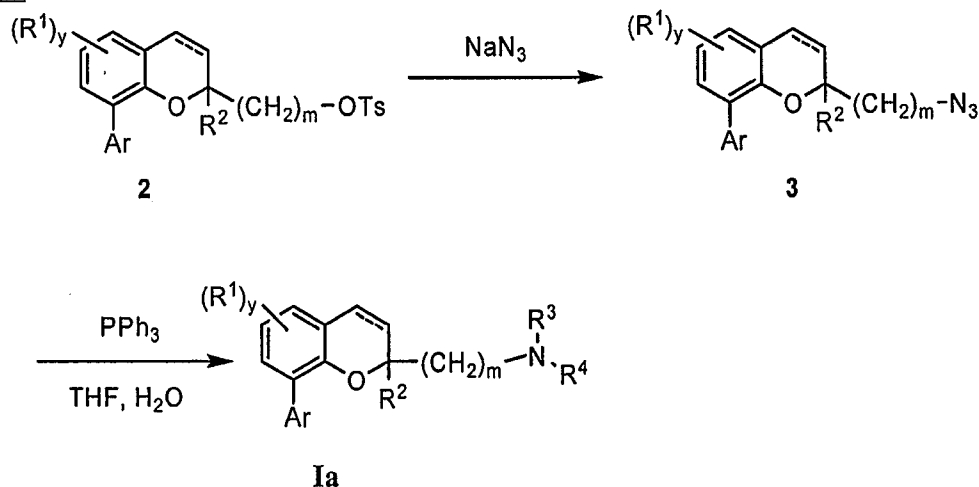
[0052] The chroman and 2*H*-chromene derivatives of formula **Ia** of the present invention are prepared as illustrated in Scheme 1, below. Unless otherwise noted the variables are as defined above. Specifically, Suzuki coupling of the appropriately substituted bromide or triflate (**1**) with a suitable coupling partner, such as arylboronic acids, using a palladium catalyst under basic conditions affords the biaryl derivative (**2**). The source of palladium is normally tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0) or another suitable source such as *trans*-dichlorobis(tri-*o*-tolylphosphine)palladium (II). The normal choices for the reaction base are sodium or potassium carbonate, cesium or potassium fluoride or potassium phosphate, and the solvent choices include tetrahydrofuran, dioxane, ethylene glycol dimethyl ether, water and toluene. Displacement of the tosylate leaving group in (**2**) with a monoalkylamine or dialkylamine affords a compound of formula **Ia**. The reaction can be executed in a suitable aprotic solvent including but not limited to tetrahydrofuran or dimethyl sulfoxide at temperatures ranging from room temperature to 100 °C.

Scheme 1



[0053] Alternatively, the tosylate (2) can be converted to the azide (3), on treatment with sodium azide, and the azide reduced to amine with a suitable reducing agent such as triphenylphosphine in tetrahydrofuran and water to afford compounds of formula Ia, wherein R^3 and R^4 are hydrogen, Scheme 2.

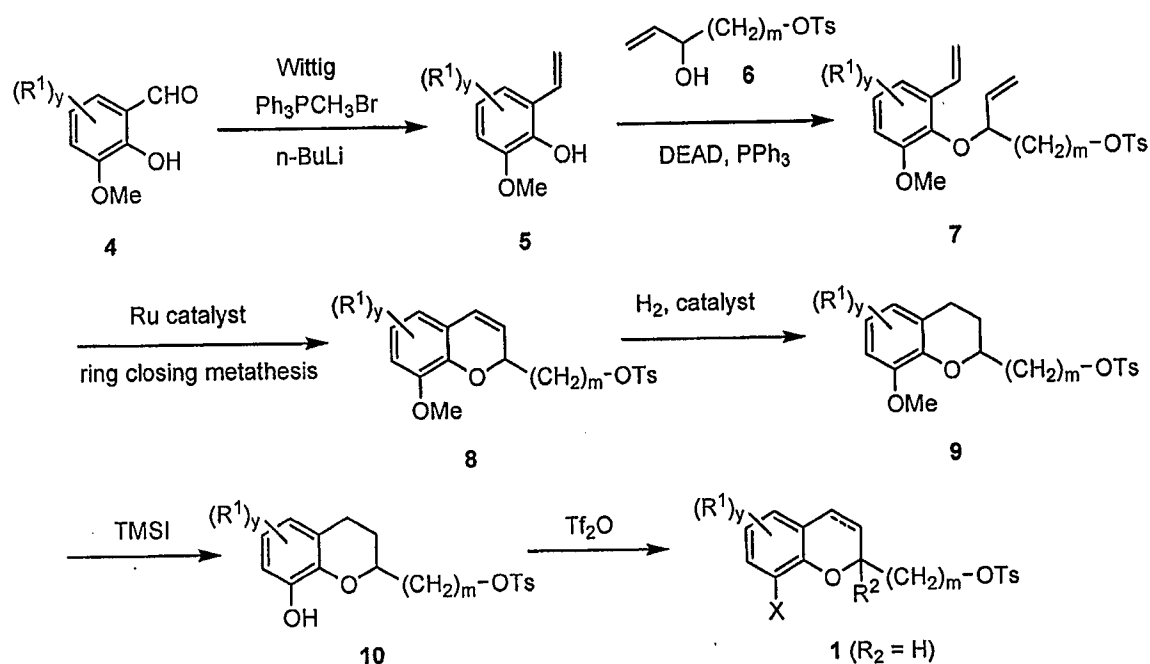
Scheme 2



[0054] The intermediate tosylates (1), wherein X is OTf, can be prepared as illustrated in Scheme 3. Wittig reaction of an appropriately substituted 2-hydroxy-3-methoxybenzaldehyde (4) with a phosphorus ylid gives an alkene (5). Mitsunobu etherification of (5) on treatment with a substituted allylic alcohol (6), diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine affords diene (7). The diene (7) is then subjected to a ring closing metathesis reaction on treatment with bis(tricyclohexylphosphine)benzylidene ruthenium (IV) dichloride (Schwab, P. et al. Journal of the American Chemical Society 1996, Page 23 of 151

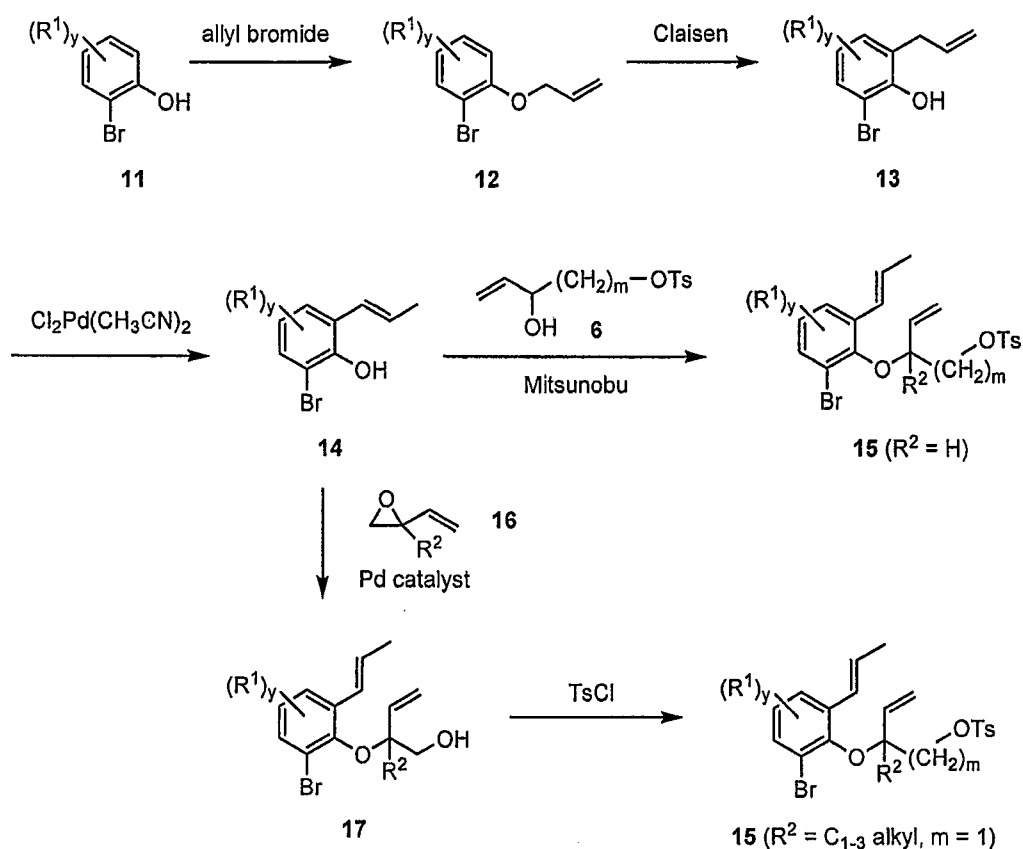
118, 100) to give 2*H*-chromene derivative (8). Hydrogenation of the double bond of the 2*H*-chromene derivative (8) in the presence of a metal catalyst gives the chroman derivative (9). Suitable metal catalysts include palladium on activated carbon, platinum (IV) oxide or sulfided platinum on carbon and the choice of catalyst is dependent on the substituents on the aromatic ring. The methyl ether present on (9) is cleaved on treatment with iodotrimethylsilane in a halogenated solvent such as 1,2-dichloroethane to give phenol (10). The phenol (10) is reacted with trifluoromethanesulfonic anhydride in the presence of a base such as pyridine or *N,N*-diisopropylethylamine to give the triflate (1), wherein R^2 is hydrogen, X is OTf and $\equiv$ represents a single bond.

Scheme 3



[0055] Alternatively, the intermediate tosylate (1), wherein X is bromide, can be prepared as illustrated in Scheme 4 and Scheme 5.

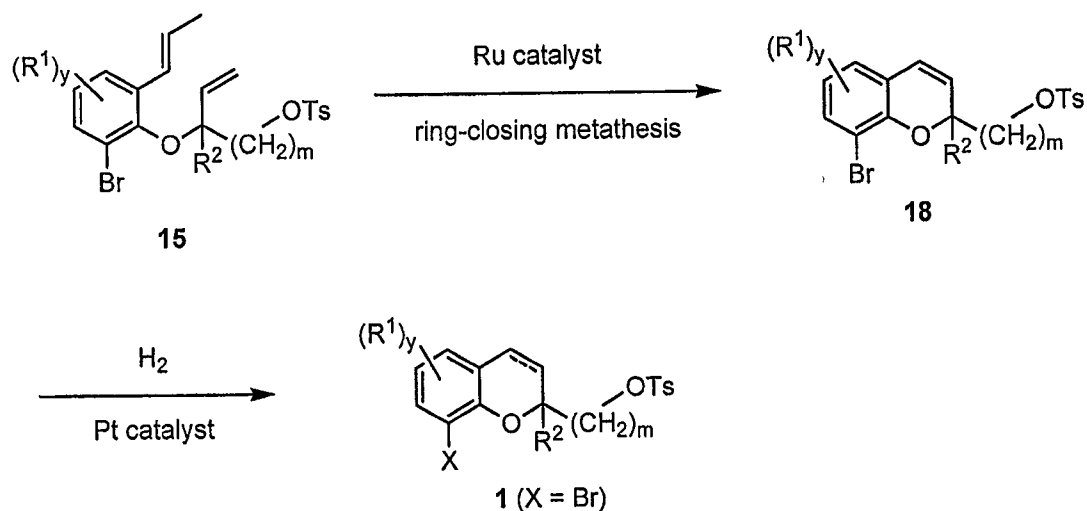
Scheme 4



[0056] The substituted 2-bromophenol (11) is alkylated with allyl bromide in the presence of a suitable base such as sodium hydride or potassium carbonate to give (12). Claisen rearrangement of (12) in a refluxing high-boiling point solvent such as 1-methyl-2-pyrrolidinone or ethylene glycol gives phenol derivative (13). The double bond in (13) is isomerized to give (14), in which the double bond is in conjugation with the aromatic ring, on treatment with a suitable palladium catalyst such as bis(acetonitrile) palladium (II) dichloride. Mitsunobu etherification of (14) on treatment with a substituted allylic alcohol (6), diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine affords diene (15), wherein R^2 is hydrogen. Alternatively, treatment of phenol (14) with a substituted vinyloxirane (16) in the presence of a suitable palladium catalyst, such as tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0), will give the diene (17) (Goujon, J-Y. et al. Journal of the Chemical Society Perkin Trans 1 2002, 496). Treatment of the alcohol (17) with *p*-toluenesulfonyl chloride in the presence of a suitable base such as pyridine or *N,N*-diisopropylethylamine gives the tosylate (15), wherein R^2 is C_{1-3} alkyl and *m* is 1.

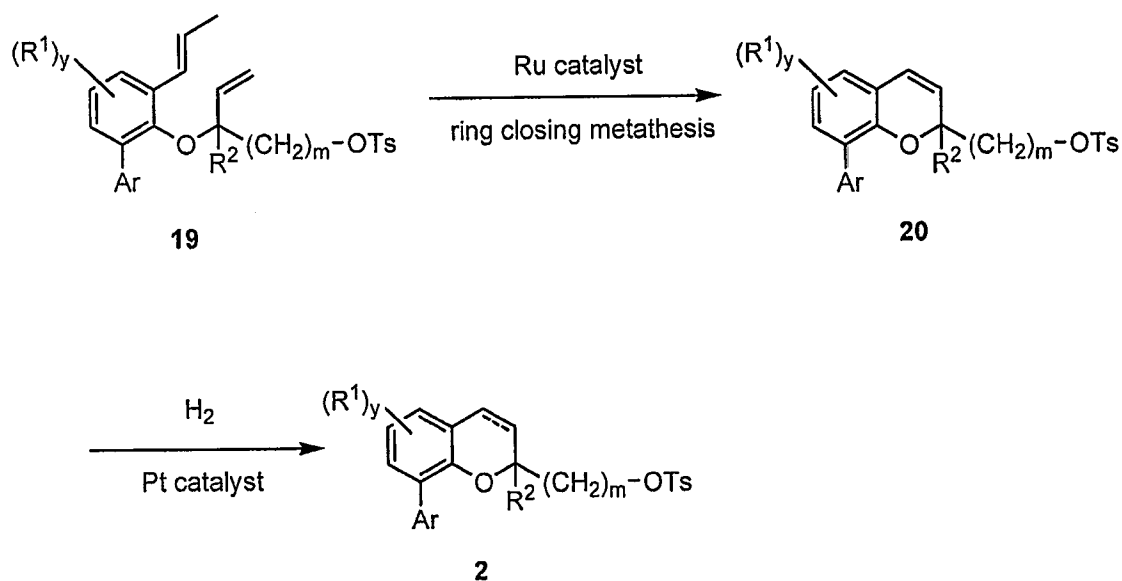
[0057] As illustrated in Scheme 5, subjecting diene (15) to a ring closing metathesis reaction on treatment with bis(tricyclohexylphosphine)benzylidene ruthenium (IV) dichloride gives 2*H*-chromene derivative (18). Hydrogenation of the double bond of the 2*H*-chromene derivative (18) without reduction of the aryl bromide can be achieved using a suitable catalyst such as platinum (IV) oxide or sulfided platinum to give a chroman derivative of formula 1, wherein == represents a single bond and X is bromide.

Scheme 5



[0058] Alternatively, the intermediate 8-arylchroman or 8-aryl-2*H*-chromene intermediates (2) can be prepared as illustrated in Scheme 6.

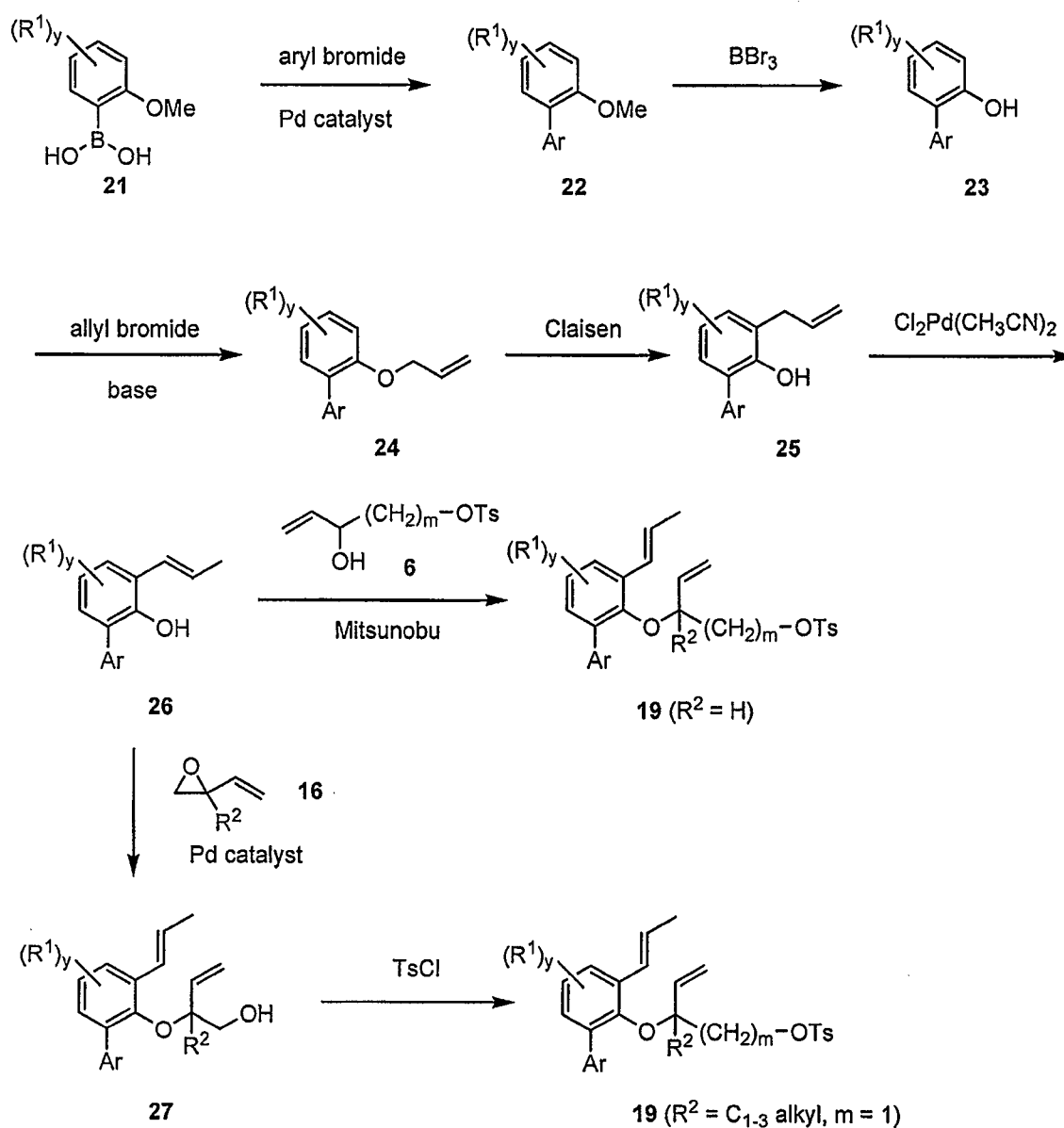
Scheme 6



[0059] Diene (19) is subjected to a ring closing metathesis reaction on treatment with bis(tricyclohexylphosphine)benzylidene ruthenium (IV) dichloride to give 2*H*-chromene derivative (20). Hydrogenation of the double bond of the 2*H*-chromene derivative (20) can be achieved using a suitable catalyst such as platinum (IV) oxide or sulfided platinum to give the chroman derivative (2), wherein --- represents a single bond, Scheme 6.

[0060] Synthesis of an intermediate diene of formula 19 is illustrated in Scheme 7.

Scheme 7

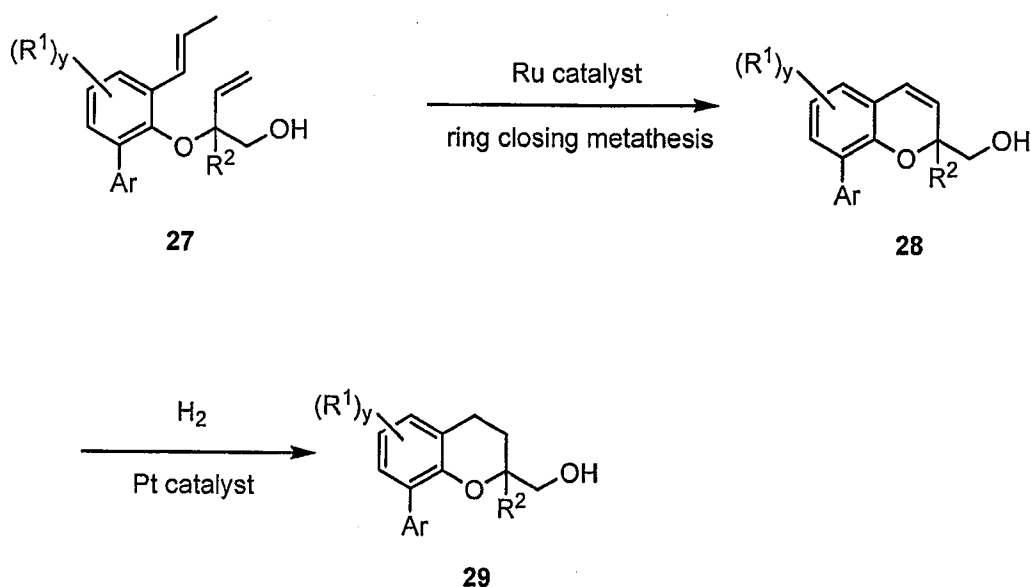


[0061] Suzuki coupling of 2-methoxyphenylboronic acids (21) with different aryl halides using a palladium catalyst under basic conditions affords anisole derivatives (22). The source of palladium is normally tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0) or another suitable

source such as *trans*-dichlorobis(tri-*o*-tolylphosphine)palladium (II). Typically, the reaction base is sodium or potassium carbonate, cesium or potassium fluoride or potassium phosphate, and the solvent includes tetrahydrofuran, dioxane, ethylene glycol dimethyl ether, water, toluene and mixtures thereof. Cleavage of the methyl ether in (22) with boron tribromide gives phenol (23) that can be alkylated with allyl bromide in the presence of a suitable base to give allyl ether derivatives (24). Claisen rearrangement of (24) in a refluxing high-boiling point solvent such as 1-methyl-2-pyrrolidinone or ethylene glycol gives phenol derivative (25). The double bond in (25) is isomerized to give (26), in which the double bond is in conjugation with the aromatic ring, on treatment with bis(acetonitrile) palladium (II) dichloride in refluxing dichloromethane. Mitsunobu etherification of (26) on treatment with a substituted allylic alcohol (6), diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine affords diene (19), wherein R² is hydrogen. Alternatively, treatment of phenol (26) with a substituted vinyloxirane (16) in the presence of a suitable palladium catalyst, such as tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0), will give the diene (27) (Goujon, J-Y. et al. Journal of the Chemical Society Perkin Trans 1 2002, 496). Treatment of the alcohol (27) with *p*-toluenesulfonyl chloride in the presence of a suitable base such as pyridine or *N,N*-diisopropylethylamine gives the tosylate (19), wherein R² = C₁₋₃ alkyl and *m* is 1, Scheme 7.

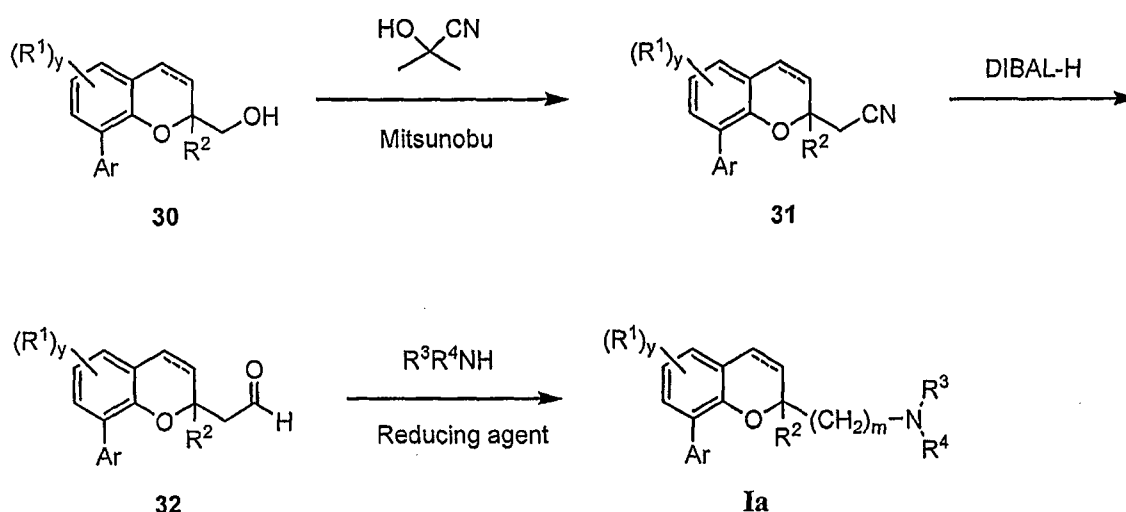
[0062] An alternative synthesis of compounds of formula (Ia) is illustrated in Scheme 8 and Scheme 9.

Scheme 8



[0063] Diene (27) is subjected to a ring closing metathesis reaction on treatment with bis(tricyclohexylphosphine)benzylidene ruthenium (IV) dichloride to give 2*H*-chromene derivative (28). Hydrogenation of the double bond of the 2*H*-chromene derivative (28) can be achieved using a suitable catalyst such as platinum (IV) oxide or sulfided platinum to give the chroman derivative (29), Scheme 8.

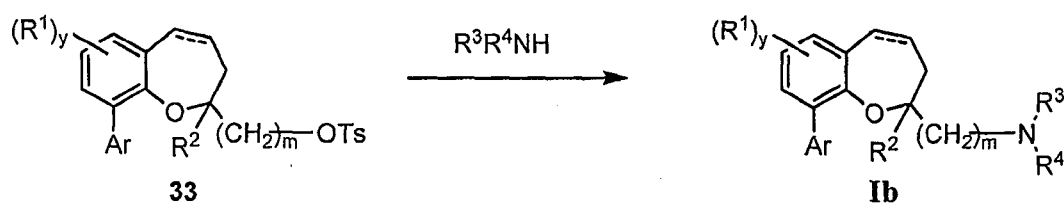
Scheme 9.



[0064] Mitsunobu homologation of the chroman or 2*H*-chromene alcohol (30) with acetone cyanohydrin in the presence of *N,N,N',N'*-tetramethylazodicarboxamide and tributylphosphine (Tsunoda, T. et al. Tetrahedron Letters 1999, 40, 7355) gives nitrile (31). The nitrile (31) may be reduced to give the corresponding aldehyde (32) on treatment with a suitable metal hydride reducing agent, such as diisobutylaluminium hydride. Reductive amination then gives the compounds of formula 1a, wherein m is 2.

[0065] The 2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepine derivatives (Ib) of the present invention are prepared as illustrated in Scheme 10.

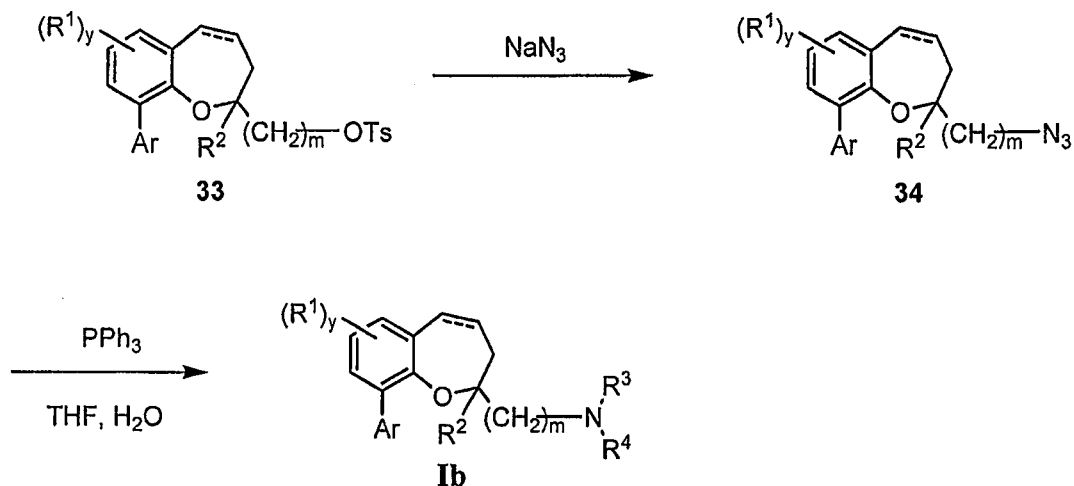
Scheme 10



[0066] Displacement of the tosylate leaving group in (33) with a monoalkylamine or dialkylamine affords a compound of formula Ib. The reaction can be executed in a suitable

aprotic solvent including but not limited to tetrahydrofuran or dimethyl sulfoxide at temperatures ranging from room temperature to 100 °C.

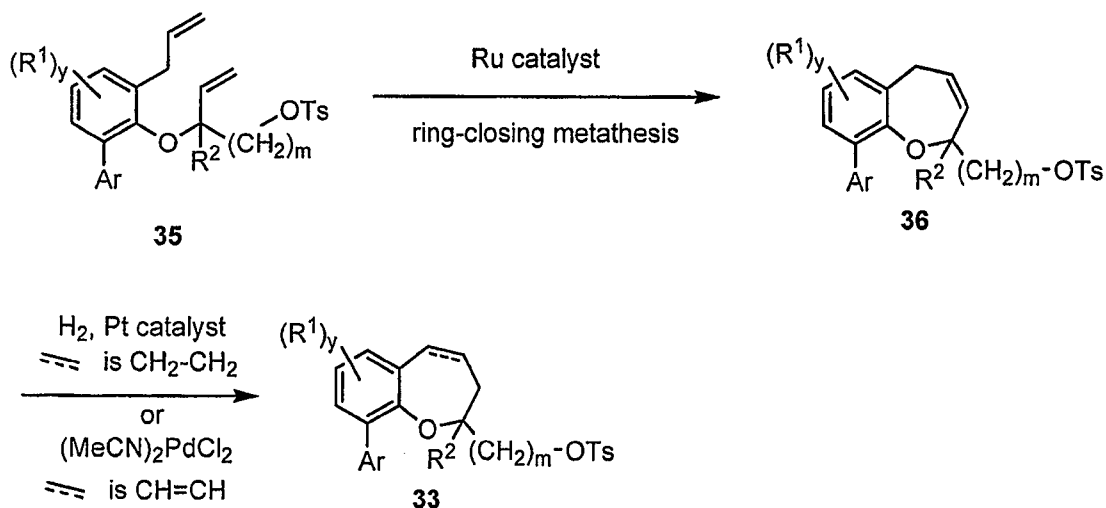
Scheme 11



[0067] Alternatively, a tosylate (33) can be converted to azide (34), on treatment with sodium azide, and the azide reduced to amine with a suitable reducing agent such as triphenylphosphine in tetrahydrofuran and water to give the compounds of formula Ib, wherein R^3 and R^4 are hydrogen, Scheme 11.

[0068] Synthesis of the intermediate tosylate (33) is illustrated in Scheme 12.

Scheme 12

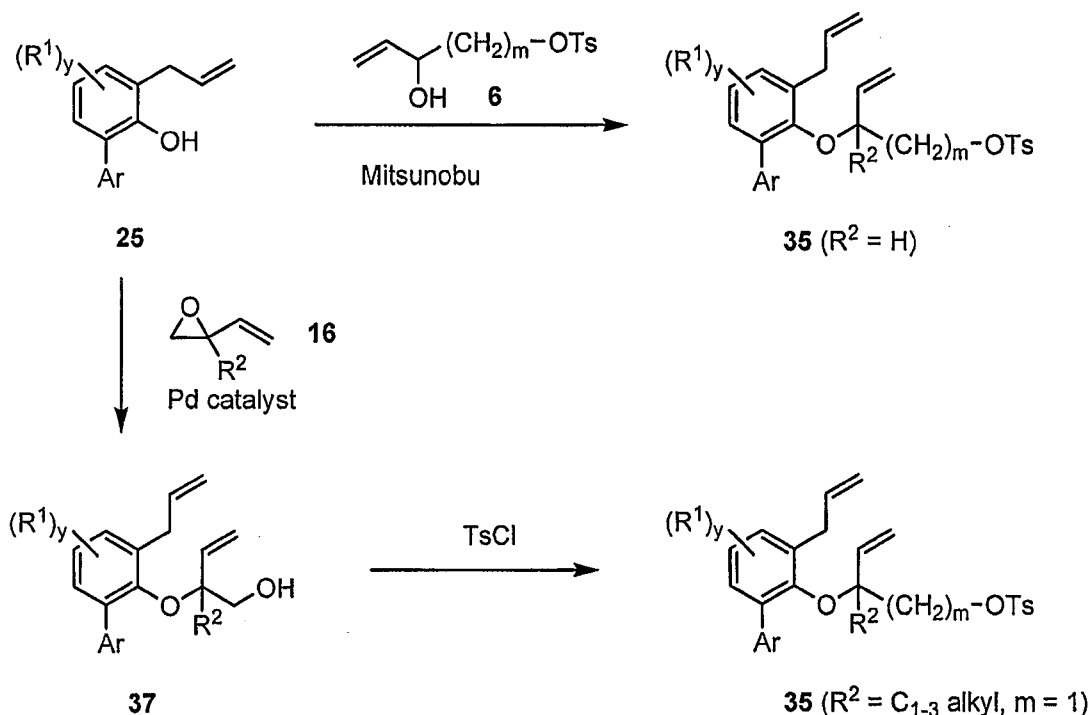


[0069] Diene (35) is subjected to a ring closing metathesis reaction on treatment with bis(tricyclohexylphosphine)benzylidene ruthenium (IV) dichloride to give 2H-chromene derivative (36). Hydrogenation of the double bond of the 2H-chromene derivative (36) can

be achieved using a suitable catalyst such as platinum (IV) oxide or sulfided platinum to give the chroman derivative (33), wherein $\equiv$ represents a single bond, Scheme 12. Isomerization of the double bond can be achieved by treatment of 36 with dichlorobis(acetonitrile)palladium (II) in refluxing methylene chloride to give the chroman derivative (33), wherein $\equiv$ represents a double bond, Scheme 12.

[0070] Synthesis of the diene (35) is illustrated in Scheme 13.

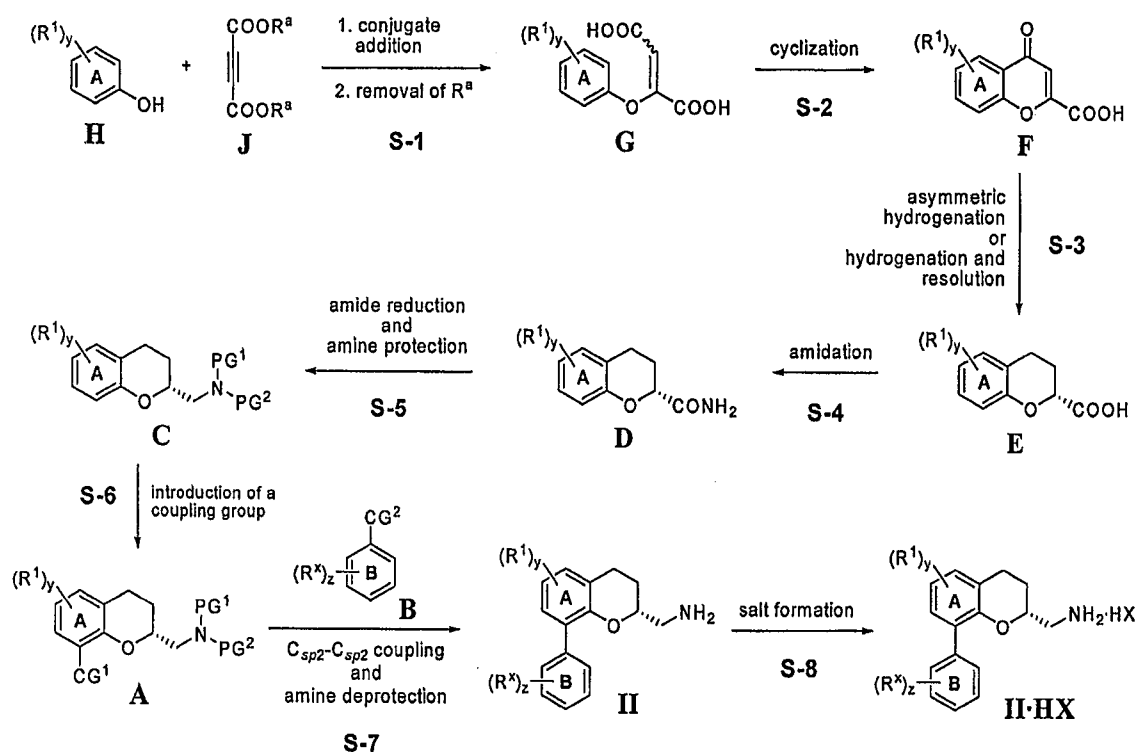
Scheme 13



[0071] Mitsunobu etherification of (25) on treatment with a substituted allylic alcohol (6), diethyl azodicarboxylate and triphenylphosphine affords diene (35), wherein R^2 is hydrogen. Alternatively, treatment of phenol (25) with a substituted vinyloxirane (16) in the presence of a suitable palladium catalyst, such as tetrakis(triphenylphosphine) palladium (0), will give the diene (37) (Goujon, J-Y. et al. Journal of the Chemical Society Perkin Trans 1 2002, 496). Treatment of the alcohol (37) with *p*-toluenesulfonyl chloride in the presence of a suitable base such as pyridine or *N,N*-diisopropylethylamine gives the tosylate (35), wherein $\text{R}^2 = \text{C}_{1-3} \text{ alkyl}$ and m is 1, Scheme 13.

[0072] Scheme 14, below, depicts an alternative method for preparing compounds of the present invention.

Scheme 14

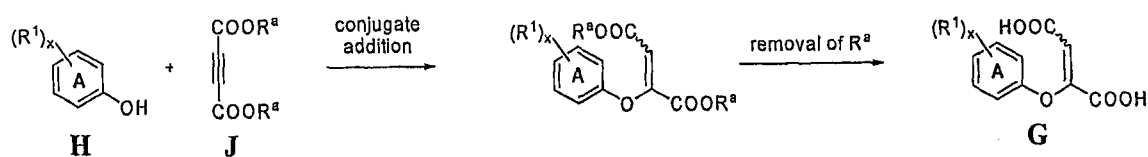


wherein each z is 0-5.

[0073] In step S-1 a compound of formula H is allowed to react *via* conjugate addition with a compound of formula J, following which the R^a groups are removed to afford the product of formula G, as depicted in Scheme 15, below. One of ordinary skill in the art will appreciate that a wide variety of reaction conditions may be employed to promote this transformation, therefore a wide variety of reaction conditions are envisioned; see generally, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, M. B. Smith and J. March, 5th Edition, John Wiley & Sons, 2001 and *Comprehensive Organic Transformations*, R. C. Larock, 2nd Edition, John Wiley & Sons, 1999. For example, the conjugate addition step may be run in the presence or absence of a base, and with or without heating. In certain embodiments, the conjugate addition is run in the presence of potassium carbonate, potassium hydroxide, sodium hydroxide, tetrabutylammonium hydroxide, benzyltrimethylammonium hydroxide, triethylbenzylammonium hydroxide, 1,1,3,3-tetramethylguanidine, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene, N-methylmorpholine, diisopropylethylamine, tetramethylethylenediamine, pyridine, or triethylamine. In certain embodiments, the reaction is carried out in a suitable medium. A suitable medium is a solvent or a solvent mixture that, in combination with the combined reacting partners and

reagents, facilitates the progress of the reaction therebetween. The suitable solvent may solubilize one or more of the reaction components, or, alternatively, the suitable solvent may facilitate the suspension of one or more of the reaction components; see, generally, March (2001). In certain embodiments the present transformation is run in excess of the phenol reagent (corresponding to formula **H**), diphenyl ether, dioxane, anisole, acetone, tetrahydrofuran, ethyl acetate, isopropyl acetate, dimethylformamide, ethylene glycol, toluene, water, diisopropylethylamine, triethylamine, pyridine, N-methylmorpholine, acetonitrile, N-methylpyrrolidine, or mixtures thereof. In other embodiments the reaction is conducted at temperatures between around 25 °C and about 110 °C. In yet other embodiments, the reaction is conducted at around 25 °C. In other embodiments, the conjugate addition is carried out according to the procedures outlined in Ruhemann, S. *J. Chem. Soc.* **1900**, 77, 1121, Gudi, M. N. *et al. Indian J. Chem.* **1969**, 7, 971, Cairns, H. *et al. J. Med. Chem.* **1972**, 15, 583, Stoermer, M. J. and Fairlie, D. P. *Aust. J. Chem.* **1995**, 48, 677, and Fitzmaurice, C. *et al.* British Patent No. 1262078, (filed 24 May, 1968).

Scheme 15



[0074] At step S-2, a compound of formula **G** is cyclized to afford a compound of formula **F**. One of ordinary skill in the art will recognize that there are a wide variety of reaction conditions that can be employed to cyclize compounds of formula **G**, therefore, a wide variety of conditions are envisioned; see generally, March, (2001) and Larock (1999). In certain embodiments, the cyclization is promoted by treating a compound of formula **G** with a suitable Brønsted acid. Exemplary acids include hydrochloric, sulfuric, phosphoric, polyphosphoric, methanesulfonic, Eaton's reagent ($\text{P}_2\text{O}_5/\text{MeSO}_3\text{H}$), chlorosulfonic, camphorsulfonic, and *p*-toluenesulfonic. In other embodiments, additional reagents are employed, including, for example, phosphorus pentoxide, phosphorus trichloride, phosphorus pentachloride, acetyl chloride, or acetic anhydride. One of ordinary skill in the art will recognize that some of the conditions described will promote formation of an intermediate acylchloride prior to undergoing cyclization. In yet another embodiment, the reaction is conducted with acetyl chloride or water as solvent. In still other embodiments, the

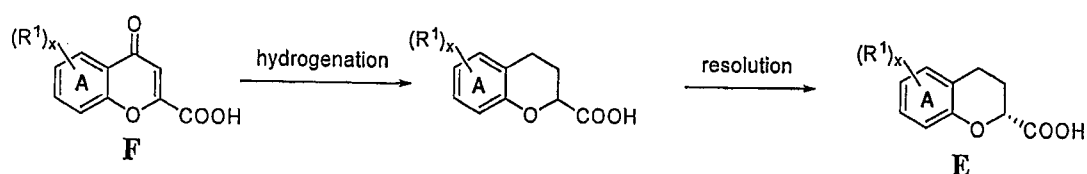
cyclization is conducted as described in Ruhemann (1900), Gudi (1969), Cairns (1972), Stoermer (1995), or Fitzmaurice, C. *et al.* British Patent No. 1262078, (filed 24 May, 1968).

[0075] In step S-3, a compound of formula **F** is reduced to afford a compound of formula **E**. One of ordinary skill in the art will recognize that compounds of formulae **E**, **D**, **C**, **A**, **II**, and **II·HX** contain a stereogenic carbon. Accordingly, this invention encompasses each individual enantiomer of compounds of formulae **E**, **D**, **C**, **A**, **II**, and **II·HX** as well as mixtures thereof. While a single stereochemical isomer is depicted for formulae **E**, **D**, **C**, **A**, **II**, and **II·HX** in Scheme 14, it will be appreciated that mixtures of enantiomers of these formulae are accessible enriched in either enantiomer *via* the present invention. As used herein, the terms “enantiomerically enriched” and “enantioenriched” denote that one enantiomer makes up at least 75% of the preparation. In certain embodiments, the terms denote that one enantiomer makes up at least 80% of the preparation. In other embodiments, the terms denote that at least 90% of the preparation is one of the enantiomers. In other embodiments, the terms denote that at least 95% of the preparation is one of the enantiomers. In still other embodiments, the terms denote that at least 97.5% of the preparation is one of the enantiomers. In yet another embodiment, the terms denote that the preparation consists of a single enantiomer to the limits of detection (also referred to as “enantiopure”). As used herein, when “enantioenriched” or “enantiomerically enriched” are used to describe a singular noun (e.g., “an enantioenriched compound of formula **II**” or “an enantioenriched chiral amine”), it should be understood that the “compound” or “acid” may be enantiopure, or may in fact be an enantioenriched mixture of enantiomers. Similarly, when “racemic” is used to describe a singular noun (e.g., “a racemic compound of formula **E**”), it should be understood that the term is in fact describing a 1:1 mixture of enantiomers.

[0076] In one aspect of the present invention, step S-3 is carried out by (a) first subjecting the compound of formula **F** to hydrogenation conditions, (b) forming diastereomeric salts by combining the racemic mixture of the hydrogenation product with an enantioenriched chiral amine, (c) selectively crystallizing one of the diastereomeric salts to afford a diastereomerically enriched mixture of salts, and (d) recovering the acid in enantioenriched form from the diastereomerically enriched salt, as depicted in Scheme 16, below. In certain embodiments, the hydrogenation in (a) is conducted in the presence of a palladium catalyst. In other embodiments, the palladium catalyst is palladium on carbon. In still other embodiments, the hydrogenation is run in methanol, ethanol, or acetic acid. According to one aspect of the present invention, the hydrogenation is run in methanol. In yet other

embodiments, the hydrogenation is conducted in the presence of sulfuric acid, acetic acid, or both. In some embodiments, the hydrogenation is conducted in the presence of sulfuric acid. In still other embodiments, the hydrogenation is conducted as described in Witiak, D. T. *et al. J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 934. In another aspect of the present invention, the enantioenriched chiral amine is (R)-1-phenyl-propylamine. In certain embodiments, the crystallization in step (c) is conducted in acetonitrile, methanol, ethanol, isopropanol, ethyl acetate, isopropyl acetate, diethyl ether, *tert*-butyl methyl ether, benzene, toluene, dichloromethane or the like. In certain embodiments, the free acid is liberated in step (d) by treating the salt with hydrochloric acid or sulfuric acid. In other embodiments, step (d) is conducted in toluene, water, or mixtures thereof. In other embodiments, the resolution step is conducted as described in Wigerinck, P. T. B. P. *et al.*, International patent application number WO 9929687 A1 (1999); Van Lommen, G. R. E. *et al.*, European patent application publication number EP 145067 A2 (1985); or Schaff, T. K. *et al. J. Med. Chem.* **1983**, *26*, 328.

Scheme 16

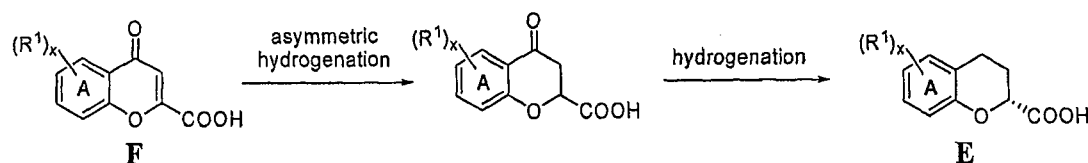


[0077] In another aspect of the present invention, step S-3 is carried out by (a) first subjecting the compound of formula F to hydrogenation conditions, (b) resolving the racemic reduced product by enzymatic means. In certain embodiments, the enzymatic resolution is carried out according to Schutt, H., German patent application publication number DE 4430089 A1 (1996); Urban, F. J., European patent application publication number EP 0448254 A2 (1991); and Rossi, R. F., Jr., international patent application publication number WO 9640975 A1 (1996).

[0078] In yet another aspect of the present invention, step S-3 is carried out by (a) hydrogenating a compound of formula F in an asymmetric fashion to afford an intermediate ketone-containing compound in enantiomerically enriched form, and (b) hydrogenating said intermediate to reduce the keto moiety and afford a compound of formula E in enantiomerically enriched form, as shown in Scheme 17, below. In certain embodiments, the asymmetric hydrogenation in step (a) is catalyzed by a suitable chiral catalyst. In certain embodiments, the chiral catalyst is a complex comprising a transition metal species and a suitable chiral ligand. In certain embodiments, the transition metal species is a late transition

metal species (e.g., a Ru, Rh, Pd, Ir, or Pt species). In other embodiments the transition metal species is a rhodium or ruthenium species. In certain embodiments, the chiral ligand contains a phosphorus moiety that is capable of binding a transition metal species (e.g., a phosphine or phosphite moiety). In other embodiments the chiral ligand contains an olefinic moiety that is capable of binding a transition metal species. In yet other embodiments, the chiral ligand contains a carbene moiety that is capable of binding to a transition metal species. Suitable chiral ligands for asymmetric hydrogenation are well known in the art; see, e.g., *Stereochemistry of Organic Compounds*, E. L. Eliel and S. H. Silen, 1994, John Wiley and Sons; *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, R. Noyori, 1994, John Wiley and Sons; X. Cui and K. Burgess, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3272; and W. Tang and X. Zhang, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029. Additional exemplary chiral ligands include, but are not limited to, JosiPhos-type, MandyPhosTM-type, WalPhos-type, TaniaPhosTM-type, RoPhos-type, DIPAMP-type, Butiphane-type, BPE-type, QUINAP-type, BINAP-type, NorPhos-type, MonoPhosTM-type, TunePhos-type, MalPhos-type, DuPhos-type, PHOX-type, KetalPhos-type, f-KetalPhos-type, TangPhos-type, BIPHEP-type, ferrotane-type, Binaphane-type, f-Binaphane-type, Binapine-type, FAP-type, MOP-type, DIOP-type, ChiraPhos-type, BPPM-type, and BICP-type. The term "asymmetric hydrogenation," as used herein refers to the hydrogenation of an achiral or chiral substrate which results in an enantiomerically enriched chiral product. In certain embodiments the asymmetric hydrogenation is catalyzed by a chiral transition metal-containing species. In certain embodiments, the hydrogenation in step (b) is conducted in the presence of a palladium catalyst. In other embodiments, the palladium catalyst is palladium on carbon. In still other embodiments, the hydrogenation is run in methanol. In yet other embodiments, the hydrogenation is conducted in the presence of sulfuric acid and acetic acid.

Scheme 17



[0079] In step S-4, a compound of formula E is amidated to afford a compound of formula D. One of ordinary skill in the art will recognize that there are a wide variety of reaction conditions that can be employed to amidate compounds of formula G, therefore, a wide variety of conditions are envisioned; see generally, March (2001); Larock (1999); Benz,

G. "Synthesis of Amides and Related Compounds." in Comprehensive Organic Synthesis, Trost, B. M., Editor, Pergamon Press: New York, NY, Vol. 6; and Bailey, P. D. *et al.* "Amides" in Comprehensive Organic Functional Group Transformation, Katritzky, et. al. Editors, Pergamon: New York, NY, Vol. 5. In certain embodiments, the amidation is conducted by first activating the carboxylic acid to facilitate acylation (e.g., by reaction with SOCl₂ or similar reagents), and subsequently treating the activated species with a source of ammonia [e.g., ammonia gas or solution in tetrahydrofuran toluene, heptane, *tert*-butyl methyl ether, diethyl ether, ethyl acetate, isopropyl acetate, dichloromethane, chloroform, dichloroethane, or water (e.g., NH₄OH)]. In other embodiments, this reaction is conducted by first activating the carboxylic acid to facilitate acylation by reaction with SOCl₂ and subsequently treating the activated species with NH₄OH. In still other embodiments, the reaction is run in toluene, benzene, ethyl acetate, dichloromethane, chloroform, dichloroethane, combinations thereof. In some embodiments, the cyclization is run in the absence of solvent. In other embodiments, the reaction is run at a temperature between about 25 °C and 150 °C. In still other embodiments, the reaction is run at a temperature between about 50 °C and about 100 °C. In yet other embodiments, the reaction is conducted according to Zhang, M. *et al. Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5229 or Devant, R. International patent application publication number WO05037817 (2005).

[0080] In step S-5, the amide moiety in compounds of formula D is reduced to an amine, and the resulting amine is protected to afford compounds of formula C. In compounds of formulae C and A, PG¹ and PG² are amino protecting groups. Protected amines are well known in the art and include those described in detail in Greene (1999). Suitable mono-protected amines further include, but are not limited to, aralkylamines, carbamates, allyl amines, amides, and the like. Examples of suitable mono-protected amino moieties include *t*-butyloxycarbonylamino (-NHBOC), ethyloxycarbonylamino, methyloxycarbonylamino, trichloroethyloxycarbonylamino, allyloxycarbonylamino (-NHAlloc), benzyloxycarbonylamino (-NHCBZ), allylamino, benzylamino (-NHBn), fluorenylmethylcarbonyl (-NHFmoc), formamido, acetamido, chloroacetamido, dichloroacetamido, trichloroacetamido, phenylacetamido, trifluoroacetamido, benzamido, *t*-butyldiphenylsilyl, and the like. Suitable di-protected amines include amines that are substituted with two substituents independently selected from those described above as mono-protected amines, and further include cyclic imides, such as phthalimide, maleimide, succinimide, and the like. Suitable di-protected amines also include pyrroles and the like,

and 2,2,5,5-tetramethyl-[1,2,5]azadisilolidine and the like. Notwithstanding the definition above, one of either PG¹ or PG² in compounds of formulae C and A may be hydrogen. According to one aspect of the invention, the -N(PG¹)(PG²) moiety of formulae C and A, is t-butyloxycarbonylamino (-NHBOC).

[0081] One of ordinary skill in the art will recognize that there are a wide variety of reaction conditions that can be employed to reduce an amide, therefore, a wide variety of conditions are envisioned; see generally, March, (2001) and Larock (1999). In certain embodiments, the reduction step is performed by treating a compound of formula D with Red-Al [sodium bis(2-methoxyethoxy)aluminumhydride] or lithium aluminum hydride. In other embodiments, the reduction step is run in toluene, benzene, tetrahydrofuran, diethyl ether, *tert*-butyl methyl ether, or a mixture thereof. In certain embodiments, the reduction step is run at a temperature between about -40 °C and about 100 °C. In other embodiments, the reduction step is run at a temperature between about 0 °C and 40 °C. In still other embodiments the reduction is conducted as described in Gross, J. L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8563; Mayweg, A. *et al.*, U.S. patent application publication number US 05250769 (2005); Devant, R. *et al.*, International patent application publication number WO 05037817 (2005); Mitsuda, M. *et al.*, International patent application publication number WO 03040382 (2003); Bokel, H. *et al.*, International patent application publication number WO 02020507 (2002); or Bokel, H. *et al.*, German patent application publication number DE 10120619 (2002).

[0082] Similarly, one of ordinary skill in the art will recognize that there are a wide variety of methods that can be employed to protect an amine, therefore, a wide variety of conditions are contemplated; see generally, Green (1999).

[0083] In step S-6, a CG¹ group is introduced at the open ortho position relative to the *sp*²-hybridized carbon bearing the chromane oxygen in formula C. The CG¹ group of formula A is a coupling group that facilitates transition metal-mediated C_{*sp*2}-C_{*sp*2} coupling between the attached C_{*sp*2} carbon and the C_{*sp*2} carbon bearing a CG² coupling group in compounds of formula B, as shown in step S-7. Suitable coupling reactions are well known to one of ordinary skill in the art and typically involve one of the coupling groups being an electron-withdrawing group (e.g., Cl, Br, I, OTf, etc.), such that the resulting polar carbon-CG bond is susceptible to oxidative addition by an electron-rich metal (e.g., a low-valent palladium or nickel species), and the complementary coupling group being an electropositive group (e.g., boronic acids, boronic esters, boranes, stannanes, silyl species, zinc species,

aluminum species, magnesium species, zirconium species, etc.), such that the carbon which bears the electropositive coupling group is susceptible to transfer to other electropositive species (e.g., a $\text{Pd}^{\text{II-IV}}$ species or a $\text{Ni}^{\text{II-IV}}$ species). Exemplary reactions and coupling groups include those described in *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, A. de Meijere and F. Diederich, Eds., 2nd Edition, John Wiley & Sons, 2004; and *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Negishi, E., de Meijere, A. Editors, Wiley: New York, NY, 2002. In certain embodiments, CG^1 in compounds of formula A is a boronic acid, a boronic ester, or a borane. In other embodiments, CG^1 in compounds of formula A is a boronic ester. According to one aspect of the present invention, CG^1 in compounds of formula A is a boronic acid.

[0084] Reactions and reaction sequences that are used to promote the transformation depicted in step S-6 include initial directed orthometallation followed by treatment with suitable reagent to afford a compound of formula A. In certain embodiments, directed orthometallation is succeeded with treatment with a borate ester, which is optionally subsequently hydrolyzed to afford a boronic acid; see, e.g., Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879 and Schlosser, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 376. Another exemplary sequence involves halogenation followed by a metallation/transmetallation sequence to afford a compound of formula A. In certain embodiments, halogenation and transmetallation is succeeded with treatment with a borate ester, which is optionally subsequently hydrolyzed to afford a boronic acid; see, generally, de Meijere (2004) and Snieckus (1990). According to one aspect of the present invention, a compound of formula C is first subjected to orthometallation to afford an intermediate arylmetal compound that is allowed to react with a borate ester to afford, following aqueous workup, a compound of formula A. In certain embodiments, the orthometallation is accomplished by treating a compound of formula C with an alkyl lithium reagent. In other embodiments the alkyllithium reagent employed is selected from *tert*-butyllithium, *n*-butyllithium, *s*-butyllithium, hexyllithium, and the like. In other embodiments the alkyllithium reagent employed is *tert*-butyllithium. In yet other embodiments, the reaction is run in tetrahydrofuran, diethyl ether, dimethoxyethane, *tert*-butyl methyl ether, or combinations thereof. In other embodiments, the lithiation reaction is run in tetrahydrofuran. In still other embodiments the reaction is run at a temperature between about 0 °C and about -90 °C. In still other embodiments the reaction is run at a temperature between about -30 °C and about -50 °C. In certain embodiments, the lithiation is run in the presence of one or more of N,N,N',N'-tetramethylethylenediamine, or

hexamethylphosphoric triamide. In other embodiments, the borate ester is triisopropylborate [B(OiPr)₃]. According to another aspect of the present invention, a compound of formula **C** is first brominated, then is subjected to halogen-metal exchange to afford an intermediate arylmetal compound that is allowed to react with a borate ester to afford, optionally following hydrolysis (by, e.g., treatment with aqueous hydrochloric acid, aqueous sulfuric acid, or the like) to the boronic acid, a compound of formula **A**.

[0085] In step **S-7**, a compound of formula **A** is coupled to a compound of formula **B**, *via* a C_{sp2}-C_{sp2} coupling reaction between the carbon centers bearing complementary coupling groups CG¹ and CG² to provide a compound of formula **II**. Suitable coupling reactions and suitable coupling groups are as described above (see the description of embodiments for CG¹, above). In certain embodiments, CG² in compounds of formula **B** is Br, I, or OTf. According to one aspect of the present invention, CG² in compounds of formula **B** is Br. In certain embodiments, the transformation is catalyzed by a palladium species. According to one aspect of the invention, the transformation is catalyzed by palladium tetrakis triphenylphosphine. In certain embodiments, the coupling reaction is run with dimethylacetamide, tetrahydrofuran, dimethoxyethane, toluene, dimethylformamide, N-methylpyrrolidine, or mixtures thereof, as solvent. In certain embodiments the coupling reaction is run with dimethylacetamide as solvent. According to another aspect of the present invention, the reaction is run in the presence of potassium phosphate or potassium carbonate. In other embodiments, the reaction is heated. According to one aspect of the invention, the reaction is heated to a temperature of about 100 °C.

[0086] One of ordinary skill in the art will appreciate that a compound of formula **II**, as prepared by the methods of the present invention, may be treated with a suitable Brønsted acid, HX, as depicted in step **S-8**, to form a salt thereof (represented by formula **II·HX**). Exemplary acids include hydrogen halides, carboxylic acids, sulfonic acids, sulfuric acid, and phosphoric acid. According to one aspect of the present invention, a compound of formula **II** is treated with HCl to form a compound of formula **II·HX** wherein X is Cl. In certain embodiments, where the acid is HCl, it is introduced into the medium containing the compound of formula **II** in gaseous form. In other embodiments, the acid is introduced into the medium containing the compound of formula **II** as a solution in methanol, ethanol, isopropanol, or water. In yet other embodiments, the acid is introduced into the medium containing the compound of formula **II** as a solution in isopropanol. In certain embodiments, the medium containing the compound of formula **II** is isopropanol. According to one aspect

of the present invention, the deprotection step of step S-7 and the salt formation of step S-8 are conducted in a single step by employing the acid HX in the deprotection step.

[0087] Although certain exemplary embodiments are depicted and described above and herein, it will be appreciated that compounds of the invention can be prepared according to the methods described generally above using appropriate starting materials by methods generally available to one of ordinary skill in the art. Additional embodiments are exemplified in more detail herein.

4. *Uses, Formulation and Administration*

[0088] Compounds of the present invention have affinity for and agonist or partial agonist activity at the 2C subtype of brain serotonin receptors and are thus of interest for the treatment of a variety of disorders and/or the alleviation of one or more associated symptoms. Such disorders associated with modulations of the 2C subtype of brain serotonin receptors are described in detail below. The present invention contemplates that compounds of the present invention are associated with a rapid onset of action. In addition, compounds of the present invention lack the side-effect of sexual dysfunction.

[0089] Compounds of the present invention are useful for treating one or more psychotic disorders, as described herein, without causing diabetogenesis. Diabetogenesis is a side-effect associated with atypical antipsychotic agents. Without wishing to be bound by any particular theory, it is believed that the diabetogenesis associated with atypical antipsychotic agents results from the fact that those agents are 5-HT_{2C} antagonists. As described herein, the present compounds are 5-HT_{2C} agonists, or partial agonists, and therefore are not associated with diabetogenesis.

[0090] Compounds of the present invention are useful for treating one or more psychotic disorders such as schizophrenia including paranoid type, disorganized type, catatonic type, and undifferentiated type, schizophreniform disorder, schizoaffective disorder, delusional disorder, substance-induced psychotic disorder, and psychotic disorder not otherwise specified; L-DOPA-induced psychosis; psychosis associated with Alzheimer's dementia; psychosis associated with Parkinson's disease; and psychosis associated with Lewy body disease.

[0091] Compounds of the present invention are also useful for treating symptoms related to psychotic disorders of the schizophrenic types, including the so called "positive" and "negative" symptoms of schizophrenia. These symptoms include for example

hallucinations, delusions, paranoia, anxiety, agitation, excessive aggression, tension, thought disorder, blunted affect, and social or emotional withdrawal in psychotic patients. Other symptoms often associated with psychotic disorders include cognition disorders or deficits such as poor attention and impaired function, depression, suicide, metabolic syndrome, and substance abuse. Thus, another embodiment of the present invention provides a method for treating one or more symptoms associated with a psychotic disorder.

[0092] In other embodiments, the present compounds are useful for treating anxiety disorders such as panic attack, agoraphobia, panic disorder, specific phobia, social phobia, social anxiety disorder, obsessive compulsive disorder, posttraumatic stress disorder, acute stress disorder, generalized anxiety disorder, separation anxiety disorder, substance-induced anxiety disorder, and anxiety disorder not otherwise specified.

[0093] According to another embodiment, the present compounds are useful for treating bipolar disorders. Such bipolar disorders include bipolar I disorder, bipolar II disorder, and cyclothymic disorder; bipolar mania, dementia, and depression with psychotic features. The present compounds are also useful for treating (including the preventing) of cycling that may occur between bipolar depression and bipolar mania.

[0094] A more complete description of the aforementioned mental disorders can be found in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, Washington, DC, American Psychiatric Association (1994), incorporated herein by reference in its entirety.

[0095] In certain embodiments, compounds of the present invention are administered in combination with one or more anti-psychotic agents. Such anti-psychotic agents are well known in the art and include clozapine (e.g., Clozaril[®]), risperidone (e.g., Risperdal[®]), olanzapine (e.g., Zyprexa[®]), quetiapine (e.g., Seroquel[®]), ziprasidone (e.g., Geodon[®]), aripiprazole, amisulpiride, chlorpromazine, fluphenazine, haloperidol (e.g., Haldol[®]), loxapine, mesoridazine, molindone, perphenazine, pimozide, seroquel, sulpiride, thioridazine, thiothixene, trifluoperazine, and bifeprunox to name a few.

[0096] The combination of a compound of the present invention with one or more anti-psychotic agents is useful for treating schizophrenia including paranoid type, disorganized type, catatonic type, and undifferentiated type, schizophreniform disorder, schizoaffective disorder, delusional disorder, substance-induced psychotic disorder, and psychotic disorder not otherwise specified; L-DOPA-induced psychosis; psychosis associated with Alzheimer's dementia; psychosis associated with Parkinson's disease; psychosis associated with Lewy body disease; bipolar disorders such as bipolar I disorder, bipolar II disorder, and

cyclothymic disorder; bipolar mania, dementia, and depression with psychotic features. In some embodiments, these combinations are useful in the treatment of bipolar disorder, including for example treating the cycling between bipolar depression and bipolar mania.

[0097] In other embodiments, administration of a compound of the present invention with an anti-psychotic agent provide anti-psychotic benefits while eliminating or minimizing certain side effects (e.g., akathisia, dystonia, Parkinsonism dyskinesia and late dyskinesia and the like) typically observed when the anti-psychotic agent(s) is/are taken alone.

[0098] In other embodiments, compounds of the present invention are useful for treating one or more depressive disorders such as major depressive disorder, seasonal affective disorder, dysthymic disorder, substance-induced mood disorder, depressive disorder not otherwise specified, and treatment resistant depression.

[0099] Another aspect of the present invention provides a method for treating one or more mood episodes such as major depressive episode, manic episode, mixed episode, and hypomanic episode; and adjustment disorders such as adjustment disorders with anxiety and/or depressed mood.

[00100] Compounds of the present invention are also useful for treating symptoms related to depressive disorders including somatic symptoms such as neuropathic pain and sexual dysfunction. Other somatic symptoms include hopelessness, helplessness, anxiety and worries, memory complaints with or without objective signs of cognitive impairment, loss of feeling of pleasure (anhedonia), slowed movement, irritability, and lack of interest in personal care, such as poor adherence to medical or dietary regimens.

[00101] In certain embodiments, the present invention provides a method of treating sexual dysfunction related to depression. In other embodiments, the present invention provides a method of treating sexual dysfunction associated with administering a serotonin reuptake inhibitor (SRI) for treating a depressive or other disorder. Such methods of treating sexual dysfunction are described in detail below.

[00102] In certain embodiments, compounds of the present invention are administered in combination with one or more antidepressive agents. Suitable antidepressant agents include, for example, serotonin reuptake inhibitors (SRIs), norepinephrine reuptake inhibitors (NRIs), combined serotonin- norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), reversible inhibitors of monoamine oxidase (RIMAs), phosphodiesterase-4 (PDE4) inhibitors, corticotropin releasing factor (CRF) antagonists, alpha.-adrenoreceptor antagonists or other compounds including atypical antidepressants.

Additional antidepressants for administering in combination with compounds of the present invention include triple uptake inhibitors such as DOV 216303 and DOV 21947...; melatonin agonists such as agomelatine, super neurotransmitter uptake blockers (SNUBs; e.g., NS-2389 from GlaxoSmithKline and Neurosearch; (R)-DDMA from Sepracor), and/or substance P/neurokinin receptor antagonists (e.g., aprepitant/MK-869 from Merck; NKP-608 from Novartis; CPI-122721 from Pfizer; R673 from Roche; TAK637 from Takeda; and GW-97599 from GlaxoSmithKline).

[00103] Another class of antidepressant agents for administering in combination with compounds of the present invention are noradrenergic and specific serotonergic antidepressants (NaSSAs). A suitable example of a NaSSA is mirtazepine.

[00104] Suitable NRIs for administering in combination with compounds of the present invention include tertiary amine tricyclics and secondary amine tricyclics. Suitable examples of tertiary amine tricyclics include: amitriptyline, clomipramine, doxepin, imipramine (See United States Patent 2,554,736, incorporated herein by reference in its entirety) and trimipramine, and pharmaceutically acceptable salts thereof. Suitable examples of secondary amine tricyclics include: amoxapine, desipramine, maprotiline, nortriptyline and protriptyline, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

[00105] Another NRI for administering in combination with compounds of the present invention is reboxetine (EdronaxTM; 2-[.alpha.-(2-ethoxy)phenoxy-benzyl]morpholine, usually administered as the racemate; See United States Patent. 4,229,449, incorporated herein by reference in its entirety).

[00106] Suitable SSRIs for administering in combination with compounds of the present invention include: citalopram (1-[3-(dimethylamino)propyl]-(4-fluorophenyl)-1,3-dihydro-5-isobenzofurancarbonitrile; See United States Patent 4,136,193; Christensen et al., *Eur. J. Pharmacol.* 41:153, 1977; Dufour et al., *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2:225, 1987; Timmerman et al., *ibid.*, 239, each of which is incorporated herein by reference in its entirety); fluoxetine (N-methyl-3-(p-trifluoromethylphenoxy)-3-phenylpropylamine, marketed in the hydrochloride salt form and as the racemic mixture of its two isoforms; see, for example, United States Patent 4,314,081; Robertson et al., *J. Med. Chem.* 31:1412, 1988, each of which is incorporated herein by reference); fluoxetine/olanzapine in combination;; fluvoxamine (5-methoxy-1-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1-pentanone O-(2-aminoethyl)oxime; See United States Patent 4,085,225; Claassen et al., *Brit. J. Pharmacol.* 60:505, 1977; De Wilde et al., *J. Affective Disord.* 4:249, 1982; Benfield et al., *Drugs* 32:313, 1986, each of

which is incorporated herein by reference in its entirety); paroxetine (trans-(-)-3-[(1,3-benzodioxol-5-yloxy)methyl]-4-(4-fluorophenyl)piperidine; See United States Patent 3,912,743; United States Patent 4,007,196; Lassen, *Eur. J. Pharmacol.* 47:351, 1978; Hassan et al., *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 19:705, 1985; Laursen et al., *Acta Psychiat. Scand.* 71:249, 1985; Battegay et al., *Neuropsychobiology* 13:31, 1985, each of which is incorporated herein by reference in its entirety); sertraline, (1S-cis)-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-N-methyl-1-naphthylamine hydrochloride; See United States Patent 4,536,518, incorporated herein by reference in its entirety); escitalopram (see United States Patent RE34,712); and pharmaceutically acceptable salts thereof.

[00107] Suitable MAOIs for administering in combination with compounds of the present invention include: isocarboxazid, phenelzine, selegiline and tranylcypromine, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

[00108] Suitable reversible MAOIs for administering in combination with compounds of the present invention include: moclobemide (4-chloro-N-[2-(4-morpholinyl)-ethyl]benzamide; See United States Patent 4,210,754, incorporated herein by reference in its entirety), selegiline, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

[00109] Suitable SNRIs for administering in combination with compounds of the present invention include venlafaxine (see United States Patent 4,535,186, incorporated herein by reference in its entirety; see also United States Patents 5,916,923, 6,274,171, 6,403,120, 6,419,958, 6,444,708, each of which is incorporated herein by reference in its entirety), and pharmaceutically acceptable salts and analogs, including the O-desmethylvenlafaxine succinate salt; milnacipran (N,N-diethyl-2-aminomethyl-1-phenylcyclopropanecarboxamide; see United States Patent 4,478,836; Moret et al., *Neuropharmacology* 24:1211-19, 1985, each of which is incorporated herein by reference in its entirety); nefazodone (available from Bristol Myers Squibb and Dr. Reddy Labs Inc.); duloxetine; and pharmaceutically acceptable salts thereof.

[00110] Suitable CRF antagonists for administering in combination with compounds of the present invention include those compounds described in International Patent Specification Nos. WO 94/13643, WO 94/13644, WO 94/13661, WO 94/13676 and WO 94/13677.

[00111] Suitable atypical antidepressants for administering in combination with compounds of the present invention include: bupropion (WellbutrinTM; (+-)-1-(3-chlorophenyl)-2-[(1,1-dimethylethyl)amino]-1-propanone), lithium, nefazodone, trazodone

and viloxazine, and pharmaceutically acceptable salts thereof. Another suitable atypical antidepressant is sibutramine.

[00112] Particular antidepressants for administering in combination with compounds of the present invention include, but are not limited to, adinazolam, alaproclate, alnespirone, amineptine, amitriptyline, amitriptyline/chlordiazepoxide combination, amoxapine, aprepitant, atipamezole, azamianserin, bazinaprine, befuraline, bifemelane, binodaline, bipenamol, brofaromine, bupropion, caroxazone, cericlamine, cianopramine, cimoxatone, citalopram, clemeprol, clomipramine, clovoxamine, dazepinil, deanol, demexiptiline, desipramine, O-desmethylvenlafaxine, dibenzepin, dothiepin, doxepin, droxidopa, duloxetine, elzasonan, enefexine, eptapirone, escitalopram, estazolam, etoperidone, femoxetine, fengabine, fezolamine, fluotracen, fluoxetine, fluvoxamine, gepirone, idazoxan, imipramine, indalpine, indeloxazine, iprindole, isocarboxazid, levoprotiline, litoxetine, lofepramine, maprotiline, medifoxamine, metapramine, metralindole, mianserin, milnacipran, minaprine, mirtazapine, moclobemide, montirelin, nebracetam, nefopam, nefozodine, nemitide, nialamide, nomifensine, norfluoxetine, nortriptyline, orotirelin, oxaflozane, paroxetine, pheneizine, pinazepam, pirlindone, pizotiline, protryptiline, reboxetine, ritanserin, robalzotan, rolipram, selegiline, sercloreline, sertraline, setiptiline, sibutramine, sulbutiamine, sulpiride, sunepitron, teniloxazine, thozalinone, thymoliberin, tianeptine, tiflucarbine, tofenacin, tofisopam, toloxatone, tomoxetine, tranlycypromine, trazodone, trimipramine, venlafaxine, veralipride, vilazodone, viloxazine, viqualine, zimelidine and zometrapine, and pharmaceutically acceptable salts thereof, and St. John's wort herb, or *Hypocypis perforatum*, or extracts thereof.

[00113] Suitable classes of anti-anxiety agents for administering in combination with compounds of the present invention include 5-HT_{1A} agonists or antagonists, especially 5-HT_{1A} partial agonists, neurokinin receptor (NK) antagonists (e.g., saredutant and osanetant) and corticotropin releasing factor (CRF) antagonists. Suitable 5-HT_{1A} receptor agonists or antagonists that may be used in the present invention include, in particular, the 5-HT_{1A} receptor partial agonists buspirone, flesinoxan, gepirone and ipsapirone, and pharmaceutically acceptable salts thereof. An example of a compound with 5-HT_{1A} receptor antagonist/partial agonist activity is pindolol. new 5HT_{1A} agonists variza, alnespirone, gepirone, sunepitron, MKC242, vilazodone, eptapirone, and ORG12962 from Organon; new 5HT_{1A} antagonists such as robalzotan; new 5-HT_{1B} agonists such as elzasonan; new 5HT₂ antagonists such as YM-992 (from Yamanouchi Pharmaceuticals) and nemifitide.

[00114] According to the present invention, the inventive combinations may be administered in conjunction with one or more other agents that is useful in treating depression or other mood disorders. Alternatively or additionally, inventive combinations may be administered with one or more other pharmaceutical agents active in treating any other symptom or medical condition present in the mammal that is related or unrelated to the depression or mood disorder being experienced by the mammal. Examples of such pharmaceutical agents include, for example, anti-angiogenic agents, anti-neoplastic agents, anti-diabetic agents, anti-infective agents, pain-relieving agents, anti-psychotic agents, gastrointestinal agents, etc., or combinations thereof. Other pharmaceutical agents useful in the practice of the present invention include, for example, adjunctive therapies typically used to enhance the effects of an antidepressant. Such adjunctive agents may include, for instance, mood stabilizers (e.g., lithium, valproic acid, carbamazepine, etc.); pindolol, stimulants (e.g., methylphenidate, dextroamphetamine, etc.); or thyroid augmenting agents (e.g., T₃); anti-psychotics, anti-anxiety agents (e.g., benzodiazepines), and/or agents that relieve sexual dysfunction (e.g., buspirone, which also has anti-anxiety effects; dopaminergic agents such as amantadine, pramipexole, bupropion, etc.).

[00115] As 5-HT_{2C} modulators, compounds of the present invention are useful for treating a variety of disorders. Such disorders include premenstrual syndrome (PMS), premenstrual dysphoric disorder (PMDD), motion or motor disorders such as Parkinson's disease; chronic fatigue syndrome, anorexia nervosa, disorders of sleep (e.g., sleep apnea), and mutism.

[00116] Premenstrual dysphoric disorder, or PMDD, is a severe form of PMS. Like PMS, PMDD typically occurs the week before the onset of menstruation and disappears a few days after. PMDD is characterized by severe monthly mood swings and physical symptoms that interfere with everyday life, especially a woman's relationships with her family and friends. PMDD symptoms go far beyond what are considered manageable or normal premenstrual symptoms.

[00117] PMDD is a combination of symptoms that may include irritability, depressed mood, anxiety, sleep disturbance, difficulty concentrating, angry outbursts, breast tenderness and bloating. The diagnostic criteria emphasize symptoms of depressed mood, anxiety, mood swings or irritability. The condition affects up to one in 20 American women who have regular menstrual periods. According to another embodiment, the present invention provides a method for treating one or more symptoms associated with PMDD.

[00118] Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are the current preferred method

for treating symptoms associated with PMDD. According to another aspect, the present invention provides a method for treating PMDD, or one or more symptoms associated with PMDD, by administering a compound of formula I in combination with an SSRI. In certain embodiments, the SSRI is fluoxetine, venlafaxine, paroxetine, duloxetine, or sertraline.

[00119] According to another embodiment, compounds of the present invention are useful for treating a variety of eating disorders. In certain embodiments, the eating disorder is hyperphagia, bulimia or anorexia nervosa. In certain embodiments, compounds of the present invention are useful for treating gastrointestinal disorders, such as malfunction of gastrointestinal motility or intestinal propulsion. Compounds of the present invention are also useful in connection with weight loss or control (e.g., reduction in calorie or food intake, and/or appetite suppression). Such methods are particularly useful for treating obesity with its consequent comorbidities including diabetes insipidus, Type II diabetes, cardiovascular disease, hypertension, hyperlipidemia, stroke, osteoarthritis, sleep apnea, gall bladder disease, gout, some cancers, some infertility, and early mortality.

[00120] In certain embodiments, compounds of the present invention are administered in combination with one or more anti-obesity agents. Such anti-obesity agents are known in the art and include apolipoprotein-B secretion/microsomal triglyceride transfer protein (apo-B/MTP) inhibitors, 11 β -hydroxy steroid dehydrogenase-1 (11 β -HSD type 1) inhibitors, PYY_{3,36} and analogs thereof, MCR-4 agonists, cholecystokinin-A (CCK-A) agonists, monoamine reuptake inhibitors (such as sibutramine), sympathomimetic agents, R3 adrenergic receptor agonists, dopamine agonists (such as bromocriptine), melanocyte-stimulating hormone receptor analogs, cannabinoid 1 receptor antagonists (e.g., rimonabant), melanin concentrating hormone antagonists, leptins (the OB protein), leptin analogs, leptin receptor agonists, galanin antagonists, lipase inhibitors (such as tetrahydrolipstatin, i.e. orlistat), anorectic agents (such as a bombesin agonist), Neuropeptide-Y receptor antagonists, thyromimetic agents, dehydroepiandrosterone or an analog thereof, glucocorticoid receptor agonists or antagonists, orexin receptor antagonists, urocortin binding protein antagonists, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, ciliary neurotrophic factors (such as Axokine^{TA}), human agouti-related proteins (AGRP), ghrelin receptor antagonists, histamine 3 receptor antagonists or inverse agonists, and neuromedin U receptor agonists.

[00121] In other embodiments, a compound of the present invention is administered in combination with an anti-obesity agent selected from orlistat, sibutramine, bromocriptine, ephedrine, leptin, rimonabant, pseudoephedrine, PYY3.36 or an analog thereof, and 2-oxo-

N-(5-phenylpyrazinyl)spiro-[isobenzofuran-1(3H),4'-piperidine]-1'-carboxamide. According to another aspect of the invention, a compound of the present invention is administered in combination with an anti-obesity agent in conjunction with typical treatments for obesity such as exercise and a sensible diet.

[00122] According to another embodiment, a compound of the present invention is administered in combination with one or more agents for treating diabetes and associated conditions. In certain embodiments, a compound of the present invention is administered in combination with one or more such agents including insulin and insulin analogs (e.g., LysPro Insulin); GLP-1 (7-37) (insulinotropin) and GLP-1 (7-36)-NH₂; sulfonylureas and analogs thereof: chlorpropamide, glibenclamide, tolbutamide, tolazamide, acetohexamide, Glypizide[®], glimepiride, repaglinide, meglitinide; biguanides: metformin, phenformin, buformin; "2-antagonists and imidazolines: midaglizole, isaglidole, deriglidole, idazoxan, efaroxan, fluparoxan; other insulin secretagogues: linoglriride, A-4166; glitazones: ciglitazone, Actos[®] (pioglitazone), englitazone, troglitazone, darglitazone, Avandia[®] (BRL49653); fatty acid oxidation inhibitors: clomoxir, etomoxir; glucosidase inhibitors: acarbose, miglitol, emiglitate, voglibose, MDL-25,637, camiglibose, MDL-73,945; 13-agonists: BRL 35135, BRL 37344, RO 16-8714, ICI D7114, CL 316,243; or phosphodiesterase inhibitors: L-386,398.

[00123] In other embodiments, a compound of the present invention is administered in combination with one or more lipid-lowering agents: benfluorex: vanadate and vanadium complexes (e.g., Nagiivan[®]) and peroxovanadium complexes; amylin antagonists; glucagon antagonists; gluconeogenesis inhibitors; somatostatin analogs; antilipolytic agents: nicotinic acid, acipimox, WAG 994, pramlintide (Symlin[®]), AC 2993, nateglinide, aldose reductase inhibitors (e.g., zopolrestat), glycogen phosphorylase inhibitors, sorbitol dehydrogenase inhibitors, sodium-hydrogen exchanger type 1 (NNE-1) inhibitors and/or cholesterol biosynthesis inhibitors or cholesterol absorption inhibitors, especially a HMG-CoA reductase inhibitor, or a HMG-CoA synthase inhibitor, or a HMG-CoA reductase or synthase gene expression inhibitor, a CETP inhibitor, a bile acid sequesterant, a fibrate, an ACAT inhibitor, a squalene synthetase inhibitor, or an anti-oxidant. In other embodiments, a compound of the present invention is administered in combination with one or more naturally occurring compounds that acts to lower plasma cholesterol levels. Such naturally occurring compounds are commonly referred to as nutraceuticals and include, for example, garlic extract, *Hoodia* plant extracts, and niacin.

[00124] In certain embodiments, compounds of the present invention are useful for inducing, assisting or maintaining desirable bladder control in a mammal. The methods are particularly useful for treating a mammal that is experiencing or susceptible to bladder instability or urinary incontinence. Inventive methods include prevention, treatment or inhibition of bladder-related urinary conditions and bladder instability, including idiopathic bladder instability, nocturnal enuresis, nocturia, voiding dysfunction and urinary incontinence (including, for example, stress incontinence, urge incontinence, and/or mixed incontinence). Also treatable or preventable by administration of a compound of this invention is bladder instability secondary to prostate hypertrophy, as is a method for enhancing urethral tone and reducing undesirable urine leakage even in an otherwise healthy person. For example, the inventive methods are applicable to alleviating urine leakage often occurring in women during the first year after childbirth.

[00125] In other embodiments, the present compounds are useful for treating urine retention or detrusor sphinctor dyssynergia. Patients suffering from urine retention include those suffering from spinal cord injuries or male patients with benign prostatic hyperplasia.

[00126] According to the present invention, a compounds of the present invention is also useful in promoting the temporary delay of urination whenever desirable. Such compounds may be utilized in accordance with the present invention to stabilize the bladder in any applicable context. Inventive methods therefore may be utilized to allow a recipient to control the urgency and frequency of urination.

[00127] In some embodiments of the invention, compounds of the present invention are administered to a mammal in need thereof for the treatment, prevention, inhibition and/or amelioration of urge urinary incontinence (also known as bladder instability, neurogenic bladder, voiding dysfunction, hyperactive bladder, detrusor overactivity, detrusor hyper-reflexia or uninhibited bladder) or mixed urinary incontinence. Inventive uses include, but are not limited to, those for bladder activities and instabilities in which the urinary urgency is associated with prostatitis, prostatic hypertrophy, interstitial cystitis, urinary tract infections or vaginitis. The methods of this invention may also be used to assist in inhibition or correction of the conditions of Frequency-Urgency Syndrome, and lazy bladder, also known as infrequent voiding syndrome.

[00128] Compounds of the present invention may also be used to treat, prevent, inhibit, or limit the urinary incontinence, urinary instability or urinary urgency associated with or resulting from administrations of other medications, including diuretics, vasopressin

antagonists, anticholinergic agents, sedatives or hypnotic agents, narcotics, alpha-adrenergic agonists, alpha-adrenergic antagonists, or calcium channel blockers.

[00129] Compounds of the present invention are useful for inducing or assisting in urinary bladder control or preventing or treating the maladies described herein in humans in need of such relief, including adult and pediatric uses. They may also be utilized for veterinary applications, particularly including canine and feline bladder control methods. If desired, the methods herein may also be used with farm animals, such as ovine, bovine, porcine and equine breeds.

[00130] According to the present invention, compounds of the present invention may be administered alone to modulate bladder activity, or alternatively may be administered in combination with (whether simultaneously or sequentially) one or more other pharmaceutical agents useful in the modulation of bladder activity. Alternatively or additionally, the compounds of the present invention may be administered in combination with one or more other pharmaceutical agents useful in the treatment or prevention of one or more other symptoms, disorders, or diseases suffered by the individual in need of bladder activity modulation.

[00131] Other pharmaceutical agents useful in the modulation of bladder activity, and particularly for treatment, prevention, inhibition, and/or amelioration of urinary incontinence, include, for example, desmopressin acetate (available as DDAVP® Nasal Spray and DDAVP® tablets from Aventis Pharmaceuticals), as well as a desmopressin acetate rhinal tube (available from Ferring Pharmaceuticals Inc.). Other products include, for example, tolterodine tartrate (available as Detroltm tablets from Pharmacia & Upjohn), oxybutinin chloride (available in the form of Ditropan® tablets and syrup and Ditropan XL® extended release tablets from ALZA Pharmaceuticals), propantheline bromide (available in tablet form from Roxane Laboratories, Inc.), hyoscyamine and hyoscyamine sulfate (available, respectively, as Cystopaz® tablets and Cystopaz-M® timed release capsules from PolyMedica Pharmaceuticals (U.S.A.), Inc.), hyoscyamine hydrobromide, flavoxate HCl (available in Urispas® 100 mg tablets from ALZA Pharmaceuticals), imipramine HCl (available in 10 mg, 25 mg and 50 mg tablets from Geneva Pharmaceuticals, Inc.), phenylpropanolamine, midodrine HCl (available in 2.5 mg and 5 mg Proamatine® tablets from Shire US Inc.), phenoxybenzamine HCl (available as Dibenzylamine® capsules from WellSpring Pharmaceuticals Corporation), and prazosin HCl (available in Minipress® capsules from Pfizer Inc.). Each of these medicaments may be administered in the

pharmaceutically effective amounts and regimens known in the art, including those listed in the Physicians' Desk Reference, 55 Edition, 2001, published by Medical Economics Company, Inc. at Monvale, NJ 07645-1742, the relevant portions of which are incorporated herein by reference.

[00132] Yet other pharmaceutical agents that can act to modulate bladder activity include, for example, other regulators of the 5HT_{2C} receptor. For example, United States Patent Application 2004/0235856 (previously incorporated herein by reference in its entirety) describes a variety of 5HT_{2C} receptor modulators that are useful in accordance with the practice of the present invention. Additional 5HT_{2C} agonists are exemplified in Bishop et al., *Expert Opin. Ther. Patent* 13:1691-1705, 2003, the entire contents of which are incorporated herein by reference.

[00133] Still other pharmaceutical agents that can act to modulate bladder activity include, for example, modulators of one or more KCNQ potassium channels. In some embodiments of the present invention, compounds of the present invention are administered in conjunction with one or more agonists of KCNQ 2/3 or KCNQ3/5. Such KCNQ modulators include, for example, compounds described in United States Patent Number 5,384,330 and those described in United States Patent Number 5,565,483, as well as those described in United States Patent Application Number 2002/0183395; and United States Patent Application Number 2004/0029949. The entire contents of each of these patents and patent applications is incorporated herein by reference. In some embodiments of the present invention, compounds of the present invention are administered with retigabine.

[00134] In some embodiments of the present invention, compounds of the present invention are administered in conjunction with one or more compounds which act as vasopressin agonists including, but not limited to those described in U.S. Patent No. 6,194,407 (Failli et al.), U.S. Patent No. 6,090,803 (Failli et al.), U.S. Patent No. 6,096,736 (Ogawa et al.), and U.S. Patent No. 6,096,735 (Ogawa et al.).

[00135] In general, it will often be desirable in accordance with the present invention to administer one or more compounds of the present invention in conjunction with one or more alpha-adrenergic receptor agonists and/or one or more other sympathomimetic drugs.

[00136] According to the present invention, compounds of formula I may be used to treat, prevent, or alleviate dependence, withdrawal, or symptoms thereof for any of a variety of substances including, for example, recreational substances (e.g., alcohol, tobacco [for example, nicotine]), pharmacologic agents (e.g., pain relievers [for example, Vicodin[®],

Lortab[™], Lorcet[™], Percocet[™], Percodan[®], Tylox[®], Hydrocodone, OxyContin[®], methadone, Tramadol, etc], tranquilizers, stimulants, or sedatives), and illicit drugs (e.g., marijuana, heroine, cocaine, ecstasy, LSD, PCP, methamphetamine, etc.).

[00137] The term “substance abuse”, as used herein, may be defined with reference to criteria set forth in the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th Ed. (1994) (“DSM-IV”), which was prepared by the Task Force on Nomenclature and Statistics of the American Psychiatric Association. A feature of substance abuse is a maladaptive pattern of substance use manifested by recurrent and significant adverse consequences related to the repeated use of substances. As recited in the DSM-IV, substance abuse is defined as maladaptive pattern of substance abuse leading to clinically significant impairment or distress, as manifested by one (or more) of the following, occurring within a 12-month period: (1) recurrent substance use resulting in a failure to fulfill major role obligations at work, school, or home; (2) recurrent substance use in situations in which it is physically hazardous; (3) recurrent substance-related legal problems; and (4) continued substance use despite having persistent or recurrent social or interpersonal problems caused or exacerbated by the effects of the substance. In addition, the DSM-IV requires that the symptoms of substance abuse do not meet the criteria for substance dependence.

[00138] The term “substance dependence”, as used herein, may be defined with reference to criteria set forth in the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th Ed. (1994) (“DSM-IV”), which was prepared by the Task Force on Nomenclature and Statistics of the American Psychiatric Association. The criteria for substance dependence set forth in DSM-IV is a pattern of substance use, leading to clinically significant impairment or distress as manifested by at least three selected from the following group, occurring at any time within the same twelve month period: (1) tolerance as defined by either (a) a need for substantially increased amounts of the substance to achieve the desired effect; or (b) substantially diminished effect with continued use of the same amount of the substance; (2) withdrawal, as demonstrated by either (a) the characteristic withdrawal syndrome for the specific substance; or (b) the same, or a closely related substance is taken to relieve or avoid withdrawal symptoms; (3) the substance is often taken in larger amounts or over a longer period than was intended; (4) there is a persistent desire or unsuccessful efforts to cut down or control substance use; (5) a great deal of time is spent in activities to obtain the substance, use the substance, or recover from its effects; (6) important social, occupational or recreational activities are given up or reduced because of substance use; and (7) the substance

use is continued despite knowledge of having a persistent or recurrent physical or psychological problem that is likely to have been caused or exacerbated by the substance. Substance dependence can be with physiological dependence; that is evidence of tolerance or withdrawal is present, or without physiological dependence, where no evidence of tolerance or withdrawal is present. Four of the conditions set forth in DSM-IV include remission. These types of remission are based on the interval of time that has elapsed since the cessation of dependencies and whether there is continued presence of one or more of the symptoms included in the criteria for dependencies.

[00139] In certain embodiments, compounds of the present invention are useful for treating alcoholism (e.g., alcohol abuse, addiction and/or dependence including treatment for abstinence, craving reduction and relapse prevention of alcohol intake) and/or tobacco abuse (e.g., smoking addiction, cessation and/or dependence including treatment for craving reduction and relapse prevention of tobacco smoking).

[00140] In evaluating substance abuse in accordance with the present invention, reference may be made, for example, to the National Survey on Drug Use and Health (NSDUH), which obtains information on nine different categories of illicit drug use: marijuana, cocaine, heroin, hallucinogens, inhalants, and nonmedical use of prescription-type pain relievers, tranquilizers, stimulants, and sedatives. In these categories, hashish is included with marijuana, and crack is considered a form of cocaine. Several drugs are grouped under the hallucinogens category, including LSD, PCP, peyote, mescaline, mushrooms, and "Ecstasy" (MDMA). Inhalants include a variety of substances, such as amyl nitrite, cleaning fluids, gasoline, paint, and glue. The four categories of prescription-type drugs (pain relievers, tranquilizers, stimulants, and sedatives) cover numerous drugs available through prescriptions and sometimes illegally "on the street." Methamphetamine is considered a type of stimulant. Respondents are asked to report only uses of drugs that were not prescribed for them or drugs they took only for the experience or feeling they caused. Over-the-counter drugs and legitimate uses of prescription drugs are not included. NSDUH reports combine the four prescription-type drug groups into a category referred to as "any psychotherapeutics."

[00141] The NSDUH categorizes alcohol abuse through use of questions about the frequency of the consumption of alcoholic beverages, such as beer, wine, whiskey, brandy, and mixed drinks. An extensive list of examples of the kinds of beverages covered is given to respondents prior to the question administration. A "drink" is defined as a can or bottle of beer, a glass of wine or a wine cooler, a shot of liquor, or a mixed drink with liquor in it.

Times when the respondent only had a sip or two from a drink are not considered as consumption. For this report, estimates for the prevalence of alcohol use are reported primarily at three levels defined for both males and females and for all ages as follows:

Current use - At least one drink in the past 30 days (includes binge and heavy use).

Binge use - Five or more drinks on the same occasion at least once in the past 30 days (includes heavy use).

Heavy use - Five or more drinks on the same occasion on at least 5 different days in the past 30 days

[00142] The NSDUH also characterizes the use of tobacco products, including cigarettes, chewing tobacco, snuff, cigars, and pipe tobacco. For analytic purposes, data for chewing tobacco and snuff are combined as "smokeless tobacco." Cigarette use is defined as smoking "part or all of a cigarette." Questions to determine nicotine dependence among current cigarette smokers also are included in NSDUH. Nicotine dependence is based on criteria from the Nicotine Dependence Syndrome Scale (NDSS) or the Fagerstrom Test of Nicotine Dependence (FTND).

[00143] In other embodiments, compounds of the present invention are useful for treating withdrawal from drug addiction including addiction to nicotine, alcohol, and other substances of abuse. Individuals often suffer the symptoms of nicotine withdrawal as a consequence of the discontinued use of tobacco in any form, including, but not limited to smoking of cigarette, cigar, or pipe tobacco, or the oral or intranasal ingestion of tobacco or chewing tobacco. Such oral or intranasal tobacco includes, but is not limited to snuff and chewing tobacco. The cessation of nicotine use or reduction in the amount of nicotine use, is often followed within 24 hours by symptoms including dysphoric, depressed mood; light-headedness; insomnia; irritability, frustration or anger; anxiety; nervous tremor; difficulty concentrating; restlessness; decreased heart rate; increased appetite or weight gain; and the craving for tobacco or nicotine. These symptoms often cause clinically significant distress or impairment in social, occupational, or other important areas of functioning.

[00144] The discontinued or reduction in administration of an opioid, typically self-administration, through injection or orally, through smoking or intranasal ingestion, often results in the presence of a characteristic opioid withdrawal condition. This withdrawal condition can also be precipitated by administration of an opioid antagonist such as naloxone or naltrexone after opioid use. Opioid withdrawal is characterized by symptoms that are generally opposite to the opioid agonist effects. These withdrawal symptoms may include

anxiety; restlessness; muscle aches, often in the back and legs; craving for opioids; irritability and increased sensitivity to pain; dysphoric mood; nausea or vomiting; lacrimation; rhinorrhoea; papillary dilation; piloerection; sweating; diarrhea; yawning; fever; and insomnia. When dependence is on short-acting opioids, such as heroin, withdrawal symptoms usually occur within 6-24 hours after the last dose, while with longer-acting opioids, such as methadone, symptoms may take 2-4 days to emerge. These symptoms often cause clinically significant distress or impairment in social, occupational or other important areas of functioning. The present invention is most preferably used to alleviate one or more symptoms attributed to opioid withdrawal when such symptoms are not due to a general medical condition and are not better accounted for by another medical disorder.

[00145] The discontinued or reduction in use of ethanol (ethanol containing beverages) results in the onset of ethanol withdrawal conditions. Ethanol withdrawal conditions are characterized by symptoms that begin when blood concentrations of ethanol decline sharply, within 4 to 12 hours after ethanol use has been stopped or reduced. These ethanol withdrawal symptoms include craving for ethanol; autonomic hyperactivity (such as sweating or pulse rate greater than 100); hand tremor; insomnia; nausea; vomiting; transient visual, tactile, or auditory hallucinations or illusions; psychomotor agitation; anxiety; and grand mal seizures. These symptoms often cause clinically significant distress or impairment in social, occupational, or other important areas of functioning. The present invention is most preferably used to alleviate one or more symptoms attributed to ethanol withdrawal when such symptoms are not due to a general medical condition and are not better accounted for by another medical disorder.

[00146] According to another embodiment, a compound of the present invention is administered in combination with one or more agents useful for treating substance abuse. In certain embodiments, a compound of the present invention is administered in combination with one or more agents to treat tobacco abuse. Such agents include nicotine receptor partial agonists bupropion hydrochloride (ZybanTM) and nicotine replacement therapies.

[00147] According to yet another embodiment, a compound of the present invention is administered in combination with one or more agents to treat alcoholism, such as opioid antagonists (e.g., naltrexone, ReViaTM), nalmeferene, disulfiram (AntabuseTM), and acamprosate (CampralTM).

[00148] In certain embodiments, a compound is administered in combination with one or more agents for reducing alcohol withdrawal symptoms such as benzodiazepines, beta-

blockers, clonidine, carbamazepine, pregabalin, and gabapentin (NeurontinTM). In other embodiments of the invention, therapy utilizing compounds of the present invention is administered concomitantly with, in connection with, and/or subsequent to an educational and/or behavioral modification program to enhance continued abstinence from substance dependence or abuse. The method of the present invention may be particularly useful in treating symptoms of withdrawal often observed in rehabilitation or other treatment programs. Therefore, the programs can be more effective by focusing on educational and behavioral modification goals, further reducing the incidence of program non-completion.

[00149] In certain embodiments, compounds of the present invention are useful for treating one or more intellectual deficit disorders comprising administering a compound of the present invention. In other embodiments, such intellectual deficit disorders include dementia, such as dementia of aging, vascular dementia, mild cognitive impairment, age-related cognitive decline, and mild neurocognitive disorder; Alzheimer's disease, and memory deficit, attention deficit disorders (ADD, also known as Attention Deficit Hyperactivity Disorder or ADHD) in both children and adults. In certain embodiments, the present invention provides a method of treating ADD and/or ADHD in a pediatric patient comprising administering to said patient a compound of formula I or pharmaceutical composition thereof.

[00150] In other embodiments, the present invention provides a method of treating one or more cognition disorders. According to another aspect, the cognition disorder is a learning disorder. Such learning disorders are known in the art and include autism, dyslexia, Asperger's syndrome, a neurobiological disorder similar to autism and characterized by serious deficits in social and communication skills; specific learning disability, a disorder in one or more of the basic psychological processes involved in understanding or in using spoken or written language, which may manifest itself in an imperfect ability to listen, think, speak, read, write, spell or to do mathematical calculations; dysgraphia, a disorder that causes difficulty with forming letters or writing within a defined space; dyscalculia, a disorder that causes people to have problems doing arithmetic and grasping mathematical concepts; dyspraxia, a problem with the body's system of motion that interferes with a person's ability to make a controlled or coordinated physical response in a given situation; visual perceptual deficit, difficulty receiving and/or processing accurate information from the sense of sight, although there is nothing wrong with vision; and auditory perceptual deficit, difficulty

receiving accurate information through auditory means, even though there is no problem with hearing.

[00151] In certain embodiments, the present invention provides a method for treating one or more impulsivity disorders (e.g. borderline personality disorder), disruptive behavior disorders, or impulse control disorders. In certain embodiments, the present invention provides a method for treating Tourette's syndrome (TS), an inherited, neurological disorder characterized by repeated and involuntary body movements (tics) and/or uncontrollable vocal sounds.

[00152] According to another aspect, the present invention provides a method for treating one or more behavioral addictions and addictive disorders. Behavioral addictions and addictive disorders result from the intoxication one senses from the release of brain chemicals (e.g., serotonin, adrenaline, epinephrine, etc.) during certain activities. Such disorders are known in the art and include gambling, sex addiction, eating disorders, spending addiction, rage/anger, workaholism, exercise addiction, risk taking addictions, and perfectionism to name a few.

[00153] In certain embodiments, a compound of the present invention is administered in combination with one or more cognitive improvement agents. Such agents are well known in the art and include donepezil hydrochloride (AirceptTM) and other acetylcholinesterase inhibitors; galantamine, neuroprotective agents (e.g., memantine); ADD/ADHD agents (e.g., methylphenidate (RitalinTM), atomoxetine (StratteraTM), methylphenidate, sustained release (ConcertaTM) and amphetamine/dextroamphetamine (AdderallTM).

[00154] According to another aspect, the present invention provides a method for treating sexual dysfunction comprising administering a compound of the present invention. In certain embodiments, the sexual dysfunction is associated with a depressive disorder. In other embodiments, the sexual dysfunction is associated with treatment of a disorder by administration of a serotonin reuptake inhibitor. Compounds of the present invention are useful for treating sexual dysfunction in the male and in the female. Such disorders include male erectile dysfunction (MED) and female sexual dysfunction (FSD), e.g. female sexual arousal disorder (FSAD).

[00155] In other embodiments, the present invention provides a method for treating one or more disorders associated with sexual dysfunction including: HSDD, characterized by a deficiency, or absence of, sexual fantasies and desire for sexual activity; FSAD, characterized by a persistent or recurrent inability to attain, or to maintain until completion of the sexual

activity, an adequate lubrication-swelling response of sexual excitement; FOD characterized by persistent or recurrent delay in, or absence of, orgasm following a normal sexual excitement phase; Sexual Pain Disorders such as dyspareunia and vaginismus; and/or HSDD characterized by a woman who has no or little desire to be sexual, and has no or few sexual thoughts or fantasies.

[00156] According to another embodiment, a compound of the present invention is administered in combination with one or more agents for treating male sexual dysfunction (e.g., male erectile dysfunction). Such agents are known in the art and include a dopaminergic agent (e.g. D2, D3 or D4 agonists and apomorphine); an NPY (neuropeptide Y) (preferably an NPY-1 and/or NPY-5 inhibitor); a melanocortin receptor agonist or modulator or melanocortin enhancer; an NEP inhibitor; a PDE inhibitor (preferably, a cGMP PDE-5 inhibitor); a bombesin receptor antagonist or modulator, and a soluble secreted endopeptidase inhibitor (SEPi).. In certain embodiments, a compound of the present invention is administered in combination with one or more agents for treating male sexual dysfunction such as alprostadil or sildenafil.

[00157] According to yet another embodiment, a compound of the present invention is administered in combination with one or more agents for treating female sexual dysfunction. Such agents are known in the art and include estrogen receptor modulators (e.g., estrogen agonists and/or estrogen antagonists); testosterone replacement agents, testosterone (Tostrelle), dihydrotestosterone, dehydroepiandrosterone (DHEA), a testosterone implant; eg dehydroandrostendione, estrogen, estrogen, medroxyprogesterone, medroxyprogesterone acetate (MPA), a combination of estrogen and a methyl testosterone hormone replacement therapy agent; Premarin, Cenestin, Oestrofeminal, Equin, Estrace, Estrofem, Elleste Solo, Estring, Eastraderm TTS, Eastraderm Matrix, Dermestril, Premphase, Preempro, Prempak, Premique, Estratest, Estratest HS, Tibolone, a dopaminergic agent; eg apomorphine or a selective D2, D3 or D2/D₃agonist such as, pramipexole and ropirinol, a NPY (neuropeptide Y) inhibito; eg a NPY (neuropeptide Y) inhibitor such as a NPY1 or NPY5 inhibitor, preferably NPY1 inhibitor, a melanocortin receptor modulator or a melanocortin enhancer; eg melanotan II, PT-14, PT-141, a NEP (neutral endopeptidase) inhibitor; a PDE (phosphodiesterase) inhibitor; eg sildenafil, and/or a bombesin receptor modulator.

[00158] According to the present invention, compounds of the present invention are useful for treating any of a variety of different types of pain experienced by mammals, such as humans. For example, the compounds of the present invention may be used to treat treating

acute pain (short duration) or chronic pain (regularly reoccurring or persistent), whether centralized or peripheral.

[00159] Examples of pain that can be acute or chronic and that can be treated in accordance with the methods of the present invention include inflammatory pain, musculoskeletal pain, bony pain, lumbosacral pain, neck or upper back pain, visceral pain, somatic pain, neuropathic pain, cancer pain, pain caused by injury or surgery such as burn pain, or headaches such as migraines or tension headaches, or combinations of these pains. One skilled in the art will recognize that these pains may overlap one another. For example, a pain caused by inflammation may also be visceral or musculoskeletal in nature.

[00160] In one embodiment of the present invention, one or more compounds of the present invention is/are administered in mammals to treat chronic pain such as neuropathic pain associated for example with damage to or pathological changes in the peripheral or central nervous systems; cancer pain; visceral pain associated with for example the abdominal, pelvic, and/or perineal regions or pancreatitis; musculoskeletal pain associated with for example the lower or upper back, spine, fibromyalgia, temporomandibular joint, or myofascial pain syndrome; bony pain associated with for example bone or joint degenerating disorders such as osteoarthritis, rheumatoid arthritis, or spinal stenosis; headaches such as migraine or tension headaches; or pain associated with infections such as HIV, sickle cell anemia, autoimmune disorders, multiple sclerosis, or inflammation such as osteoarthritis or rheumatoid arthritis.

[00161] In some embodiments, the compounds of the present invention are used to treat chronic pain that is neuropathic pain, visceral pain, musculoskeletal pain, bony pain, headache, cancer pain or inflammatory pain or combinations thereof, in accordance with the methods described herein. Inflammatory pain can be associated with a variety of medical conditions such as osteoarthritis, rheumatoid arthritis, surgery, or injury. Neuropathic pain may be associated with for example diabetic neuropathy, peripheral neuropathy, post-herpetic neuralgia, trigeminal neuralgia, lumbar or cervical radiculopathies, fibromyalgia, glossopharyngeal neuralgia, reflex sympathetic dystrophy, casualgia, thalamic syndrome, nerve root avulsion, or nerve damage cause by injury resulting in peripheral and/or central sensitization such as phantom limb pain, reflex sympathetic dystrophy or postthoracotomy pain, cancer, chemical injury, toxins, nutritional deficiencies, or viral or bacterial infections such as shingles or HIV, or combinations thereof. Inventive treatment methods further

include treatments in which the neuropathic pain is a condition secondary to metastatic infiltration, adiposis dolorosa, burns or central pain conditions related to thalamic conditions.

[00162] Neuropathic pains described above may also be, in some circumstances, classified as “painful small fiber neuropathies” such as idiopathic small-fiber painful sensory neuropathy, or “painful large fiber neuropathies” such as demyelinating neuropathy or axonal neuropathy, or combinations thereof. Such neuropathies are described in more detail, for example, in the J. Mendell *et al.*, *N. Engl. J. Med.* **2003**, 348:1243-1255, which is hereby incorporated by reference in its entirety.

[00163] In another embodiment, the compounds useful in the present invention may be administered to totally or partially inhibit a neuropathic pain condition from developing. For example, compounds of the present invention may be administered to a mammal who is at risk for developing a neuropathic pain condition such as a mammal who has contracted shingles or a mammal who is being treated for cancer.

[00164] In one embodiment, the compounds useful in the present invention may be administered prior to or during a surgical procedure to partially or totally inhibit development of pain associated with the surgical procedure.

[00165] As mentioned previously, the methods of the present invention may be used to treat pain that is somatic and/or visceral in nature. For example, somatic pain that can be treated in accordance with the methods of the present invention includes pain associated with structural or soft tissue injury experienced during surgery, dental procedures, burns, or traumatic body injuries. Examples of visceral pain that can be treated in accordance with the methods of the present invention include those types of pain associated with or resulting from maladies of the internal organs such as ulcerative colitis, irritable bowel syndrome, irritable bladder, Crohn’s disease, rheumatologic (arthralgias), tumors, gastritis, pancreatitis, infections of the organs, or biliary tract disorders, or combinations thereof. One skilled in the art will also recognize that the pain treated according to the methods of the present invention may also be related to conditions of hyperalgesia, allodynia, or both. Additionally, chronic pain to be treated in accordance with the present invention may be with or without peripheral or central sensitization.

[00166] The present invention also provides use of the compounds of the present invention to treat acute and/or chronic pains associated with female conditions, which may also be referred to as female-specific pain. Such types of pain include those that are encountered solely or predominately by females, including pain associated with menstruation, ovulation,

pregnancy or childbirth, miscarriage, ectopic pregnancy, retrograde menstruation, rupture of a follicular or corpus luteum cyst, irritation of the pelvic viscera, uterine fibroids, adenomyosis, endometriosis, infection and inflammation, pelvic organ ischemia, obstruction, intra-abdominal adhesions, anatomic distortion of the pelvic viscera, ovarian abscess, loss of pelvic support, tumors, pelvic congestion or referred pain from non-gynecological causes.

[00167] In certain embodiments, a compound of the present invention is administered in combination with a pain relieving agent. Examples of pain relieving agents that may be administered with compounds of the present invention include, but are not limited to, analgesics such as non-narcotic analgesics or narcotic analgesics; anti-inflammatory agents such as non-steroidal anti-inflammatory agents (NSAIDs), steroids or anti-rheumatic agents; migraine preparations such as beta adrenergic blocking agents, ergot derivatives, or isometheptene; tricyclic antidepressants such as amitriptyline, desipramine, or imipramine; anti-epileptics such as gabapentin, carbamazepine, topiramate, sodium valproate or phenytoin; α_2 agonists; or selective serotonin reuptake inhibitors/selective norepinephrine uptake inhibitors, or combinations thereof.

[00168] One skilled in the art will recognize that some agents described herein act to relieve multiple conditions such as pain and inflammation, while other agents may just relieve one symptom such as pain. A specific example of an agent having multiple properties is aspirin, where aspirin is anti-inflammatory when given in high doses, but at lower doses is just an analgesic. The pain relieving agent may include any combination of the aforementioned agents, for example, the pain relieving agent may be a non-narcotic analgesic in combination with a narcotic analgesic.

[00169] Non-narcotic analgesics useful in the practice of the present invention include, for example, salicylates such as aspirin, ibuprofen (Motrin[®], Advil[®]), ketoprofen (Orudis[®]), naproxen (Naprosyn[®]), acetaminophen, indomethacin or combinations thereof. Examples of narcotic analgesic agents that may be used in combination with compounds of the present invention include opioid analgesics such as fentanyl, sufentanil, morphine, hydromorphone, codeine, oxycodone, buprenorphine or pharmaceutically acceptable salts thereof or combinations thereof. Examples of anti-inflammatory agents that may be used in combination with compounds of the present invention include but are not limited to aspirin; ibuprofen; ketoprofen; naproxen; etodolac (Lodine[®]); COX-2 inhibitors such as celecoxib (Celebrex[®]), rofecoxib (Vioxx[®]), valdecoxib (Bextra[®]), parecoxib, etoricoxib (MK663), deracoxib, 2-(4-ethoxy-phenyl)-3-(4-methanesulfonyl-phenyl)-pyrazolo[1,5-b] pyridazine, 4-

(2-oxo-3-phenyl-2,3-dihydrooxazol-4-yl)benzenesulfonamide, darbufelone, flosulide, 4-(4-cyclohexyl-2-methyl-5-oxazolyl)-2-fluorobenzenesulfonamide), meloxicam, nimesulide, 1-Methylsulfonyl-4-(1,1-dimethyl-4-(4-fluorophenyl)cyclopenta-2,4-dien-3-yl)benzene, 4-(1,5-Dihydro-6-fluoro-7-methoxy-3-(trifluoromethyl)-(2)-benzothiopyrano(4,3-c)pyrazol-1-yl)benzenesulfonamide, 4,4-dimethyl-2-phenyl-3-(4-methylsulfonyl)phenyl)cyclo- butenone, 4-Amino-N-(4-(2-fluoro-5-trifluoromethyl)-thiazol-2-yl)-benzene sulfonamide, 1-(7-tert-butyl-2,3-dihydro-3,3-dimethyl-5-benzo-furanyl)-4-cyclopropyl butan-1-one, or their physiologically acceptable salts, esters or solvates; sulindac (Clinoril[®]); diclofenac (Voltaren[®]); piroxicam (Feldene[®]); diflunisal (Dolobid[®]), nabumetone (Relafen[®]), oxaprozin (Daypro[®]), indomethacin (Indocin[®]); or steroids such as Pediaped[®] prednisolone sodium phosphate oral solution, Solu-Medrol[®] methylprednisolone sodium succinate for injection, Prelone[®] brand prednisolone syrup.

[00170] Further examples of anti-inflammatory agents that may be used for treating pain, for example associated with rheumatoid arthritis, in accordance with the present invention include naproxen, which is commercially available in the form of EC-Naprosyn[®] delayed release tablets, Naprosyn[®], Anaprox[®] and Anaprox[®] DS tablets and Naprosyn[®] suspension from Roche Labs, Celebrex[®] brand of celecoxib tablets, Vioxx[®] brand of rofecoxib, Celestone[®] brand of betamethasone, Cupramine[®] brand penicillamine capsules, Depen[®] brand titratable penicillamine tablets, Depo-Medrol[®] brand of methylprednisolone acetate injectable suspension, Arava[™] leflunomide tablets, Azulfidine EN-tabs[®] brand of sulfasalazine delayed release tablets, Feldene[®] brand piroxicam capsules, Cataflam[®] diclofenac potassium tablets, Voltaren[®] diclofenac sodium delayed release tablets, Voltaren[®]-XR diclofenac sodium extended release tablets, or Enbrel[®] etanercept products.

[00171] Examples of yet other agents used to treat inflammations, especially rheumatoid arthritis, include immunosuppressants such as Gengraf[™] brand cyclosporine capsules, Neoral[®] brand cyclosporine capsules or oral solution, or Imuran[®] brand azathioprine tablets or IV injection; Indocin[®] brand indomethacin capsules, oral suspension or suppositories; Plaquenil[®] brand hydroxychloroquine sulfate; or Remicade[®] infliximab recombinant for IV injection; or gold compounds such as auranofin or Myochrisyine[®] gold sodium thiomalate injection.

[00172] As 5-HT_{2C} modulators, compounds of the present invention are useful for treating a variety of disorders. Such disorders include premenstrual syndrome, motion or motor

disorders such as Parkinson's disease and epilepsy; migraines, chronic fatigue syndrome, anorexia nervosa, disorders of sleep (e.g., sleep apnea), and mutism.

[00173] In other embodiments, compounds of the present invention are useful for treating one or more central nervous system deficiencies associated, for example, with trauma, stroke, and spinal cord injuries, neurodegenerative diseases or toxic or infective CNS diseases (e.g., encephalitis or meningitis), or Parkinson's disease. The compounds of the present invention can therefore be used to improve or inhibit further degradation of central nervous system activity during or following the malady or trauma in question. Included in these improvements are maintenance or improvement in motor and motility skills, control, coordination and strength.

5. *Pharmaceutically acceptable compositions*

[00174] In other embodiments, the invention relates to compositions comprising at least one compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and one or more pharmaceutically acceptable carriers, excipients, or diluents. Such compositions include pharmaceutical compositions for treating or controlling disease states or conditions of the central nervous system. In certain embodiments, the compositions comprise mixtures of one or more compounds of formula I.

[00175] In certain embodiments, the invention relates to compositions comprising at least one compound of formula I, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and one or more pharmaceutically acceptable carriers, excipients, or diluents. Such compositions are prepared in accordance with acceptable pharmaceutical procedures, such as, for example, those described in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985), which is incorporated herein by reference in its entirety. Pharmaceutically acceptable carriers are those carriers that are compatible with the other ingredients in the formulation and are biologically acceptable.

[00176] The compounds of formula I can be administered orally or parenterally, neat, or in combination with conventional pharmaceutical carriers. Applicable solid carriers can include one or more substances that can also act as flavoring agents, lubricants, solubilizers, suspending agents, fillers, glidants, compression aids, binders, tablet-disintegrating agents, or encapsulating materials. In powders, the carrier is a finely divided solid that is in admixture with the finely divided active ingredient. In tablets, the active ingredient is mixed with a carrier having the necessary compression properties in suitable proportions and compacted in

the shape and size desired. The powders and tablets preferably contain up to 99% of the active ingredient. Suitable solid carriers include, for example, calcium phosphate, magnesium stearate, talc, sugars, lactose, dextrin, starch, gelatin, cellulose, methyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, polyvinylpyrrolidone, low melting waxes and ion exchange resins.

[00177] Liquid carriers can be used in preparing solutions, suspensions, emulsions, syrups and elixirs. The active ingredient can be dissolved or suspended in a pharmaceutically acceptable liquid carrier such as water, an organic solvent, a mixture of both, or a pharmaceutically acceptable oil or fat. The liquid carrier can contain other suitable pharmaceutical additives such as, for example, solubilizers, emulsifiers, buffers, preservatives, sweeteners, flavoring agents, suspending agents, thickening agents, colors, viscosity regulators, stabilizers or osmo-regulators. Suitable examples of liquid carriers for oral and parenteral administration include water (particularly containing additives as above, e.g. cellulose derivatives, preferably sodium carboxymethyl cellulose solution), alcohols (including monohydric alcohols and polyhydric alcohols e.g. glycols) and their derivatives, and oils (e.g. fractionated coconut oil and arachis oil). For parenteral administration, the carrier can also be an oily ester such as ethyl oleate and isopropyl myristate. Sterile liquid carriers are used in sterile liquid form compositions for parenteral administration. The liquid carrier for pressurized compositions can be halogenated hydrocarbon or other pharmaceutically acceptable propellant.

[00178] Liquid pharmaceutical compositions that are sterile solutions or suspensions can be administered by, for example, intramuscular, intraperitoneal or subcutaneous injection. Sterile solutions can also be administered intravenously. Compositions for oral administration can be in either liquid or solid form.

[00179] The compounds of formula I can be administered rectally or vaginally in the form of a conventional suppository. For administration by intranasal or intrabronchial inhalation or insufflation, the compounds of formula I can be formulated into an aqueous or partially aqueous solution, which can then be utilized in the form of an aerosol. The compounds of Formula 1 can also be administered transdermally through the use of a transdermal patch containing the active compound and a carrier that is inert to the active compound, is non-toxic to the skin, and allows delivery of the agent for systemic absorption into the blood stream *via* the skin. The carrier can take any number of forms such as creams and ointments, pastes, gels, and occlusive devices. The creams and ointments can be viscous liquid or

semisolid emulsions of either the oil-in-water or water-in-oil type. Pastes comprised of absorptive powders dispersed in petroleum or hydrophilic petroleum containing the active ingredient can also be suitable. A variety of occlusive devices can be used to release the active ingredient into the blood stream such as a semipermeable membrane covering a reservoir containing the active ingredient with or without a carrier, or a matrix containing the active ingredient. Other occlusive devices are known in the literature.

[00180] Preferably the pharmaceutical composition is in unit dosage form, e.g. as tablets, capsules, powders, solutions, suspensions, emulsions, granules, or suppositories. In such form, the composition is sub-divided in unit dose containing appropriate quantities of the active ingredient; the unit dosage forms can be packaged compositions, for example, packeted powders, vials, ampoules, prefilled syringes or sachets containing liquids. The unit dosage form can be, for example, a capsule or tablet itself, or it can be the appropriate number of any such compositions in package form.

[00181] The amount of compound of formula I provided to a patient will vary depending upon what is being administered, the purpose of the administration, such as prophylaxis or therapy, the state of the patient, the manner of administration, and the like. In therapeutic applications, compounds of formula I are provided to a patient suffering from a condition in an amount sufficient to treat or at least partially treat the symptoms of the condition and its complications. An amount adequate to accomplish this is a "therapeutically effective amount" as described previously herein. The dosage to be used in the treatment of a specific case must be subjectively determined by the attending physician. The variables involved include the specific condition and the size, age, and response pattern of the patient. The treatment of substance abuse follows the same method of subjective drug administration under the guidance of the attending physician. Generally, a starting dose is about 5 mg per day with gradual increase in the daily dose to about 1000 mg per day, to provide the desired dosage level in the patient.

6. *Combination with Other Agents*

[00182] Compounds of formula I may be administered alone in order to treat various disorders in accordance with the present invention, or may be combined with one or more other pharmaceutical agents as described herein. Where the present invention involves administration of two or more pharmaceutical agents, the two or more agents may be administered simultaneously (such as individually at the same time, or together in a

pharmaceutical composition), and/or successively with one another. In general, a compound of formula I and the other pharmaceutical agent(s) are administered in a manner so that both are present in the mammal body for a certain period of time to treat the disorder.

[00183] Also, the two or more pharmaceutical agents may be delivered *via* the same route of administration or by different routes. Desirable routes of administration may well depend upon the particular agent(s) chosen, many of which have recommended administration route(s) known to those skilled in the art. For example, opioids are generally administered by oral, intravenous, or intramuscular administration routes. Similarly, as is known in the art, doses of pharmaceutical agents in a composition may be affected by administration route. In general, pharmaceutical agents may be dosed and administered according to practices known to those skilled in the art such as those disclosed in references such as the Physicians' Desk Reference, 55 Edition, 2001, published by Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ.

[00184] A more complete list of pharmaceutically active agents, including pain relieving agents, can be found in the Physicians' Desk Reference, 55 Edition, 2001, published by Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ. Each of these agents may be administered in conjunction with one or more compounds of formula I according to the present invention. For most or all of these agents, recommended effective dosages and regimes are known in the art; many can be found in the above-referenced Physicians' Desk Reference, 55 Edition, 2001, published by Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ.

[00185] In certain embodiments, the present invention is directed to prodrugs of compounds of formula I. The term "prodrug," as used herein, means a compound that is convertible *in vivo* by metabolic means (e.g. by hydrolysis) to a compound of formula I. Various forms of prodrugs are known in the art such as those discussed in, for example, 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, Chapter 5, 113-191 (1991), Bundgaard, et al., Journal of Drug Delivery Reviews, 8:1-38(1992), Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 et seq. (1988); and Higuchi and Stella (eds.) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975), each of which is hereby incorporated by reference in its entirety.

EXAMPLES

[00186] As depicted in the Examples below, in certain exemplary embodiments, compounds are prepared according to the following general procedures. It will be appreciated that although the general methods depict the synthesis of certain compounds of the present invention, the following general methods, in addition to the Schemes set forth above and other methods known to one of ordinary skill in the art, can be applied to all compounds and subclasses and species of each of these compounds, as described herein.

Example 1

N-{[8-(2-chlorophenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl}-*N*-methylamine hydrochloride:

Step 1: A suspension of methyltriphenylphosphonium bromide (19.7 g, 55.0 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (200 mL) was cooled to 0 °C and *n*-butyllithium (2.5 M in hexanes, 24.0 mL, 60.0 mmol) was added during 5-10 minutes with stirring. The resulting clear, orange solution was stirred at 0 °C for an additional 30 minutes and then was added *via* cannula to a solution of *o*-vanillin (3.80 g, 25.0 mmol) in tetrahydrofuran (100 mL) at 23 °C. After 3 hours, the reaction was quenched with saturated aqueous ammonium chloride solution (100 mL), diluted with water (300 mL), and the aqueous phase was extracted with ether (3 x 200 mL). The organic phase was washed with water (300 mL) and brine (300 mL), dried over magnesium sulfate and filtered through a plug of silica gel (10 cm diam x 5-6 cm H). Concentration under reduced pressure provided crude 2-methoxy-6-vinyl-phenol as a clear, colorless oil (4.20 g) that was used without further purification. ¹H NMR (DMSO): δ3.79 (s, 3H, OCH₃), 5.19 (dd, 1H, CH=CHH), 5.74 (dd, 1H, CH=CHH), 6.74 (t, 1H, ArH), δ6.86 (dd, 1H, ArH), 6.96 (dd, 1H, CH=CHH), 7.04 (dd, 1H, ArH), and 8.74 (s, 1H, ArOH).

Step 2: A solution of crude 2-methoxy-6-vinyl-phenol (4.20 g, 25.0 mmol), 2-hydroxy-3-buten-1-yl *p*-tosylate (7.27 g, 30.0 mmol) and triphenylphosphine (7.87 g, 30.0 mmol) in tetrahydrofuran (ca. 200 mL) was treated with diethylazodicarboxylate (5.22 g, 30.0 mmol) *via* syringe at 23 °C with stirring. After 18 hours, the reaction was quenched with water (200 mL) and the organic phase was separated. The aqueous phase was extracted with ethyl acetate (2 x 250 mL) and the combined organic phases were washed with water (200 mL) and brine (300mL), dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to yield an oily yellow residue (21.3 g) which was pre-adsorbed on silica gel (50 g in

dichloromethane). Purification by flash chromatography using a solvent gradient of 5 to 20% ethyl acetate in hexane provided 2-(2-methoxy-6-vinylphenoxy)but-3-enyl 4-methylbenzenesulfonate (4.4 g, 47 % overall) as a clear, colorless oil. HRMS: calcd for $C_{20}H_{22}O_5S + H^+$, 375.12607; found (ESI, $[M+H]^+$), 375.1273.

Step 3: A solution of 2-(2-methoxy-6-vinylphenoxy)but-3-enyl 4-methylbenzenesulfonate (4.4 g, 12 mmol) in dichloromethane (100 mL) was treated with benzyldiene-bis(tricyclohexylphosphine)dichlororuthenium (0.9 g) at 23 °C with stirring. After 4 hours, the solvent volume was reduced under reduced pressure (to ca. 10 mL) and the solution was pre-adsorbed on silica gel (5 g). Purification by flash chromatography using a solvent gradient of 10 to 20% ethyl acetate in hexane provided 8-methoxy-2H-1-benzopyran-2-methanol 4-methylbenzenesulfonate (4.0 g, 98%) as a dark oil. MS (ESI) m/z 345.0 ($[M-H]^+$).

Step 4: A solution of 8-methoxy-2H-1-benzopyran-2-methanol 4-methylbenzenesulfonate (13.8 g, 39.8 mmol) in ethyl acetate (280 mL) was hydrogenated over 10% palladium-on-carbon (2.8 g) at 55 psi in a 2 L Parr flask. After 6 hours, the catalyst was filtered (Celite) and washed with ethyl acetate (3 x 100 mL). Concentration of the filtrate provided toluene-4-sulfonic acid 8-methoxy-chroman-2-yl methyl ester (13.9 g, 100%) as a tan solid. MS (ESI) m/z 349.0 ($[M+H]^+$).

Step 5: A solution of toluene-4-sulfonic acid 8-methoxy-chroman-2-yl methyl ester (10.5 g, 30.1 mmol) in 1,2-dichloroethane (ca. 300 mL) was treated with iodotrimethylsilane (9.4 mL, d 1.406, 66 mmol) at 23 °C with stirring and the solution was heated at 80 °C (oil bath). After 5 hours, the cooled solution was quenched with 1 N aqueous hydrochloric acid (250 mL) and stirred for 5-10 minutes. The organic phase was separated and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (2 x 250 mL). The combined organic phases were washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution (400 mL) and brine (400 mL), dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to yield a dark oil (10.6 g) which was pre-adsorbed on silica gel (20 g in dichloromethane). Purification by flash chromatography using a solvent gradient of 10 to 20% ethyl acetate in hexane provided toluene-4-sulfonic acid 8-hydroxy-chroman-2-yl methyl ester (7.6 g, 75%) as an off-white solid.

HRMS: calcd for $C_{17}H_{18}O_5S + H$, 335.09532; found (ESI, $[M+H]^+$), 335.0942.

Step 6: A solution of toluene-4-sulfonic acid 8-hydroxy-chroman-2-yl methyl ester (14.0 g, 41.9 mmol) and pyridine (10.2 mL, 126 mmol) in dichloromethane (ca. 300 mL) was treated with trifluoromethanesulfonic anhydride (14.1 mL, 83.8 mmol) at 0 °C with stirring. After ca. 5 minutes, the cooling bath was removed and the solution was warmed to 23 °C. After 1 additional hour, the reaction solution was diluted with dichloromethane (300 mL) and washed with 1 N aqueous hydrochloric acid (500 mL), water (3 x 500 mL) and saturated brine (500 mL). The organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to provide (8-{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate (19.0 g, 97%) as a light tan solid. HRMS: calcd for $C_{18}H_{17}F_3O_7S_2 + H$, 467.04460; found (ESI, $[M+H]^+$), 467.0438.

Step 7: A mixture of (8-{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate (0.49 g, 1.05 mmol), 2-chlorophenylboronic acid (0.33 g, 2.1 mmol), potassium carbonate (0.44 g, 3.2 mmol) and lithium chloride (0.13 g, 3.1 mmol) in dioxane (3.75 mL) and water (1.25 mL) was purged with nitrogen for 20 minutes. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (60 mg, 0.052 mmol) was added and the reaction mixture heated at 100 °C for 1 hour. The cooled reaction mixture was then partitioned between ethyl acetate (50 mL) and 1 M aqueous sodium hydroxide (50 mL). The organic layer was separated, washed with water (50 mL) dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford an orange oil. Purification by flash chromatography using a solvent gradient of 5 to 10% ethyl acetate in hexane gave 400 mg (89%) of [8-(2-chlorophenyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methyl 4-methylbenzenesulfonate as a white solid. HRMS: calcd for $C_{23}H_{21}ClO_4S + NH_4^+$, 446.11873; found (ESI, $[M+NH_4]^+$), 446.1179.

Step 8: To a suspension of [8-(2-chlorophenyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methyl 4-methylbenzenesulfonate (0.13 g, 0.30 mmol) in dimethylsulfoxide (0.5 mL) was added a solution of methylamine (2.0 M in tetrahydrofuran, 1.5 mL, 3.0 mmol) and the mixture heated to 60 °C in a sealed vial for 24 hours. The cooled reaction mixture was then diluted with diethyl ether (10 mL), washed with water (5 x 5 mL) and saturated brine (5 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford a yellow oil. Purification by flash chromatography using a solvent gradient of 0.5 to 5% ammonia saturated methanol solution in dichloromethane gave 69 mg (79 %) of N-{[8-(2-chlorophenyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methyl}-N-methylamine. The product was

dissolved in diethyl ether (1 mL) and a solution of hydrogen chloride (1.0 M in diethyl ether, 0.25 mL, 0.25 mmol) was added followed by 2-propanol (3 drops). The resulting white precipitate was filtered to afford 74 mg (76%) of *N*-{[8-(2-chlorophenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl}-*N*-methylamine hydrochloride as a white solid. HRMS: calcd for $C_{17}H_{18}ClNO + H^+$, 288.11497; found (ESI, $[M+H]^+$), 288.1143.

Example 2

{[8-(2-chlorophenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl}amine trifluoroacetate:

Step 1: A solution of [8-(2-chlorophenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl 4-methylbenzenesulfonate, prepared in Example 1, step 7 (0.25 g, 0.58 mmol) and sodium azide (0.15 g, 2.3 mmol) in anhydrous dimethyl sulfoxide (9.5 mL) was heated to 70 °C under nitrogen for 16 hours. The cooled reaction mixture was then diluted with diethyl ether (50 mL), washed with water (5 x 25 mL) and saturated brine (25 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 0.14 g (82%) of 2-azidomethyl-8-(2-chloro-phenyl)-chroman as a colorless oil that was used without further purification.

MS (ESI) m/z 272.0 ($[M+H-N_2]^+$).

Step 2: To a solution of 2-azidomethyl-8-(2-chloro-phenyl)-chroman (0.14 g, 0.47 mmol) in tetrahydrofuran (7.8 mL) was added polymer-bound triphenylphosphine (~3mmol/g, 0.31 g, 0.93 mmol) followed by water (0.8 mL) and the mixture gently shaken for 22 hours. The brown suspension was then filtered through celite, the filter cake washed with diethyl ether (50 mL) and the combined filtrates dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford a yellow oil. Purification by reverse phase HPLC using a solvent gradient of 5 to 95% acetonitrile in water containing 0.1% trifluoroacetic acid followed by trituration of the product with diethyl ether (3 x 2 mL) gave 77 mg (45%) of {[8-(2-chlorophenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl}amine trifluoroacetate as a tan solid. HRMS: calcd for $C_{16}H_{16}ClNO + H^+$, 274.09932; found (ESI, $[M+H]^+$), 274.0992.

Example 3

{[(2*R*)-8-(2,5-dichlorophenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl}methylamine hydrochloride:

Step 1: Racemic (8-{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate, was dissolved in acetonitrile and the resulting solution injected

onto a Supercritical Fluid Chromatography instrument. The baseline resolved enantiomers were collected using the conditions described below.

Column: Whelk-O-1 (4.6 x 250mm)

Mobile Phase: 8% 2-propanol / 92% CO₂

Column Temperature: 35 °C

Flow Rate: 2 mL / minute

Wavelength: 222 nm

((2S)-8-[[trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzene sulfonate (98.2% enantiomeric excess) was isolated as peak 1.

HRMS: calcd for C₁₈H₁₇F₃O₇S₂ + H⁺, 467.04406; found (ESI, [M+H]⁺), 467.0468.

((2R)-8-[[trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzene sulfonate (>99.8% enantiomeric excess) was isolated as peak 2.

[α]_D²⁵ = -30° (c = 0.0114 g/mL, DMSO);

HRMS: calcd for C₁₈H₁₇F₃O₇S₂ + H⁺, 467.04406; found (ESI, [M+H]⁺), 467.0453.

Step 2: A mixture of ((2R)-8-[[trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate (0.50 g, 1.1 mmol), 2,5-dichlorophenylboronic acid (0.42 g, 2.2 mmol), potassium carbonate (0.46 g, 3.3 mmol) and lithium chloride (0.14 g, 3.3 mmol) in dioxane (3.75 ml) and water (1.25 mL) was purged with nitrogen for 30 minutes. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (60 mg, 0.052 mmol) was added and the reaction mixture heated at 100 °C for 4 hours. The cooled reaction mixture was then partitioned between ethyl acetate (15 mL) and 1 M aqueous sodium hydroxide (15 mL). The organic layer was separated, washed with saturated brine (15 mL) dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford an orange oil. Purification by flash chromatography using a solvent gradient of 5 to 20% ethyl acetate in hexane gave 0.46 g (90%) of [(2R)-8-(2,5-dichlorophenyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methyl 4-methylbenzenesulfonate as an off-white solid. HRMS: calcd for C₂₃H₂₀Cl₂O₄S + H⁺, 463.05321; found (ESI, [M+H]⁺), 463.0553.

Step 3: To a suspension of [(2R)-8-(2,5-dichlorophenyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methyl 4-methylbenzenesulfonate (0.15 g, 0.324 mmol) in dimethylsulfoxide (0.5 mL) was added a solution of methylamine (2.0 M in tetrahydrofuran, 1.62 mL, 3.24 mmol) and the mixture heated to 60 °C in a sealed vial for 24 hours. The cooled reaction mixture was then diluted with diethyl ether (10 mL), washed with 1.0 M aqueous sodium hydroxide solution (5

mL) and water (5 x 5 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford a yellow oil. Purification by flash chromatography using a solvent gradient of 0.5 to 5% ammonia saturated methanol solution in dichloromethane gave {[(2R)-8-(2,5-dichlorophenyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methyl}methylamine as a colorless syrup. The product was dissolved in diethyl ether (1 mL) and a solution of hydrogen chloride (1.0 M in diethyl ether, 0.25 mL, 0.25 mmol) was added followed by 2-propanol (3 drops). The resulting white precipitate was filtered and the solid product triturated with diethyl ether (3 x 3 mL) to afford 56 mg (48%) of {[(2R)-8-(2,5-dichlorophenyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methyl}methylamine hydrochloride as a white solid. MS (ESI) m/z 322.0 ($[M+H]^+$).

Example 4

{[(2R)-8-(2,4-dichlorophenyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methyl}methylamine

hydrochloride: Prepared according to Example 3, replacing 2,5-dichlorophenylboronic acid with 2,4-dichlorophenylboronic acid in step 2. MS (ESI) m/z 322.0 ($[M+H]^+$).

Example 5

N-methyl-N-{[(2R)-8-phenyl-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methyl}amine

hydrochloride: Prepared according to Example 3, replacing 2,5-dichlorophenylboronic acid with phenylboronic acid in step 2. HRMS: calcd for $C_{17}H_{19}NO + H^+$, 254.15394; found (ESI, $[M+H]^+$), 254.1546.

Example 6

N-{[(2R)-8-(2-methoxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methyl}-N-methylamine

hydrochloride: Prepared according to Example 3, replacing 2,5-dichlorophenylboronic acid with 2-methoxyphenylboronic acid in step 2. HRMS: calcd for $C_{18}H_{21}NO_2 + H^+$, 284.16450; found (ESI, $[M+H]^+$), 284.1661.

Example 7

N-{[(2R)-8-(2,4-dimethoxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methyl}-N-

methylamine hydrochloride: Prepared according to Example 3, replacing 2,5-dichlorophenylboronic acid with 2,4-dimethoxyphenylboronic acid in step 2. HRMS: calcd for $C_{19}H_{23}NO_3 + H^+$, 314.17507; found (ESI, $[M+H]^+$), 314.1743.

Example 8

***N*-methyl-*N*-{[(2*R*)-8-(2-methylphenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl}amine**

hydrochloride: Prepared according to Example 3, replacing 2,5-dichlorophenylboronic acid with 2-methylphenylboronic acid in step 2. HRMS: calcd for $C_{18}H_{21}NO + H^+$, 268.16959; found (ESI, $[M+H]^+$), 268.1699.

Example 9

***N*-methyl-*N*-{[(2*R*)-8-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl}amine**

hydrochloride: Prepared according to Example 3, replacing 2,5-dichlorophenylboronic acid with 3-pyridineboronic acid in step 2. HRMS: calcd for $C_{16}H_{18}N_2O + H^+$, 255.14919; found (ESI, $[M+H]^+$), 255.1508.

Example 10

***N*-{[(2*R*)-8-(2-chlorophenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl}-*N*-methylamine**

hydrochloride: Prepared according to Example 3, replacing 2,5-dichlorophenylboronic acid with 2-chlorophenylboronic acid in step 2. HRMS: calcd for $C_{17}H_{18}ClNO + H^+$, 288.11497; found (ESI, $[M+H]^+$), 288.1146.

Example 11

{[(2*R*)-8-(2-chlorophenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl}amine hydrochloride

Step 1: A mixture of ((2*R*)-8-{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate, prepared in Example 3, step 1 (0.50 g, 1.1 mmol), 2-chlorophenylboronic acid (0.34 g, 2.2 mmol), potassium carbonate (0.46 g, 3.3 mmol) and lithium chloride (0.14 g, 3.3 mmol) in dioxane (3.75 mL) and water (1.25 mL) was purged with nitrogen for 30 minutes. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (60 mg, 0.052 mmol) was added and the reaction mixture heated to 100 °C for 4 hours. The cooled reaction mixture was then partitioned between ethyl acetate (15 mL) and 1 M aqueous sodium hydroxide (15 mL). The organic layer was separated, washed with saturated brine (15 mL) dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford an orange oil. Purification by flash chromatography using a solvent gradient of 5 to 20% ethyl acetate in hexane gave 0.38 g (81%) of [(2*R*)-8-(2-chlorophenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl 4-methylbenzene sulfonate as a white solid. HRMS: calcd for $C_{23}H_{21}ClO_4S + H^+$, 429.09218; found (ESI, $[M+H]^+$), 429.0924.

Step 2: A solution of [(2*R*)-8-(2-chlorophenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl 4-methylbenzenesulfonate (0.24 g, 0.56 mmol) and sodium azide (0.15 g, 2.24 mmol) in anhydrous dimethyl sulfoxide (10 mL) was heated to 70 °C under nitrogen for 15 hours. The cooled reaction mixture was then diluted with diethyl ether (50 mL), washed with water (5 x 25 mL) and saturated brine (25 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 0.14 g (82%) of {[(2*R*)-8-(2-chlorophenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl}azide as a colorless oil that was used without further purification.

Step 3: To a solution of {[(2*R*)-8-(2-chlorophenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl}azide (0.14 g, 0.47 mmol) in tetrahydrofuran (7.8 mL) and water (0.8 mL) was added polymer-bound triphenylphosphine (~3mmol/g, 0.36 g, 1.08 mmol) and the mixture gently shaken for 3 days. The brown suspension was then filtered through celite, the filter cake washed with diethyl ether (10 mL) and the combined filtrates dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford a yellow oil. The crude product was purified by reverse phase HPLC using a solvent gradient of 5 to 95% acetonitrile in water containing 0.1 % trifluoroacetic acid. The fractions containing product were concentrated under reduced pressure to remove acetonitrile and the aqueous phase basified by the addition of sodium carbonate and then extracted with ethyl acetate (100 mL). The separated organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to afford {[(2*R*)-8-(2-chlorophenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl}amine as a yellow syrup. The product was dissolved in diethyl ether (1 mL) and a solution of hydrogen chloride (1.0 M in diethyl ether, 0.25 mL, 0.25 mmol) was added followed by 2-propanol (2 drops). The resulting white precipitate was filtered and the solid product triturated with diethyl ether (3 x 3 mL) to afford 36 mg (25%) of {[(2*R*)-8-(2-chlorophenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl}amine hydrochloride as a white solid.

HRMS: calcd for $C_{16}H_{16}ClNO + H^+$, 274.09932; found (ESI, $[M+H]^+$), 274.1016.

Example 12

{[(2*R*)-8-(2,5-dichlorophenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl}amine

hydrochloride: Prepared according to Example 11, replacing 2-chlorophenylboronic acid with 2,5-dichlorophenylboronic acid in step 1. HRMS: calcd for $C_{16}H_{15}Cl_2NO + H^+$, 308.06034; found (ESI, $[M+H]^+$), 308.0602.

Example 13

{{(2*R*)-8-(2,4-dichlorophenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl}amine

hydrochloride: Prepared according to Example 11, replacing 2-chlorophenylboronic acid with 2,4-dichlorophenylboronic acid in step 1. HRMS: calcd for $C_{16}H_{15}Cl_2NO + H^+$, 308.06034; found (ESI, $[M+H]^+$), 308.0616.

Example 14

{{(2*R*)-8-phenyl-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl}amine hydrochloride:

Prepared according to Example 11, replacing 2-chlorophenylboronic acid with phenylboronic acid in step 1. HRMS: calcd for $C_{16}H_{17}NO + H^+$, 240.13829; found (ESI, $[M+H]^+$), 240.1398.

Example 15

{{(2*R*)-8-(2-methoxyphenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl}amine

hydrochloride: Prepared according to Example 11, replacing 2-chlorophenylboronic acid with 2-methoxyphenylboronic acid in step 1. HRMS: calcd for $C_{17}H_{19}NO_2 + H^+$, 270.14885; found (ESI, $[M+H]^+$), 270.1502.

Example 16

{{(2*R*)-8-(2,4-dimethoxyphenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl}amine

hydrochloride: Prepared according to Example 11, replacing 2-chlorophenylboronic acid with 2,4-dimethoxyphenylboronic acid in step 1. HRMS: calcd for $C_{18}H_{21}NO_3 + H^+$, 300.15942; found (ESI, $[M+H]^+$), 300.1589.

Example 17

{{(2*R*)-8-(2-methylphenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl}amine hydrochloride:

Prepared according to Example 11, replacing 2-chlorophenylboronic acid with 2-methylphenylboronic acid in step 1. HRMS: calcd for $C_{17}H_{19}NO + H^+$, 254.15394; found (ESI, $[M+H]^+$), 254.1538.

Example 18

{{(2*R*)-8-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl}amine hydrochloride:

Prepared according to Example 11, replacing 2-chlorophenylboronic acid with 3-

pyridineboronic acid in step 1. HRMS: calcd for $C_{15}H_{16}N_2O + H^+$, 241.13354; found (ESI, $[M+H]^+$), 241.1329.

Example 19

{{(2*S*)-8-(2-chlorophenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl}methylamine

hydrochloride: Prepared according to Example 3, replacing ((2*R*)-8-{{(trifluoromethyl)sulfonyl}oxy}-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzene sulfonate with ((2*S*)-8-{{(trifluoromethyl)sulfonyl}oxy}-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate and 2,5-dichlorophenylboronic acid with 2-chlorophenylboronic acid in step 2. HRMS: calcd for $C_{17}H_{18}ClNO + H^+$, 288.11497; found (ESI, $[M+H]^+$), 288.1161.

Example 20

{{(2*S*)-8-(2,5-dichlorophenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl}methylamine

hydrochloride: Prepared according to Example 3, replacing ((2*R*)-8-{{(trifluoromethyl)sulfonyl}oxy}-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzene sulfonate with ((2*S*)-8-{{(trifluoromethyl)sulfonyl}oxy}-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate in step 2. HRMS: calcd for $C_{17}H_{17}Cl_2NO + H^+$, 322.07599; found (ESI, $[M+H]^+$), 322.0782.

Example 21

{{(2*S*)-8-(2,4-dichlorophenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl}methylamine

hydrochloride: Prepared according to Example 3, replacing ((2*R*)-8-{{(trifluoromethyl)sulfonyl}oxy}-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzene sulfonate with ((2*S*)-8-{{(trifluoromethyl)sulfonyl}oxy}-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate and 2,5-dichlorophenylboronic acid with 2,4-dichlorophenylboronic acid in step 2. HRMS: calcd for $C_{17}H_{17}Cl_2NO + H^+$, 322.07599; found (ESI, $[M+H]^+$), 322.0775.

Example 22

***N*-methyl-1-[(2*S*)-8-phenyl-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methanamine hydrochloride:** Prepared according to Example 3, replacing ((2*R*)-8-{{(trifluoromethyl)sulfonyl}oxy}-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate with ((2*S*)-8-

80002
{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzene sulfonate and 2,5-dichlorophenylboronic acid with phenylboronic acid in step 2. HRMS: calcd for C₁₇H₁₉NO + H⁺, 254.15394; found (ESI, [M+H]⁺), 254.1565.

Example 23

{[(2*S*)-8-(2-methoxyphenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl]methylamine

hydrochloride: Prepared according to Example 3, replacing ((2*R*)-8-{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzene sulfonate with ((2*S*)-8-{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate and 2,5-dichlorophenylboronic acid with 2-methoxyphenylboronic acid in step 2. HRMS: calcd for C₁₈H₂₁NO₂ + H⁺, 284.16450; found (ESI, [M+H]⁺), 284.1635.

Example 24

{[(2*S*)-8-(2,4-dimethoxyphenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl]methylamine

hydrochloride: Prepared according to Example 3, replacing ((2*R*)-8-{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzene sulfonate with ((2*S*)-8-{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate and 2,5-dichlorophenylboronic acid with 2,4-dimethoxyphenylboronic acid in step 2. HRMS: calcd for C₁₉H₂₃NO₃ + H⁺, 314.17507; found (ESI, [M+H]⁺), 314.1766.

Example 25

***N*-methyl-1-[(2*S*)-8-(2-methylphenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methanamine**

hydrochloride: Prepared according to Example 3, replacing ((2*R*)-8-{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzene sulfonate with ((2*S*)-8-{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy}-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate and 2,5-dichlorophenylboronic acid with 2-methylphenylboronic acid in step 2. HRMS: calcd for C₁₈H₂₁NO + H⁺, 268.16959; found (ESI, [M+H]⁺), 268.1712.

Example 26***N*-methyl-1-[(2*S*)-8-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methanamine**

hydrochloride: Prepared according to Example 3, replacing ((2*R*)-8-[[trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzene sulfonate with ((2*S*)-8-[[trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate and 2,5-dichlorophenylboronic acid with 3-pyridineboronic acid in step 2. HRMS: calcd for C₁₆H₁₈N₂O + H⁺, 255.14919; found (ESI, [M+H]⁺), 255.1495.

Example 27**[[2*S*)-8-(2-chlorophenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl]amine hydrochloride:**

Prepared according to Example 11, replacing ((2*R*)-8-[[trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate with ((2*S*)-8-[[trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate in step 1. HRMS: calcd for C₁₆H₁₆ClNO + H⁺, 274.09932; found (ESI, [M+H]⁺), 274.0986.

Example 28**[[2*S*)-8-(2,5-dichlorophenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl]amine**

hydrochloride: Prepared according to Example 11, replacing ((2*R*)-8-[[trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate with ((2*S*)-8-[[trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzene sulfonate and 2-chlorophenylboronic acid with 2,5-dichlorophenylboronic acid in step 1. HRMS: calcd for C₁₆H₁₅Cl₂NO + H⁺, 308.06034; found (ESI, [M+H]⁺), 308.0623.

Example 29**[[2*S*)-8-(2,4-dichlorophenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl]amine**

hydrochloride: Prepared according to Example 11, replacing ((2*R*)-8-[[trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzene sulfonate with ((2*S*)-8-[[trifluoromethyl)sulfonyl]oxy]-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzene sulfonate and 2-chlorophenylboronic acid with 2,4-

dichlorophenylboronic acid in step 1. HRMS: calcd for $C_{16}H_{15}Cl_2NO + H^+$, 308.06034; found (ESI, $[M+H]^+$), 308.06.

Example 30

{{(2S)-8-phenyl-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl}amine hydrochloride: Prepared according to Example 11, replacing ((2R)-8-{{(trifluoromethyl)sulfonyl}oxy}-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate with ((2S)-8-{{(trifluoromethyl)sulfonyl}oxy}-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzene sulfonate and 2-chlorophenylboronic acid with phenylboronic acid in step 1. HRMS: calcd for $C_{16}H_{17}NO + H^+$, 240.13829; found (ESI, $[M+H]^+$), 240.1381.

Example 31

{{(2S)-8-(2-methoxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl}amine hydrochloride: Prepared according to Example 11, replacing ((2R)-8-{{(trifluoromethyl)sulfonyl}oxy}-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzene sulfonate with ((2S)-8-{{(trifluoromethyl)sulfonyl}oxy}-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzene sulfonate and 2-chlorophenylboronic acid with 2-methoxyphenylboronic acid in step 1. HRMS: calcd for $C_{17}H_{19}NO_2 + H^+$, 270.14885; found (ESI, $[M+H]^+$), 270.1485.

Example 32

{{(2S)-8-(2,4-dimethoxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl}amine hydrochloride: Prepared according to Example 11, replacing ((2R)-8-{{(trifluoromethyl)sulfonyl}oxy}-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzene sulfonate with ((2S)-8-{{(trifluoromethyl)sulfonyl}oxy}-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate and 2-chlorophenylboronic acid with 2,4-dimethoxyphenylboronic acid in step 1. HRMS: calcd for $C_{18}H_{21}NO_3 + H^+$, 300.15942; found (ESI, $[M+H]^+$), 300.1585.

Example 33

{{(2S)-8-(2-methylphenyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl}amine hydrochloride: Prepared according to Example 11, replacing ((2R)-8-{{(trifluoromethyl)sulfonyl}oxy}-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate with ((2S)-8-{{(trifluoromethyl)sulfonyl}oxy}-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzene

sulfonate and 2-chlorophenylboronic acid with 2-methylphenylboronic acid in step 1. HRMS: calcd for $C_{17}H_{19}NO + H^+$, 254.15394; found (ESI, $[M+H]^+$), 254.155.

Example 34

{{(2*S*)-8-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl}amine hydrochloride:

Prepared according to Example 11, replacing ((2*R*)-8-{{(trifluoromethyl)sulfonyl}oxy}-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzene sulfonate with ((2*S*)-8-{{(trifluoromethyl)sulfonyl}oxy}-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate and 2-chlorophenylboronic acid with 3-pyridineboronic acid in step 1. HRMS: calcd for $C_{15}H_{16}N_2O + H^+$, 241.13354; found (ESI, $[M+H]^+$), 241.1346.

Example 35

{{(2*R*)-8-(2,6-dichlorophenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl}methylamine hydrochloride:

Step 1: A mixture of 1-bromo-2,6-dichlorobenzene (5.0 g, 0.022 mol), 2-methoxyphenylboronic acid (5.045 g, 0.033 mol) and potassium carbonate (7.65 g, 0.055 mol) in dioxane (130 mL) and water (13 mL) was purged with nitrogen for 20 minutes. *Trans*-dichlorobis(tri-*o*-tolylphosphine)palladium (II) (0.87 g, 0.0011 mol) was added and the reaction mixture heated to 100 °C for 36 hours. The cooled reaction mixture was then filtered through celite washing the filter cake with ethyl acetate. The combined organic filtrates were diluted to 500 mL by the addition of ethyl acetate, then washed with 2.0 M aqueous sodium hydroxide (2 x 350 mL), water (350 mL) and saturated brine (350 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford a yellow oil. Purification by flash chromatography using a solvent gradient of 0.5 to 2% ethyl acetate in hexane gave 2.74 g (49%) of 2',6'-dichloro-1,1'-biphenyl-2-yl methyl ether as a white solid. MS (EI) m/z 252 (M^+).

Step 2: To a solution of 2',6'-dichloro-1,1'-biphenyl-2-yl methyl ether (5.83 g, 0.023 mol) in anhydrous dichloromethane (100 mL) at 0 °C under nitrogen was added a solution of boron tribromide (1.0 M in dichloromethane, 27.6 mL, 0.0276 mol) dropwise over 40 minutes *via* a syringe pump. The reaction mixture was then stirred at room temperature for 17 hours, then quenched by the addition of absolute ethanol (50 mL). The mixture was stirred at room temperature for 1.5 hours then concentrated under reduced pressure to afford a dark oil. The

oil was dissolved in 2.0 M aqueous sodium hydroxide solution (200 mL) and the resulting milky suspension extracted with diethyl ether (200 mL). The separated aqueous phase was then cooled to 0 °C and acidified to pH 1 by the addition of concentrated hydrochloric acid. The resulting milky suspension was extracted with ethyl acetate (300 mL), the separated organic phase washed with water (200 mL) and saturated brine (200 mL), dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to afford a yellow oil. Purification by flash chromatography using a solvent gradient of 3 to 15% ethyl acetate in hexane gave 4.99 g (91%) of 2',6'-dichloro-1,1'-biphenyl-2-ol as a white solid. MS (EI) m/z 238 (M^+).

Step 3: To a solution of 2',6'-dichloro-1,1'-biphenyl-2-ol (5.4 g, 0.0226 mol) in acetone (100 mL) was added potassium carbonate (3.75 g, 0.0271 mol) followed by allyl bromide (2.58 mL, 0.0298 mol) and the reaction mixture heated to reflux for 24 hours. The cooled reaction mixture was poured into water (300 mL), the mixture stirred vigorously for 1 hour then extracted with ethyl acetate (300 mL). The separated organic extract was washed with water (200 mL) and saturated brine (200 mL), dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to afford a yellow syrup. Purification by flash chromatography using a solvent gradient of 1 to 2% ethyl acetate in hexane gave 5.84 g (93%) of 2'-(allyloxy)-2,6-dichloro-1,1'-biphenyl as a colorless oil. MS (EI) m/z 278 (M^+).

Step 4: A solution of 2'-(allyloxy)-2,6-dichloro-1,1'-biphenyl (5.7 g, 0.0204 mol) in anhydrous 1-methyl-2-pyrrolidinone (50 mL) was heated to 180 °C for 42 hours then at 190 °C for 5 days. The cooled reaction mixture was poured into water (300 mL), the mixture stirred vigorously for 15 minutes then the resulting oily suspension extracted with ethyl acetate (400 mL). The organic extract was washed with water (300 mL) and saturated brine (300 mL), dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to afford a brown oil. Purification by flash chromatography using a solvent gradient of 2 to 4% ethyl acetate in hexane gave 4.71 g (83%) of 3-allyl-2',6'-dichloro-1,1'-biphenyl-2-ol as a colorless oil. MS (ES) m/z 278.9 ($[M+H]^+$).

Step 5: A mixture of 3-allyl-2',6'-dichloro-1,1'-biphenyl-2-ol (2.922 g, 10.47 mmol) and bis(acetonitrile)dichloropalladium (II) (136 mg, 0.523 mmol) in anhydrous dichloromethane was heated to reflux under nitrogen for 1 hour. The cooled reaction mixture was then concentrated to a small volume under reduced pressure and directly pre-adsorbed onto silica

gel. Purification by flash chromatography using a solvent gradient of 2 to 7.5 % ethyl acetate in hexane gave 2.81 g (96%) of 2',6'-dichloro-3-[(1E)-prop-1-enyl]-1,1'-biphenyl-2-ol as a colorless syrup. HRMS: calcd for C₁₅H₁₂Cl₂O, 278.02652; found (EI, M⁺), 278.0262.

Step 6: To a solution of 2',6'-dichloro-3-[(1E)-prop-1-enyl]-1,1'-biphenyl-2-ol (1.35 g, 4.84 mmol), (S)-2-hydroxy-3-buten-1-yl *p*-tosylate (1.64 g, 6.77 mmol) and triphenylphosphine (1.78 g, 6.77 mmol) in anhydrous toluene (50 mL) was added dropwise diethylazodicarboxylate (1.07 mL, 6.77 mmol) and the reaction mixture stirred at room temperature for 19 hours. The reaction was quenched by the addition of water (40 mL) and the biphasic mixture stirred vigorously for 5 minutes. The mixture was then partitioned between diethyl ether (200 mL) and water (200 mL), the organic phase separated, washed with water (200 mL) and saturated brine (100mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford a yellow syrup. Purification by flash chromatography using a solvent gradient of 2 to 10% ethyl acetate in hexane afforded 2.06 g (85%) of (2R)-2-({2',6'-dichloro-3-[(1E)-prop-1-enyl]-1,1'-biphenyl-2-yl}oxy)but-3-enyl 4-methylbenzenesulfonate as a colorless syrup. MS (ESI) *m/z* 520 ([M+NH₄]⁺).

Step 7: To a solution of (2R)-2-({2',6'-dichloro-3-[(1E)-prop-1-enyl]-1,1'-biphenyl-2-yl}oxy)but-3-enyl 4-methylbenzenesulfonate (2.02 g, 4.01 mmol) in anhydrous dichloroethane (50 mL) at room temperature under nitrogen was added benzylidene-bis(tricyclohexylphosphine)dichlororuthenium (0.33 g, 0.401 mmol) and the reaction mixture stirred at room temperature for 20 hours and then heated to 50 °C for 45 hours. The cooled reaction mixture was concentrated to a small volume under reduced pressure and then directly pre-adsorbed onto silica gel. Purification by flash chromatography using a solvent gradient of 5 to 15% ethyl acetate in hexane afforded 1.52 g (82%) of [(2R)-8-(2,6-dichlorophenyl)-2H-chromen-2-yl]methyl 4-methylbenzenesulfonate as a brown foam. MS (ESI) *m/z* 478 ([M+NH₄]⁺).

Step 8: A solution of [(2R)-8-(2,6-dichlorophenyl)-2H-chromen-2-yl]methyl 4-methylbenzenesulfonate (0.846 g, 1.83 mmol) in ethyl acetate (10 mL) was added to a suspension of platinum (IV) oxide (45 mg, 0.198 mmol) in absolute ethanol (30 mL) and the mixture hydrogenated at 10 psi of hydrogen for 100 minutes. The reaction mixture was then filtered through celite and the filtrate concentrated under reduced pressure to afford a brown syrup. Purification by flash chromatography using a solvent gradient of 5 to 20% ethyl

acetate in hexane afforded 0.548 g (64%) of [(2*R*)-8-(2,6-dichlorophenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl 4-methylbenzenesulfonate as a yellow solid. HRMS: calcd for $C_{23}H_{20}Cl_2O_4S + H^+$, 463.05321; found (ESI, $[M+H]^+$), 463.0555.

Step 9: To a solution of [(2*R*)-8-(2,6-dichlorophenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl 4-methylbenzenesulfonate (239 mg, 0.54 mmol) in anhydrous dimethyl sulfoxide (1 mL) was added a solution of methylamine (2.0 M in tetrahydrofuran, 2.7 mL, 5.4 mmol) and the mixture heated to 60 °C in a sealed vial for 42 hours. The cooled reaction mixture was then poured into 1 : 1 v/v 2.0 M aqueous sodium hydroxide and saturated brine (50 mL) and the mixture extracted with ethyl acetate (50 mL). The separated organic phase was washed with 1 : 1 v/v 2.0 M aqueous sodium hydroxide and saturated brine (50 mL), and half saturated brine (50 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford a yellow syrup. Purification by flash chromatography using a solvent gradient of 0.5 to 5% ammonia saturated methanol solution in dichloromethane gave 125 mg (75%) of {[(2*R*)-8-(2,6-dichlorophenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl}methylamine as a white solid. The product was dissolved in 2-propanol (1 mL) and diethyl ether (2.5 mL) and a solution of hydrogen chloride (1.0 M in diethyl ether, 0.39 mL, 0.39 mmol) was added followed by hexane (3 mL). The resulting white precipitate was filtered to afford 118 mg (64%) of {[(2*R*)-8-(2,6-dichlorophenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl}methylamine hydrochloride as a white crystalline solid. HRMS: calcd for $C_{17}H_{17}Cl_2NO + H^+$, 322.07599; found (ESI, $[M+H]^+$), 322.0757.

Example 36

{[(2*R*)-8-(2,6-dichlorophenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl}amine

hydrochloride:

Step 1: A solution of [(2*R*)-8-(2,6-dichlorophenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl 4-methylbenzenesulfonate, prepared in Example 35, step 8 (308 mg, 0.664 mmol) and sodium azide (173 mg, 2.66 mmol) in anhydrous dimethyl sulfoxide (10 mL) was heated to 75 °C under nitrogen for 22 hours. The cooled reaction mixture was quenched by the addition of water (20 mL) and the resulting suspension stirred vigorously for 5 minutes. The mixture was then partitioned between ethyl acetate (100 mL) and water (100 mL), the organic phase separated, washed with water (100 mL) and saturated brine (100 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford a cream solid. Purification by flash chromatography using a solvent gradient of 5% ethyl acetate in hexane gave 210 mg

(95%) of {[(2*R*)-8-(2,6-dichlorophenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl}azide as a white solid. MS (APPI) m/z 333.1 (M^+).

Step 2: To a solution of {[(2*R*)-8-(2,6-dichlorophenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl}azide (0.21 g, 0.628 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) and water (1 mL) was added polymer-bound triphenylphosphine (~3 mmol/g, 0.628 g, 1.885 mmol) and the reaction mixture stirred at room temperature for 4 days. The brown suspension was then filtered through celite, the filter cake washed with ethyl acetate (50 mL) and the combined filtrates concentrated under reduced pressure to afford a yellow syrup. Purification by flash chromatography using a solvent gradient of 0.5 to 5% ammonia saturated methanol solution in dichloromethane gave 159 mg (82%) of {[(2*R*)-8-(2,6-dichlorophenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl}amine as a colorless syrup. The product was dissolved in 2-propanol (1 mL) and diethyl ether (2.5 mL) and a solution of hydrogen chloride (1.0 M in diethyl ether, 0.517 mL, 0.517 mmol) was added followed by hexane (2 mL). The resulting white precipitate was filtered to afford 155 mg (72%) of {[(2*R*)-8-(2,6-dichlorophenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl}amine hydrochloride as a white crystalline solid, mp 188-190 °C; $[\alpha]_D^{25} = -6.74^\circ$ ($c = 5.4$ mg/0.7 mL MeOH).

HRMS: calcd for $C_{16}H_{15}Cl_2NO + H^+$, 308.06034; found (ESI, $[M+H]^+$), 308.0603.

Example 37

{[8-(2-chlorophenyl)-6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl}amine hydrochloride:

Step 1: To a mixture of 2-bromo-4-fluorophenol (9.75 g, 0.051 mol) and potassium carbonate (7.76 g, 0.056 mol) in acetone (125 mL) was added allyl bromide (4.64 mL, 0.054 mol) and the reaction mixture heated to reflux for 3.5 hours. The cooled reaction mixture was then poured into water and the resulting oily suspension extracted with dichloromethane (2 x 500 mL). The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 11.79 g (100%) of 1-(allyloxy)-2-bromo-4-fluorobenzene as a yellow oil. MS (ESI) m/z 229.9 (M^+).

Step 2: A mixture of 1-(allyloxy)-2-bromo-4-fluorobenzene (3 g, 0.013 mol) and ethylene glycol (17 mL) was heated at 220 °C in a sealed vial under microwave irradiation for 20 minutes. The cooled reaction mixture was then poured into 2 M aqueous sodium hydroxide solution (150 mL) and the resulting milky suspension washed with diethyl ether (150 mL).

The aqueous phase was then acidified to pH 1 by the addition of concentrated hydrochloric acid and the resulting oily suspension extracted with diethyl ether (150 mL). The organic extract was washed with water (2 x 100 mL) and saturated brine (100 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford a yellow oil. Purification by flash chromatography using a solvent gradient of 0 to 1% ethyl acetate in hexane gave 2.07 g (69%) of 2-allyl-6-bromo-4-fluorophenol as a colorless oil. MS (ESI) m/z 229.0 ($[M-H]^+$).

Step 3: To a solution of 2-allyl-6-bromo-4-fluorophenol (7.14 g, 0.0309 mol) in anhydrous dichloromethane (100 mL) at room temperature under nitrogen was added bis(acetonitrile)dichloropalladium (II) (0.4 g, 1.54 mmol) and the reaction mixture heated to reflux for 1 hour. Additional bis(acetonitrile)dichloropalladium (II) (0.1 g, 0.39 mmol) was added and heating to reflux continued for 1 additional hour. The cooled reaction mixture was then concentrated under reduced pressure to afford a brown semi-solid. Purification by flash chromatography using a solvent gradient of 0 to 2% ethyl acetate in hexane gave 6.44 g (90%) of 2-bromo-4-fluoro-6-[(1E)-prop-1-enyl]phenol as a white solid. MS (ESI) m/z 229 ($[M-H]^+$).

Step 4: To a solution of 2-bromo-4-fluoro-6-[(1E)-prop-1-enyl]phenol (6.37 g, 0.0276 mol), toluene-4-sulfonic acid 2-hydroxy-but-3-enyl ester (8.8 g, 0.0363 mol) and triphenylphosphine (10.12 g, 0.0386 mol) in anhydrous toluene (200 mL) at 0 °C under nitrogen was added a solution of diethyl azodicarboxylate (6.72 g, 0.0386 mol) in anhydrous toluene (100 mL) over 10 minutes then the reaction mixture stirred at room temperature for 19 hours. The reaction was quenched by the addition of water (400 mL), stirred vigorously for 5 minutes and the resulting oily suspension extracted with diethyl ether (300 mL). The organic phase was separated, washed with water (2 x 500 mL), and saturated brine (400 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford a yellow oil. Purification by flash chromatography using a solvent gradient of 2 to 10% ethyl acetate in hexane gave 12.11 g (96%) of 2-{2-bromo-4-fluoro-6-[(1E)-prop-1-enyl]phenoxy}but-3-enyl 4-methylbenzenesulfonate as a colorless oil. HRMS: calcd for $C_{20}H_{20}BrFO_4S + NH_4^+$, 472.05879; found (ESI, $[M+NH_4]^+$), 472.0581.

Step 5: To a solution of 2-{2-bromo-4-fluoro-6-[(1E)-prop-1-enyl]phenoxy}but-3-enyl 4-methylbenzenesulfonate (10.95 g, 0.024 mol) in dry dichloromethane (300 mL) at room

temperature under nitrogen was added benzyldiene-bis(tricyclohexylphosphine)dichlororuthenium (1.97 g, 2.4 mmol) and the reaction mixture stirred at room temperature for 5 days. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure to a small volume and directly pre-adsorbed onto silica gel. Purification by flash chromatography using a solvent gradient of 5 to 30% ethyl acetate in hexane gave 9.5 g (96%) of (8-bromo-6-fluoro-2H-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate as a grey solid.

HRMS: calcd for $C_{17}H_{14}BrFO_4S + NH_4^+$, 430.01184; found (ESI, $[M+NH_4]^+$), 430.0116.

Step 6: A solution of (8-bromo-6-fluoro-2H-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate (300 mg, 0.73 mmol) in absolute ethanol was added to 5% sulfided platinum on carbon (50 mg) and the mixture hydrogenated at 55 psi of hydrogen for 1 hour. The mixture was then filtered through celite and the filtrate concentrated under reduced pressure to afford a white semi-solid. Purification by flash chromatography using a solvent gradient of 5 to 25% ethyl acetate in hexane gave 148 mg (49%) of (8-bromo-6-fluoro-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate as a white solid.

HRMS: calcd for $C_{17}H_{16}BrFO_4S + H^+$, 415.00095; found (ESI, $[M+H]^+$), 415.0004.

Step 7: To a solution of (8-bromo-6-fluoro-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate (0.33 g, 0.795 mmol) and 2-chlorophenylboronic acid (249 mg, 1.589 mmol) in dioxane (9 mL) was added a solution of potassium carbonate (329 mg, 2.38 mmol) in water (3 mL) and the mixture purged with nitrogen for 20 minutes. *Trans*-dichlorobis(tri-*o*-tolylphosphine)palladium (II) (31.2 mg, 0.0397 mmol) was added and the reaction mixture heated to reflux for 18 hours. The cooled reaction mixture was then partitioned between ethyl acetate (100 mL) and 2.0 M aqueous sodium hydroxide (100 mL). The organic layer was separated, washed with water (100 mL) and saturated brine (100 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford a yellow syrup. Purification by flash chromatography using a solvent gradient of 5 to 20% ethyl acetate in hexane gave 253 mg (71%) of toluene-4-sulfonic acid 8-(2-chloro-phenyl)-6-fluoro-chroman-2-ylmethyl ester as a colorless syrup. MS (ESI) m/z 464 ($[M+NH_4]^+$).

Step 8: A solution of toluene-4-sulfonic acid 8-(2-chloro-phenyl)-6-fluoro-chroman-2-ylmethyl ester (253 mg, 0.566 mmol) and sodium azide (147 mg, 2.264 mmol) in anhydrous

dimethyl sulfoxide (8 mL) was heated to 70 °C under nitrogen for 20 hours. The cooled reaction mixture was quenched by the addition of water (30 mL) and the resulting suspension stirred vigorously for 10 minutes. The mixture was then partitioned between ethyl acetate (100 mL) and water (100 mL), the organic phase separated, washed with water (100 mL) and saturated brine (100 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 170 mg (95%) of 2-azidomethyl-8-(2-chloro-phenyl)-6-fluoro-chroman a colorless syrup.

Step 9: To a solution of 2-azidomethyl-8-(2-chloro-phenyl)-6-fluoro-chroman (170 mg, 0.535 mmol) in tetrahydrofuran (5 mL) and water (0.5 mL) was added polymer-bound triphenylphosphine (~3 mmol/g, 0.535 g, 1.605 mmol) and the reaction mixture stirred at room temperature for 24 hours. The brown suspension was then filtered through celite, the filter cake washed with ethyl acetate (50 mL) and the combined filtrates concentrated under reduced pressure to afford a yellow syrup. The product was dissolved in 2-propanol (1 mL) and diethyl ether (2 mL) and a solution of hydrogen chloride (1.0 M in diethyl ether, 0.51 mL, 0.51 mmol) added followed hexane (4 mL). The resulting white precipitate was filtered to afford 118 mg (67%) of {[8-(2-chlorophenyl)-6-fluoro-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methyl}amine hydrochloride as a white solid. HRMS: calcd for C₁₆H₁₅ClFNO + H⁺, 292.08990; found (ESI, [M+H]⁺), 292.0903.

Example 38

1-[(2R)-6-fluoro-8-(2-methoxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methanamine hydrochloride:

Step 1: To a solution of 2-bromo-4-fluoro-6-(prop-1-enyl)phenol, prepared in Example 37, step 4 (4.5 g, 0.019 mol) and (S)-toluene-4-sulfonic acid 2-hydroxy-but-3-enyl ester (7.07 g, 0.028 mol) and triphenylphosphine (11.22 g, 0.043 mol) in anhydrous THF (200 mL) at room temperature was added diethyl azodicarboxylate (7.7 mL, 0.047 mol) then the reaction mixture stirred at room temperature for 19 hours. The reaction was quenched by the addition of water (100 mL), stirred vigorously for 5 minutes and the resulting oily suspension extracted with methylene chloride (300 mL). The organic phase was separated, washed with water (2 x 100 mL), and saturated brine (100 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford a yellow oil. Purification by flash chromatography using a solvent gradient of 0 to 20% ethyl acetate in hexane gave 7.26 g

(82%) of (R)-2-[2-bromo-4-fluoro-6-(prop-1-enyl)phenoxy]but-3-enyl 4-methylbenzenesulfonate as a colorless oil. MS (ES) m/z 472.1 ($[M+NH_4]^+$).

Step 2: To a solution of (R)-2-[2-bromo-4-fluoro-6-(prop-1-enyl)phenoxy]but-3-enyl 4-methylbenzenesulfonate (7.26 g, 0.016 mol) in dry dichloromethane (300 mL) at room temperature under nitrogen was added benzyldiene-bis(tricyclohexylphosphine)-dichlororuthenium (2.6 g, 3.2 mmol) and the reaction mixture stirred at room temperature for 18 hours. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure to a small volume and directly pre-adsorbed onto silica gel. Purification by flash chromatography using a solvent gradient of 5 to 30% ethyl acetate in hexane gave 6.7 g (100%) of (R)-(8-bromo-6-fluoro-2H-chromen-2-yl)methyl-4-methylbenzenesulfonate as a grey solid. $[\alpha]_D^{25} = +206.6^\circ$ (c 1% solution in MeOH); MS (ES) m/z 430.0 ($[M+NH_4]^+$).

Step 3: To a solution of (R)-(8-bromo-6-fluoro-2H-chromen-2-yl)methyl-4-methylbenzenesulfonate (0.40 g, 0.97 mmol) and 2-methoxyphenylboronic acid (0.44 g, 2.9 mmol) in dioxane (10 mL) was added potassium carbonate (0.33 g, 2.4 mmol), dichlorobis(tri-*o*-tolylphosphine)palladium (II) (23 mg, 0.029 mmol) and water (2 mL). The reaction mixture was heated to reflux for 2 hours. The cooled reaction mixture was then partitioned between ethyl acetate (100 mL) and 2.0 M aqueous sodium hydroxide (100 mL). The organic layer was separated, washed with water (100 mL) and saturated brine (100 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography using a solvent gradient of 0 to 20% ethyl acetate in hexane gave 0.46 g (100%) of (R)-6-fluoro-8-(2-methoxyphenyl)-2H-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate as a colorless oil. MS (ES) m/z 441.0 ($[M+H]^+$).

Step 4: A solution of (R)-6-fluoro-8-(2-methoxyphenyl)-2H-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate (0.46 g, 1.04 mmol) in absolute ethanol was added to platinum (IV) oxide (50 mg) and the mixture hydrogenated at 45 psi of hydrogen for 18 hour. The mixture was then filtered through celite and the filtrate concentrated under reduced pressure to afford a white semi-solid. Purification by flash chromatography using a solvent gradient of 5 to 25% ethyl acetate in hexane gave 0.40 g (86%) of (R)-6-fluoro-8-(2-methoxyphenyl)chroman-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate as a colorless oil. MS (APPI) m/z 443 ($[M+H]^+$).

Step 5: A solution of (R)-6-fluoro-8-(2-methoxyphenyl)chroman-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate (400 mg, 0.90 mmol) and sodium azide (290 mg, 4.5 mmol) in

anhydrous DMF (20 mL) was heated to 70 °C under nitrogen for 20 hours. The cooled reaction mixture was quenched by the addition of water (30 mL) and the resulting suspension stirred vigorously for 10 minutes. The mixture was then partitioned between ethyl acetate (100 mL) and water (100 mL), the organic phase separated, washed with water (100 mL) and saturated brine (100 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. Chromatography with 0-20% ethyl acetate in hexanes afforded 0.21 g (74%) of (R)-2-(azidomethyl)-6-fluoro-8-(2-methoxyphenyl)-chroman as a colorless oil. MS (APPI) m/z 313 ($[M+H]^+$).

Step 6: To a solution of (R)-2-(azidomethyl)-6-fluoro-8-(2-methoxyphenyl)-chroman (210 mg, 0.67 mmol) in tetrahydrofuran (15 mL) and water (0.5 mL) was added triphenylphosphine (0.21 g, 0.80 mmol) and the reaction mixture stirred at room temperature for 24 hours. Chromatography with 0-10% methanol in ethyl methylene chloride plus 1% NH_4OH afforded [(R)-6-fluoro-8-(2-methoxyphenyl)-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methanamine as a colorless oil. The oil was dissolved in ethyl acetate and made into its hydrochloride salt (0.95 g, 69%) as a white solid using excess ethereal hydrochloric acid, mp 100 °C decomposed; MS (ES) m/z 288.1 ($[M+H]^+$); $[\alpha]_D^{25} = -34.64^\circ$ ($c = 5.7\text{mg}/0.7\text{mL MeOH}$).

Elemental analysis for $C_{17}H_{18}FNO_2 \cdot HCl \cdot 0.3 H_2O$:

Theory: C, 62.03; H, 6.00; N, 4.25.

Found: C, 62.24; H, 6.47; N, 4.01.

Example 39

{{(2R)-8-(2-chlorophenyl)-6-fluoro-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl}methylaniline hydrochloride: **Step 1:** Racemic (8-bromo-6-fluoro-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate, prepared in Example 37, step 6 was dissolved in acetonitrile and the resulting solution injected onto a Supercritical Fluid Chromatography instrument. The baseline resolved enantiomers were collected using the conditions described below.

Column: OJ-H (4.6 x 250mm)

Mobile Phase: 20% ethanol / 80% CO_2

Column Temperature: 35 °C

Flow Rate: 2 mL / minute

Wavelength: 222 nm

[(2*R*)-8-bromo-6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl 4-methylbenzenesulfonate

(98.2 % enantiomeric excess) was isolated as peak 1.

MS (ESI) m/z 415 ($[M+H]^+$).

[(2*S*)-8-bromo-6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl 4-methylbenzenesulfonate

(98.6% enantiomeric excess) was isolated as peak 2.

$[\alpha]_D^{25} = +25^\circ$ ($c = 0.0107$ g/mL, DMSO); MS (ESI) m/z 415 ($[M+H]^+$).

Step 2: $\{[(2*R*)-8-(2-chlorophenyl)-6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl\}$ methylamine hydrochloride was prepared according to Example 3, replacing $((2*R*)-8-\{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy\}-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl$ 4-methylbenzene sulfonate with $[(2*R*)-8-bromo-6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl$ 4-methylbenzenesulfonate and 2,5-dichlorophenylboronic acid with 2-chlorophenylboronic acid in step 2. MS (ESI) m/z 306 ($[M+H]^+$).

Example 40

$\{[(2*R*)-8-(2,5-dichlorophenyl)-6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl\}$ methylamine hydrochloride: Prepared according to Example 3, replacing $((2*R*)-8-\{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy\}-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl$ 4-methylbenzenesulfonate with $[(2*R*)-8-bromo-6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl$ 4-methylbenzenesulfonate in step 2. MS (ESI) m/z 340 ($[M+H]^+$).

Example 41

$\{[(2*R*)-8-(2,4-dichlorophenyl)-6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl\}$ methylamine hydrochloride: Prepared according to Example 3, replacing $((2*R*)-8-\{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy\}-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl$ 4-methylbenzenesulfonate with $[(2*R*)-8-bromo-6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl$ 4-methylbenzenesulfonate and 2,5-dichlorophenylboronic acid with 2,4-dichlorophenylboronic acid in step 2. MS (ESI) m/z 340 ($[M+H]^+$).

Example 42

$\{[(2*R*)-6-fluoro-8-phenyl-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl\}$ methylamine hydrochloride: Prepared according to Example 3, replacing $((2*R*)-8-\{[(trifluoromethyl)sulfonyl]oxy\}-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl$ 4-methylbenzene

sulfonate with [(2*R*)-8-bromo-6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl 4-methylbenzenesulfonate and 2,5-dichlorophenylboronic acid with phenylboronic acid in step 2. MS (ESI) *m/z* 272 ([M+H]⁺).

Example 43

{[(2*R*)-6-fluoro-8-(2-methylphenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl}methylamine hydrochloride: Prepared according to Example 3, replacing ((2*R*)-8-{{(trifluoromethyl)sulfonyl}oxy}-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzene sulfonate with [(2*R*)-8-bromo-6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl 4-methylbenzenesulfonate and 2,5-dichlorophenylboronic acid with 2-methylphenylboronic acid in step 2. MS (ESI) *m/z* 286 ([M+H]⁺).

Example 44

{[(2*R*)-6-fluoro-8-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl}methylamine hydrochloride: Prepared according to Example 3, replacing ((2*R*)-8-{{(trifluoromethyl)sulfonyl}oxy}-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzene sulfonate with [(2*R*)-8-bromo-6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl 4-methylbenzenesulfonate and 2,5-dichlorophenylboronic acid with 3-pyridineboronic acid in step 2. MS (ESI) *m/z* 273 ([M+H]⁺).

Example 45

{[(2*R*)-8-(2-chlorophenyl)-6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl}amine hydrochloride: Prepared according to Example 11, replacing ((2*R*)-8-{{(trifluoromethyl)sulfonyl}oxy}-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzene sulfonate with [(2*R*)-8-bromo-6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl 4-methylbenzenesulfonate in step 1. MS (ESI) *m/z* 292 ([M+H]⁺).

Example 46

{[(2*R*)-8-(2,5-dichlorophenyl)-6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl}amine hydrochloride: Prepared according to Example 11, replacing ((2*R*)-8-{{(trifluoromethyl)sulfonyl}oxy}-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzene sulfonate with [(2*R*)-8-bromo-6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl 4-

methylbenzenesulfonate and 2-chlorophenylboronic acid with 2,5-dichlorophenylboronic acid in step 1. MS (ESI) m/z 326 ($[M+H]^+$).

Example 47

{{(2*R*)-8-(2,4-dichlorophenyl)-6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl}amine

hydrochloride: Prepared according to Example 11, replacing ((2*R*)-8-{{(trifluoromethyl)sulfonyl}oxy}-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzene sulfonate with [(2*R*)-8-bromo-6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate and 2-chlorophenylboronic acid with 2,4-dichlorophenylboronic acid in step 1. MS (ESI) m/z 326 ($[M+H]^+$).

Example 48

{{(2*R*)-6-fluoro-8-phenyl-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl}amine hydrochloride:

Prepared according to Example 11, replacing ((2*R*)-8-{{(trifluoromethyl)sulfonyl}oxy}-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate with [(2*R*)-8-bromo-6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate and 2-chlorophenylboronic acid with phenylboronic acid in step 1.

MS (ESI) m/z 258 ($[M+H]^+$).

Example 49

{{(2*R*)-6-fluoro-8-(2-methylphenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl}amine

hydrochloride: Prepared according to Example 11, replacing ((2*R*)-8-{{(trifluoromethyl)sulfonyl}oxy}-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzene sulfonate with [(2*R*)-8-bromo-6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate and 2-chlorophenylboronic acid with 2-methylphenylboronic acid in step 1. MS (ESI) m/z 272 ($[M+H]^+$).

Example 50

{{(2*R*)-6-fluoro-8-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl}amine

hydrochloride: Prepared according to Example 11, replacing ((2*R*)-8-{{(trifluoromethyl)sulfonyl}oxy}-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate with [(2*R*)-8-bromo-6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl

4-methylbenzenesulfonate and 2-chlorophenylboronic acid with 3-pyridineboronic acid in step 1.

MS (ESI) m/z 259 ($[M+H]^+$).

Example 51

{{(2*S*)-8-(2-chlorophenyl)-6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl}amine

hydrochloride: Prepared according to Example 11, replacing ((2*R*)-8-{{(trifluoromethyl)sulfonyl}oxy}-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzene sulfonate with [(2*S*)-8-bromo-6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate in step 1. MS (ESI) m/z 292 ($[M+H]^+$).

Example 52

{{(2*S*)-6-fluoro-8-phenyl-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl}amine hydrochloride:

Prepared according to Example 11, replacing ((2*R*)-8-{{(trifluoromethyl)sulfonyl}oxy}-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate with [(2*S*)-8-bromo-6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate and 2-chlorophenylboronic acid with phenylboronic acid in step 1.

MS (ES) m/z 258.1 ($[M+H]^+$).

Example 53

{{(2*S*)-6-fluoro-8-(2-methylphenyl)-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl}amine

hydrochloride: Prepared according to Example 11, replacing ((2*R*)-8-{{(trifluoromethyl)sulfonyl}oxy}-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzene sulfonate with [(2*S*)-8-bromo-6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate and 2-chlorophenylboronic acid with 2-methylphenylboronic acid in step 1. MS (ES) m/z 272.1 ($[M+H]^+$).

Example 54

{{(2*S*)-6-fluoro-8-pyridin-3-yl-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl}amine

hydrochloride: Prepared according to Example 11, replacing ((2*R*)-8-{{(trifluoromethyl)sulfonyl}oxy}-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate with [(2*S*)-8-bromo-6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl

4-methylbenzenesulfonate and 2-chlorophenylboronic acid with 3-pyridineboronic acid in step 1.

MS (ESI) m/z 259 ($[M+H]^+$).

Example 55

{{(2*S*)-8-(2,5-dichlorophenyl)-6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl}amine

hydrochloride: Prepared according to Example 11, replacing ((2*R*)-8-{{(trifluoromethyl)sulfonyl}oxy}-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzene sulfonate with [(2*S*)-8-bromo-6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate and 2-chlorophenylboronic acid with 2,5-dichlorophenylboronic acid in step 1. MS (ES) m/z 326.0 ($[M+H]^+$).

Example 56

{{(2*S*)-8-(2,4-dichlorophenyl)-6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl}amine

hydrochloride: Prepared according to Example 11, replacing ((2*R*)-8-{{(trifluoromethyl)sulfonyl}oxy}-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzene sulfonate with [(2*S*)-8-bromo-6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate and 2-chlorophenylboronic acid with 2,4-dichlorophenylboronic acid in step 1. MS (ES) m/z 326.1 ($[M+H]^+$).

Example 57

{{(2*R*)-8-(2,6-dichlorophenyl)-6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl}amine

hydrochloride: Step 1: To a solution of 2,6-dichlorobromobenzene (3.5 g, 15.7 mmol) and sodium hydroxide (3.14 g, 78.5 mmol) in DME-water (2:1) was added 5-fluoro-2-methoxybenzene boronic acid (4.0 g, 23.5 mmol) at 90 °C, followed by tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (0.9 g, 0.78 mmol). The reaction mixture was heated at 90 °C overnight and cooled to room temperature. The mixture was extracted with methylene chloride and washed with water. The organic solvent was removed under vacuum. Chromatography with 5% ethyl acetate in hexanes afforded 2.62 g (87%) of 2',6'-dichloro-5-fluoro-2-methoxybiphenyl as a colorless oil. MS (EI) m/z 270 (M^+).

Step 2: To a solution of 2',6'-dichloro-5-fluoro-2-methoxybiphenyl (12.44 g, 46 mmol) in methylene chloride (200 mL) was added boron tribromide (10.8 mL, 92 mol) at -78 °C. The resulting mixture was stirred at -78 °C to room temperature overnight. The reaction mixture

was poured into the ice-NH₄OH and extracted with methylene chloride. The organic layer was washed with water and dried over anhydrous sodium sulfate and filtered. The solvent was removed under vacuum. Chromatography with 10-40% ethyl acetate in hexanes afforded 11.63 g (98%) of 2',6'-dichloro-5-fluorobiphenyl-2-ol as a colorless oil. MS (ES) m/z 255.1([M - H]⁻).

Step 3: To a solution of 2',6'-dichloro-5-fluorobiphenyl-2-ol (11.63 g, 45 mmol) in DMF (150 mL) was added allyl bromide (5.8 mL, 67.5 mmol) and potassium carbonate (18.6 g, 135 mmol) at room temperature. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight and poured into water. The mixture was extracted with methylene chloride and washed with water. The solvent was removed under vacuum. Chromatography with 0-30% ethyl acetate in hexanes afforded 12.7 g (94%) of 2-allyloxy-2',6'-dichloro-5-fluorobiphenyl as a light yellow oil. MS (EI) m/z 296 (M⁺).

Step 4: A solution of 2-allyloxy-2',6'-dichloro-5-fluorobiphenyl (11.02 g, 37 mmol) in decahydronaphthalene (100 mL) was refluxed for 38 h. The solvent was removed under vacuum. Chromatography with 0-20% ethyl acetate in hexanes afforded 9.26 g (84%) of 3-allyl-2',6'-dichloro-5-fluorobiphenyl-2-ol as a light yellow oil. MS (ES) m/z 295.0 ([M - H]⁻).

Step 5: A solution of 3-allyl-2',6'-dichloro-5-fluorobiphenyl-2-ol (6.0 g, 20 mmol) and bis(acetonitrile)dichloropalladium (II) (0.53 g, 2.1 mmol) in methylene chloride was refluxed for 24 h. The solvent was removed under vacuum. Chromatography with 0-30% ethyl acetate in hexanes afforded 3.0 g (50%) of 2',6'-dichloro-5-fluoro-3-(prop-1-enyl)-biphenyl-2-ol as a colorless oil. MS (ES) m/z 295.0 ([M - H]⁻).

Step 6: To a solution of 2',6'-dichloro-5-fluoro-3-(prop-1-enyl)-biphenyl-2-ol (2.98 g, 10.0 mmol), (S)-2-hydroxy-3-buten-1-yl *p*-tosylate (3.64 g, 15.0 mmol) and triphenylphosphine (5.3 g, 20.0 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (50 mL) was added dropwise diethylazodicarboxylate (4.0 mL, 25.0 mmol) and the reaction mixture stirred at room temperature for 16 hours. The mixture was extracted with methylene chloride and washed with water. The solvent was removed under vacuum. Chromatography with 0-30% ethyl acetate in hexanes afforded 3.0 g (57 %) of (R)-2-(2',6'-dichloro-5-fluoro-3-(prop-1-enyl)biphenyl-2-yloxy)but-3-enyl 4-methyl benzenesulfonate as a light yellow oil. $[\alpha]_D^{25} = -4^\circ$ (0.9% solution in MeOH); MS (ES) m/z 538.1 (M + NH₄⁺).

Step 7: To a solution of (R)-2-(2',6'-dichloro-5-fluoro-3-(prop-1-enyl)biphenyl-2-yloxy)but-3-enyl 4-methyl benzenesulfonate (3.0 g, 5.7 mmol) in anhydrous methylene chloride (50 mL) at room temperature under nitrogen was added benzyldiene-bis(tricyclohexylphosphine)-

dichlororuthenium (0.94 g, 1.14 mmol) and the reaction mixture stirred at room temperature overnight. The cooled reaction mixture was concentrated to a small volume under reduced pressure. Chromatography with 0-15% ethyl acetate in hexanes afforded 1.80 g (65%) of [(R)-(8-(2,6-dichlorophenyl)-6-fluoro-2H-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate as a brown foam. $[\alpha]_{25}^D = +185.2^\circ$ (c 1% solution in MeOH); MS (ESI) m/z 496.0 ($[M+NH_4]^+$).

Step 8: A solution of [(R)-(8-(2,6-dichlorophenyl)-6-fluoro-2H-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate (0.6 g, 1.25 mmol) in ethyl acetate/ethanol (10/10 mL) was added platinum(IV) oxide (45 mg, 0.198 mmol) and the mixture hydrogenated at 45 psi of hydrogen for 2 hours. The reaction mixture was then filtered through celite and the filtrate concentrated under reduced pressure. Chromatography with 0-15% ethyl acetate in hexanes afforded 0.48 g (80%) of [(R)-8-(2,6-dichlorophenyl)-6-fluorochroman-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate as a colorless oil. $[\alpha]_{25}^D = +9.51^\circ$ (c 5.3 mg/0.7 mL MeOH); MS (ES) m/z 498.0 ($[M+NH_4]^+$).

Step 9: A solution of (R)-8-(2,6-dichlorophenyl)-6-fluorochroman-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate (460 mg, 0.96 mmol) and sodium azide (0.31 g, 4.8 mmol) in anhydrous DMF (20 mL) was heated to 90 °C under nitrogen overnight. The cooled reaction mixture was quenched by the addition of water (20 mL). The mixture was then partitioned between ethyl acetate (100 mL) and water (100 mL), the organic phase separated, washed with water (100 mL) and saturated brine (100 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford a cream solid. Chromatography with 0-15% ethyl acetate in hexanes gave 270 mg (83%) of (R)-2-(azidomethyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)-6-fluorochroman as a light yellow oil. $[\alpha]_D^{25} = +19.82^\circ$ (c 5.3 mg/0.7 mL MeOH); MS (EI) m/z 351 (M^+).

Step 10: To a solution of (R)-2-(azidomethyl)-8-(2,6-dichlorophenyl)-6-fluorochroman (0.26 g, 0.73 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) and water (1 mL) was added polymer-bound triphenylphosphine (~3 mmol/g, 0.74 g, 2.2 mmol) and the reaction mixture stirred at room temperature for 2 days. The brown suspension was then filtered through celite, the filter cake washed with ethyl acetate (50 mL) and the combined filtrates concentrated under vacuum. The solvent was removed under vacuum. Chromatography with 0-10% methanol in methylene chloride plus 1% NH_4OH afforded {[(R)-8-(2,6-dichlorophenyl)-6-fluoro-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl)methyl}amine as a colorless oil. The colorless oil was dissolved in ethyl acetate and made into its hydrochloride salt (0.18 g, 67%) as a white crystalline solid

using excess ethereal hydrochloric acid, mp 190-192 °C; MS (ES) m/z 326.0 ($[M + H]^+$); $[\alpha]_D^{25} = -4.39^\circ$ (c 1% solution in MeOH).

Elemental Analysis for $C_{16}H_{14}Cl_2NFO \cdot HCl$:

Theory: C, 52.99; H, 4.17; N, 3.86.

Found: C, 52.99; H, 3.72; N, 3.75

Example 58

***N*-{[(2*R*)-8-(2,6-dichlorophenyl)-6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl}ethanamine hydrochloride:** Step 1: A solution of (*R*)-8-(2,6-dichlorophenyl)-6-fluorochroman-2-yl]methyl 4-methylbenzenesulfonate, prepared in Example 57, step 8 (100

mg, 0.21 mmol) and ethylamine (2.0 M in THF, 1.0 mL, 2.1 mmol) in anhydrous DMSO was heated at 45 °C for 18 hours. The mixture was then partitioned between ethyl acetate (100 mL) and water (100 mL), the organic phase separated, washed with water (100 mL) and saturated brine (100 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. Column chromatography on silica gel with 0-10% methanol in methylene chloride plus 1% NH_4OH afforded *N*-{[(2*R*)-8-(2,6-dichlorophenyl)-6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl]methyl} ethanamine as a yellow oil. The yellow oil was dissolved in ethyl acetate and made into its hydrochloride salt (52 mg, 69%) as a white crystalline solid using excess ethereal hydrochloric acid, mp > 225 °C; MS (EI) m/z 349 (M^+); $[\alpha]_D^{25} = -50.0^\circ$ (c = 1% SOLUTION, MeOH); MS (ES) m/z 354.1;

Elemental analysis for $C_{18}H_{18}Cl_2FNO \cdot HCl$:

Theory: C, 55.33; H, 4.90; N, 3.58.

Found: C, 55.01; H, 4.95; N, 3.50.

Example 59

{[(2*R*)-8-(2,6-dichlorophenyl)-2*H*-chromen-2-yl]methyl}methylanamine hydrochloride: To a solution of [(2*R*)-8-(2,6-dichlorophenyl)-2*H*-chromen-2-yl]methyl 4-methylbenzenesulfonate, prepared in Example 35, step 7 (0.33 g, 0.715 mmol) in anhydrous dimethyl sulfoxide (1.2 mL) was added a solution of methylanamine (2.0 M in tetrahydrofuran, 3.58 mL, 7.15 mmol) and the mixture heated at 60 °C in a sealed vial for 26 hours. The cooled reaction mixture was then poured into 1 : 1 v/v 2.0 M aqueous sodium hydroxide solution : saturated brine (50 mL) and the product extracted with ethyl acetate (50 mL). The separated organic extract was washed with 1 : 1 v/v 2.0 M aqueous sodium hydroxide

solution : saturated brine (50 mL), and half saturated brine (50 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford a brown syrup. Purification by flash chromatography using a solvent gradient of 0 to 5% ammonia saturated methanol solution in dichloromethane gave 160 mg (70%) of {[(2R)-8-(2,6-dichlorophenyl)-2H-chromen-2-yl]methyl}methylamine as a yellow syrup. The product was dissolved in 2-propanol (1.5 mL) and diethyl ether (3 mL) and a solution of hydrogen chloride (1.0 M in diethyl ether, 0.36 mL, 0.36 mmol) was added followed by hexane (4 mL). The resulting white precipitate was filtered to afford 121 mg (47%) of {[(2R)-8-(2,6-dichlorophenyl)-2H-chromen-2-yl]methyl}methylamine hydrochloride as a tan solid. HRMS: calcd for $C_{17}H_{15}Cl_2NO + H^+$, 320.06034; found (ESI, $[M+H]^+$), 320.0619.

Example 60

{[(2R)-8-(2,6-dichlorophenyl)-2H-chromen-2-yl]methyl}amine hydrochloride

Step 1: A solution of [(2R)-8-(2,6-dichlorophenyl)-2H-chromen-2-yl]methyl 4-methylbenzenesulfonate prepared in Example 35, step 7 (250 mg, 0.542 mmol) and sodium azide (141 mg, 2.17 mmol) in anhydrous dimethyl sulfoxide (10 mL) was heated at 70 °C under nitrogen for 20 hours. The cooled reaction mixture was quenched by the addition of water (20 mL) and the resulting suspension stirred vigorously for 5 minutes. The mixture was then partitioned between ethyl acetate (100 mL) and water (100 mL), the organic phase separated, washed with water (100 mL) and saturated brine (100 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 120 mg (67%) of (2R)-2-azidomethyl-8-(2,6-dichloro-phenyl)-2H-chromene as a colorless syrup that was used without further purification.

Step 2: To a solution of (2R)-2-azidomethyl-8-(2,6-dichloro-phenyl)-2H-chromene (120 mg, 0.361 mmol) in tetrahydrofuran (5 mL) and water (0.5 mL) was added polymer-bound triphenylphosphine (~3 mmol/g, 0.361 g, 1.084 mmol) and the reaction mixture stirred at room temperature for 43 hours. The brown suspension was then filtered through celite, the filter cake washed with ethyl acetate (50 mL) and the combined filtrates concentrated under reduced pressure to afford a yellow syrup. Purification by flash chromatography using a solvent gradient of 0 to 5% ammonia saturated methanol solution in dichloromethane gave 100 mg (90%) of {[(2R)-8-(2,6-dichlorophenyl)-2H-chromen-2-yl]methyl}amine as a colorless syrup. The product was dissolved in 2-propanol (1 mL) and diethyl ether (2 mL), a solution of hydrogen chloride (1.0 M in diethyl ether, 0.326 mL, 0.326 mmol) was added

followed hexane (7 mL). The resulting white precipitate was filtered to afford 100 mg (80%) of {[(2*R*)-8-(2,6-dichlorophenyl)-2*H*-chromen-2-yl]methyl}amine hydrochloride as an off-white solid.
MS (ESI) m/z 306 ($[M+H]^+$).

Example 61

{[8-(2-chlorophenyl)-6-fluoro-2*H*-chromen-2-yl]methyl}methylamine hydrochloride:

Step 1: A solution of (8-bromo-6-fluoro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate, prepared in Example 37, step 5 (1.0 g, 2.42 mmol) and 2-chlorophenylboronic acid (1.14 g, 7.26 mmol) in dioxane (18 mL) was added a solution of potassium carbonate (1.0 g, 7.26 mmol) in water (6 mL) and the mixture purged with nitrogen for 20 minutes. *Trans*-dichlorobis(tri-*o*-tolylphosphine)palladium (II) (95 mg, 0.12 mmol) was added and the reaction mixture heated at 100 °C for 2 hours. The cooled reaction mixture was then partitioned between ethyl acetate (100 mL) and 2.0 M aqueous sodium hydroxide (100 mL). The organic layer was separated, washed with water (100 mL) and saturated brine (100 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford a yellow oil. Purification by flash chromatography using a solvent gradient of 5 to 20% ethyl acetate in hexane gave 0.57 g (53%) of [8-(2-chlorophenyl)-6-fluoro-2*H*-chromen-2-yl]methyl 4-methylbenzenesulfonate as a white solid. HRMS: calcd for $C_{23}H_{18}ClFO_4S + NH_4^+$, 462.09366; found (ESI, $[M+NH_4]^+$), 462.0916.

Step 2: To a solution of [8-(2-chlorophenyl)-6-fluoro-2*H*-chromen-2-yl]methyl 4-methylbenzenesulfonate (0.33 g, 0.748 mmol) in anhydrous dimethyl sulfoxide (1.2 mL) was added a solution of methylamine (2.0 M in tetrahydrofuran, 3.74 mL, 7.48 mmol) and the mixture heated to 60 °C in a sealed vial for 2 days. The cooled reaction mixture was then poured into 2.0 M aqueous sodium hydroxide solution (40 mL) and the product extracted with ethyl acetate (50 mL). The separated organic extract was washed with water (50 mL), and saturated brine (50 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford a brown syrup. Purification by flash chromatography using a solvent gradient of 0 to 5% ammonia saturated methanol solution in dichloromethane gave 101 mg (45%) of {[8-(2-chlorophenyl)-6-fluoro-2*H*-chromen-2-yl]methyl}methylamine as a yellow syrup. The product was dissolved 2-propanol (1 mL) and diethyl ether (2 mL), a solution of hydrogen chloride (1.0 M in diethyl ether, 0.33 mL, 0.33 mmol) was added

followed by hexane (3 mL). The resulting precipitate was filtered to afford 100 mg (39%) of {[8-(2-chlorophenyl)-6-fluoro-2*H*-chromen-2-yl]methyl}methylamine hydrochloride as a tan crystalline solid. HRMS: calcd for $C_{17}H_{15}ClFNO + H^+$, 304.08990; found (ESI, $[M+H]^+$), 304.0891.

Example 62

{[8-(2-chlorophenyl)-6-fluoro-2*H*-chromen-2-yl]methyl}amine hydrochloride:

Step 1: A solution of [8-(2-chlorophenyl)-6-fluoro-2*H*-chromen-2-yl]methyl 4-methylbenzenesulfonate prepared in Example 61, step 1 (204 mg, 0.459 mmol) and sodium azide (119 mg, 1.834 mmol) in anhydrous dimethyl sulfoxide (8 mL) was heated at 70 °C under nitrogen for 19 hours. The cooled reaction mixture was quenched by the addition of water (30 mL) and the resulting suspension stirred vigorously for 5 minutes. The mixture was then partitioned between ethyl acetate (100 mL) and water (100 mL), the organic phase separated, washed with water (100 mL) and saturated brine (100 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford 120 mg (67%) of 2-azidomethyl-8-(2-chloro-phenyl)-2*H*-chromene as a yellow syrup that was used without further purification.

Step 2: To a solution of 2-azidomethyl-8-(2-chloro-phenyl)-2*H*-chromene (150 mg, 0.459 mmol) in tetrahydrofuran (5 mL) and water (0.5 mL) was added polymer-bound triphenylphosphine (~3 mmol/g, 0.459 g, 1.377 mmol) and the reaction mixture stirred at room temperature for 3 days. The brown suspension was then filtered through celite, the filter cake washed with ethyl acetate (50 mL) and the combined filtrates concentrated under reduced pressure to afford a yellow syrup. The product was dissolved in 2-propanol (1 mL) and diethyl ether (2 mL), a solution of hydrogen chloride (1.0 M in diethyl ether, 0.46 mL, 0.46 mmol) was added followed hexane (3 mL). The resulting precipitate was filtered to afford 81 mg (52%) of {[8-(2-chlorophenyl)-6-fluoro-2*H*-chromen-2-yl]methyl}amine hydrochloride as a grey solid. HRMS: calcd for $C_{16}H_{13}ClFNO + H^+$, 290.07425; found (ESI, $[M+H]^+$), 290.0746.

Example 63

{{(2*R*)-8-(2,5-dichlorophenyl)-6-fluoro-2*H*-chromen-2-yl)methyl}amine hydrochloride:

Step 1: To a solution of [(*R*)-8-bromo-6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate, prepared in Example 38, step 2 (0.40 g, 0.97 mmol) and 2,5-dichlorophenylboronic acid (0.56 g, 2.9 mmol) in dioxane (10 ml) was added a solution of potassium carbonate (0.34 g, 2.4 mmol) in water (2 mL) and the mixture purged with nitrogen for 20 minutes. Dichlorobis(tri-*o*-tolylphosphine)palladium (II) (20 mg, 0.029 mmol) was added and the reaction mixture heated to reflux for 1 hour. The cooled reaction mixture was then partitioned between ethyl acetate (100 mL) and 2.0 M aqueous sodium hydroxide (100 mL). The organic layer was separated, washed with water (100 mL) and saturated brine (100 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford a yellow syrup. Purification by flash chromatography using a solvent gradient of 5 to 20% ethyl acetate in hexane gave 0.41 g (88%) of [(*R*)-8-(2,5-dichlorophenyl)-6-fluoro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate as a colorless oil. MS (ES) m/z 496.0 ($[M+NH_4]^+$).

Step 2: A solution of ((*R*)-8-(2,5-dichlorophenyl)-6-fluoro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate (410 mg, 0.85 mmol) and sodium azide (280 mg, 4.3 mmol) in anhydrous DMF (20 mL) was heated to 90 °C under nitrogen for 20 hours. The cooled reaction mixture was quenched by the addition of water (30 mL) and the resulting suspension stirred vigorously for 10 minutes. The mixture was then partitioned between ethyl acetate (100 mL) and water (100 mL), the organic phase separated, washed with water (100 mL) and saturated brine (100 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. Chromatography with 0-30% ethyl acetate in hexanes afforded 240 mg (83%) of (2*R*)-2-azidomethyl-8-(2,5-dichloro-phenyl)-6-fluoro-chroman as a colorless oil. MS (APPI) m/z 322 ($[M-N_2+H]^+$).

Step 3: To a solution of (*R*)-2-azidomethyl-8-(2,5-dichloro-phenyl)-6-fluoro-chroman (240 mg, 0.68 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) and water (0.5 mL) was added triphenylphosphine (0.27 g, 10.2 mmol) and the reaction mixture stirred at room temperature for 24 hours. The solvent was removed under vacuum to form a colorless oil. Chromatography with 0-5% methanol in methylene chloride plus 1% NH₄OH afforded {{(2*R*)-8-(2,5-dichlorophenyl)-6-fluoro-2*H*-chromen-2-yl)methyl}amine as a colorless oil. The oil was dissolved in ethyl acetate and made into its hydrochloride salt (121 mg, 45%) using

excess ethereal hydrochloric acid to give a white solid, mp 217-219 °C; MS (ES) m/z 324.0 ($[M+H]^+$); $[\alpha]_D^{25} = +191.22^\circ$ ($c = 5.1\text{mg}/.7\text{mL MeOH}$).

Elemental analysis for $C_{16}H_{12}Cl_2FNO \cdot HCl$:

Theory: C, 53.29; H, 3.63; N, 3.88.

Found: C, 53.14; H, 3.35; N, 3.73.

Example 64

{[(2*R*)-8-(2-chlorophenyl)-6-fluoro-2*H*-chromen-2-yl]methyl}amine hydrochloride: Step 1: To a solution of (*R*)-8-bromo-6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate, prepared in Example 38, step 2 (0.40 g, 0.97 mmol) and 2-chlorophenylboronic acid (0.45 g, 2.9 mmol) in dioxane (10 ml) was added a solution of potassium carbonate (0.34 g, 2.4 mmol) in water (2 mL) and the mixture purged with nitrogen for 20 minutes. Dichlorobis(tri-*o*-tolylphosphine)palladium (II) (20 mg, 0.029 mmol) was added and the reaction mixture heated to reflux for 1 hour. The cooled reaction mixture was then partitioned between ethyl acetate (100 mL) and 2.0 M aqueous sodium hydroxide (100 mL). The organic layer was separated, washed with water (100 mL) and saturated brine (100 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford a yellow syrup. Purification by flash chromatography using a solvent gradient of 5 to 20% ethyl acetate in hexane gave 0.40 g (93%) of {[(*R*)-8-(2-chlorophenyl)-6-fluoro-2*H*-chromen-2-yl]methyl 4-methylbenzenesulfonate} as a colorless oil. MS (ES) m/z 462.0 ($[M+NH_4]^+$).

Step 2: A solution of (*R*)-8-(2-chlorophenyl)-6-fluoro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate (400 mg, 0.90 mmol) and sodium azide (0.29 g, 4.5 mmol) in anhydrous DMF (20 mL) was heated to 90 °C under nitrogen for 20 hours. The cooled reaction mixture was quenched by the addition of water (30 mL) and the resulting suspension stirred vigorously for 10 minutes. The mixture was then partitioned between ethyl acetate (100 mL) and water (100 mL), the organic phase separated, washed with water (100 mL) and saturated brine (100 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. Chromatography with 0-30% ethyl acetate in hexanes afforded 240 mg (88%) of (*R*)-2-azidomethyl-8-(2-chloro-phenyl)-6-fluoro-chroman as a colorless oil. MS (APPI) m/z 288 ($[M-N_2+H]^+$).

Step 3: To a solution of (*R*)-2-azidomethyl-8-(2-chloro-phenyl)-6-fluoro-chroman (210 mg, 0.67 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) and water (0.5 mL) was added triphenylphosphine (0.26 g, 10 mmol) and the reaction mixture stirred at room temperature for 24 hours. The solvent was removed under vacuum to form a colorless oil. Chromatography with 0-5% methanol in methylene chloride plus 1% NH₄OH afforded {[(*R*)-8-(2-chlorophenyl)-6-fluoro-2*H*-chromen-2-yl]methyl}amine as a colorless oil. The colorless oil was dissolved in ethyl acetate and made into its hydrochloride salt (56 mg, 25%) as a beige solid using excess ethereal hydrochloric acid, mp 145-147 °C; $[\alpha]_D^{25} = +256.01^\circ$ (c = 5.3 mg/.7 mL MeOH).

Elemental analysis for C₁₆H₁₃ClFNO • HCl • 0.75 H₂O:

Theory: C, 56.57; H, 4.60; N, 4.12.

Found: C, 56.87; H, 4.41; N, 3.98.

Example 65

{[(2*R*)-6-fluoro-8-(2-methoxyphenyl)-2*H*-chromen-2-yl]methyl}amine hydrochloride:

Step 1: To a solution of (*R*)-8-bromo-6-fluoro-3,4-dihydro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate, prepared in Example 38, step 2 (0.30 g, 0.73 mmol) and 2-methoxyphenylboronic acid (0.22 g, 1.5 mmol) in dioxane (10 ml) was added a solution of potassium carbonate (0.25 g, 1.8 mmol) in water (2 mL) and the mixture purged with nitrogen for 20 minutes. Dichlorobis(tri-*o*-tolylphosphine)palladium (II) (17 mg, 0.022 mmol) was added and the reaction mixture heated to reflux for 1 hour. The cooled reaction mixture was then partitioned between ethyl acetate (100 mL) and 2.0 M aqueous sodium hydroxide (100 mL). The organic layer was separated, washed with water (100 mL) and saturated brine (100 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford a yellow syrup. Purification by flash chromatography using a solvent gradient of 5 to 20% ethyl acetate in hexane gave 0.30 g (94%) of ((*R*)-8-(2-methoxyphenyl)-6-fluoro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate as a colorless oil. MS (ES) *m/z* 458.1 ([M+NH₄]⁺).

Step 2: A solution ((*R*)-8-(2-methoxyphenyl)-6-fluoro-2*H*-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate (300 mg, 0.67 mmol) and sodium azide (0.22 g, 3.4 mmol) in anhydrous DMF (20 mL) was heated to 90 °C under nitrogen for 20 hours. The cooled reaction mixture was quenched by the addition of water (30 mL) and the resulting suspension stirred vigorously for 10 minutes. The mixture was then partitioned between ethyl acetate (100 mL) and water (100 mL), the organic phase separated, washed with water (100 mL) and

saturated brine (100 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. Chromatography with 0-30% ethyl acetate in hexanes afforded 190 mg (90%) of (2R)-2-azidomethyl-8-(2-methoxy-phenyl)-6-fluoro-chroman as a colorless oil. MS (APPI) m/z 284 ($[M-N_2+H]^+$).

Step 3: To a solution of (R)-2-azidomethyl-8-(2-methoxyphenyl)-6-fluoro-chroman (190 mg, 0.32 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) and water (0.5 mL) was added triphenylphosphine (0.26 g, 10 mmol) and the reaction mixture stirred at room temperature for 24 hours. The solvent was removed under vacuum to form a colorless oil. Chromatography with 0-5% methanol in methylene chloride plus 1% NH_4OH afforded {[(R)-8-(2-methoxyphenyl)-6-fluoro-2H-chromen-2-yl]methyl}amine as a colorless oil. The colorless oil was dissolved in ethyl acetate and made into its hydrochloride salt (119 mg, 61%) as an off-white crystalline solid, mp 198-200 °C; $[\alpha]_D^{25} = +173.89^\circ$ ($c = 5.2$ mg/.7mL MeOH).

Elemental analysis for $C_{17}H_{16}FNO_2 \cdot HCl$:

Theory: C, 63.46; H, 5.33; N, 4.35.

Found: C, 63.26; H, 5.36; N, 4.22.

Example 66

{[(2R)-8-(2,6-dichlorophenyl)-6-fluoro-2H-chromen-2-yl]methyl}amine hydrochloride:

Step 1: A solution of (R)-(8-(2,6-dichlorophenyl)-6-fluoro-2H-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate prepared in Example 57, step 7 (500 mg, 1.0 mmol) and sodium azide (340 mg, 5.2 mmol) in anhydrous DMF (20 mL) was heated at 90 °C under nitrogen for 20 hours. The cooled reaction mixture was quenched by the addition of water (20 mL) and the resulting suspension stirred vigorously for 5 minutes. The mixture was then partitioned between ethyl acetate (100 mL) and water (100 mL), the organic phase separated, washed with water (100 mL) and saturated brine (100 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. Column chromatography on silica gel with 10-25% ethyl acetate in hexanes afforded 310 mg (85%) of (R)-2-azidomethyl-8-(2,6-dichloro-phenyl)-6-fluoro-2H-chromene as a yellow oil. $[\alpha]_D^{25} = +282.1^\circ$ ($c = 2.7$ mg/.7mL MeOH); MS (EI) m/z 349. (M^+).

Step 2: To a solution of ((R)-2-azidomethyl-8-(2,6-dichloro-phenyl)-6-fluoro-2H-chromene (300 mg, 0.85 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) and water (0.5 mL) was added polymer-bound triphenylphosphine (~3 mmol/g, 0.85 g, 2.6 mmol) and the reaction mixture stirred at room temperature for 43 hours. The brown suspension was then filtered through celite, the

filter cake washed with ethyl acetate (50 mL) and the combined filtrates concentrated under vacuum. Chromatography with 0-10% methanol in methylene chloride plus 1% NH₄OH afforded {[*(2R)*-8-(2,6-dichlorophenyl)-6-fluoro-2*H*-chromen-2-yl]methyl}amine as a colorless oil. The oil was dissolved in ethyl acetate and made into its hydrochloride salt (83 mg, 27%) as a white crystalline solid using excess ethereal hydrochloric acid, mp 153-155 °C; $[\alpha]_D^{25} = +220.67^\circ$ (c 1% solution in MeOH); MS (ES) m/z 324.0 ($[M+H]^+$).

Elemental Analysis for C₁₆H₁₂Cl₂NFO • HCl

Theory: C, 53.29; H, 3.63; N, 3.88.

Found: C, 53.13; H, 3.80; N, 3.65.

Example 67

{[(*2R*)-9-(2,6-dichlorophenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepin-2-yl]methyl}amine hydrochloride:

Step 1: To a solution of 3-allyl-2',6'-dichloro-1,1'-biphenyl-2-ol, prepared in Example 35, step 4 (0.5 g, 1.791 mmol), (*S*)-2-hydroxy-3-buten-1-yl *p*-tosylate (608 mg, 2.507 mmol) and triphenylphosphine (0.658 g, 2.507 mmol) in anhydrous toluene (20 mL) was added dropwise diethylazodicarboxylate (0.395 mL, 2.507 mmol) and the reaction mixture stirred at room temperature under nitrogen for 19 hours. The reaction was quenched by the addition of water (10 mL) and the biphasic mixture stirred vigorously for 1 hour. The mixture was then partitioned between diethyl ether (100 mL) and water (100 mL), the organic phase separated, washed with water (100 mL) and saturated brine (100 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford a yellow syrup. Purification by flash chromatography using a solvent gradient of 3 to 10% ethyl acetate in hexane afforded 0.784 g (87%) of (*2R*)-2-[(3-allyl-2',6'-dichlorobiphenyl-2-yl)oxy]but-3-en-1-yl 4-methylbenzene sulfonate as a white solid. MS (ESI) m/z 520.9 $[M+NH_4]^+$.

Step 2: To a solution of (*2R*)-2-[(3-allyl-2',6'-dichlorobiphenyl-2-yl)oxy]but-3-en-1-yl 4-methylbenzenesulfonate (702 mg, 1.394 mmol) in anhydrous dichloromethane (35 mL) at room temperature under nitrogen was added benzyldiene-bis(tricyclohexylphosphine)dichlororuthenium (114 mg, 0.1394 mmol) and the reaction mixture stirred at room temperature for 5 hours. The reaction mixture was then concentrated under reduced pressure to afford a brown syrup. The crude product was dissolved in ethyl acetate (7 mL) and the solution added to a suspension of platinum (IV) oxide (32 mg, 0.139 mmol) in absolute ethanol (21 mL). The mixture was then hydrogenated at 12 psi of

hydrogen for 1 hour. The reaction mixture was filtered through celite and the filtrate concentrated under reduced pressure to afford a brown syrup. Purification by flash chromatography using a solvent gradient of 3 to 10% ethyl acetate in hexane afforded 0.615 g (92%) of [(2R)-9-(2,6-dichlorophenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepin-2-yl]methyl 4-methylbenzenesulfonate as a yellow solid. MS (ESI) m/z 477 ($[M+H]^+$).

Step 3: A solution of [(2R)-9-(2,6-dichlorophenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepin-2-yl]methyl 4-methylbenzenesulfonate (381 mg, 0.798 mmol) and sodium azide (208 mg, 3.192 mmol) in anhydrous dimethyl sulfoxide (10 mL) was heated at 70 °C under nitrogen for 19 hours. The cooled reaction mixture was quenched by the addition of water (30 mL) and the resulting suspension stirred vigorously for 5 minutes. The mixture was then partitioned between ethyl acetate (100 mL) and water (100 mL), the organic phase separated, washed with water (100 mL) and saturated brine (100 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford a colorless syrup. Purification by flash chromatography using 3% ethyl acetate in hexane as eluant gave 240 mg (86%) of (2R)-2-azidomethyl-9-(2,6-dichloro-phenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepine as a colorless syrup.

Step 4: To a solution of (2R)-2-azidomethyl-9-(2,6-dichloro-phenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-benzo[b]oxepine (0.24 g, 0.689 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) and water (1 mL) was added polymer-bound triphenylphosphine (~3 mmol/g, 0.69 g, 2.068 mmol) and the reaction mixture stirred at room temperature for 20 hours. The brown suspension was then filtered through celite, the filter cake washed with ethyl acetate (50 mL) and the combined filtrates concentrated under reduced pressure to afford a yellow syrup. Purification by flash chromatography using a solvent gradient of 0 to 5% ammonia saturated methanol solution in dichloromethane gave 179 mg (80%) of {[(2R)-9-(2,6-dichlorophenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepin-2-yl]methyl}amine as a colorless syrup. The product was dissolved in 2-propanol (1 mL) and diethyl ether (3 mL), a solution of hydrogen chloride (1.0 M in diethyl ether, 0.55 mL, 0.55 mmol) was added followed by hexane (4 mL). The resulting white precipitate was filtered to afford 182 mg (73%) of {[(2R)-9-(2,6-dichlorophenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepin-2-yl]methyl}amine hydrochloride as a white solid. MS (ESI) m/z 322 ($[M+H]^+$).

Example 68

{{(2*R*)-9-(2,6-dichlorophenyl)-7-fluoro-2,3,4,5-tetrahydro-1-benzoxepin-2-yl)methyl}amine hydrochloride:

Step 1: A solution of 3-allyl-2',6'-dichloro-5-fluorobiphenyl-2-ol (3.26 g, 11.0 mmol) and (S)-2-hydroxy-3-buten-1-yl *p*-tosylate (4.0 g, 16.4 mmol) and triphenylphosphine (5.76 g, 21.9 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (60 mL) was added dropwise diethylazodicarboxylate (4.3 mL, 21.9 mmol) and the reaction mixture stirred at room temperature for 16 hours. The mixture was extracted with methylene chloride and washed with water. The solvent was removed under vacuum. Chromatography with 0-30% ethyl acetate in hexanes afforded 4.41 g (77%) of (*R*)-2-(3-allyl-2',6'-dichloro-5-fluorobiphenyl-2-yloxy)but-3-enyl 4-methyl benzenesulfonate as a yellow oil. $[\alpha]_D^{25} = -15.92^\circ$ ($c = 5.8$ mg/0.7 mL MeOH); MS (ES) m/z 538.1 ($[M + NH_4]^+$).

Step 2: To a solution of (*R*)-2-(3-allyl-2',6'-dichloro-5-fluorobiphenyl-2-yloxy)but-3-enyl 4-methyl benzenesulfonate (1.06 g, 20.0 mmol) in anhydrous dichloroethane (50 mL) at room temperature under nitrogen was added benzylidene-bis(tricyclohexylphosphine)-dichlororuthenium (0.33 g, 0.4 mmol) and the reaction mixture stirred at room temperature overnight. The cooled reaction mixture was concentrated to a small volume under reduced pressure. Chromatography with 0-15% ethyl acetate in hexanes afforded 0.70 g (70%) of (*R*)-(9-(2,6-dichlorophenyl)-7-fluoro-2,5-dihydrobenzo[*b*]oxepin-2-yl)methyl 4-methylbenzene-sulfonate as a brown foam. $[\alpha]_D^{25} = +59.94^\circ$ ($c = 5.4$ mg/0.7 mL MeOH); MS (ESI) m/z 510.1 ($[M + NH_4]^+$).

Step 3: A solution (*R*)-(9-(2,6-dichlorophenyl)-7-fluoro-2,5-dihydrobenzo[*b*]oxepin-2-yl)methyl 4-methylbenzene-sulfonate (0.7 g, 1.4 mmol) in ethyl acetate/ethanol (10/10 mL) was added platinum (IV) oxide (0.2 g) and the mixture hydrogenated at 45 psi of hydrogen for 14 hours. The reaction mixture was then filtered through celite and the filtrate concentrated under reduced pressure. Chromatography with 10-30% ethyl acetate in hexanes afforded 0.60 g (85%) of (*R*)-(9-(2,6-dichlorophenyl)-7-fluoro-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]oxepin-2-yl)methyl 4-methylbenzene-sulfonate as a colorless oil. $[\alpha]_D^{25} = +24.81^\circ$ ($c = 6.6$ mg/0.7 mL MeOH); MS (ES) m/z 512.1 ($[M + NH_4]^+$).

Step 4: A solution of (*R*)-(9-(2,6-dichlorophenyl)-7-fluoro-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*b*]oxepin-2-yl)methyl 4-methylbenzene-sulfonate (230 mg, 0.46 mmol) and sodium azide (0.15 g, 2.3 mmol) in anhydrous DMF (20 mL) was heated to 90 °C under nitrogen overnight. The cooled reaction mixture was quenched by the addition of water (20 mL). The mixture was then partitioned between ethyl acetate (100 mL) and water (100 mL),

the organic phase separated, washed with water (100 mL) and saturated brine (100 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure to afford a cream solid. Chromatography with 0-15% ethyl acetate in hexanes gave 270 mg (83%) of (R)-2-(azidomethyl)-9-(2,6-dichlorophenyl)-7-fluoro-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepine as a light yellow oil. MS (EI) m/z 365 (M^+).

Step 5: To a solution of (R)-2-(azidomethyl)-9-(2,6-dichlorophenyl)-7-fluoro-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[b]oxepine (0.17 g, 0.46 mmol) in tetrahydrofuran (10 mL) and water (1 mL) was added polymer-bound triphenylphosphine (~3 mmol/g, 0.46 g, 1.4 mmol) and the reaction mixture stirred at room temperature for 2 days. The brown suspension was then filtered through celite, the filter cake washed with ethyl acetate (50 mL) and the combined filtrates concentrated under vacuum. The solvent was removed under vacuum. Chromatography with 0-10% methanol in methylene chloride plus 1% NH_4OH afforded {[(R)-8-(2,6-dichlorophenyl)-6-fluoro-3,4-dihydro-2H-chromen-2-yl]methyl}amine as a colorless oil. The colorless oil was dissolved in ethyl acetate and made into its hydrochloride salt (0.13 g, 71%) as a white foam using excess ethereal hydrochloric acid, $[\alpha]_D^{25} = +38.22^\circ$ (c 1% solution in MeOH); MS (ES) m/z 340.0 ($[M+H]^+$).

Elemental Anal. for $C_{17}H_{16}Cl_2NFO \cdot HCl \cdot H_2O$

Theory: C, 51.73; H, 4.85; N, 3.55.

Found: C, 51.93; H, 3.80; N, 3.65

Example 69

((2R)-7-Chloro-8-o-tolylchroman-2-yl)methanamine hydrochloride:

Step 1: To a solution of 2-bromotoluene (13.8 g, 80.6 mmol) and sodium carbonate (9.0 g, 84.9 mmol) in DME-water (5:1, 250 mL) was added 2-chloro-6-methoxybenzene boronic acid (5.0 g, 26.8 mmol) at 82 °C, followed by tetrakis(triphenylphosphine)-palladium (0) (1.5 g, 1.4 mmol). The reaction mixture was heated at 82 °C overnight and cooled to room temperature. The resulting mixture was extracted with ethyl acetate, washed with water and saturated sodium chloride, dried (Na_2SO_4) and concentrated under reduced pressure. Purification by ISCO using a solvent gradient of 0 to 5% ethyl acetate in hexanes provided 3.9 g (62%) of 2-chloro-6-methoxy-2'-methylbiphenyl as a colorless oil.

Step 2: 2-Chloro-6-methoxy-2'-methylbiphenyl (15.0 g, 64.5 mmol) was heated in hydrogen bromide (33% in acetic acid, 60 mL) at 65 °C overnight. The resulting mixture was cooled to room temperature, poured in water and extracted with ethyl acetate. The organic layer was

washed with water and saturated sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue oil was further treated with potassium carbonate (10.5 g, 75.6 mmol) in methanol (100 mL) at room temperature for 2 h. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was extracted with ethyl acetate and the organic layer was washed with water and saturated sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by ISCO using a solvent gradient of 10 to 40% ethyl acetate in hexanes produced 10.9 g (77%) of 6-chloro-2'-methyl-biphenyl-2-ol as a colorless oil.

Step 3: To a solution of 6-chloro-2'-methyl-biphenyl-2-ol (4.75 g, 21.7 mmol) in DMF (30 mL) was added potassium carbonate (4.5 g, 32.6 mmol) and allyl bromide (3.0 mL, 32.6 mmol) at room temperature. The resulting mixture was stirred at room temperature for 4 h. The mixture was extracted with ethyl acetate, washed with water and saturated sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by ISCO using a solvent gradient of 0 to 30% ethyl acetate in hexanes provided 5.6 g (100%) of 2-allyloxy-6-chloro-2'-methylbiphenyl as a light yellow oil.

Step 4: A solution of 2-allyloxy-6-chloro-2'-methylbiphenyl (4.0 g, 15.4mmol) in mesitylene (100 mL) was refluxed for 24 h. The solvent was removed under reduced pressure. Purification by ISCO using a solvent gradient of 0 to 20% ethyl acetate in hexanes provided 3.0 g (75%) of 3-allyl-6-chloro-2'-methylbiphenyl-2-ol as a light yellow oil.

Step 5: To a solution of 3-allyl-6-chloro-2'-methylbiphenyl-2-ol (2.0 g, 7.7 mmol) in methylene chloride (70 mL) was added dichlorobis(acetonitrile)palladium (II) (0.22 g, 0.84 mmol). The resulting mixture was refluxed overnight. The solvent was removed under reduced pressure. Purification by ISCO using a solvent gradient of 5 to 20% ethyl acetate in hexanes provided 1.0 g (50%) of 6-chloro-2'-methyl-3-(prop-1-enyl)biphenyl-2-ol as a colorless oil.

Step 6: To a solution of 6-chloro-2'-methyl-3-(prop-1-enyl)biphenyl-2-ol (1.0 g, 3.86 mmol) in toluene (30 mL) was added triphenylphosphine (1.5 g, 5.79 mmol) and diethyl azodicarboxylate (0.9 mL, 5.79 mmol) followed by (S)-2-hydroxy-3-buten-1-yl p-tosylate (1.4 g, 5.79 mmol) at room temperature. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was removed under reduced pressure. Purification by ISCO using a solvent gradient of 0 to 10% ethyl acetate in hexanes provided 1.4 g (75%) of (2R)-2-(6-chloro-2'-methyl-3-(prop-1-enyl)biphenyl-2-yloxy)but-3-enyl 4-methylbenzenesulfonate as a colorless oil.

Step 7: To a solution of (2R)-2-(6-chloro-2'-methyl-3-(prop-1-enyl)biphenyl-2-yloxy)but-3-enyl 4-methylbenzenesulfonate (1.4 g, 2.9 mmol) in 1,2-dichloroethane (30 mL) was added benzylidene-bis(tricyclohexylphosphine)dichlororuthenium (0.57 g, 0.69 mmol) and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was removed under reduced pressure. Purification by ISCO using a solvent gradient of 0 to 20% ethyl acetate in hexanes provided 0.8 g (63%) of ((2R)-7-chloro-8-o-tolyl-2H-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate as a thick dark oil.

Step 8: A solution of ((2R)-7-chloro-8-o-tolyl-2H-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate (0.8 g, 1.8 mmol) in ethanol (40 mL) and ethyl acetate (10 mL) was prepared in a hydrogenation bottle and purged with nitrogen. Platinum (IV) oxide (84% Pt, 0.23 g) was added and the reaction mixture was shaken under a hydrogen atmosphere (40 psi) for 3.5 h. The resulting mixture was filtered through a pad of Celite and the solvent was removed under reduced pressure. Purification by ISCO using a solvent gradient of 0 to 20% ethyl acetate in hexanes provided 0.8 g (100%) of ((2R)-7-chloro-8-o-tolylchroman-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate as a thick dark oil.

Step 9: To a solution of ((2R)-7-chloro-8-o-tolylchroman-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate (0.8 g, 1.8 mmol) in DMSO (50 mL) was added sodium azide (1.2 g, 18.4 mmol) and the resulting mixture was heated at 60 °C overnight. The mixture was extracted with ethyl acetate, washed with water and saturated sodium chloride, dried with anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Purification by ISCO using a solvent gradient of 0 to 20% ethyl acetate in hexanes provided 0.5 g (88%) of (2R)-2-(azidomethyl)-7-chloro-8-o-tolylchroman as a colorless oil.

Step 10: To a solution of (2R)-2-(azidomethyl)-7-chloro-8-o-tolylchroman (0.5 g, 1.6 mmol) in THF (15 mL) and water (0.5 mL) was added polymer-bound triphenylphosphine (3 mmol/g, 0.8 g, 2.4 mmol) and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was filtered through a pad of Celite and concentrated under reduced pressure. Purification by ISCO using a solvent gradient of 0 to 10% methanol in methylene chloride provided 0.15 g of the title compound as a colorless oil. The oil was dissolved in ethyl acetate (5 mL) and to which hydrogen chloride (1.0 M in ethyl ether, 1.5 mL, 1.5 mmol) was added, solvent was removed and the solid was washed with ethyl ether (3 x 5 mL) to provide 0.13 g of ((2R)-7-chloro-8-o-tolylchroman-2-yl)methanamine hydrochloride as a white solid salt, mp 155 °C; MS (APPI) m/z 288 ($[M+H]^+$); $[\alpha]_D^{25} = -55^\circ$ ($c = 1\%$ SOLN, MeOH).

Elemental analysis for $C_{17}H_{18}ClNO \cdot HCl$:

Theory: C, 62.97; H, 5.91; N, 4.32.

Found: C, 61.71; H, 6.09; N, 4.00.

Example 70

((2R)-7-chloro-8-(2-chlorophenyl)chroman-2-yl)methanamine hydrochloride:

Step 1: Treatment of 2-bromochlorobenzene (15.5 g, 80.6 mmol) with 2-chloro-6-methoxybenzene boronic acid (5.0 g, 26.8 mmol) in DME-water (5:1, 250 mL) according to the procedure described for Example 69, Step 1 provided 5.0 g (74%) of 2,2'-dichloro-6-methoxybiphenyl as a colorless oil.

Step 2: Treatment of 2,2'-dichloro-6-methoxybiphenyl (5.0 g, 20.9 mmol) with hydrogen bromide (33% in acetic acid, 60 mL) according to the procedure described for Example 69, Step 2 provided 4.2 g (89%) of 2',6-dichlorobiphenyl-2-ol as a colorless oil.

Step 3: To a solution of 2',6-dichloro-biphenyl-2-ol (10.0 g, 41.8 mmol) in DMF was added sodium hydride (60% in mineral oil, 2.5 g, 62.7 mmol) and allyl bromide (5.4 mL, 62.7 mmol) at room temperature. The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The mixture was extracted with ethyl acetate, washed with water and saturated sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by ISCO using a solvent gradient of 0 to 30% ethyl acetate in hexanes provided 11.6 g (100%) of 2-allyloxy-2',6-dichlorobiphenyl as a light yellow oil.

Step 4: A solution of 2-allyloxy-2',6-dichlorobiphenyl (11.6 g, 41.8 mmol) in mesitylene (100 mL) was refluxed for 24 h. The solvent was removed under reduced pressure. Purification by ISCO using a solvent gradient of 0 to 20% ethyl acetate in hexanes provided 9.0 g (77%) of 3-allyl-2',6-dichlorobiphenyl-2-ol as a light yellow oil.

Step 5: Treatment of 3-allyl-2',6-dichloro-biphenyl-2-ol (6.2 g, 22.2 mmol) in methylene chloride (200 mL) with dichlorobis(acetonitrile)palladium (II) (0.86 g, 3.3 mmol) according to the procedure described for Example 69, Step 5 provided 3.0 g (48%) of 2',6-dichloro-3-(prop-1-enyl)biphenyl-2-ol as a light yellow oil.

Step 6: Treatment of 2',6-dichloro-3-(prop-1-enyl)biphenyl-2-ol (3.0 g, 10.7 mmol) in toluene (100 mL) with triphenylphosphine (4.22 g, 16.1 mmol), diethyl azodicarboxylate (2.5 mL, 16.1 mmol) and (S)-2-hydroxy-3-buten-1-yl p-tosylate (2.4 g, 10.0 mmol) according to the procedure described for Example 69, Step 6 provided 3.0 g (60%) of (2R)-2-(2',6-

dichloro-3-(prop-1-enyl)biphenyl-2-yloxy)but-3-enyl 4-methylbenzenesulfonate as a pale yellow oil.

Step 7: To a solution of (2R)-2-(2',6-dichloro-3-(prop-1-enyl)biphenyl-2-yloxy)but-3-enyl 4-methylbenzenesulfonate (3.0 g, 5.96 mmol) in 1,2-dichloroethane (60 mL) was added benzylidene-bis(tricyclohexylphosphine)dichlororuthenium (1.5 g, 1.82 mmol) and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was removed under reduced pressure. Purification by ISCO using a solvent gradient of 0 to 20% ethyl acetate in hexanes provided 2.15 g (78%) of ((2R)-7-chloro-8-(2-chlorophenyl)-2H-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate as an off-white solid. MS (ESI) m/z 460.9 ($[M+H]^+$); m/z 477.9 ($[M+NH_4]^+$).

Step 8: Treatment of ((2R)-7-chloro-8-(2-chlorophenyl)-2H-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate (2.13 g, 4.62 mmol) in ethanol (100 mL) and ethyl acetate (15 mL) with platinum (IV) oxide (84% Pt, 0.50 g) according to the procedure described for Example 69, Step 8 provided 2.10 g (96%) of ((2R)-7-chloro-8-(2-chlorophenyl)chroman-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate as a pale yellow solid.

Step 9: Treatment of ((2R)-7-chloro-8-(2-chlorophenyl)chroman-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate (2.10 g, 4.53 mmol) with sodium azide (1.77 g, 27.20 mmol) in DMSO (50 mL) according to the procedure described for Example 69, Step 9 provided 1.5 g (99%) of (2R)-2-(azidomethyl)-7-chloro-8-(2-chlorophenyl)chroman as a white solid. MS (EI) m/z 333.0 $[M]^+$.

Step 10: Treatment of (2R)-2-(azidomethyl)-7-chloro-8-(2-chlorophenyl)chroman (1.5 g, 4.48 mmol) with polymer-bound triphenylphosphine (3 mmol/g, 1.94 g, 5.82 mmol) according to the procedure described for Example 69, Step 10 provided 0.70 g (45%) of ((2R)-7-chloro-8-(2-chlorophenyl)chroman-2-yl)methanamine hydrochloride as a white solid salt, mp 220-222 °C; MS (ESI) m/z 308.1 ($[M+H]^+$); $[\alpha]_D^{25} = -26.4^\circ$ (c = 1% SOLN, MeOH).

Elemental analysis for $C_{16}H_{15}Cl_2NO \cdot HCl$:

Theory: C, 55.76; H, 4.68; N, 4.06.

Found: C, 55.88; H, 4.36; N, 3.94.

Example 71

((2R)-8-(2-chlorophenyl)-7-fluorochroman-2-yl)methanamine hydrochloride

Step 1: Treatment of 2-bromochlorobenzene (9 mL, 77.6 mmol) with 2-fluoro-6-methoxybenzene boronic acid (10.0 g, 58.8 mmol) in DME-water (5:1, 250 mL) according to

the procedure described for Example 69, Step 1 provided 17.0 g of 2'-chloro-2-fluoro-6-methoxybiphenyl as a colorless oil.

Step 2: Treatment of 2'-chloro-2-fluoro-6-methoxybiphenyl (17.0 g) with hydrogen bromide (33% in acetic acid, 60 mL) according to the procedure described for Example 69, Step 2 provided 7.5 g (57%) of 2'-chloro-6-fluorobiphenyl-2-ol as a colorless oil.

Step 3: Treatment of 2'-chloro-6-fluoro-biphenyl-2-ol (5.0 g, 22.5 mmol) with potassium carbonate (4.6 g, 33.7 mmol) and allyl bromide (2.9 mL, 33.7 mmol) in DMSO (100 mL) according to the procedure described for Example 69, Step 3 provided 4.5 g (76%) of 2-allyloxy-2'-chloro-6-fluorobiphenyl as a pale yellow oil.

Step 4: A solution of 2-allyloxy-2'-chloro-6-fluorobiphenyl (9.0 g, 33.7 mmol) in mesitylene (100 mL) was refluxed for 24 h. The solvent was removed under reduced pressure. Purification by ISCO using a solvent gradient of 0 to 20% ethyl acetate in hexanes provided 7.0 g (81%) of 3-allyl-2'-chloro-6-fluorobiphenyl-2-ol as a colorless oil.

Step 5: Treatment of 3-allyl-2'-chloro-6-fluoro-biphenyl-2-ol (3.8 g, 14.5 mmol) in methylene chloride (150 mL) with dichlorobis(acetonitrile)palladium (II) (0.56 g, 2.2 mmol) according to the procedure described for Example 69, Step 5 provided 1.5 g (39%) of 2'-chloro-6-fluoro-3-(prop-1-enyl)biphenyl-2-ol as a light yellow oil.

Step 6: Treatment of 2'-chloro-6-fluoro-3-(prop-1-enyl)biphenyl-2-ol (2.0 g, 7.61 mmol) in toluene (60 mL) with triphenylphosphine (3.0 g, 11.45 mmol), diethyl azodicarboxylate (1.78 mL, 11.45 mmol) and (S)-2-hydroxy-3-buten-1-yl p-tosylate (3.0 g, 12.38 mmol) according to the procedure described for Example 69, Step 6 provided 1.5 g (40%) of (2R)-2-(2'-chloro-6-fluoro-3-(prop-1-enyl)biphenyl-2-yloxy)but-3-enyl 4-methylbenzenesulfonate as a pale yellow oil.

Step 7: Treatment of (2R)-2-(2'-chloro-6-fluoro-3-(prop-1-enyl)biphenyl-2-yloxy)but-3-enyl 4-methylbenzenesulfonate (1.5 g, 3.08 mmol) with benzylidene-bis(tricyclohexylphosphine)-dichlororuthenium (0.50 g, 0.61 mmol) in 1,2-dichloroethane (30 mL) according to the procedure described for Example 69, Step 7 provided 0.7 g (51%) of ((2R)-8-(2-chlorophenyl)-7-fluoro-2H-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzene-sulfonate as a thick dark oil.

Step 8: Treatment of ((2R)-8-(2-chlorophenyl)-7-fluoro-2H-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate (0.7 g, 1.57 mmol) in ethanol (40 mL) and ethyl acetate (10 mL) with platinum (IV) oxide (84% Pt, 0.21 g) according to the procedure described for Example

69, Step 8 provided 0.7 g (100%) of ((2R)-8-(2-chlorophenyl)-7-fluorochroman-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate as a pale yellow oil.

Step 9: Treatment of ((2R)-8-(2-chlorophenyl)-7-fluorochroman-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate (0.7 g, 1.56 mmol) with sodium azide (0.61 g, 9.40 mmol) in DMSO (20 mL) according to the procedure described for Example 69, Step 9 provided 0.33 g (67%) of (2R)-2-(azidomethyl)-8-(2-chlorophenyl)-7-fluorochroman as a pale yellow oil.

Step 10: Treatment of (2R)-2-(azidomethyl)-8-(2-chlorophenyl)-7-fluorochroman (0.33 g, 1.04 mmol) with polymer-bound triphenylphosphine (3 mmol/g, 0.5 g, 1.50 mmol) in THF (10 mL) and water (0.5 mL) according to the procedure described for Example 69, Step 10 provided 0.23 g (70%) of ((2R)-8-(2-chlorophenyl)-7-fluorochroman-2-yl)methanamine hydrochloride as a white salt, mp 223-225 °C; MS (APPI) m/z 292 ($[M+H]^+$); $[\alpha]_D^{25} = -40.00^\circ$ ($c = 1\%$ SOLN, MeOH).

Elemental analysis for $C_{16}H_{15}ClFNO \cdot HCl$:

Theory: C, 58.55; H, 4.91; N, 4.27.

Found: C, 58.52; H, 4.68; N, 4.11.

Example 72

((2R)-8-(4-Chloro-2-methylphenyl)-7-fluorochroman-2-yl)methanamine hydrochloride

Step 1: Treatment of 2-bromo-4-chlorotoluene (20 mL, 0.15 mol) with 2-fluoro-6-methoxybenzene boronic acid (10.0 g, 58.8 mmol) in DME-water (5:1, 300 mL) according to the procedure described for Example 69, Step 1 provided 21.0 g of 4-chloro-2'-fluoro-6'-methoxy-2-methylbiphenyl as a colorless oil.

Step 2: Treatment of 4-chloro-2'-fluoro-6'-methoxy-2-methylbiphenyl (2.7 g, 10.8 mmol) with hydrogen bromide (33% in acetic acid, 50 mL) according to the procedure described for Example 69, Step 2 provided 2.2 g (86%) of 4'-chloro-6'-fluoro-2'-methylbiphenyl-2-ol as a colorless oil.

Step 3: Treatment of 4'-chloro-6'-fluoro-2'-methylbiphenyl-2-ol (2.7 g, 11.4 mmol) with potassium carbonate (2.4 g, 17.1 mmol) and allyl bromide (1.5 mL, 17.1 mmol) in DMSO (100 mL) according to the procedure described for Example 69, Step 3 provided 2.1 g (66%) of 2'-allyloxy-4'-chloro-6'-fluoro-2'-methylbiphenyl as a colorless oil.

Step 4: A solution of 2'-allyloxy-4'-chloro-6'-fluoro-2'-methylbiphenyl (2.1 g, 7.6 mmol) in mesitylene (70 mL) was refluxed for 24 h. The solvent was removed under reduced pressure.

Purification by ISCO using a solvent gradient of 0 to 20% ethyl acetate in hexanes provided 2.0 g (95%) of 3-allyl-4'-chloro-6-fluoro-2'-methylbiphenyl-2-ol as a pale yellow oil.

Step 5: Treatment of 3-allyl-4'-chloro-6-fluoro-2'-methylbiphenyl-2-ol (2.0 g, 7.22 mmol) in methylene chloride (70 mL) with dichlorobis(acetonitrile)palladium (II) (0.25 g, 1.0 mmol) according to the procedure described for Example 69, Step 5 provided 1.6 g (80%) of 4'-chloro-6-fluoro-2'-methyl-3-(prop-1-enyl)biphenyl-2-ol as a colorless oil, MS (ESI) m/z 275.00 [M - H]⁺.

Step 6: Treatment of 4'-chloro-6-fluoro-2'-methyl-3-(prop-1-enyl)biphenyl-2-ol (1.6 g, 5.78 mmol) in toluene (60 mL) with triphenylphosphine (2.27 g, 8.67 mmol), diethyl azodicarboxylate (1.51 g, 8.67 mmol) and (S)-2-hydroxy-3-buten-1-yl p-tosylate (2.10 g, 8.67 mmol) according to the procedure described for Example 69, Step 6 provided 1.35 g (47%) of (2R)-2-(4'-chloro-6-fluoro-2'-methyl-3-(prop-1-enyl)biphenyl-2-yloxy)but-3-enyl 4-methylbenzenesulfonate as a light yellow oil.

Step 7: Treatment of (2R)-2-(4'-chloro-6-fluoro-2'-methyl-3-(prop-1-enyl)biphenyl-2-yloxy)but-3-enyl 4-methylbenzenesulfonate (1.35 g, 2.69 mmol) with benzyldiene-bis(tricyclohexylphosphine)dichlororuthenium (0.70 g, 0.85 mmol) in methylene chloride (30 mL) according to the procedure described for Example 69, Step 7 provided 0.5 g (41%) of ((2R)-8-(4-chloro-2-methylphenyl)-7-fluoro-2H-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate as a brown oil.

Step 8: Treatment of ((2R)-8-(4-chloro-2-methylphenyl)-7-fluoro-2H-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate (0.5 g, 1.09 mmol) with platinum (IV) oxide (84% Pt, 0.21 g) in ethanol (25 mL) and ethyl acetate (5 mL) according to the procedure described for Example 69, Step 8 provided 0.5 g (100%) of ((2R)-8-(4-chloro-2-methylphenyl)-7-fluorochroman-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate as a light brown oil.

Step 9: Treatment of ((2R)-8-(4-chloro-2-methylphenyl)-7-fluorochroman-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate (0.5 g, 1.09 mmol) with sodium azide (0.43 g, 6.54 mmol) in DMSO (15 mL) according to the procedure described for Example 69, Step 9 provided 0.30 g (83%) of (2R)-2-(azidomethyl)-8-(4-chloro-2-methylphenyl)-7-fluorochroman as a colorless oil.

Step 10: Treatment of (2R)-2-(azidomethyl)-8-(4-chloro-2-methylphenyl)-7-fluorochroman (0.30 g, 0.90 mmol) with polymer-bound triphenylphosphine (3 mmol/g, 0.5 g, 1.50 mmol) in THF (10 mL) and water (0.5 mL) according to the procedure described for Example 69, Step 10 provided 0.21 g (69%) of ((2R)-8-(4-chloro-2-methylphenyl)-7-fluorochroman-2-

yl)methanamine hydrochloride as a white solid salt, mp 100-102 °C; MS (ESI) m/z 306.1 ($[M+H]^+$).

Elemental analysis for $C_{17}H_{17}ClFNO \cdot HCl \cdot 0.3H_2O \cdot 0.4 C_4H_8O_2$:

Theory: C, 58.35; H, 5.74; N, 3.66.

Found: C, 58.44; H, 5.93; N, 3.31.

Example 73

((2R)-8-(2,4-dichlorophenyl)-7-fluorochroman-2-yl)methanamine hydrochloride:

Step 1: Treatment of 2,4-dichlorobromobenzene (13.8 g, 61.2 mmol) with 2-fluoro-6-methoxybenzene boronic acid (5.0 g, 29.4 mmol) in DME-water (5:1, 150 mL) according to the procedure described for Example 69, Step 1 provided 5.0 g (63%) of 2,4-dichloro-2'-fluoro-6'-methoxybiphenyl as a colorless oil.

Step 2: Treatment of 2,4-dichloro-2'-fluoro-6'-methoxybiphenyl (5.0 g, 18.4 mmol) with hydrogen bromide (33% in acetic acid, 100 mL) according to the procedure described for Example 69, Step 2 provided 4.2 g (89%) of 2',4'-dichloro-6-fluorobiphenyl-2-ol as a light brown oil.

Step 3: Treatment of 2',4'-dichloro-6-fluorobiphenyl-2-ol (1.6 g, 6.2 mmol) with potassium carbonate (1.3 g, 9.3 mmol) and allyl bromide (0.79 mL, 9.3 mmol) in DMSO (50 mL) according to the procedure described for Example 69, Step 3 provided 1.7 g (92%) of 2'-allyloxy-2,4-dichloro-6'-fluorobiphenyl as a pale yellow oil.

Step 4: A solution of 2'-allyloxy-2,4-dichloro-6'-fluorobiphenyl (1.7 g, 5.7 mmol) in mesitylene (50 mL) was refluxed for 48 h. The solvent was removed under reduced pressure. Purification by ISCO using a solvent gradient of 0 to 20% ethyl acetate in hexanes provided 1.1 g (65%) of 3-allyl-2',4'-dichloro-6-fluorobiphenyl-2-ol as a pale yellow oil.

Step 5: Treatment of 3-allyl-2',4'-dichloro-6-fluorobiphenyl-2-ol (1.1 g, 3.70 mmol) with dichlorobis(acetonitrile)palladium (II) (0.15 g, 0.58 mmol) in methylene chloride (50 mL) according to the procedure described for Example 69, Step 5 provided 0.8 g (73%) of 2',4'-dichloro-6-fluoro-3-(prop-1-enyl)biphenyl-2-ol as a pale yellow oil.

Step 6: Treatment of 2',4'-dichloro-6-fluoro-3-(prop-1-enyl)biphenyl-2-ol (0.8 g, 2.69 mmol) in toluene (25 mL) with triphenylphosphine (1.06 g, 4.03 mmol), diethyl azodicarboxylate (0.70 g, 4.03 mmol) and (S)-2-hydroxy-3-buten-1-yl p-tosylate (0.97 g, 4.03 mmol) according to the procedure described for Example 69, Step 6 provided 0.6 g (43%) of (2R)-2-

(2',4'-dichloro-6-fluoro-3-(prop-1-enyl)biphenyl-2-yloxy)but-3-enyl 4-methylbenzenesulfonate as a light yellow oil.

Step 7: Treatment of (2R)-2-(2',4'-dichloro-6-fluoro-3-(prop-1-enyl)biphenyl-2-yloxy)but-3-enyl 4-methylbenzenesulfonate (0.6 g, 1.15 mmol) with benzyldiene-bis(tricyclohexylphosphine)dichlororuthenium (0.30 g, 0.36 mmol) in 1,2-dichloroethane (30 mL) according to the procedure described for Example 69, Step 7 provided 0.35 g (63%) of ((2R)-8-(2,4-dichlorophenyl)-7-fluoro-2H-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate as a brown oil.

Step 8: Treatment of ((2R)-8-(2,4-dichlorophenyl)-7-fluoro-2H-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate (0.35 g, 0.73 mmol) with platinum (IV) oxide (84% Pt, 0.14 g) in ethanol (20 mL) and ethyl acetate (5 mL) according to the procedure described for Example 69, Step 8 provided 0.35 g (100%) of ((2R)-8-(2,4-dichlorophenyl)-7-fluorochroman-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate as a light brown oil.

Step 9: Treatment of ((2R)-8-(2,4-dichlorophenyl)-7-fluorochroman-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate (0.35 g, 0.73 mmol) with sodium azide (0.28 g, 4.38 mmol) in DMSO (10 mL) according to the procedure described for Example 69, Step 9 provided 0.22 g (86%) of (2R)-2-(azidomethyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-7-fluorochroman as a colorless oil.

Step 10: Treatment of (2R)-2-(azidomethyl)-8-(2,4-dichlorophenyl)-7-fluorochroman (0.22 g, 0.62 mmol) with polymer-bound triphenylphosphine (3 mmol/g, 0.35 g, 1.05 mmol) in THF (10 mL) and water (0.5 mL) according to the procedure described for Example 69, Step 10 provided 97 mg (43%) of ((2R)-8-(2,4-dichlorophenyl)-7-fluorochroman-2-yl)methanamine hydrochloride as a white solid salt, mp 164-166 °C; MS (ESI) m/z 326.0 ($[M+H]^+$); $[\alpha]_D^{25} = -26.00^\circ$ ($c = 1\%$ SOLN, MeOH).

Elemental analysis for $C_{16}H_{14}Cl_2FNO \cdot HCl$:

Theory: C, 52.99; H, 4.17; N, 3.86.

Found: C, 53.24; H, 3.91; N, 3.59.

Example 74

((2R)-8-(Biphenyl-2-yl)-6-fluorochroman-2-yl)methanamine hydrochloride:

Step 1: Treatment of 2-bromobiphenyl (6.85 g, 29.4 mmol) with 2-fluoro-6-methoxybenzene boronic acid (5.0 g, 29.4 mmol) in DME-water (5:1, 150 mL) according to the procedure described for Example 69, Step 1 provided 7.3 g (89%) of 5-fluoro-2-methoxy-2'-phenylbiphenyl as a colorless oil.

Step 2: To a solution of 5-fluoro-2-methoxy-2'-phenylbiphenyl (7.3 g, 26.2 mmol) in methylene chloride (100 mL) cooled to -78°C was added through syringe boron tribromide (1.0 M in dichloromethane, 40.0 mL, 40.0 mmol). The reaction mixture was stirred and allowed to warm up to room temperature overnight. The resulting mixture was diluted with dichloromethane, washed with water and saturated sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate and concentrated under reduced pressure. Purification by ISCO using a solvent gradient of 0 to 40% ethyl acetate in hexanes provided 6.8 g (98%) of 5-fluoro-2'-phenylbiphenyl-2-ol as a light brown oil.

Step 3: Treatment of 5-fluoro-2'-phenylbiphenyl-2-ol (6.8 g, 25.7 mmol) with potassium carbonate (5.3 g, 38.6 mmol) and allyl bromide (3.3 mL, 38.6 mmol) in DMSO (150 mL) according to the procedure described for Example 69, Step 3 provided 6.4 g (82%) of 2-allyloxy-5-fluoro-2'-phenylbiphenyl as a white solid. MS (EI) m/z 304.1264 ($[\text{M}]^{+}$); mp $48-49^{\circ}\text{C}$.

Step 4: A solution of 2-allyloxy-5-fluoro-2'-phenylbiphenyl (6.4 g, 21.0 mmol) in mesitylene (200 mL) was refluxed for 72 h. The solvent was removed under reduced pressure. Purification by ISCO using a solvent gradient of 0 to 20% ethyl acetate in hexanes afforded 6.2 g (96%) of 3-allyl-5-fluoro-2'-phenylbiphenyl-2-ol as a pale yellow oil.

Step 5: Treatment of 3-allyl-5-fluoro-2'-phenylbiphenyl-2-ol (3.0 g, 9.8 mmol) in methylene chloride (100 mL) with dichlorobis(acetonitrile)palladium (II) (0.50 g, 1.93 mmol) according to the procedure described for Example 69, Step 5 provided 2.78 g (93%) of 5-fluoro-2'-phenyl-3-(prop-1-enyl)biphenyl-2-ol as a pale yellow oil.

Step 6: Treatment of 5-fluoro-2'-phenyl-3-(prop-1-enyl)biphenyl-2-ol (2.78 g, 9.13 mmol) in toluene (100 mL) with triphenylphosphine (3.59 g, 13.69 mmol), diethyl azodicarboxylate (2.38 g, 13.69 mmol) and (S)-2-hydroxy-3-buten-1-yl p-tosylate (2.87 g, 11.87 mmol) according to the procedure described for Intermediate X6 provided 1.8 g (37%) of (2R)-2-(5-fluoro-2'-phenyl-3-(prop-1-enyl)biphenyl-2-yloxy)but-3-enyl 4-methylbenzenesulfonate as a light yellow solid. MS (ESI) m/z 546.1 $[\text{M}+\text{NH}_4]^{+}$.

Step 7: Treatment of (2R)-2-(5-fluoro-2'-phenyl-3-(prop-1-enyl)biphenyl-2-yloxy)but-3-enyl 4-methylbenzenesulfonate (1.8 g, 3.40 mmol) with benzyldiene-bis(tricyclohexylphosphine)-dichlororuthenium (1.0 g, 1.22 mmol) in 1,2-dichloroethane (100 mL) according to the procedure described for Example 69, Step 7 provided 1.36 g (82%) of ((2R)-8-(biphenyl-2-yl)-6-fluoro-2H-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate as a brown solid. MS (ESI) m/z 504.1 ($[\text{M}+\text{NH}_4]^{+}$).

Step 8: Treatment of ((2R)-8-(biphenyl-2-yl)-6-fluoro-2H-chromen-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate (1.36 g, 2.79 mmol) with platinum (IV) oxide (84% Pt, 0.35 g) in ethanol (40 mL) and ethyl acetate (10 mL) according to the procedure described for Example 69, Step 8 provided 1.30 g (96%) of ((2R)-8-(biphenyl-2-yl)-6-fluorochroman-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate as an off-white solid. MS (ESI) m/z 489.2 ($[M+H]^+$); m/z 506.2 ($[M+NH_4]^+$).

Step 9: Treatment of ((2R)-8-(biphenyl-2-yl)-6-fluorochroman-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate (1.30 g, 2.66 mmol) with sodium azide (1.04 g, 15.96 mmol) in DMSO (30 mL) according to the procedure described for Example 69, Step 9 provided 0.85 g (89%) of (2R)-2-(azidomethyl)-8-(biphenyl-2-yl)-6-fluorochroman as a pale yellow oil.

Step 10: Treatment of (2R)-2-(azidomethyl)-8-(biphenyl-2-yl)-6-fluorochroman (0.85 g, 2.36 mmol) with polymer-bound triphenylphosphine (3 mmol/g, 1.02 g, 3.06 mmol) in THF (30 mL) and water (2 mL) according to the procedure described for Example Cl-Me provided 0.46 g (52%) of ((2R)-8-(biphenyl-2-yl)-6-fluorochroman-2-yl)methanamine hydrochloride as an off-white solid salt, mp 98 °C; MS (ESI) m/z 334.2 $[M+H]^+$; $[\alpha]_D^{25} = -27.00^\circ$ (c = 1% SOLN, MeOH).

Elemental analysis for $C_{22}H_{20}FNO \cdot HCl \cdot C_4H_{10}O$

Theory: C, 70.53; H, 6.81; N, 3.26.

Found: C, 70.57; H, 6.97; N, 3.22.

Biological Assays

A. Assessment of Effectiveness of Compounds as 5HT_{2C} Agonists and Partial Agonists

[00187] The ability of the compounds of this invention to act as 5HT_{2C} agonists and partial agonists was established using several standard pharmacological test procedures; the procedures used and results obtained are provided below. In the test procedures, 5-HT stands for 5-hydroxytryptamine, mCPP stands for meta-chlorophenylpiperazine, and DOI stands for 1-(2,5-dimethoxy-4-iodophenyl)isopropylamine.

[00188] To evaluate the affinity of various compounds of formula I for activity at the 5-HT_{2C} receptor, a CHO (Chinese Hamster Ovary) cell line transfected with the cDNA expressing the human 5-hydroxytryptamine-2C (h5-HT_{2C}) receptor was maintained in DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Media) supplied with fetal calf serum, glutamine, and the markers: guaninephosphoribosyl transferase (GTP) and hypoxanthinethymidine (HT).

The cells were allowed to grow to confluence in large culture dishes with intermediate changes of media and splitting. Upon reaching confluence, the cells were harvested by scraping. The harvested cells were suspended in half volume of fresh physiological phosphate buffered saline (PBS) solution and centrifuged at low speed (900 x g). This operation was repeated once. The collected cells were then homogenized with a polytron at setting #7 for 15 sec in ten volumes of 50 mM Tris.HCl, pH 7.4 and 0.5 mM EDTA. The homogenate was centrifuged at 900 x g for 15 min to remove nuclear particles and other cell debris. The pellet was discarded and the supernatant fluid recentrifuged at 40,000 x g for 30 min. The resulting pellet was resuspended in a small volume of Tris.HCl buffer and the tissue protein content was determined in aliquots of 10-25 μ L volumes. Bovine Serum Albumin (BSA) was used as the standard in the protein determination by the method of Lowry et al., (J. Biol. Chem., 193:265 (1951)). The volume of the suspended cell membranes was adjusted with 50 mM Tris.HCl buffer containing: 0.1% ascorbic acid, 10 mM pargyline and 4 mM CaCl_2 to give a tissue protein concentration of 1-2 mg per ml of suspension. The preparation membrane suspension (many times concentrated) was aliquoted in 1 ml volumes and stored at -70 C until used in subsequent binding experiments.

[00189] Binding measurements were performed in a 96 well microtiter plate format, in a total volume of 200 μ L. To each well was added: 60 μ L of incubation buffer made in 50 mM Tris.HCl buffer, pH 7.4 and containing 4 mM CaCl_2 ; 20 μ L of [^{125} I] DOI (S.A., 2200 Ci/mmol, NEN Life Science).

[00190] The dissociation constant, K_D of [^{125} I] DOI at the human serotonin 5-HT_{2C} receptor was 0.4 nM by saturation binding with increasing concentrations of [^{125} I] DOI. The reaction was initiated by the final addition of 100 μ L of tissue suspension containing 50 μ g of receptor protein. Nonspecific binding is measured in the presence of 1 μ M unlabeled DOI added in 20.0 μ L volume. Test compounds were added in 20.0 μ L. The mixture was incubated at room temperature for 60 min. The incubation was stopped by rapid filtration. The bound ligand-receptor complex was filtered off on a 96 well unifier with a Packard [®]Filtermate 196 Harvester. The bound complex caught on the filter disk was dried in a vacuum oven heated to 60° C and the radioactivity measured by liquid scintillation with 40 μ L Microscint-20 scintillant in a Packard TopCount[®] equipped with six (6) photomultiplier detectors.

[00191] Specific binding is defined as the total radioactivity bound less the amount bound in the presence of 1 μ M unlabeled DOI. Binding in the presence of varying concentrations of

test drugs is expressed as percent of specific binding in the absence of drug. These results are then plotted as log% bound vs log concentration of test drug. Non linear regression analysis of data points yields both the IC₅₀ and the K_i values of test compounds with 95% confidence limits. Alternatively, a linear regression line of decline of data points is plotted, from which the IC₅₀ value can be read off the curve and the K_i value determined by solving the following equation:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1+L/K_D}$$

where L is the concentration of the radioactive ligand used and the K_D is the dissociation constant of the ligand for the receptor, both expressed in nM.

[00192] The following K_i's (95% confidence interval) are provided for various reference compounds in Table 2, below:

Table 2: K_i Data for Reference Compounds

Compound	K _i
Ritanserin	2.0 (1.3 - 3.1) nM
Ketanserin	94.8 (70.7 - 127.0) nM
Mianserin	2.7 (1.9 - 3.8) nM
Clozapine	23.2 (16.0 - 34.0) nM
Methiothepin	4.6 (4.0 - 6.0) nM
Methysergide	6.3 (4.6 - 8.6) nM
Loxapine	33.0 (24.0 - 47.0) nM
mCPP	6.5 (4.8 - 9.0) nM
DOI	6.2 (4.9 - 8.0) nM

[00193] The ability of the compounds of formula I to produce an agonist response at brain 5-HT_{2C} was assessed by determining their effect on calcium mobilization using the following procedure: CHO cells stably expressing the human 5-HT_{2C} receptor were cultured in Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) supplemented with 10% fetal bovine serum and non-essential amino acids. Cells were plated at a density of 40K cells/well in 96-well clear-bottom black-wall plates 24 hours prior to the evaluation of 5-HT_{2C} receptor-stimulated calcium mobilization. For calcium studies, cells were loaded with the calcium indicator dye Fluo-3-AM in Hank's buffered saline (HBS) for 60 minutes at 37 °C. Cells were washed with

HBS at room temperature and transferred to the fluorometric imaging plate reader (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) for acquisition of calcium images. Excitation at 488 nm was achieved with an Argon ion laser and a 510-560 nm emission filter was used. Fluorescence images and relative intensities were captured at 1 second intervals and cells were stimulated by addition of agonist after 10 baseline measurements using the internal fluidics module of the FLIPR. An increase in fluorescence counts corresponds to an increase in intracellular calcium.

[00194] For the evaluation of agonist pharmacology the calcium changes in response to different concentrations of agonist were determined using a maximum minus minimum calculation of the raw fluorescence count data. Calcium changes were then expressed as a percentage of the response observed with a maximally effective concentration of 5-HT. EC₅₀ values were estimated by non-linear regression analysis of the log-concentration% maximum 5-HT response curves using the 4-parameter logistic function. In certain embodiments, compounds of the present invention provide an EC₅₀ of $\leq$ about 1000 nM. In other embodiments, compounds of the present invention provide an EC₅₀ of $\leq$ about 100 nM, in yet other embodiments $\leq$ about 20 nM, in still other embodiments $\leq$ about 5 nM, and certain embodiments $\leq$ about 2 nM.

[00195] The following EC₅₀'s are provided for various reference compounds in Table 3, below

Table 3: EC₅₀ Data for Reference Compounds:

Compound	EC ₅₀
5-HT	0.5 nM
DOI	0.5 nM
mCPP	5.4 nM

[00196] Table 4 below shows the results of the activity of selected compounds of this invention in the assays described above. The compound numbers correspond to the compound numbers in Table 1, *supra*. Compounds having an activity designated as "A" provided a K_i value of less than or equal to 10 nM; compounds having an activity designated as "B" provided a K_i value between 10 nM and 50 nM; and compounds having an activity designated as "C" provided a K_i value greater than 50 nM. Compounds having an activity designated as "D" provided an EC₅₀ value of less than or equal to 50 nM; compounds having an activity designated as "E" provided a an EC₅₀ value between 50 nM and 200 nM; and

compounds having an activity designated as "F" provided a an EC₅₀ value greater than 200 nM. An activity designated as "-", for any compound listed in Table 4, below, means that the data was not provided for that compound.

Table 4. 5-HT_{2C} Activity of Selected Compounds

Compound Number	5-HT _{2C} Binding	5-HT _{2C} Function	
	<i>K_i</i> avg (nM)	EC ₅₀ (nM)	EMax (%)
1	B	D	80
2	A	D	80
3	A	D	90
4	C	D	80
5	A	E	90
6	A	D	90
7	A	D	90
8	A	D	100
9	A	D	100
10	A	D	100
11	A	D	100
12	B	E	90
13	A	D	100
14	B	F	80
15	A	D	90
16	A	D	100
17	A	D	80
18	C	D	90
19	A	E	80
20	A	D	90

Compound Number	5-HT _{2C} Binding	5-HT _{2C} Function	
	<i>K_i</i> avg (nM)	<i>EC</i> ₅₀ (nM)	<i>EMax</i> (%)
21	C	E	80
22	C	-	-
23	C	-	-
24	B	E	100
25	B	F	90
26	C	-	-
27	B	E	80
28	B	E	100
29	B	F	80
30	C	-	-
31	C	-	-
32	B	E	90
33	B	F	80
34	C	-	-
35	A	D	90
36	A	D	80
37	A	D	100
38	A	D	80
39	A	D	100
40	A	D	90
41	B	E	90
42	A	E	90
43	A	E	90

Compound Number	5-HT _{2C} Binding	5-HT _{2C} Function	
	<i>K_i</i> avg (nM)	<i>EC</i> ₅₀ (nM)	<i>EMax</i> (%)
44	B	F	80
45	A	D	90
46	B	F	90
47	C	E	90
48	A	E	90
49	A	D	90
50	B	D	90
51	B	D	80
52	C	-	-
53	B	E	70
54	C	-	-
55	A	E	70
56	B	E	80
57	A	D	80
58	A	D	60
59	A	D	90
60	A	D	100
61	A	D	90
62	B	D	100
63	A	D	90
64	A	D	90
65	A	D	80
66	A	D	90

Compound Number	5-HT _{2C} Binding	5-HT _{2C} Function	
	<i>K_i</i> avg (nM)	<i>EC</i> ₅₀ (nM)	<i>EMax</i> (%)
67	B	E	80
68	B	E	80
69	A	-	-
70	-	-	-
71	A	-	-
72	A	-	-
73	-	-	-
74	-	-	-

[00197] The compounds of this invention thus have affinity for and agonist or partial agonist activity at brain serotonin 5-HT_{2C} receptors. They are therefore of interest for the treatment of the central nervous system conditions described previously herein.

B. *Assessment of Effectiveness of Compounds in Obesity Models*

Obesity Model A

[00198] To evaluate acute *in vivo* efficacy of various compounds, 7 weeks-old male C57BL/6J mice are obtained from The Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME) and 6 weeks-old lean Zucker fa/? rats are purchased from Charles River Laboratories (Wilmington, MA). Mice and rats are single housed in a temperature-controlled (25°C) facility with a 12-h light/dark cycle. Animals are allowed normal chow diet (Rodent chow #5001, PharmaServ, Framingham, MA) and water ad libitum. After one week acclimation, animals are randomized to vehicle (saline) or treatment groups. Animals are fasted overnight (16 hrs) and orally dosed with vehicle or compounds. Thirty minutes after compound administration, animals are given a weighed amount of food, and food intake was recorded 30 minutes, 1h, 2h, 4h, 7h and 24h after refeeding.

Obesity Model B

[00199] To assess *in vivo* efficacy of various 5-HT_{2C} compounds on weight loss, 5 weeks-old male C57BL/6J-DIO mice were fed a high-fat high-sucrose diet (58 kcal% fat, 16.4 kcal% protein, 25.5 kcal% carbohydrate) for 11 weeks. 6 weeks-old male Zucker fa/fa rats purchased from Charles River Laboratories were also used. Mice and rats were single housed in a temperature-controlled (25°C) facility with a 12-h light/dark cycle. Animals were allowed food and water ad libitum. After one week acclimation, animals were randomized to vehicle (saline) or treatment groups. Animals were orally dosed once daily for 14 days. Body weight, food consumption, and/or body composition (NMR) were recorded. Epidydimal adipose tissue was collected at the end of the study. Results with respect to C57BL/6J-DIO mice are summarized in Table 5, below. Results with respect to Zucker rats are summarized in Table 6, below.

Table 5

Compound #	Dose (mpk)	% Reduction food intake (vs vehicle)		
		0.5 hour	2 hours	4 hours
I-36	30	86 ± 11	72 ± 7	65 ± 8
I-36	50	83 ± 6	77 ± 6	67 ± 9

Table 6

Compound #	Dose (mpk)	% Reduction food intake (vs vehicle)		
		0.5 hour	2 hours	4 hours
I-36	30	0 ± 16	0 ± 8	0 ± 9
I-36	50	58 ± 9	11 ± 17	0 ± 13

C. Assessment of Effectiveness in Treatment of Pain

[00200] Compounds of formula I may be evaluated in accordance with the present invention to establish the extent of their effectiveness to treat pain, and may optionally be compared with other pain treatments.

[00201] A variety of methods have been established in the art to evaluate the effectiveness of compounds for relieving pain. See e.g., Bennett et al, *Pain* 33: 87-107, 1988; Chaplan et

al, *J. Neurosci. Methods* 53:55-63, 1994; and Mosconi et al, *Pain* 64:37-57, 1996. Below is a specific description of one strategy that may be employed.

Procedure: Individually housed Sprague-Dawley rats are given free access to rat chow and water. A 12-h light/12-h dark cycle is put in effect (lights on from 6:00 am to 6:00 pm). Animal maintenance and research are conducted in accordance with the guidelines provided by the National Institutes of Health Committee on Laboratory Animal Resources. These subjects are used in the tests as set forth below.

Test Method 1: Prostaglandin E₂-induced thermal hypersensitivity.

[00202] The terminal 10 cm of the tail is placed into a thermos bottle containing water warmed to 38, 42, 46, 50, 54, or 58 °C. The latency in seconds for the animal to remove the tail from the water is used as a measure of nociception. If the animal does not remove the tail within 20 sec, the experimenter removes the tail from the water and a maximum latency of 20 sec is recorded.

[00203] Following the assessment of baseline thermal sensitivity, thermal hypersensitivity is produced by a 50 µL injection of 0.1 mg prostaglandin E₂ (PGE₂) into the terminal 1 cm of the tail. Temperature-effect curves are generated before (baseline) and after (15, 30, 60, 90 and 120 min) the PGE₂ injection. Previous studies in other species (e.g., monkeys; Brandt et al., *J. Pharmacol. Exper. Ther.* 296:939, 2001) have demonstrated that PGE₂ produces a dose- and time-dependent thermal hypersensitivity that peaks 15 min after injection and dissipates after 2 hr.

Single compound studies. The ability of drugs to reverse PGE₂-induced thermal hypersensitivity is assessed using a single dose time-course procedure. Under this procedure, a single dose of the compound to be tested is administered intraperitoneally (IP), orally (PO) or intranasally (IN) 30 min before the injection of PGE₂. Tactile sensitivity is assessed 30 min after PGE₂ injection.

Combination compound studies. Combination studies with two or more potential pain treatment agents can be conducted. A minimally effective dose of a first agent, e.g., morphine is administered alone and in combination with ineffective doses of one or more compounds of formula I in the thermal warm-water tail withdrawal assay. Compounds are administered IP at the same time 30 min before testing.

[00204] Combination studies can also be conducted in the PGE₂-induced thermal hypersensitivity assay. For example, a dose of morphine that completely reverses thermal hypersensitivity (i.e., return to baseline) can be administered alone and in combination with doses of one or more compounds of formula I in the PGE₂-induced thermal warm-water tail withdrawal assay. Compounds are administered IP at the same time as PGE₂, which is administered 30 min before testing.

Test Method 1 Data Analysis The temperature that produced a half-maximal increase in the tail-withdrawal latency (i.e., T₁₀) is calculated from each temperature-effect curve. The T₁₀ is determined by interpolation from a line drawn between the point above and the point below 10 sec on the temperature-effect curve. For these studies, thermal hypersensitivity is defined as a leftward shift in the temperature-effect curve and a decrease in the T₁₀ value. Reversal of thermal hypersensitivity is defined as a return to baseline of the temperature-effect curve and the T₁₀ value and is calculated according to the following equation:

$$\% \text{ MPE} = \frac{(T_{10}^{\text{drug+PGE}_2}) - (T_{10}^{\text{PGE}_2})}{(T_{10}^{\text{baseline}}) - (T_{10}^{\text{PGE}_2})} \times 100$$

in which T₁₀^{drug+PGE₂} is the T₁₀ after a drug in combination with PGE₂, T₁₀^{PGE₂} is the T₁₀ after PGE₂ alone, and T₁₀^{baseline} is the T₁₀ under control conditions. A % MPE value of 100 indicates a complete return to the baseline thermal sensitivity observed without the PGE₂ injection. A value of greater than 100% indicates that the compound tested reduced thermal sensitivity more than the baseline thermal sensitivity without the PGE₂ injection.

Test Method 2: Chronic Constriction Injury

[00205] Rats are anesthetized with 3.5% halothane in O₂ at 1 L/min and maintained with 1.5% halothane in O₂ during surgery. A modified chronic sciatic nerve constriction injury (Mosconi & Kruger, 1996; Bennett & Xie, 1988) is produced by a cutaneous incision and a blunt dissection through the biceps femoris to expose the sciatic nerve. A PE 90 Polyethylene tubing (Intramedic, Clay Adams; Becton Dickinson Co.) cuff (2mm length) is placed around the sciatic nerve at the level of the mid-thigh. The wound is closed in layers using 4-0 silk suture and wound clips. Testing is conducted 6-10 days after surgery.

[00206] Animals are placed in elevated wire cages and allowed 45-60 minutes to acclimate to the testing room. Baseline tactile sensitivity is assessed using a series of calibrated von

Frey monofilaments (Stoelting; Wood Dale, IL) 0-3 days before surgery. Von Frey monofilaments are applied to the mid-plantar hind paw in sequential ascending or descending order, as necessary, to hover as closely as possible to the threshold of responses. The threshold is indicated by the lowest force that evoked a brisk withdrawal response to the stimuli. Thus, a withdrawal response leads to the presentation of the next lighter stimulus and the lack of a withdrawal response leads to the presentation of the next stronger stimulus. Rats with baseline thresholds < 4 g force are excluded from the study. Approximately one week following CCI surgery, tactile sensitivities are reassessed and animals that exhibit motor deficiency (i.e. paw dragging) or failure to exhibit subsequent tactile hypersensitivity (threshold ≥ 10 g) are excluded from further testing. Under cumulative dosing conditions, compounds are administered IP every 30 minutes with the cumulative dose increasing in $\frac{1}{2}$ log unit increments. Tactile hypersensitivity is assessed 20-30 minutes following each drug administration.

Test Method 2 Data Analysis. The 50% threshold values (in gm force) estimated by the Dixon non-parametric test (Chaplan et al, 1994) are calculated and fifteen-grams of force is used as the maximal force. Dose-effect curves are generated for each experimental condition for each rat. Individual tactile hypersensitivity threshold values are averaged to provide a mean (± 1 SEM). Reversal of tactile hypersensitivity was defined as a return to baseline tactile sensitivity and was calculated according to the following equation:

$$\% \text{ Reversal} = \frac{(50\%^{\text{drug+CCI}}) - (50\%^{\text{CCI}})}{(50\%^{\text{baseline}}) - (50\%^{\text{CCI}})} \times 100$$

in which $50\%^{\text{drug+CCI}}$ is the 50% value after compound in animals approximately one week after CCI surgery, $50\%^{\text{CCI}}$ is the 50% value approximately one week after CCI surgery alone, and $50\%^{\text{baseline}}$ is the 50% value before CCI surgery. Maximal effect of 100 % reversal represents a return to the mean pre-operative threshold value for subjects in that experimental condition.

Test Method 3: Scheduled-controlled responding.

[00207] Rats are trained under a multiple-cycle procedure during experimental sessions conducted five days each week. Each training cycle consists of a 10-min pretreatment period followed by a 10-min response period. During the pretreatment period, stimulus lights are

not illuminated, and responding has no scheduled consequences. During the response period, the left or right stimulus lights are illuminated (counterbalanced among subjects), the response lever is extended and subjects can respond under a fixed ratio 30 schedule of food presentation. Training sessions consist of 3 consecutive cycles. Testing sessions are identical to training sessions except that a single dose of drug is administered at the start of the first cycle.

Test Method 3 Data analysis. Operant response rates from individual animals are averaged for the three cycles during test sessions and are converted to percent of control response rates using the average rate from the previous training day as the control value (i.e., average of three cycles). Data are presented as the mean (± 1 SEM) response rate as a percent of control. Thus, for example, a test value of 100% would indicate the response rate after administration of the compound to be tested is the same as the control response rate and there is no adverse effect of the compound tested.

Test Method 4: Assessment of Effectiveness in Tactile Allodynia Model

Compound: Test compounds are dissolved in sterile saline and gabapentin is suspended in 2% Tween 80 in 0.5% methylcellulose and sterile water. All compounds are administered intraperitoneally (i.p.).

Subjects: Male Sprague-Dawley rats (125 – 150 g, Harlan; Indianapolis, IN) are individually housed on bedding. For all studies animals are maintained in climate-controlled rooms on a 12-hour light/dark cycle (lights on at 0630) with food and water available ad libitum.

Surgery: All surgical procedures are performed under 4% isoflurane/O₂ anesthesia, delivered via nose cone and maintained at 2.5% for the duration of the surgery.

L5 Spinal Nerve Ligation (SNL): Surgery is performed as previously described (Kim and Chung) with the exception that nerve injury is produced by tight ligation of the left L5 spinal nerve.

Assessment of Tactile Allodynia (Tactile Sensitivity): Tactile thresholds are assessed using a series of calibrated von Frey monofilaments (Stoelting; Wood Dale, IL). The threshold that produced a 50% likelihood of a withdrawal is determined using the up-down method, as previously described (Chaplan et al., 1994). Animals are placed in elevated wire cages and allowed 45-60 minutes to acclimate to the testing room. Von Frey monofilaments are applied to the mid-plantar left hind paw in sequential ascending or descending order, as necessary, to

hover as closely as possible to the threshold of responses. The lowest force that evokes a brisk withdrawal response to the stimuli determined the pain threshold. Tactile thresholds are determined on the day prior to surgery and rats with baseline thresholds < 10g force are excluded from studies. Three weeks after SNL surgery tactile thresholds are reassessed and animals that fail to exhibit subsequent tactile allodynia (threshold $\geq$ 5g) are excluded from further testing. Subjects are pseudo-randomly divided into test groups (n=8-10) so that average baseline and post-surgery sensitivities are similar among groups. Rats are administered a test compound (3, 10 or 17.8, i.p.), gabapentin (100 mg/kg, i.p., positive control) or vehicle and tactile thresholds are assessed up to 60, 180 and 300 minutes after dosing.

Analysis of Results: Statistical analysis is done using a repeated measures analysis of variance (ANOVA) using a customized SAS-excel application (SAS Institute, Cary, NC). Significant main effects are analyzed further by subsequent least significant difference analysis. The criterion for significant differences is $p < 0.05$. Reversal of tactile allodynia is calculated according to the following equation:

$$\% \text{ Reversal} = \frac{(50\% \text{ threshold}^{\text{drug + post surgery}}) - (50\% \text{ threshold}^{\text{post surgery}})}{(50\% \text{ threshold}^{\text{pre surgery}}) - (50\% \text{ threshold}^{\text{post surgery}})} \times 100$$

In which $50\% \text{ threshold}^{\text{drug + post surgery}}$ is the 50% threshold in g force after drug in nerve injured subjects, $50\% \text{ threshold}^{\text{post surgery}}$ is the 50% threshold in g force in nerve injured subjects, and $50\% \text{ threshold}^{\text{pre surgery}}$ is the 50% threshold in g force before nerve injury. Maximal effect of 100 % reversal represents a return to the mean pre-operative threshold value for subjects in that experimental condition. See Figure 1.

Test Method 5: Assessment of Effectiveness in Chronic Inflammatory Pain

Compounds:

Test compounds are dissolved in sterile saline and administered intraperitoneally (i.p.). Celecoxib was used as a positive control and is suspended in 2% Tween 80 in 0.5% methylcellulose and administered orally (p.o.).

Subjects: Male Sprague-Dawley rats (125 – 150 g, Harlan; Indianapolis, IN) are housed 3/cage on bedding and. animals are maintained in climate-controlled rooms on a 12-hour light/dark cycle (lights on at 0630) with food and water available ad libitum.

Freund's complete adjuvant (FCA) of mechanical hyperalgesia: The hind paw withdrawal thresholds (PWTs) to a noxious mechanical stimulus are determined using an analgesimeter (model 7200; Ugo Basile). Cutoff was set at 250 g, and the endpoint taken is complete paw withdrawal. PWT is determined once for each rat at each time point (n=10/group). Baseline PWT is determined, and the rats were anesthetized with isofluorane (2% in oxygen) and received an intraplantar injection of 50% FCA (50 μ l, diluted in saline) to the left hind paw. Twenty-four hours after FCA injection, pre-drug PWTs were measured, and the rats are administered vehicle or compound and assessed on PWTs 1, 3, 5, and 24 hours post-drug administration.

Analysis of Results: Statistical analysis is done using a one way analysis of variance (ANOVA) using a customized SAS-excel application (SAS Institute, Cary, NC). Significant main effects are analyzed further by subsequent least significant difference analysis. The criterion for significant differences is $p < 0.05$ from vehicle-treated FCA rats. Data is presented as percent reversal according to the following equation: percent reversal = $[(\text{post-dose threshold}) - \text{pre-dose threshold})/(\text{baseline threshold} - \text{pre-dose threshold})] \times 100$.

D. Assessment of Effectiveness in Treatment of Depression

[00208] Effectiveness of compounds of the present invention may be determined by the tail suspension test. While not a direct model of depression, the tail suspension test is an assay that can evaluate antidepressant-like effects of drugs. Clinically effective drugs such as Prozac (fluoxetine) are effective in this assay. Specifically, they decrease the amount of time the mice spend immobile after being hung upside down by their tails during the test. It is impossible to determine if a mouse is indeed depressed. However, the fact that clinically effective antidepressants reduce immobility lends predictive validity to the model.

[00209] Male Swiss Webster mice (Charles River) weighing 25-35 g are housed in groups of five per cage in an AALAC-accredited facility that is maintained on a 12-h light dark cycle (lights on at 0600 h) and have free access to food and water. Experimental groups consist of 12 mice, randomly assigned to treatment groups. Experiments are performed between 9:00 AM and noon in accordance to the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals as adopted and promulgated by the National Institutes of Health (Pub. 85-23, 1985).

[00210] Solutions of test compounds are dissolved in distilled water. Compounds are injected i.p. at a volume of 10 ml/kg body weight. Combination treatments are cotreated, 30 minutes prior to the test.

[00211] The procedure described herein is substantially similar to that described by Steru et al. (1985). 30 minutes following treatment, the mice are suspended upside down by the tail using adhesive laboratory tape (VWR International), to a flat metal bar connected to a strain gauge within a tail suspension chamber (Med Associates). The time spent immobile during a 6-minute test session is automatically recorded. 8 mice are simultaneously tested within separate chambers. Data collected are expressed as a mean of immobility time and statistical analysis is performed using a one-way ANOVA with least significant difference (LSD) post-hoc test.

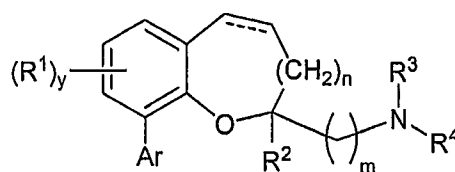
[00212] The entire disclosure of each patent, patent application, and publication cited or described in this document is hereby incorporated by reference.

[00213] While we have presented a number of embodiments of this invention, it is apparent that our basic construction can be altered to provide other embodiments which utilize the compounds and methods of this invention. Therefore, it will be appreciated that the scope of this invention is to be defined by the appended claims rather than by the specific embodiments which have been represented by way of example.

CLAIMS

We claim:

1. A compound of formula I:



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

m is 1 or 2;

n is 0 or 1;

==== designates a single or double bond;

Ar is thienyl, furyl, pyridyl, or phenyl wherein Ar is optionally substituted with one or more R^x groups;

each R^x is independently halogen, -Ph, -CN, -R or -OR;

each R is independently hydrogen, C₁₋₆ aliphatic or halo-substituted C₁₋₆ aliphatic;

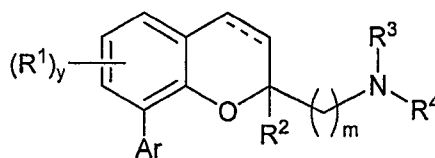
y is 0-3;

each R¹ is independently -R, -CN, halogen or -OR;

R² is hydrogen, C₁₋₃ alkyl, or -O(C₁₋₃ alkyl); and

each of R³ and R⁴ is independently hydrogen, C₁₋₆ aliphatic or fluoro-substituted C₁₋₆ aliphatic.

2. The compound according to claim 1, wherein said compound is of formula Ia:

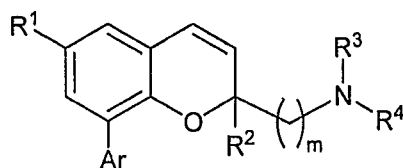
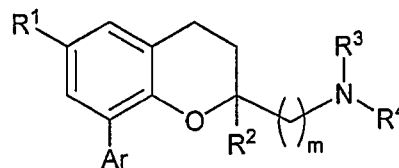


Ia

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

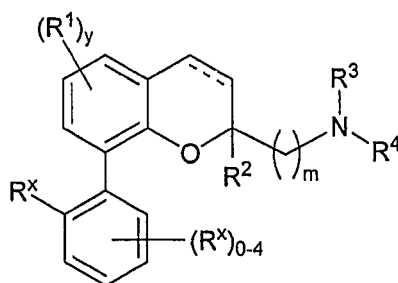
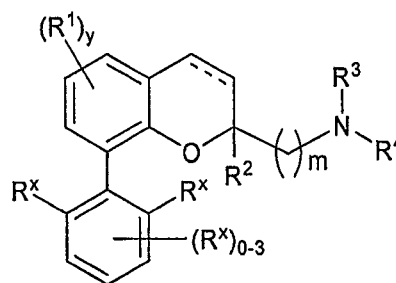
3. The compound according to claim 2, wherein each R¹ is independently -R, -CN, halogen or -OR.

4. The compound according to claim 3, wherein said compound has the formula **IIc** or **IIId**:

**IIc****IIId**

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. The compound according to claim 4, wherein Ar is thienyl, furyl, or pyridyl.
6. The compound according to claim 4, wherein Ar is unsubstituted phenyl.
7. The compound according to claim 4, wherein said compound is of formula **IIIb** or **IIIId**:

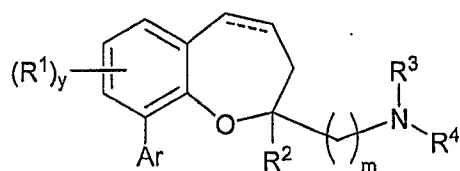
**IIIb****IIIId**

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

8. The compound according to claim 7, wherein each R^x is independently selected from -R, -CN, halogen or -OR.
9. The compound according to claim 2, wherein:
 each R¹ is independently -R, -CN, halogen or -OR;
 R² is hydrogen, methyl, or methoxy;
 Ar is pyridyl, pyrimidinyl, thienyl, furanyl, or phenyl optionally substituted with one or more R^x groups;
 each R^x is independently selected from -R, -CN, halogen or -OR; and

each of R^3 and R^4 is independently hydrogen, methyl, ethyl, cyclopropyl, 2-fluoroethyl, or 2,2-difluoroethyl.

10. The compound according to claim 1, wherein said compound is of formula **Ib**:

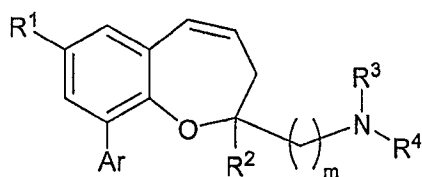


Ib

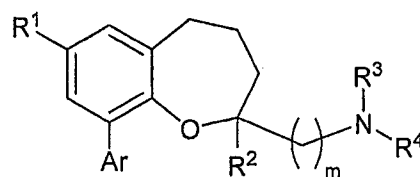
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

11. The compound according to claim 10, wherein each R^1 is independently -R, -CN, halogen or -OR.

12. The compound according to claim 11, wherein said compound is of formula **IIa** or **IIb**:



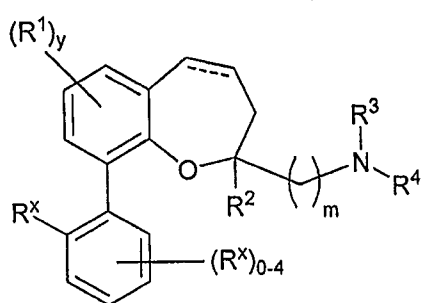
IIa



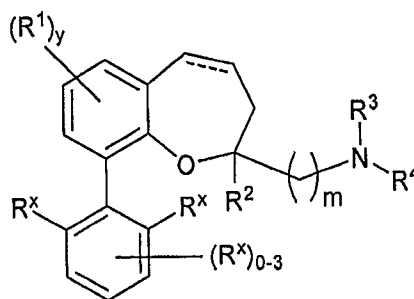
IIb

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

13. The compound according to claim 12, wherein Ar is thienyl, furyl, or pyridyl.
14. The compound according to claim 13, wherein Ar is unsubstituted phenyl.
15. The compound according to claim 13, wherein said compound is of formula **IIIa** or **IIIc**:



IIIa



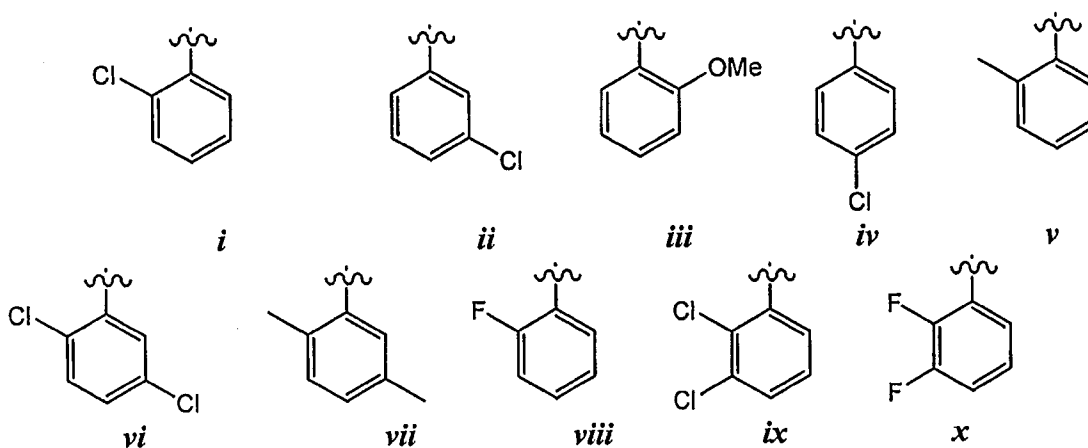
IIIc

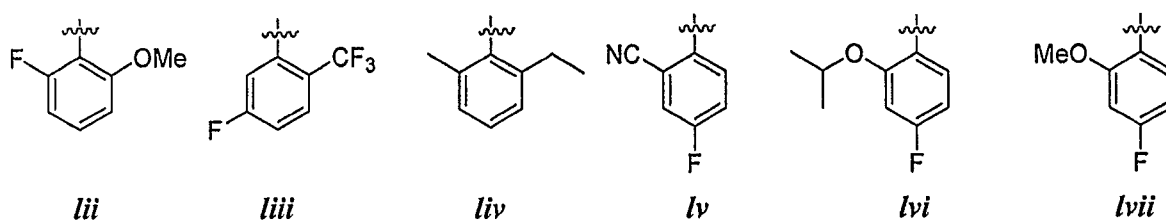
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

16. The compound according to claim 15, wherein each R^x is independently selected from R, CN, halogen or OR.

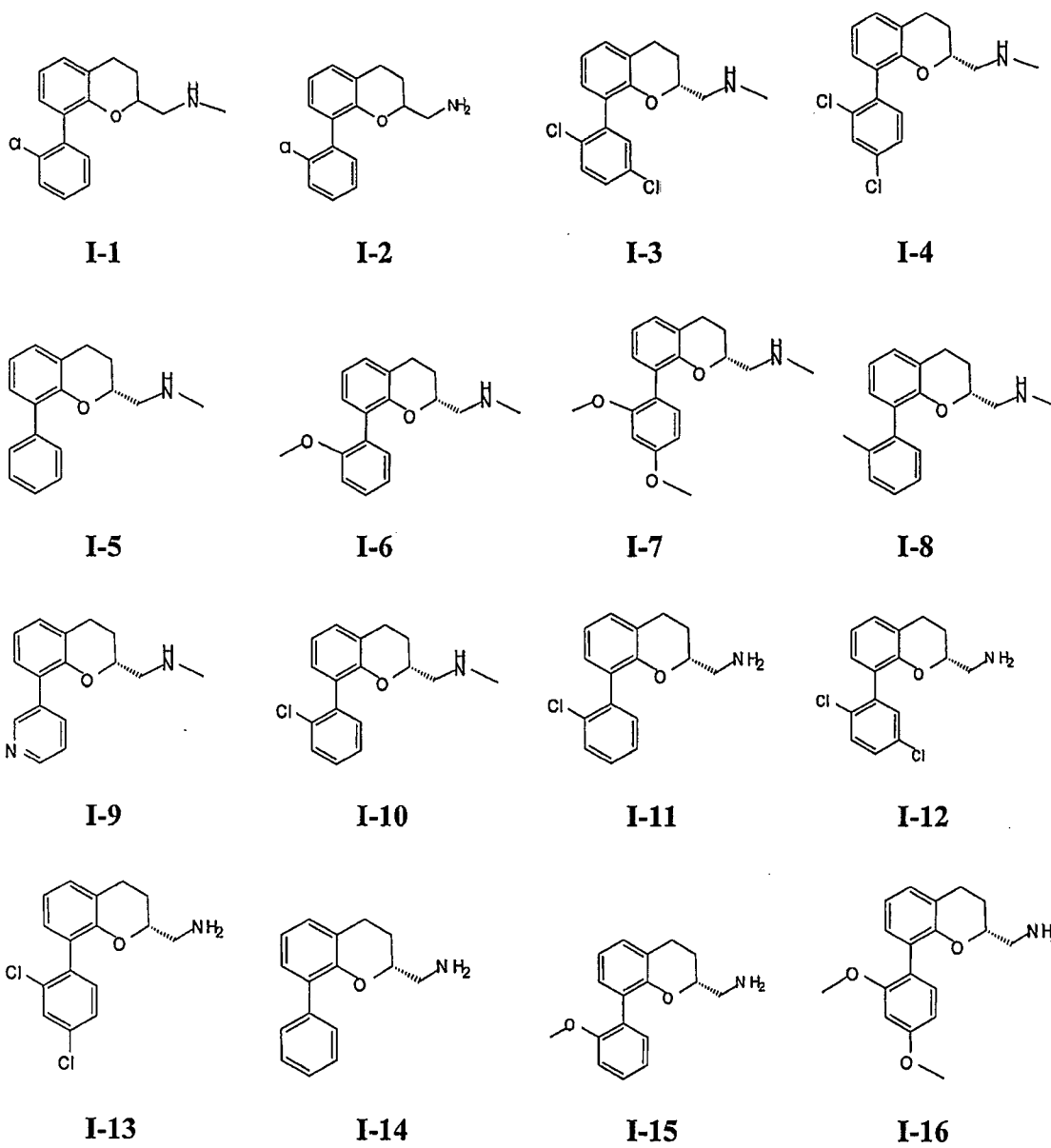
17. The compound according to claim 10, wherein:
 each R^1 is independently -R, -CN, halogen or -OR;
 R^2 is hydrogen, methyl, or methoxy;
 Ar is pyridyl, pyrimidinyl, thienyl, furanyl, or phenyl optionally substituted with one or more R^x groups;
 each R^x is independently selected from -R, -CN, halogen or -OR; and
 each of R^3 and R^4 is independently hydrogen, methyl, ethyl, cyclopropyl, 2-fluoroethyl, or 2,2-difluoroethyl.

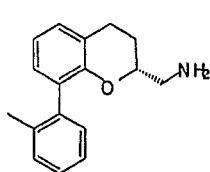
18. The compound according to claim 1, wherein Ar is selected from:



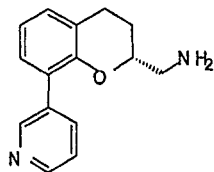


19. The compound according to claim 1, wherein said compound is selected from:

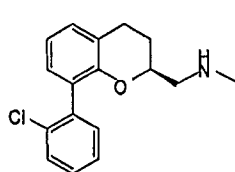




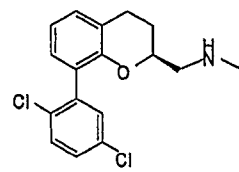
I-17



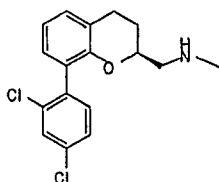
I-18



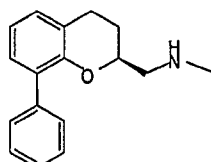
I-19



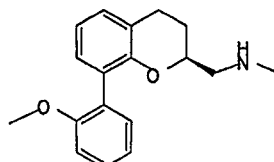
I-20



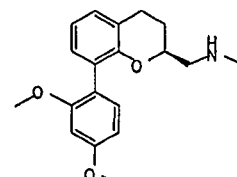
I-21



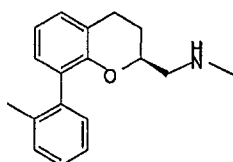
I-22



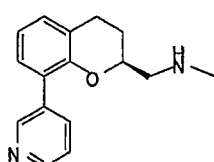
I-23



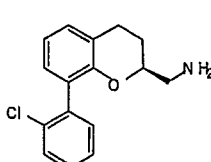
I-24



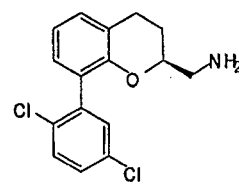
I-25



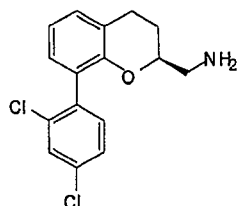
I-26



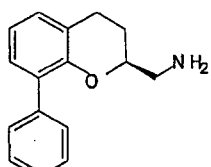
I-27



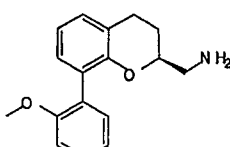
I-28



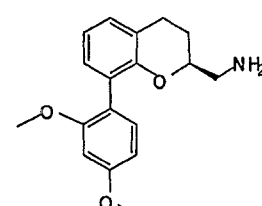
I-29



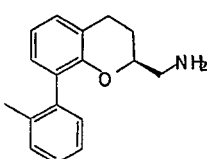
I-30



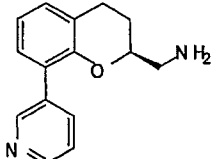
I-31



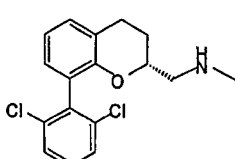
I-32



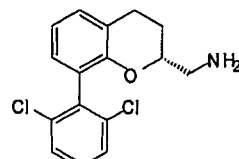
I-33



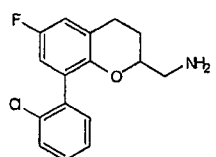
I-34



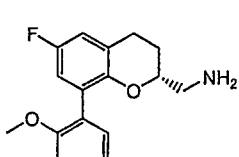
I-35



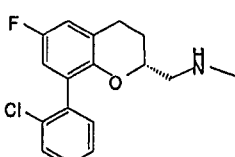
I-36



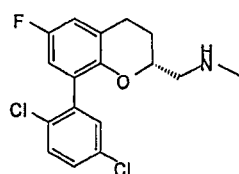
I-37



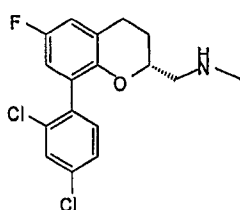
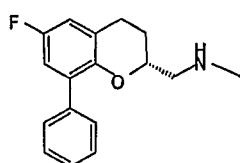
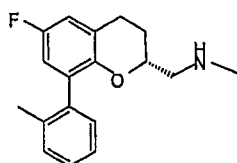
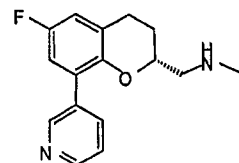
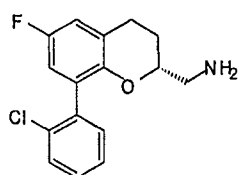
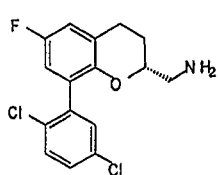
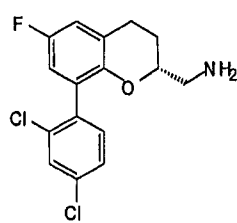
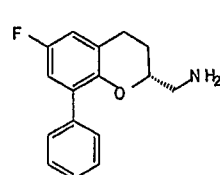
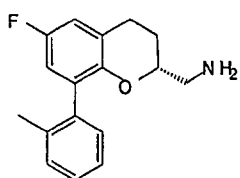
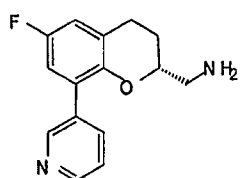
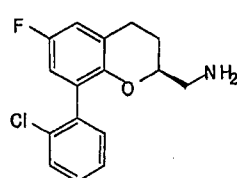
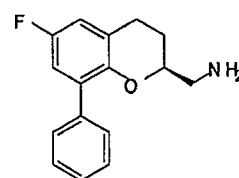
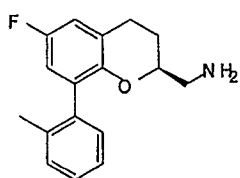
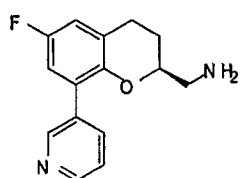
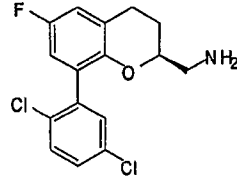
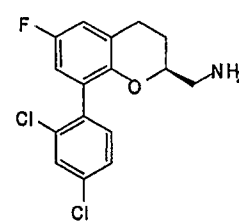
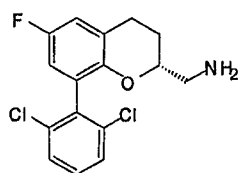
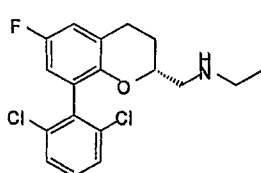
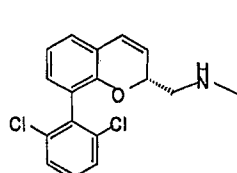
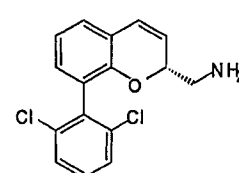
I-38

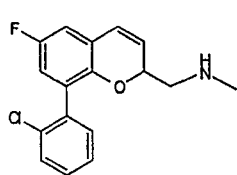


I-39

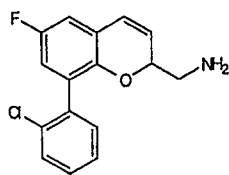


I-40

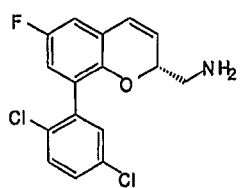
**I-41****I-42****I-43****I-44****I-45****I-46****I-47****I-48****I-49****I-50****I-51****I-52****I-53****I-54****I-55****I-56****I-57****I-58****I-59****I-60**



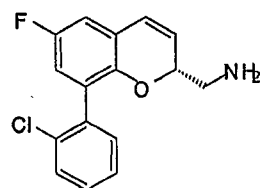
I-61



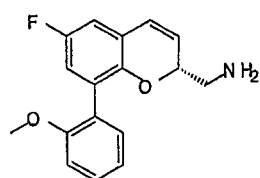
I-62



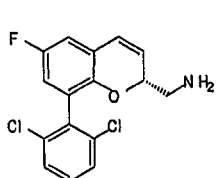
I-63



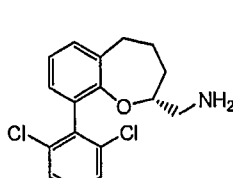
I-64



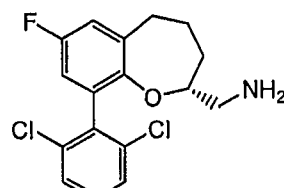
I-65



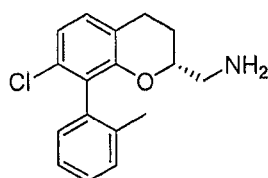
I-66



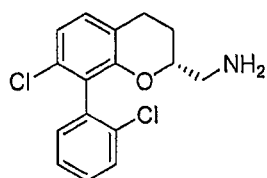
I-67



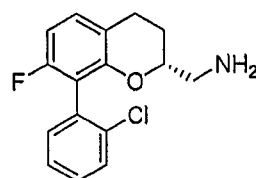
or **I-68.**



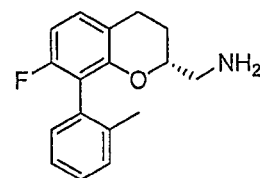
I-69



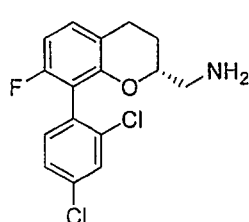
I-70



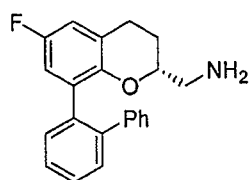
I-71



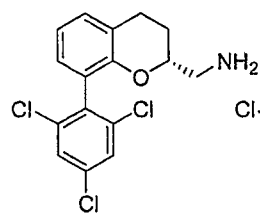
I-72



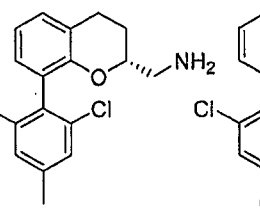
I-73



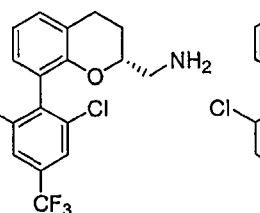
I-74



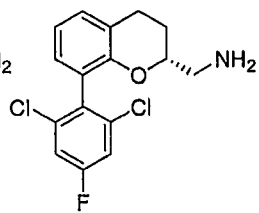
I-75



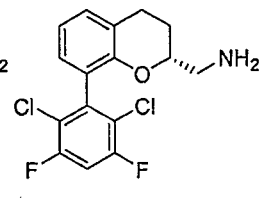
I-76



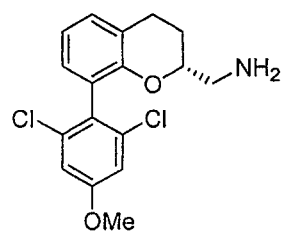
I-77



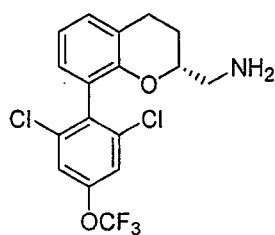
I-78



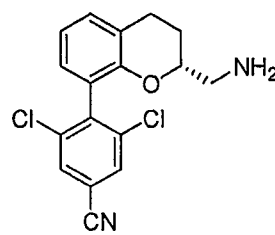
I-79



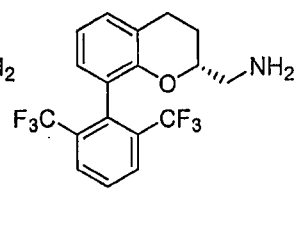
I-80



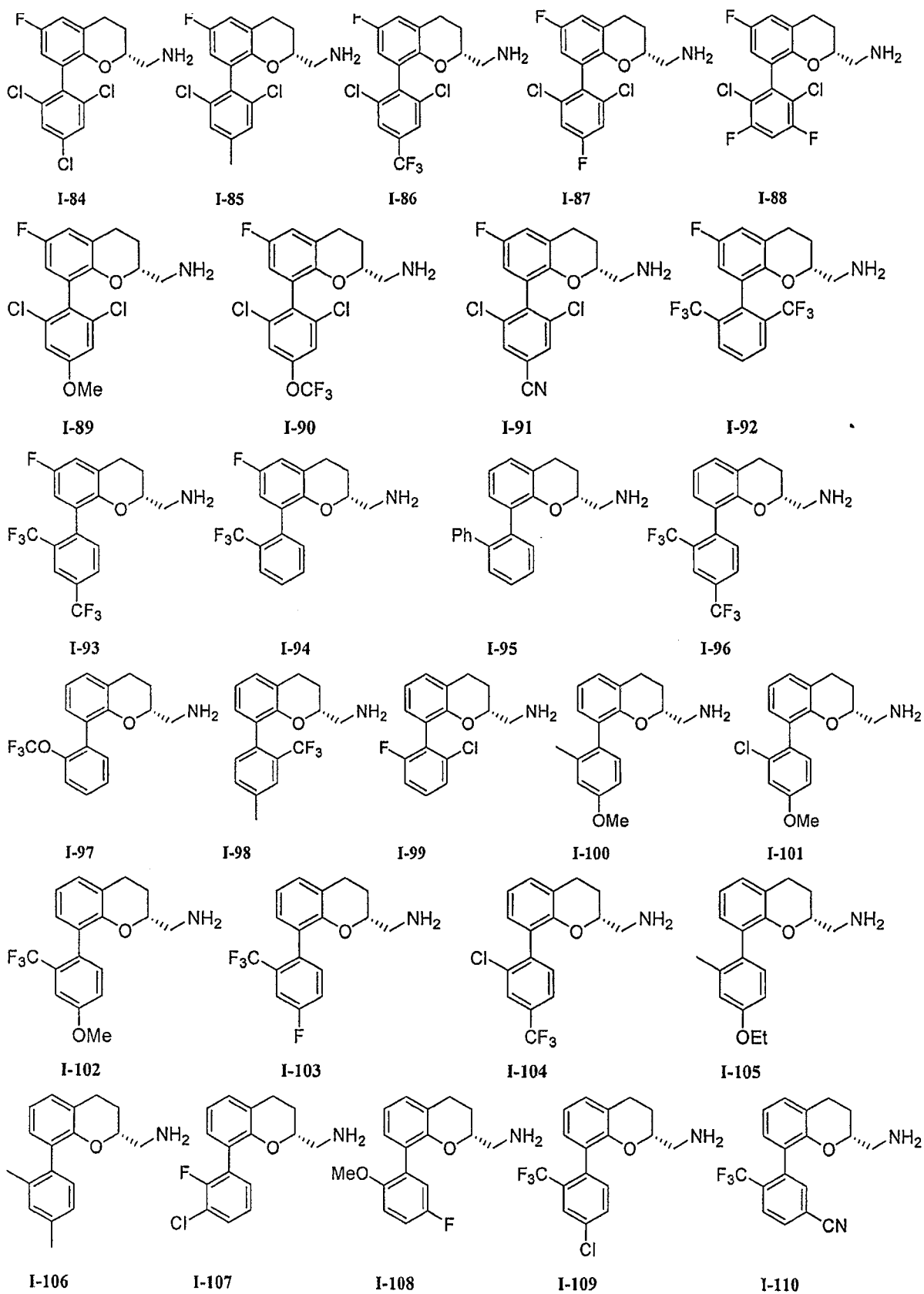
I-81

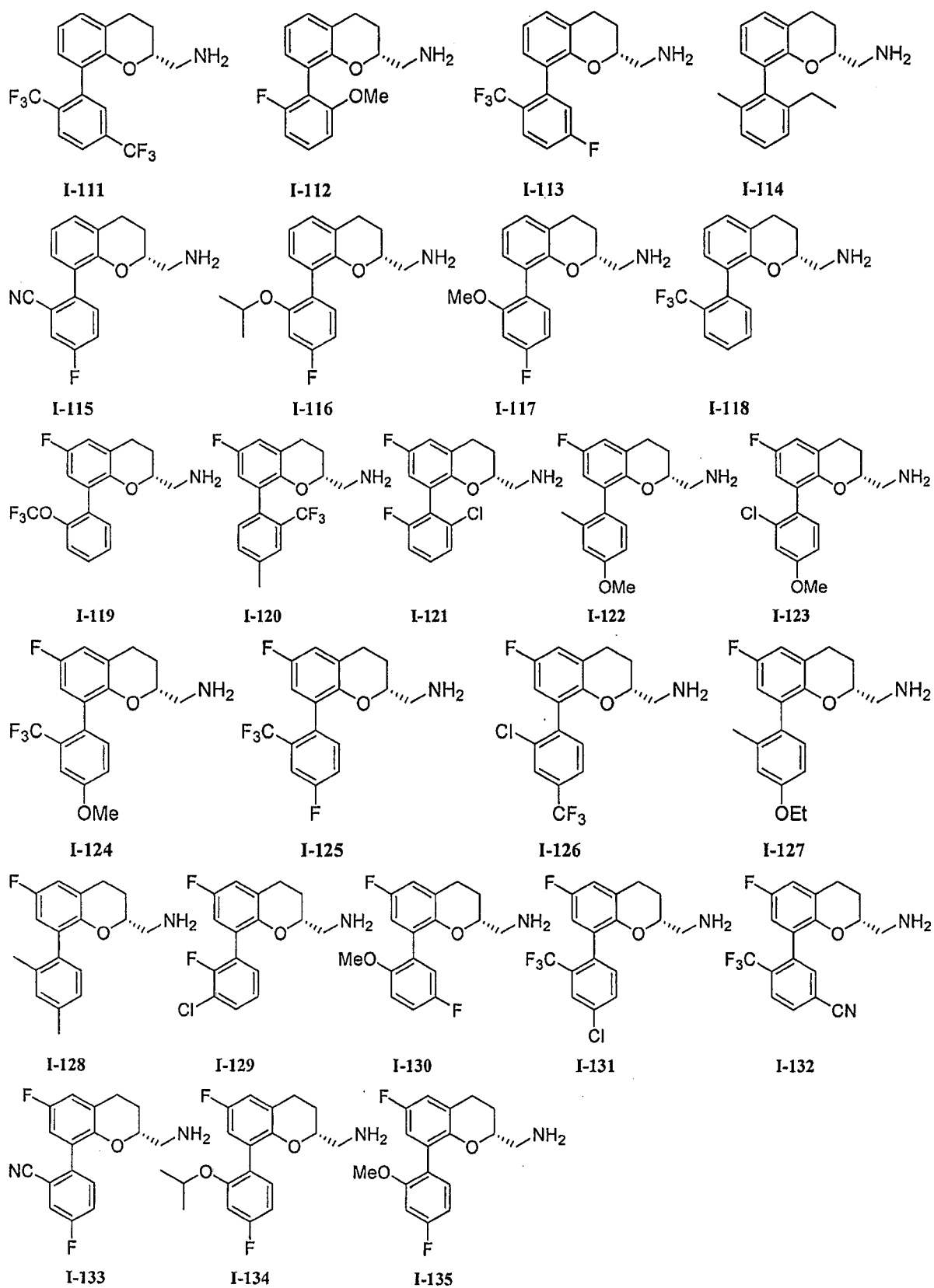


I-82



I-83





or an enantiomer or racemate thereof.

20. A composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 19, and one or more pharmaceutically acceptable carriers, diluents, or excipients.

21. The composition of claim 20, further comprising an additional pharmaceutical agent selected from an anti-psychotic agent, an antidepressive agent, an anti-obesity agent, an agent useful in the modulation of bladder activity, an opioid antagonist, an agent for treating ADD or ADHD, a cognitive improvement agent, an agent for treating sexual dysfunction, or a pain relieving agent.

22. A method for treating a condition selected from at least one of psychotic disorder, an anxiety disorder, a bipolar disorder, a depressive disorder, premenstrual syndrome (PMS), premenstrual dysphoric disorder (PMDD), an eating disorder, a bladder control disorder, substance abuse or substance dependence, a cognition disorder, ADD or ADHD, an impulsivity disorder, an addictive disorder, male or female sexual dysfunction, pain, late luteal phase syndrome, a motion or motor disorder, Parkinson's disease epilepsy, migraine, chronic fatigue syndrome, anorexia nervosa, a sleep disorder, mutism, or one or more central nervous system deficiencies in a patient, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1 to 19 or a composition comprising a compound according to any one of claims 1 to 19.

23. The method of claim 22 wherein the psychotic disorder is schizophrenia, paranoid type schizophrenia, disorganized type schizophrenia, catatonic type schizophrenia, undifferentiated type schizophrenia, a schizophreniform disorder, a schizoaffective disorder, a delusional disorder, substance-induced psychotic disorder, a psychotic disorder not otherwise specified; L-DOPA-induced psychosis; psychosis associated with Alzheimer's dementia; psychosis associated with Parkinson's disease; or psychosis associated with Lewy body disease

24. The method of claim 22, wherein the condition is bipolar disorder and is selected from bipolar I disorder, bipolar II disorder, cyclothymic disorder; bipolar mania, dementia, depression with psychotic features, or cycling between bipolar depression and bipolar mania.

25. The method of claim 22, wherein the depressive disorder is major depressive disorder, seasonal affective disorder, dysthymic disorder, substance-induced mood disorder, depressive disorder not otherwise specified, treatment resistant depression, major depressive episode.

26. The method of claim 25, further comprising administering to the patient an antidepressive agent selected from serotonin reuptake inhibitors (SRIs), norepinephrine reuptake inhibitors (NRIs), combined serotonin- norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), reversible inhibitors of monoamine oxidase (RIMAs), phosphodiesterase-4 (PDE4) inhibitors, corticotropin releasing factor (CRF) antagonists, alpha.-adrenoreceptor antagonists, triple uptake inhibitors, melatonin agonists, super neurotransmitter uptake blockers (SNUBs), noradrenergic and specific serotonergic antidepressants (NaSSAs), or substance P/neurokinin receptor antagonists.

27. The method of claim 22, wherein the cognitive disorder is a learning disorder.

28. The method of claim 22, wherein the patient is treated for obesity.

29. The method of claim 22, wherein the patient is treated for ADD or ADHD.

30. The method of claim 22, wherein the substance abuse substance dependence is of a recreational substance, a pharmacologic agent, a tranquilizer, a stimulant, sedative, or illicit drug.

31. The method of claim 22, further comprising administering to the patient an additional pharmaceutical agent selected from an anti-psychotic agent, an antidepressive agent, an anti-obesity agent, an agent useful in the modulation of bladder activity, an opioid antagonist, an agent for treating ADD or ADHD, a cognitive improvement agent, an agent for treating sexual dysfunction, or a pain relieving agent.

32. A method for treating schizophrenia in a patient, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a composition according to claim 20.

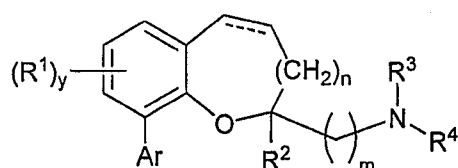
33. A method for treating obesity in a patient, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a composition according to claim 20.

34. A method for treating bipolar disorder in a patient, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a composition according to claim 20.

35. A method for treating depression in a patient, comprising administering to the patient a therapeutically effective amount of a composition according to claim 20.

36. Use of a compound according to any one of claims 1 to 19 for preparing a medicament for treating a condition selected from at least one of psychotic disorder, an anxiety disorder, a bipolar disorder, a depressive disorder, premenstrual syndrome (PMS), premenstrual dysphoric disorder (PMDD), an eating disorder, a bladder control disorder, substance abuse or substance dependence, a cognition disorder, ADD or ADHD, an impulsivity disorder, an addictive disorder, male or female sexual dysfunction, pain, late luteal phase syndrome, a motion or motor disorder, Parkinson's disease epilepsy, migraine, chronic fatigue syndrome, anorexia nervosa, a sleep disorder, mutism, or one or more central nervous system deficiencies in a patient.

37. A process for the manufacture of a compound having the formula I:



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein:

m is 1 or 2;

n is 0 or 1;

== designates a single or double bond;

Ar is thienyl, furyl, pyridyl, or phenyl wherein Ar is optionally substituted with one or more R^x groups;

each R^x is independently halogen, -Ph, -CN, -R or -OR;

each R is independently hydrogen, C₁₋₆ aliphatic or halo-substituted C₁₋₆ aliphatic;

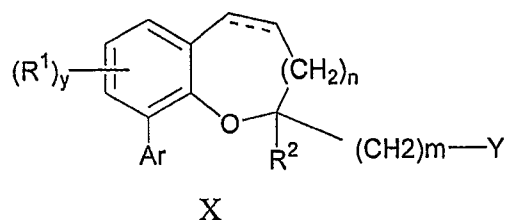
y is 0-3;

each R^1 is independently -R, -CN, halogen or -OR;

R^2 is hydrogen, C_{1-3} alkyl, or -O(C_{1-3} alkyl); and

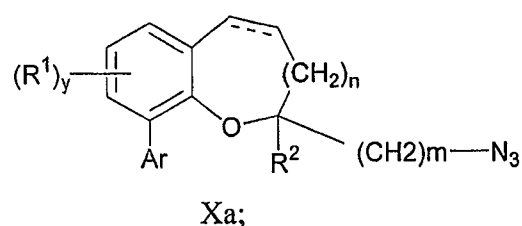
each of R^3 and R^4 is independently hydrogen, C_{1-6} aliphatic or fluoro-substituted C_{1-6} aliphatic; which comprises

(i) alkylation of a compound HNR^3R^4 with, as alkylating agent, a compound of the formula X



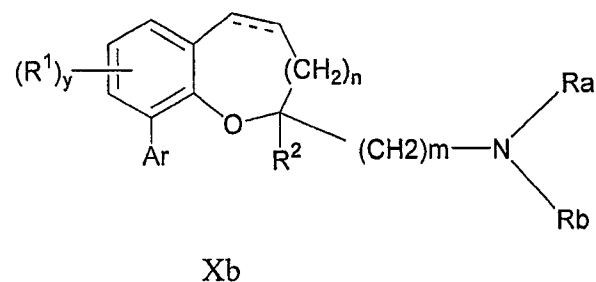
where Y is a leaving group and the other symbols are as defined above:

(ii) reduction of a compound Xa



where the symbols are as defined above; or

(iii) subjecting a compound having the formula Xb



where R^a is selected from R^3 and a removeable monovalent protecting group whilst R^b is a removeable monovalent protecting group or R^a and R^b together represent a divalent protecting group and the other symbols are as defined above to treatment to remove the protecting group(s); and, if desired a resultant compound having formula I is converted into a pharmaceutically acceptable salt thereof.

DERIVADOS DE CROMENO Y CROMANO Y SUS USOS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

- 5 [0001] Esta solicitud reivindica la prioridad de Solicitud de Patente Provisional Estadounidense número de serie 60/673,820, presentada en Abril 22, 2005, la cual se incorpora aquí totalmente como referencia.

10

CAMPO DE LA INVENCION

[0002] La presente invención se relaciona con agonistas del receptor 5-HT_{2c} o agonistas parciales, procesos para su preparación, y sus usos.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- [0003] La Esquizofrenia afecta aproximadamente a 5 millones de personas. Los tratamientos más prevalentes para la esquizofrenia son actualmente los antipsicóticos 'atípicos', que combinan el antagonismo del receptor de serotonina (5-HT_{2A}) y dopamina (D₂). A pesar de las mejoras reportadas en la eficacia y la desventaja de efectos colaterales de antipsicóticos atípicos relacionados con antipsicóticos típicos, estos compuestos no parecen tratar adecuadamente todos los síntomas de la esquizofrenia y están acompañados por efectos colaterales problemáticos, tal como ganancia de peso (Allison, D. B., et. al., Am. J. Psychiatry, 156: 1686-1696, 1999; Masand, P. S., Exp. Opin. Pharmacother. I:
- 20
- 25

377-389, 2000; Whitaker, R., Spectrum Life Sciences. Decision Resources. 2:1-9, 2000).

[0004] Los antipsicóticos atípicos también se unen con alta
5 afinidad a los receptores 5-HT_{2c} y funcionan como antagonistas
del receptor 5-HT_{2c} o agonistas inversos. La ganancia de peso es
un efecto colateral problemático asociado con antipsicóticos
atípicos tales como clozapina y olanzapina, y se ha sugerido que
el antagonismo 5-HT_{2c} es responsable por el incremento de
10 ganancia de peso. Por el contrario, la estimulación del receptor
5-HT_{2c} se conoce por resultar en la reducción de toma de
alimentos y de ganancia de peso (Walsh et. al.,
Psychopharmacology 124: 57-73, 1996; Cowen, P. J., et. al., Human
Psychopharmacology 10: 385-391, 1995; Rosenzweig-Lipson, S., et.
15 al., ASPET abstract, 2000).

[0005] Varias líneas de evidencia apoyan un papel para el
agonismo del receptor 5-HT_{2c} o agonismo parcial como un
tratamiento para la esquizofrenia. Los estudios sugieren que los
20 antagonistas 5-HT_{2c} incrementan los niveles sinápticos de la
dopamina y pueden ser efectivos en modelos animales de enfermedad
de parkinson (Pi Matteo, V., et. al., Neuropharmacology 37: 265-
272, 1998; Fox, S. H., et. al., Experimental Neurology 151: 35-
49, 1998). En razón a que los síntomas positivos de la
25 esquizofrenia se asocian con niveles incrementados de dopamina,
los compuestos con acciones opuestas a aquellas de los
antagonistas 5-HT_{2c}, tal como los agonistas 5-HT_{2c} y agonistas
parciales, debe reducir los niveles de dopamina sináptica.
Estudios recientes han demostrado que los agonistas 5-HT_{2c}

reducen los niveles de dopamina en la corteza prefrontal y el nucleus accumbens (Millan, M. J., et. al., Neuropharmacology 37: 953-955, 1998; Di Matteo, V., et. al., Neuropharmacology 38: 1195- 1205, 1999; Di Giovanni, G., et. al., Synapse 35: 53-61, 2000), las regiones del cerebro que se consideran median efectos antipsicóticos críticos de drogas similares a la clozapina. Sin embargo, los agonistas del 5-HT_{2c} no reducen los niveles de dopamina en el cuerpo estriado, la región del cerebro más cercanamente asociada con efectos colaterales extrapiramidales. Adicionalmente, un reciente estudio demuestra que los agonistas 5-HT_{2c} reducen la fiebre en el área ventro tegmentaria (VTA), pero no en la sustancia negra. Los efectos diferenciales de los agonistas 5-HT_{2c} en la ruta mesolímbica se relacionan con la ruta nigroestriatal sugiere que los agonistas 5-HT_{2c} tienen selectividad límbica, y será menos probable que produzcan efectos colaterales extrapiramidales asociados con antipsicóticos típicos.

RESUMEN DE LA INVENCION

20

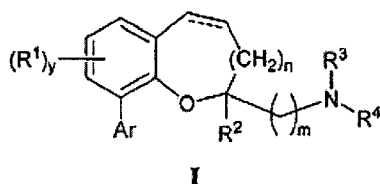
[0006] La presente invención se relaciona con agonistas del receptor 5-HT_{2c} o agonistas parciales y sus usos. En un aspecto, la invención se relaciona con derivados de cromeno y cromano que actúan como agonistas o agonistas parciales del receptor 5-HT_{2c}.

25

Los compuestos se pueden utilizar, por ejemplo, para tratar esquizofrenia y los trastornos concomitantes del estado de ánimo y alteraciones como esquizofrenia y depresión. En ciertas modalidades, los compuestos de la presente invención producen probablemente menos incrementos de peso corporal asociados con

antipsicóticos atípicos actuales. Los compuestos de la presente invención también se pueden utilizar para el tratamiento de la obesidad y su comorbilidad asociada. Los compuestos de la presente invención también son útiles para tratar una variedad de trastornos psicóticos, de depresión y relacionados, y trastornos cognitivos como se describe aquí en detalle.

[0007] En ciertas modalidades, la invención proporciona un compuesto de fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

m es 1 o 2;

n es 0 o 1;

= designa un enlace doble o simple;

Ar es tienilo, furilo, piridilo, o fenilo, en donde Ar es

opcionalmente sustituido con uno o más

Grupos R^x; cada R^x es independientemente -Ph, halógeno, -CN, -R o -OR;

cada R es independientemente hidrógeno, alifático C₁₋₆ o alifático halo-sustituido C₁₋₆; y es 0-3;

cada R¹ es independientemente -R, -CN, halógeno o -OR;

R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₃, o -O(alquilo C₁₋₃); y

cada uno de R³ y R⁴ es independientemente hidrógeno, alifático C₁₋₆ o fluoro alifático-sustituido C₁₋₆;

[0008] En ciertas modalidades, la invención se relaciona con métodos para tratar un paciente que sufre de esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico inducido por sustancias, Psicosis inducida por L-DOPA, psicosis asociada con Demencia de Alzheimer, psicosis asociada con Enfermedad de Parkinson, psicosis asociada con Enfermedad del cuerpo de Lewy, demencia, déficit de la memoria, déficit intelectual asociado con la enfermedad de Alzheimer, trastornos bipolares, trastornos depresivos, episodios de cambio de humor, trastornos de la ansiedad, trastornos de adaptación, trastornos alimenticios, epilepsia, trastornos del sueño, migrañas, disfunción sexual, abuso de sustancias, adicción al alcohol y otras varias drogas, que incluyen cocaína y nicotina, trastornos gastrointestinales, obesidad, o una deficiencia del sistema nervioso central asociado con trauma, apoplejía, o lesión de médula espinal, u otras condiciones o trastornos como se describe aquí, que incluyen administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

20

[0009] En todavía otras modalidades, la invención se relaciona con composiciones que comprenden un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, excipientes, o diluyentes.

25

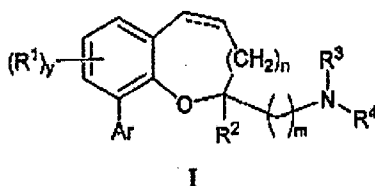
DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

1. Compuestos y Definiciones

00100

[0010] Los compuestos de la presente invención son agonistas o agonistas parciales del subtipo 2C de los receptores de serotonina.

- 5 [0011] En ciertas modalidades, la invención suministra un compuesto de fórmula I:



10

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

m es 1 o 2;

n es 0 o 1 ;

== designa un enlace sencillo o doble;

- 15 Ar es tienilo, furilo, piridilo, o fenilo en donde Ar es opcionalmente sustituido con uno o más

grupos R^x; cada R^x es independientemente -Ph, halógeno, -CN,

-R o -OR;

cada R es independientemente hidrógeno, alifático C₁₋₆ o alifático

- 20 C₁₋₆ halo-sustituido;

y es 0-3;

cada R¹ es independientemente -R, -CN, halógeno o -OR;

R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₃, o -O(alquilo C₁₋₃); y

cada uno de R³ y R⁴ es independientemente hidrógeno, alifático C₁₋

- 25 ₆ o alifático C₁₋₆ fluoro-sustituido;

dado que:

cuando == designa un enlace sencillo y n es 0, luego R no es

-OH en la posición 6; y

00131

cuando == designa un enlace sencillo y n es 0, luego R no es -OR en la posición 7.

[0012] El término "alifático" o "grupo alifático", como se
5 utiliza, significa una cadena de hidrocarburo de cadena recta (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de
10 insaturación, pero que no es aromático (también se refiere aquí como "carbociclo" "cicloalifático" o "cicloalquilo"), que tiene un único punto de adhesión al resto de la molécula. En ciertas modalidades, los grupos alifáticos que contienen de 1-4 átomos de carbono alifáticos, y en aún otras modalidades, los grupos
15 alifáticos que contienen de 1-3 átomos de carbono alifáticos. En algunas modalidades, "cicloalifático" (o "carbociclo") se refiere a un hidrocarburo de C₃-C₆ monocíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático, que tiene un único punto de adhesión al
20 resto de la molécula. Tales grupos cicloalifáticos incluyen grupos cicloalquilo, cicloalquenilo, y cicloalquinilo. Grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, alquenilo, alquinilo lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos e híbridos de estos tales como
25 (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo.

[0013] El término "insaturado," como se utiliza, significa que una porción tiene una o más unidades de insaturación.

00132

[0014] El término "alquilo inferior," como se utiliza aquí, se refiere a una cadena de hidrocarburo que tiene hasta 4 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 3 átomos de carbono, y más
5 preferiblemente 1 a 2 átomos de carbono. El término "alquilo" incluye, pero no se limita a, cadenas rectas y ramificadas tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, o t-butilo.

10 [0015] El término "alcoxi," como se utiliza aquí, se refiere a el grupo -OR*, en donde R* es un grupo alquilo inferior.

[0016] Los términos "halógeno" o "halo," como se utiliza aquí, se refiere a cloro, bromo, flúor o yodo.

15

[0017] El término "halo-sustituido," como se utiliza aquí, o como parte de una porción tal como "haloalcoxi" se refiere a un grupo alifático, como se define aquí, que tiene uno o más
20 sustituyentes halógeno. En cierta modalidad, cada átomo de hidrógeno en dicho grupo alquilo se reemplaza por un átomo de halógeno. Tales grupos alifáticos halo-sustituidos incluyen -CF₃. Tales grupos alcoxi incluyen -OCF₃.

[0018] El término "alifático fluoro-sustituido," como se
25 utiliza aquí, un grupo alifático, como se define aquí, que tiene uno o más sustituyentes de flúor. En cierta modalidad, un grupo alifático halo-sustituido es un grupo fluoroalquilo.

[0019] El término "fluoroalquilo," como se utiliza aquí, o como parte de una porción tal como "fluoroalcoxi" se refiere a un grupo alquilo, como se define aquí, que tiene uno o más sustituyentes de flúor. En cierta modalidad, cada átomo de
5 hidrógeno en dicho grupo alquilo se reemplaza por un átomo de flúor.

[0020] El término "Ph," como se utiliza aquí, se refiere a un grupo fenilo.

10

[0021] El término "alquenilo," como se utiliza aquí se refiere a una cadena de hidrocarburo recta o ramificada alifática que tiene de 2 a 8 átomos de carbono que puede contener de 1 a 3 enlaces dobles. Ejemplos de grupos alquenilo incluyen vinilo,
15 prop-1-enilo, alilo, metalilo, but-1-enilo, but-2-enilo, but-3-enilo, o 3,3-dimetilbut-1-enilo. En algunas modalidades, el alquenilo es preferiblemente un alquenilo ramificado de 3 a 8 átomos de carbono. El término "alquenilo inferior" se refiere a un alquenilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

20

[0022] Los términos "cantidad efectiva" y "cantidad terapéuticamente efectiva," como se utiliza aquí, se refiere a la cantidad de un compuesto de fórmula I que, cuando se administra a un paciente, es efectiva para tratar por lo menos parcialmente
25 una condición que sufre el paciente. Tales condiciones incluyen, pero no se limitan a, esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, trastorno esquizofreniforme, Psicosis inducida por L-DOPA, trastorno bipolar, obesidad, trastorno de obesidad compulsiva, depresión, trastorno de pánico, trastornos del sueño, trastornos

00194

alimenticios, epilepsia, dolor, o cualquier otro trastorno como se describe aquí.

[0023] El término "sales farmacéuticamente aceptables" o "sal
5 farmacéuticamente aceptable" incluye sales de adición, que son sales derivadas de tratar un compuesto de fórmula I con un ácido orgánico o inorgánico tal como, por ejemplo, acético, láctico, cítrico, cinnámico, tartárico, succínico, fumárico, maléico, malónico, mandélico, málico, oxálico, propiónico, clorhídrico,
10 bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, glicólico pirúvico, metanosulfónico, etanosulfónico, toluenosulfónico, salicílico, benzoico, o similarmente ácidos aceptables conocidos. En donde un compuesto de fórmula I contiene un sustituyente con propiedades acídicas, por ejemplo, hidroxilo fenólico como R^1 o R^x , el
15 término también incluye sales derivadas de bases, por ejemplo, sales de sodio. En ciertas modalidades, la presente invención suministra la sal de clorhidrato de un compuesto de fórmula I.

[0024] El término "paciente," como se utiliza aquí, se refiere
20 a un mamífero. En ciertas modalidades, el término "paciente", como se utiliza aquí, se refiere a un humano.

[0025] Los términos "administrar," "administra," o "administración," como se utiliza aquí, se refiere a administrar
25 directamente un compuesto o composición a un paciente, o administrar un derivado de prodroga o análogo del compuesto al paciente, que formará una cantidad equivalente del compuesto activo o sustancia dentro del cuerpo del paciente.

00135

[0026] Los términos "tratar" o "tratamiento," como se utiliza aquí, se refiere aliviar, inhibir, prevenir, mejorar o calmar parcial o completamente la condición.

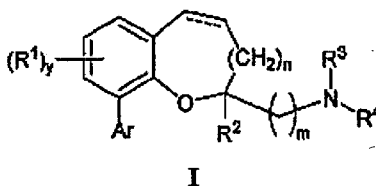
5 [0027] Los términos "sufrir" o "que sufre" como se utiliza aquí se refiere a una o más condiciones con las que se ha diagnosticado aun paciente, o se sospecha que tiene.

2. Descripción de los Compuestos de Ejemplo:

10

[0028] En ciertas modalidades, la invención se relaciona con un compuesto de fórmula I:

15



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

m es 1 o 2;

20 n es 0 o 1 ;

== designa un enlace sencillo o doble;

Ar es tienilo, furilo, piridilo, o fenilo en donde Ar es opcionalmente sustituido con uno o más

grupos R^x;

25 cada R^x es independientemente -Ph, halógeno, -CN, -R o -OR;

cada R es independientemente hidrógeno, alifático C₁₋₆ o alifático C₁₋₆ halo-sustituido;

y es 0-3;

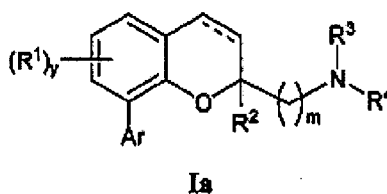
cada R¹ es independientemente -R, -CN, halógeno o -OR;

00130

R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , o $-O(\text{alquilo } C_{1-3})$; y cada uno de R^3 y R^4 es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} o alifático fluoro-sustituido C_{1-6} .

- 5 [0029] Generalmente como se definió antes, el grupo n de la fórmula **I** es 0 o 1. En ciertas modalidades, n es 0 formando así un compuesto de fórmula **Ia**:

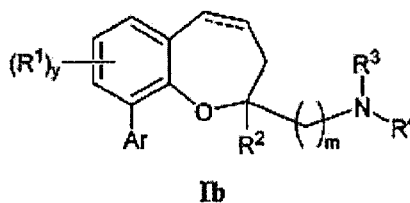
10



- o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Ar, y , y m son como se definió anteriormente para los compuestos de fórmula **I** y en clases y subclases como se describió anteriormente aquí.

[0030] De acuerdo con otra modalidad, el grupo n de la fórmula **I** es 1, formando así un compuesto de fórmula **Ib**:

20

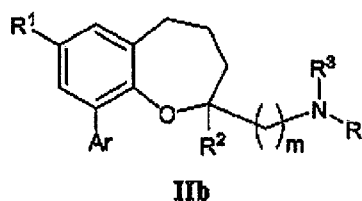
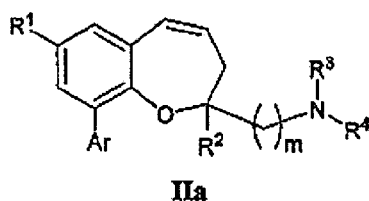


- o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Ar, y , y m son como se definió anteriormente para los compuestos de fórmula **I** y en clases y subclases como se describió anteriormente aquí.

[0031] Generalmente como se definió antes, y es 0-3 y cada grupo R^1 de fórmula I es independientemente -R, -CN, halógeno o -OR. En ciertas modalidades, cada grupo R^1 de fórmula I es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-3} , halógeno, -OMe o -CF₃. En todavía otras modalidades, y es 1, y R^1 es halógeno.

[0032] De acuerdo con una modalidad, y es 1, n es 1, y R^1 está en la posición 7 del anillo bicíclico de fórmula I, formando así un compuesto de fórmula IIa o IIb:

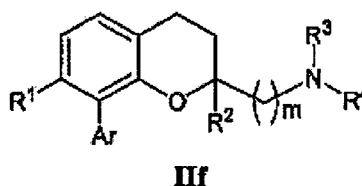
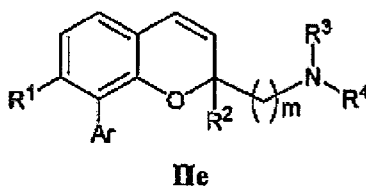
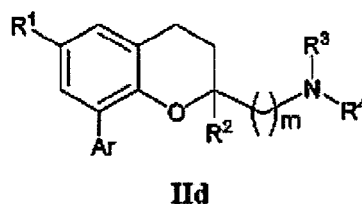
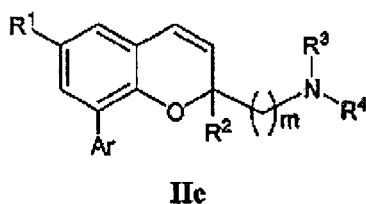
10



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Ar, y m son como se definió anteriormente para los compuestos de fórmula I y en clases y subclases como se describió anteriormente aquí.

[0033] De acuerdo con otra modalidad, y es 1, n es 0, y R está en la posición 6- o 7- del anillo bicíclico de fórmula I, formando así un compuesto de fórmula IIc, IIId, IIe o IIIf:

25



000000

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , Ar, y m son como se definió anteriormente para los compuestos de fórmula I y en clases y subclases como se describió anteriormente aquí.

5

[0034] Generalmente como se definió antes, cada uno de los grupos R^3 y R^4 de fórmula I es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} o alifático fluoro-sustituido C_{1-6} . En ciertas modalidades, cada uno de los grupos R^3 y R^4 de fórmula I es
10 independientemente hidrógeno, metilo, etilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo o ciclopropilo. En otras modalidades, uno de los grupos R^3 y R^4 de fórmula I es hidrógeno y el otro R^3 o R^4 es hidrógeno, metilo, etilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo o ciclopropilo. En otras modalidades, ninguno de los grupos R^3 y R^4
15 de fórmula I es hidrógeno. En todavía otras modalidades, ambos grupos R^3 y R^4 de fórmula I son hidrógeno.

[0035] Generalmente como se definió antes, cada grupo R^1 de fórmula I es independientemente -R, -CN, halógeno o -OR. En
20 ciertas modalidades, cada grupo R^1 de fórmula I es hidrógeno. En otras modalidades, por lo menos uno de cada grupo R^1 de fórmula I es halógeno. De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, un grupo R^1 de fórmula I es hidrógeno y los otros grupos R^1 de fórmula I son independientemente halógeno, -OH,
25 alquilo inferior, alcoxi inferior, trifluorometilo, trifluorometoxi, o -CN. Aún otro aspecto de la presente invención suministra un compuesto de fórmula I en donde y es 1 y R^1 es halógeno. En ciertas modalidades, y es 1 y R^1 es flúor o cloro.

0036

[0036] Generalmente como se definió antes, el grupo Ar de fórmula I es tienilo, furilo, piridilo, o fenilo, en donde dicho fenilo es opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes R^x seleccionados independientemente de -Ph, -R, -CN, halógeno o -OR.

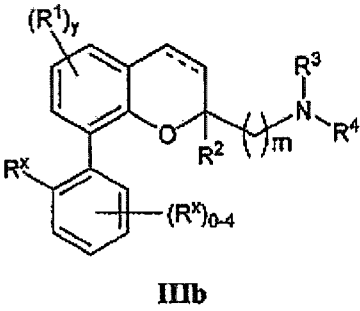
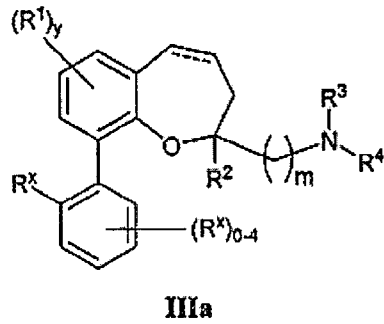
- 5 En ciertas modalidades, el grupo Ar de fórmula I es fenilo no sustituido. En otras modalidades, el grupo Ar de fórmula I es fenilo con al menos un sustituyente R^x en la posición orto. En otras modalidades, el grupo Ar de fórmula I es fenilo con al menos un sustituyente R^x en la posición orto seleccionada de -Ph,
- 10 halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, o trifluorometilo. De acuerdo con un aspecto de la presente invención suministra un compuesto de fórmula I en donde Ar es fenilo di-sustituido en las posiciones orto y meta con halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior. Aún otro aspecto de la presente invención suministra un
- 15 compuesto de fórmula I en donde Ar es fenilo di-sustituido en las posiciones orto y para con halógeno, alquilo inferior o alcoxi inferior. En ciertas modalidades, Ar es fenilo sustituido en ambas posiciones orto con halógeno independientemente seleccionado o metilo. Sustituyentes de ejemplo en la porción
- 20 fenilo del grupo Ar de fórmula I incluyen -OMe, fluoro, cloro, metilo, y trifluorometilo.

[0037] De acuerdo con una modalidad, Ar es fenilo sustituido con R^x en la posición orto formando así un compuesto de fórmula

- 25 IIIa o IIIb:

00170

5

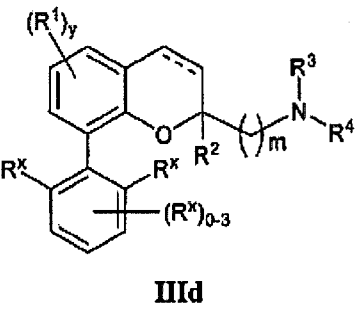
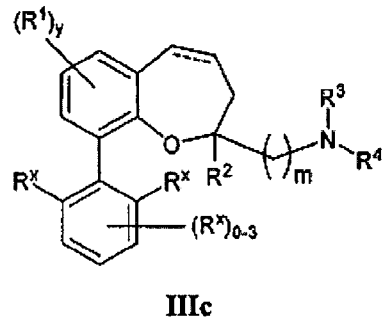


10

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^x , y y m son como se definió anteriormente para los compuestos de fórmula **I** y en clases y subclases como se describió anteriormente aquí.

[0038] De acuerdo con otra modalidad, la presente invención suministra un compuesto de fórmula **IIIc** o **IIId**:

15



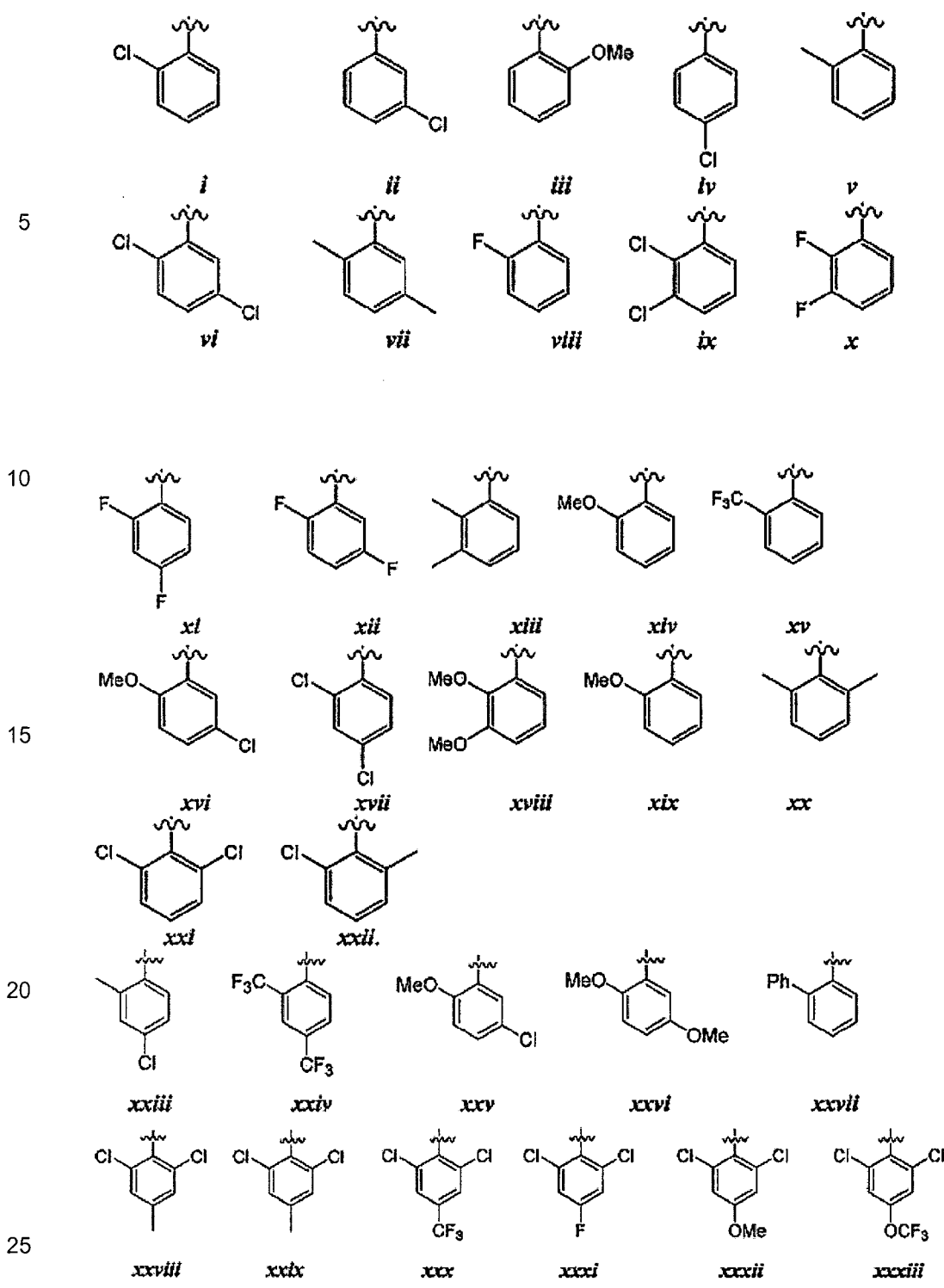
20

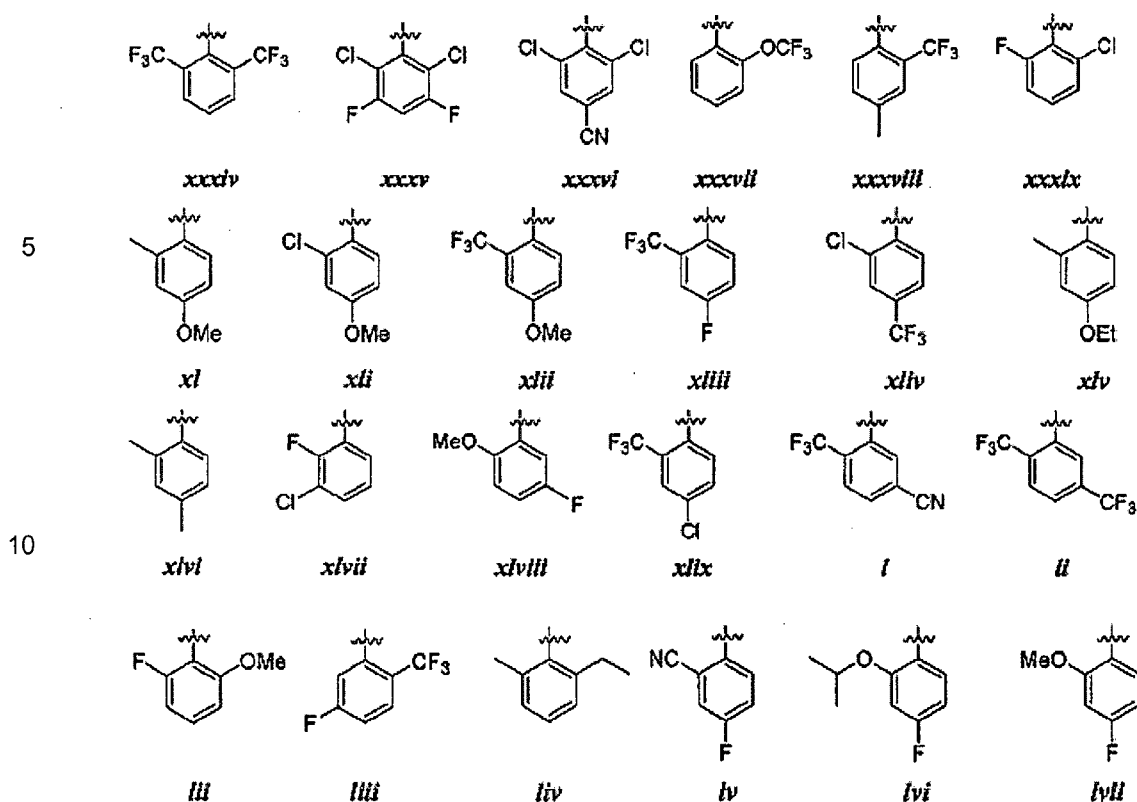
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^x , y y m son como se definió anteriormente para los compuestos de fórmula **I** y en clases y subclases como se describió anteriormente aquí.

25

[0039] En ciertas modalidades, el grupo Ar de fórmula **I** se selecciona de los siguientes:

00171





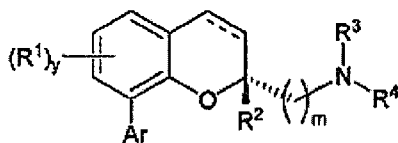
[0040] De acuerdo con otra modalidad, el grupo Ar de fórmula I es piridilo.

[0041] Generalmente como se definió antes, el R² de fórmula I es hidrógeno, alquilo C₁₋₃, o -O(alquilo C₁₋₃). En ciertas modalidades, el R² de fórmula I es hidrógeno, metilo, o metoxi. En otras modalidades, el R² de fórmula I es hidrógeno o metilo. En todavía otras modalidades, el R² de fórmula I es hidrógeno.

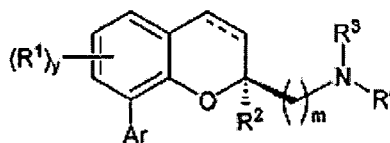
[0042] Los compuestos de la presente invención contienen átomos de carbono asimétricos y así dar lugar a estereoisómeros, que incluyen enantiómeros y diastereómeros. De acuerdo con esto, se contempla que la presente invención se relaciona con todos estos estereoisómeros, así como también con mezclas de los

estereoisómeros. A través de esta solicitud, el nombre del producto de esta invención, en donde la configuración absoluta de un centro asimétrico no se indica, se entiende que abarca los estereoisómeros individuales así como también mezclas de estereoisómeros. En ciertas modalidades de la invención, se prefieren los compuestos que tienen una configuración (R) absoluta.

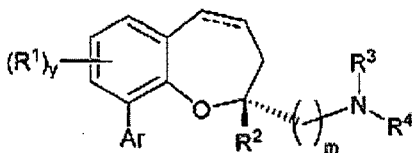
[0043] En ciertas modalidades, la presente invención suministra un compuesto de fórmula IVa, IVb, IVc, o IVd:



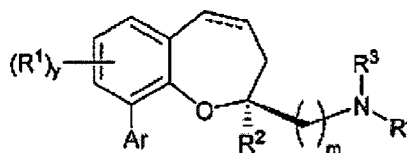
IVa



IVb



IVc

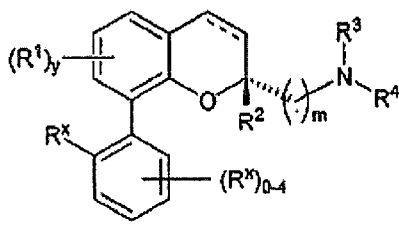


IVd

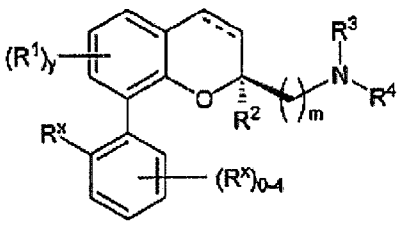
o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R¹, R², R³, R⁴, Ar, y y m son como se definió anteriormente para los compuestos de fórmula I y en clases y subclases como se describió anteriormente aquí.

[0044] De acuerdo con otra modalidad, la presente invención suministra un compuesto de cualquiera de las fórmulas Va, Vb, Vc, Vd, Ve, Vf, Vg, o Vh:

5

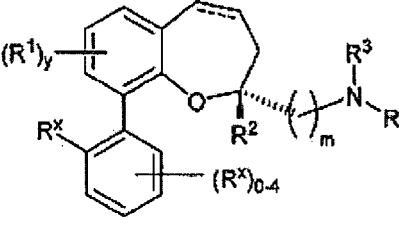


Va

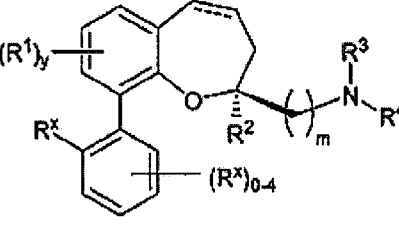


Vb

10

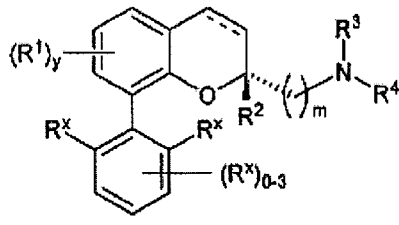


Vc

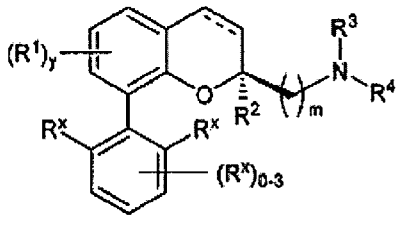


Vd

15

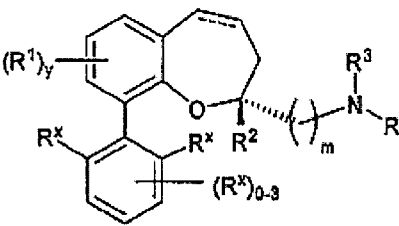


Ve

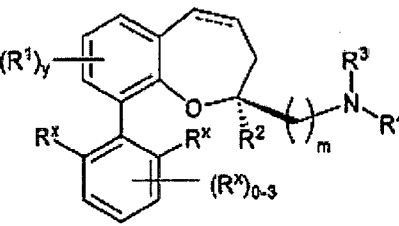


Vf

20



Vg



Vh

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde cada R¹, R², R³, R⁴, R^x, y y m son como se definió anteriormente para los compuestos de fórmula I y en clases y subclases como se describió anteriormente aquí.

[0045] Cuando se prefiere un enantiómero, este puede, en algunas modalidades ser suministrado sustancialmente libre del

00175

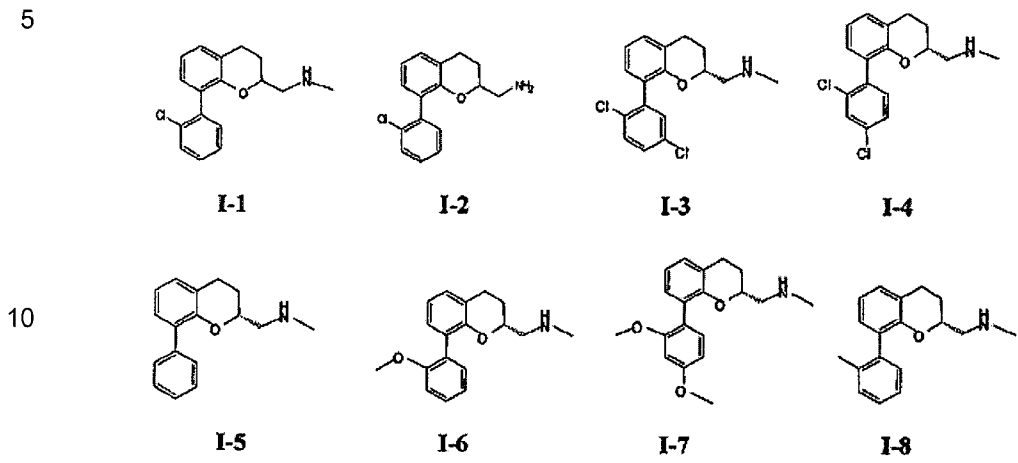
enantiómero correspondiente. Así, un enantiómero sustancialmente libre del enantiómero correspondiente se refiere a un compuesto que se aísla o separa por vía de técnicas de separación o se prepara libre del enantiómero correspondiente. "Sustancialmente libre", como se utiliza aquí, significa que el compuesto se hace de una porción significativamente mayor de un enantiómero. En ciertas modalidades el compuesto se hace de por lo menos aproximadamente 90% en peso de un enantiómero preferido. En otras modalidades de la invención, el compuesto se hace de por lo menos aproximadamente 99% en peso de un enantiómero preferido. Enantiómeros preferidos se pueden aislar a partir de mezclas racémicas mediante cualquier método conocido por aquellos expertos en la técnica, que incluyen cromatografía líquida quiral de alta presión (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales o preparadas por los métodos descritos aquí. Ver, por ejemplo, Jacques, et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, EX. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (EX. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

[0046] Se reconoce adicionalmente que los atropisómeros de los presentes compuestos pueden salir. La presente invención abarca formas atropisoméricas de compuestos de fórmula I como se definió anteriormente, y en las clases y subclases descritas anteriormente.

00170

[0047] Compuestos de ejemplo de la fórmula I se establecen en la tabla 1, adelante.

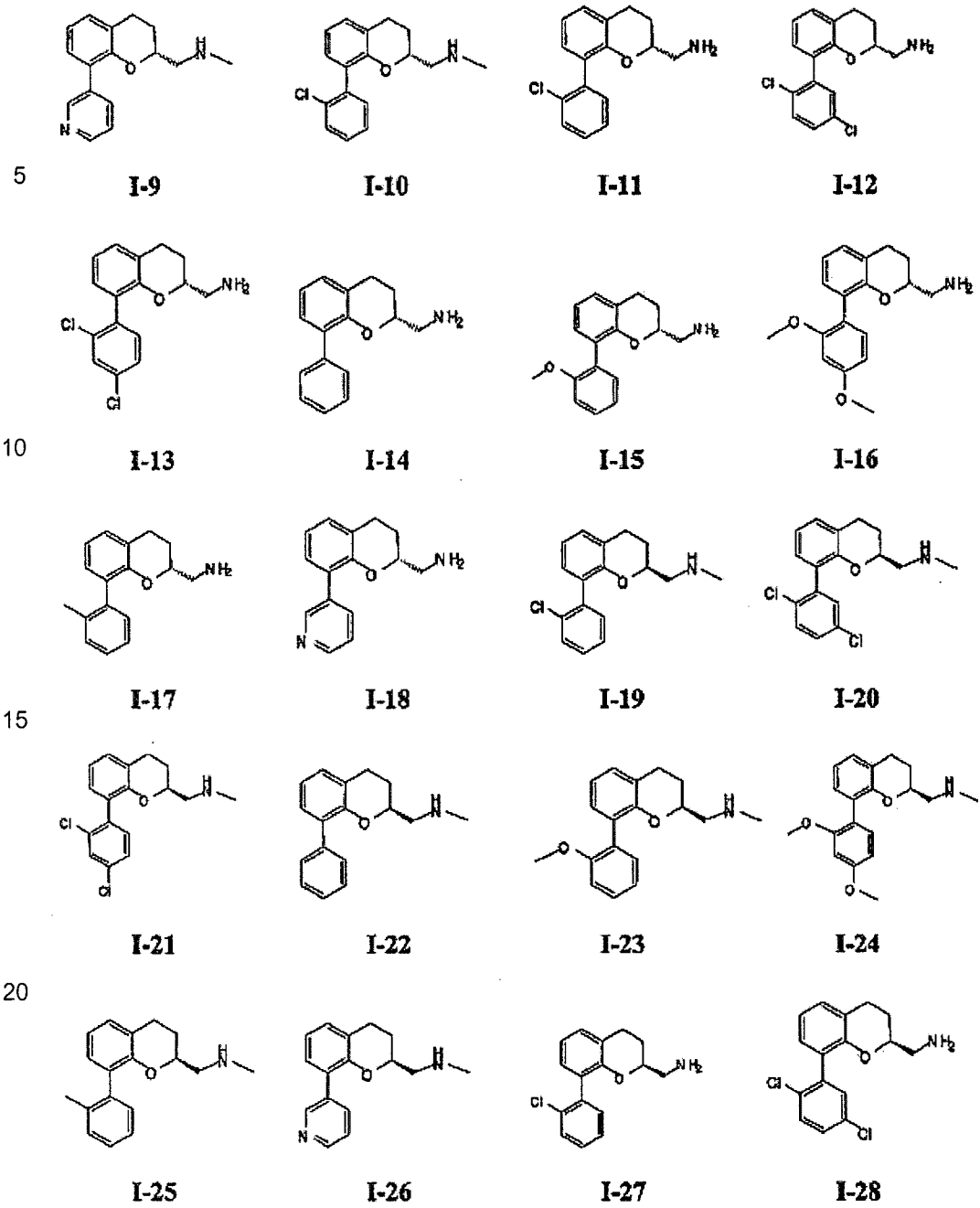
Tabla 1: Compuestos de ejemplo de la fórmula I:



15

20

25



00000

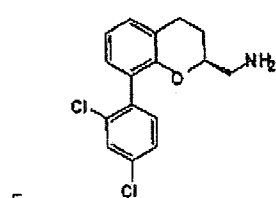
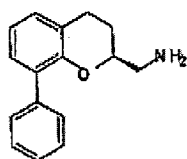
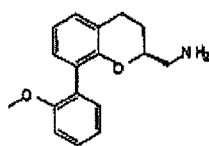
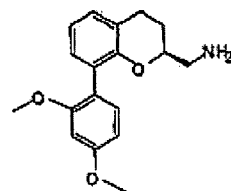
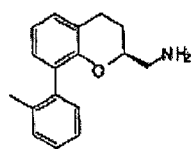
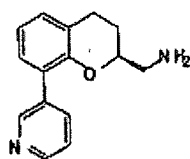
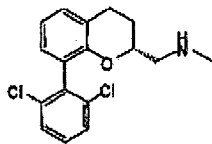
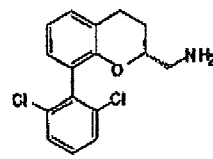
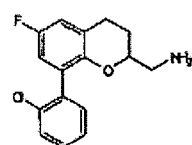
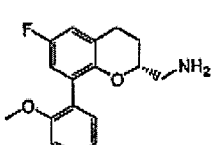
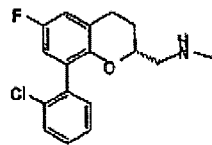
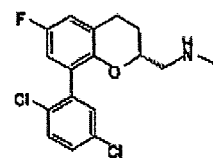
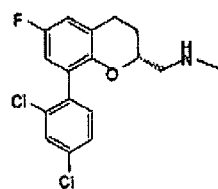
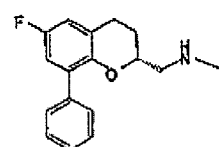
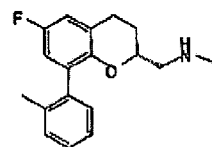
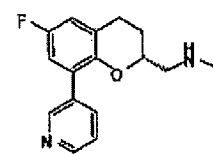
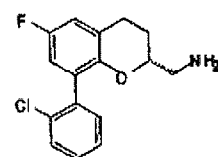
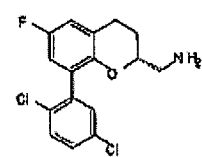
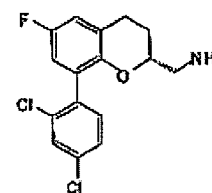
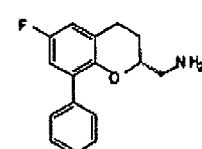
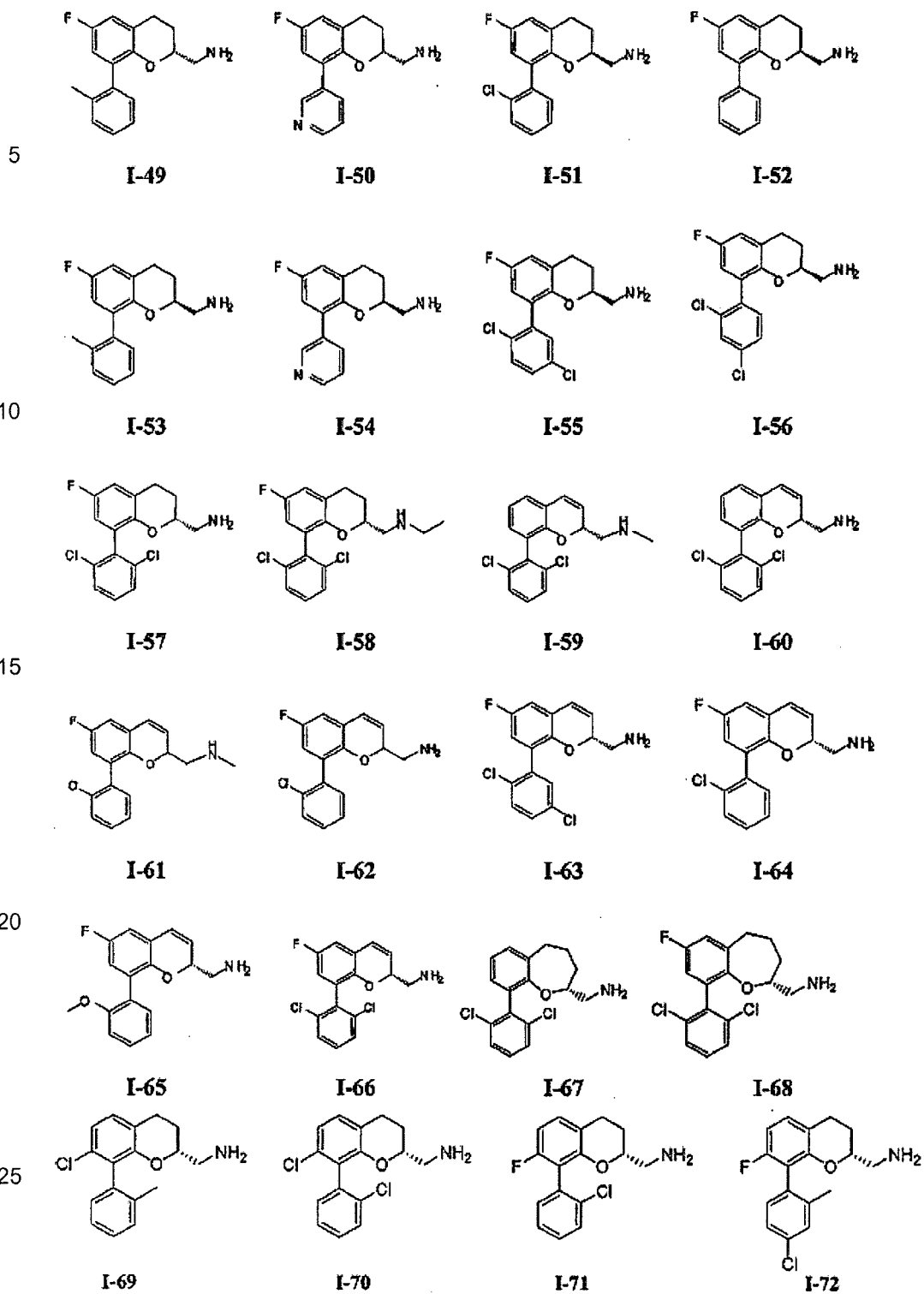
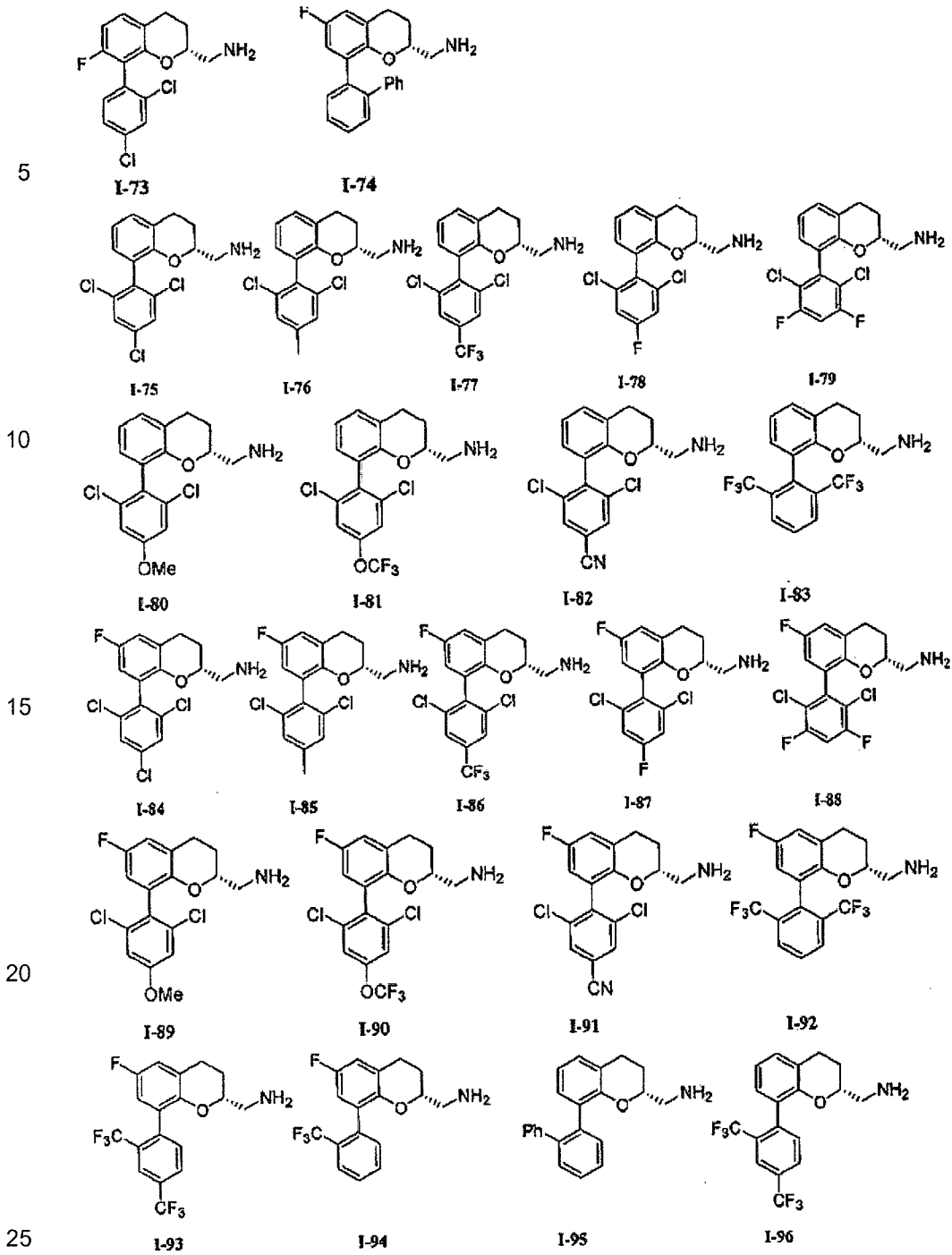
**I-29****I-30****I-31****I-32****I-33****I-34****I-35****I-36****I-37****I-38****I-39****I-40****I-41****I-42****I-43****I-44****I-45****I-46****I-47****I-48**

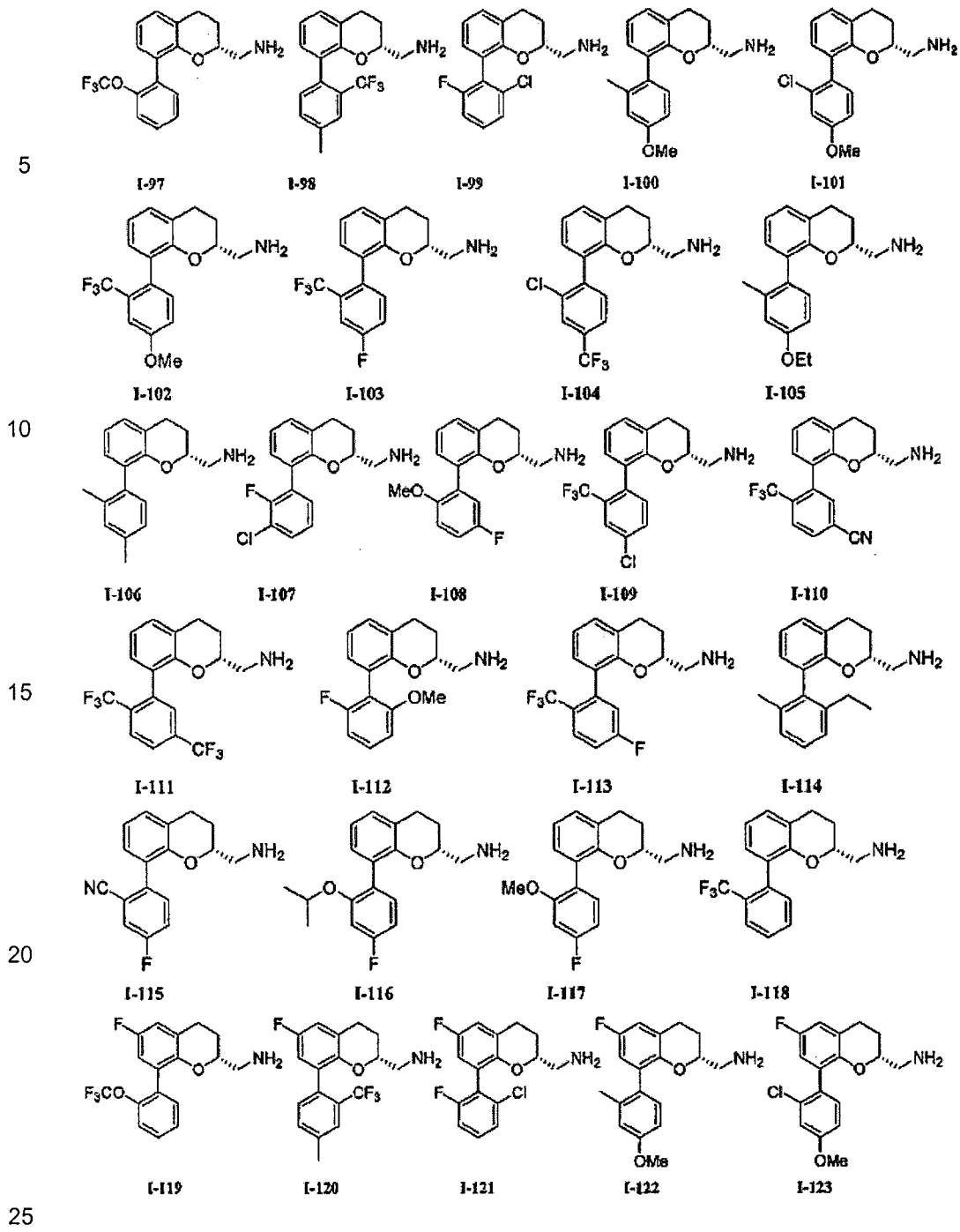
FIG. 3

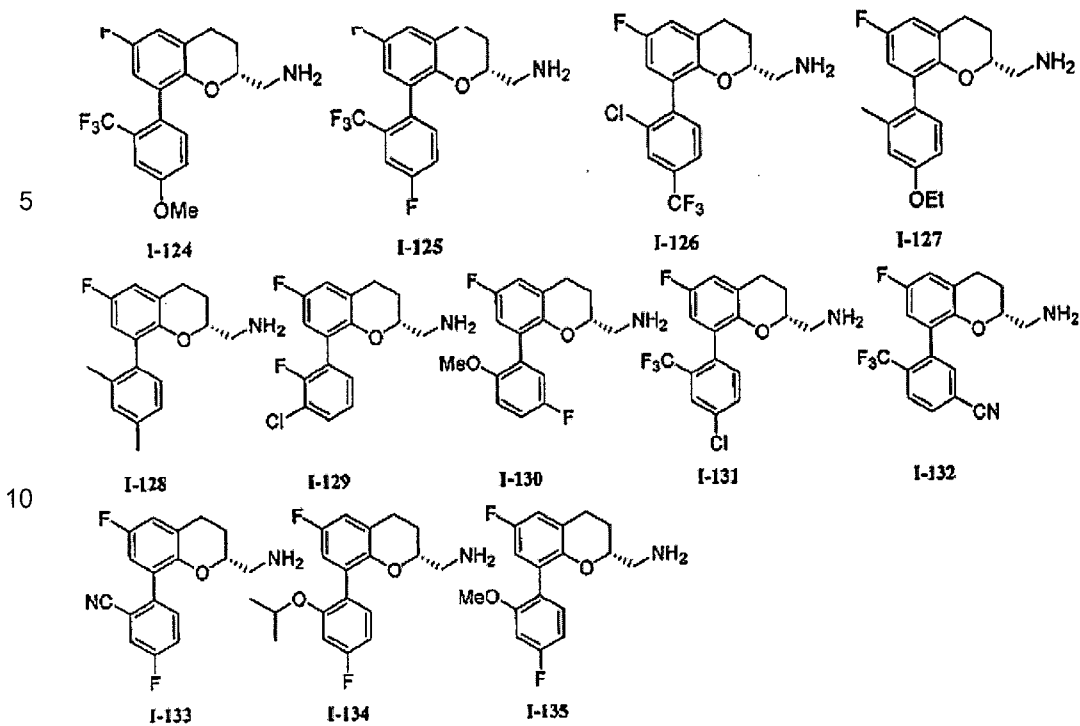


00190



00391



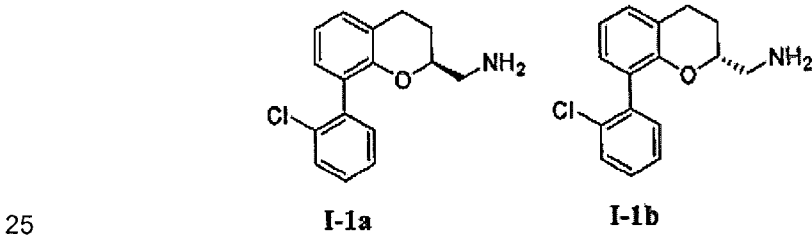


15

[0048] Se apreciará que para cada compuesto racémico descrito en la Tabla 1, anterior, ambos enantiómeros se contemplan separadamente y se incluyen aquí. Por ejemplo, para el compuesto 1-1 descrito anteriormente como un racemato, cada uno de estos

20

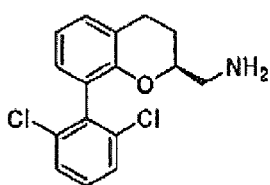
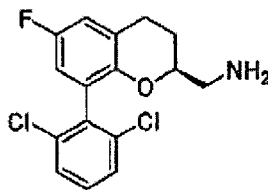
enantiómeros de estructuras I-1a y I- 1b:



se contemplan y se incluyen aquí.

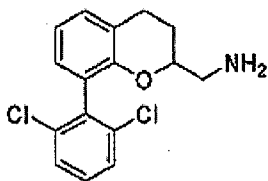
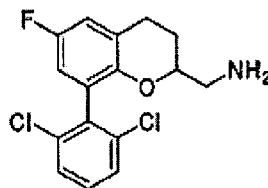
00100

[0049] Se apreciará que para cada enantiómero descrito en la Tabla 1, anterior, el enantiómero opuesto se contempla y se incluye aquí. Por ejemplo, para los compuestos 1-36 y 1-57 descritos anteriormente como un enantiómero sencillo, sus enantiómeros opuestos de estructuras I- 36a y I-57a:

**I-36a****I-57a**

también se contemplan y se incluyen aquí.

[0050] En adición, para cada enantiómero descrito en la Tabla 1, anterior, el racemato de ese compuesto también se contempla y se incluye aquí. Por ejemplo, para los compuestos 1-36 y 1-57 descrito anteriormente como un enantiómero sencillo, sus racematos de estructuras I-36b y I-57b:

**I-36b****I-57b**

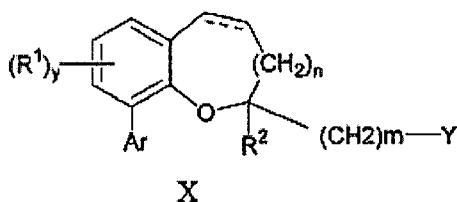
también se contemplan y se incluyen aquí.

3. Métodos Generales de Suministrar los Compuestos Actuales:

0051

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar por métodos conocidos para una persona medianamente versada en la técnica, por ejemplo, por

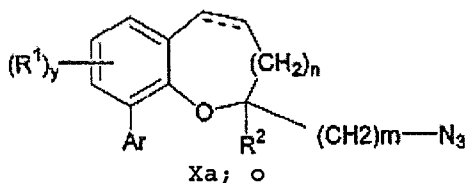
- (i) alquilación de un compuesto HNR^3R^4 con, como agente alquilatante, un compuesto de la fórmula X



10

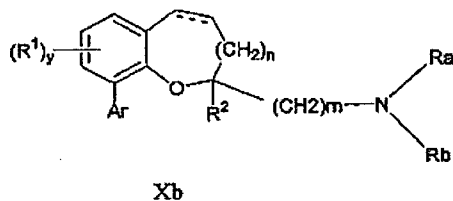
en donde Y es un grupo saliente, por ejemplo -OTs:

- (ii) reducción de un compuesto Xa



15

- (iii) se somete un compuesto que tiene la fórmula Xb



20

en donde R^a se selecciona de R^3 y un grupo protector monovalente removible que mientras R^b es un grupo protector monovalente removible o R^a y R^b representan un grupo protector divalente (por ejemplo, $-\text{NR}^3\text{R}^4$ es eftalimido) para el tratamiento para remover los grupos protectores; y, si se desea un compuesto resultante que tiene la fórmula I se convierte en una sal farmacéuticamente aceptable de esta. En particular los compuestos

25

se pueden preparar mediante los métodos ilustrados en el esquema 1-17, adelante. A menos que se indique otra cosa, todas las variables son como se definió anteriormente y en las clases y subclases descritas anteriormente.

5

[0052] Los derivados de 2H-cromeno y cromano de la fórmula Ia de la presente invención se preparan como se ilustra en el esquema 1, adelante. A menos que se indique otra cosa las variables son como se definió anteriormente. Específicamente, el

10 acoplamiento Suzuki del triflato (1) o bromuro sustituido apropiadamente con una pareja de acoplamiento adecuada, tal como ácidos arilborónicos, que utilizan un catalizador de paladio bajo condiciones básicas para dar el derivado biarilo (2). La fuente de paladio es normalmente paladio tetrakis(trifenilfosfina) (0) u

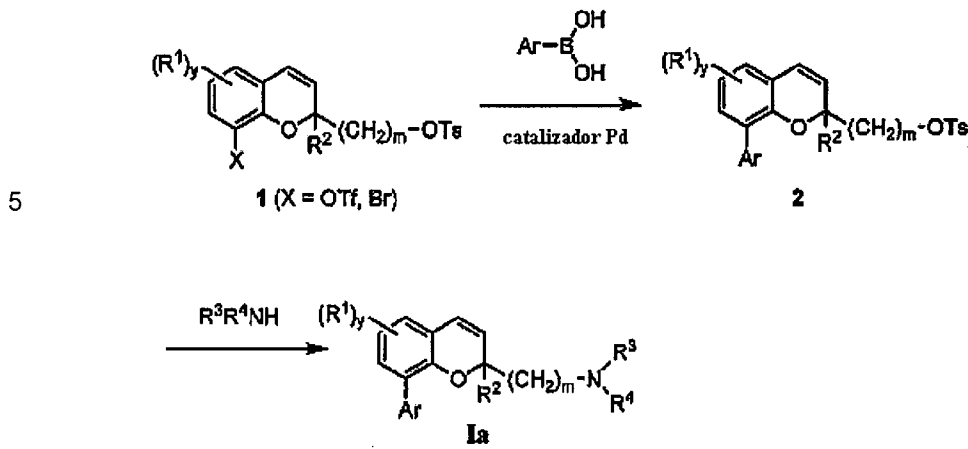
15 otra fuente adecuada tal como trans- diclorobis(tri-o-tolilfosfino)paladio (II). La elección normal para la base de reacciones sodio o carbonato de potasio, fluoruro de potasio o cesio o fosfato de potasio y la elección del disolvente incluye tetrahidrofurano, dioxano, dimetil éter etilenglicol, agua y

20 tolueno. El desplazamiento del grupo saliente tosilato en (2) con una monoalquilamina o dialquilamina produce un compuesto de la fórmula Ia. La reacción se puede ejecutar en un disolvente aprótico adecuado que incluye pero no se limita a sulfóxido dimetilo o tetrahidrofurano en temperaturas que varían de

25 temperatura ambiente a 100° C.

00530

Esquema 1

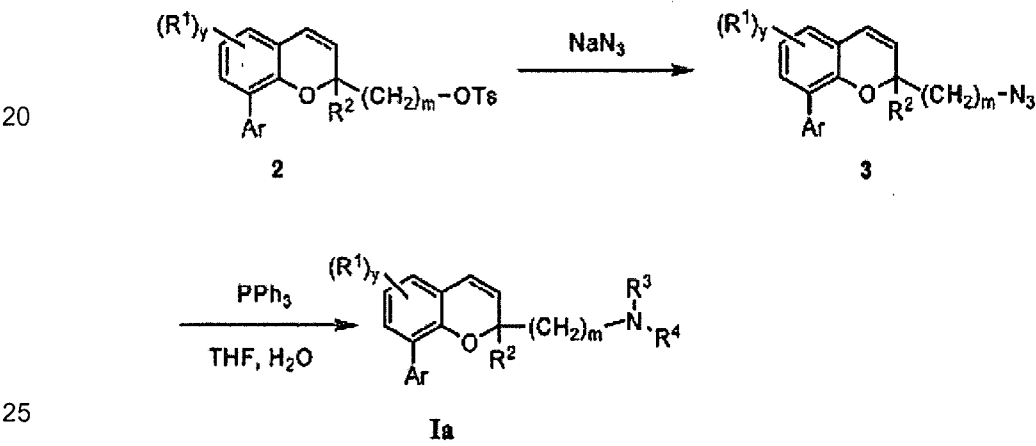


10 [0053] Alternativamente, el tosilato (2) se puede convertir a la azida (3), en tratamiento con azida de sodio, y la azida se reduce a amina con un agente de reducción adecuado tal como

trifenilfosfina en tetrahidrofurano y agua para proporcionar compuestos de fórmula **Ia**, en donde R³ y R⁴ are hidrógeno, Esquema

15 2.

Esquema 2



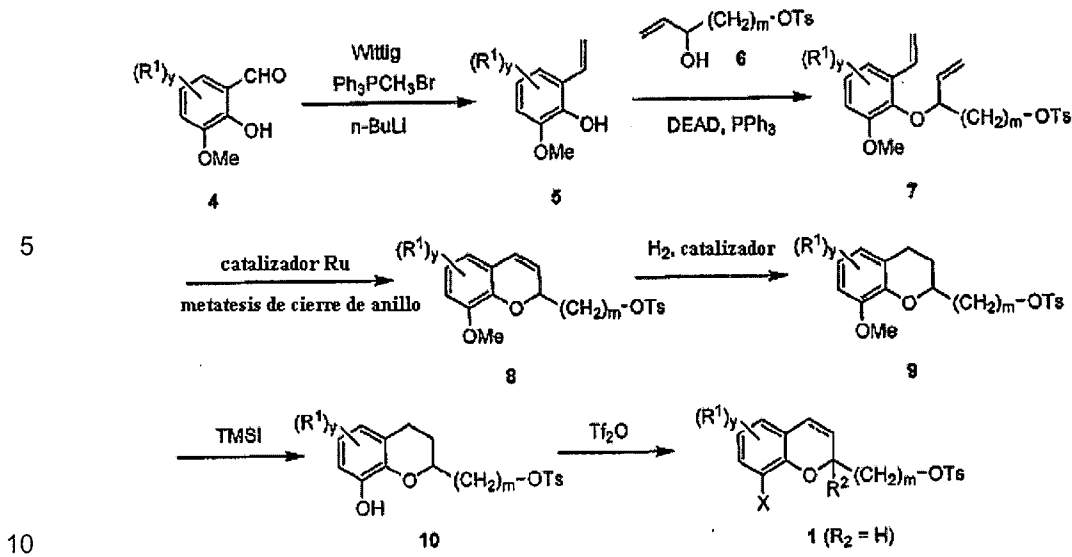
25

[0054] Los tosilatos intermediarios (1), en donde X es OTf, se puede preparar como se ilustra en el Esquema 3. La reacción de Wittig de un 2-hidroxi-3-metoxibenzaldehído sustituido apropiadamente (4) con un iluro de fósforo da un alqueno (5). La
5 eterificación Mitsunobu de (5) en tratamiento con un alcohol alílico sustituido (6), azodicarboxilato de dietilo y trifenilfosfina proporciona dieno (7). El dieno (7) luego se somete a una reacción de metátesis de cierre de anillo en tratamiento con dicloruro bis(triciclohexilfosfina)benzilidina de
10 rutenio (IV) (Schwab, P. et al. Journal of the American Chemical Society 1996, 118, 100) para dar derivado de 2H-cromeno (8). La hidrogenación de el enlace doble del derivado de 2H-cromeno (8) en la presencia de un catalizador de metal da el derivado croman (9). Los catalizadores de metal adecuados incluyen carbono
15 activado sobre paladio, óxido de platino (IV) o platino azufrado en carbono y la selección del catalizador depende de los sustituyentes en el anillo aromático. El éter de metilo presente en (9) se cliva en tratamiento con yodotrimetilsilano en un disolvente halogenado tal como 1,2-dicloroetano para dar fenol
20 (10). El fenol (10) se hace reaccionar con anhídrido trifluorometanosulfónico en la presencia de una base tal como piridina o *N,N*-diisopropiletilamina para dar el triflato (1), en donde R² es hidrógeno, X es OTf y === representa un enlace sencillo.

25

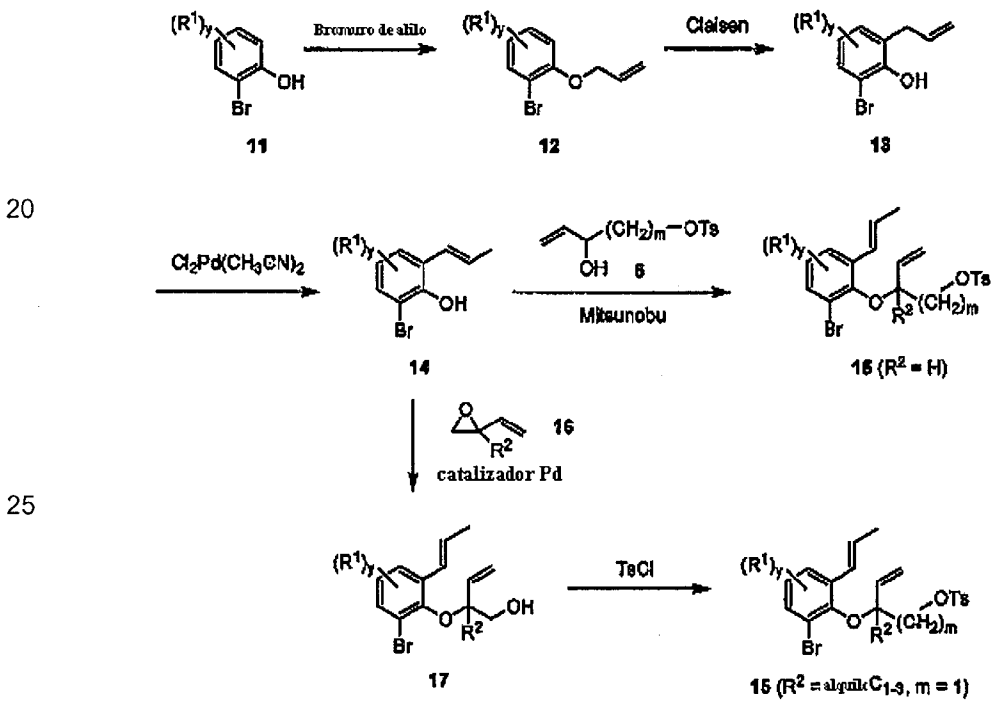
Esquema 3

30103



[0055] Alternativamente, el intermediario tosilato (1), en donde X es bromuro, se puede preparar como se ilustra en el Esquema 4 y Esquema 5.

Esquema 4

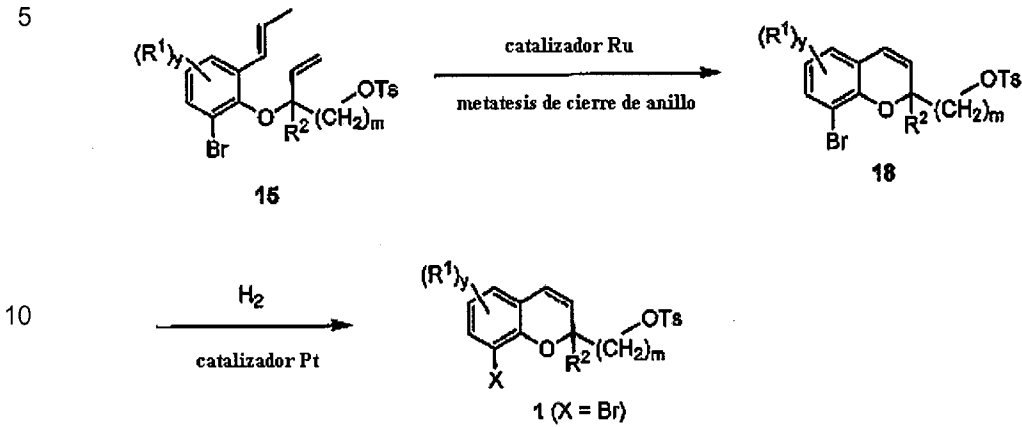


[0056] El 2-bromofenol sustituido (11) se alquilata con bromuro de alilo en la presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio o carbonato de potasio para dar (12). El rearreglo de Claisen de (12) en un disolvente de reflujo de alto punto de ebullición tal como 1-metil-2-pirrolidinona o etilenglicol da el derivado de fenol (13). El enlace doble en (13) se isomeriza para dar (14), en el que el enlace doble está en conjugación con el anillo aromático, en tratamiento con un catalizador de paladio adecuado tal como dicloruro de bis(acetonitrilo) paladio (II). La eterificación Mitsunobu de (14) en tratamiento con un alcohol alílico sustituido (6), azodicarboxilato de dietilo y trifenilfosfina proporciona dieno (15), en donde R^2 es hidrógeno. Alternativamente, el tratamiento de fenol (14) con un viniloxirano sustituido (16) en la presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0), dará el dieno (17) (Goujon, J-Y. et al. Journal of the Chemical Society Perkin Trans 1 2002, 496). El tratamiento del alcohol (17) con cloruro de *p*-toluenosulfonilo en la presencia de una base adecuada tal como piridina o *N,N*-diisopropiletilamina da el tosilato (15), en donde R^2 is alquillo C_{1-3} y *m* es 1.

[0057] Como se ilustra en el Esquema 5, se somete el dieno (15) a una reacción de metátesis de cierre de anillo en tratamiento con dicloruro bis(triciclohexilfosfina)benzilidina de rutenio (IV) da el derivado de 2H-cromeno (18). La hidrogenación del enlace doble del derivado de 2H-cromeno (18) sin reducción del bromuro de arilo se puede lograr utilizando un catalizador adecuado tal como óxido de platino (IV) o platino azufrado para

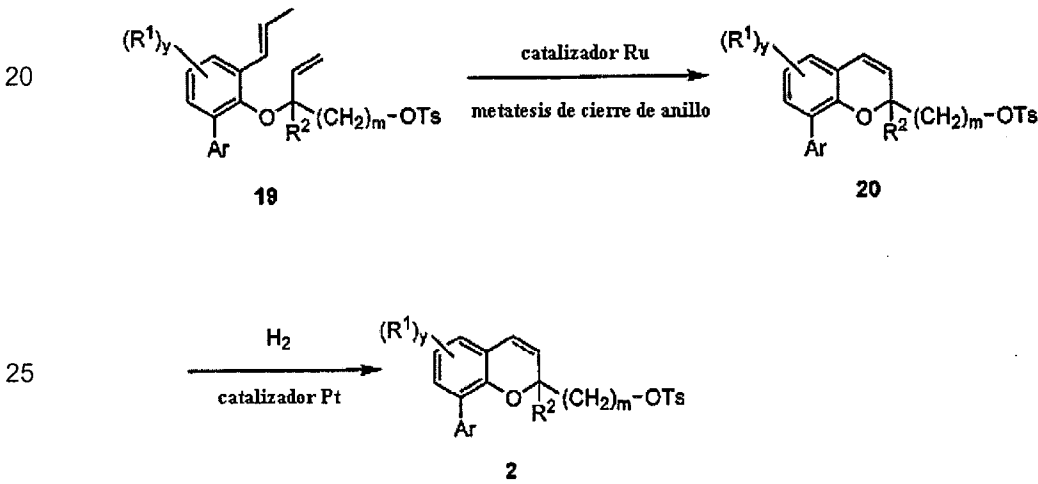
dar un derivado de croman de fórmula 1, en donde == representa un enlace sencillo y X es bromuro.

Esquema 5



[0058] Alternativamente, el 8-arilcroman intermediario o los intermediarios 8-aril-2H-cromeno (2) se puede preparar como se ilustra en el Esquema 6.

Esquema 6



[0059] Dieno (19) se somete a una reacción de metátesis de cierre de anillo en tratamiento con dicloruro

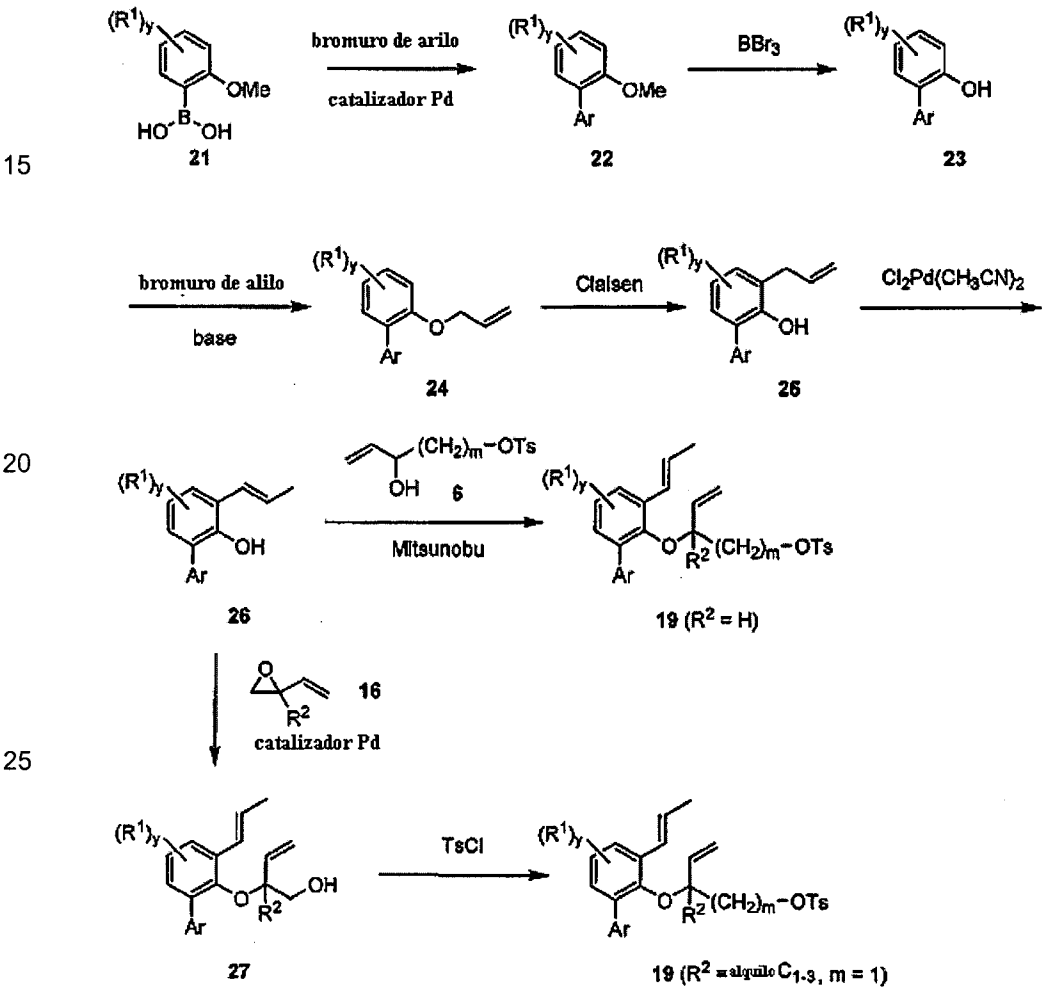
0001

bis(triciclohexilfosfina)benzilidina de rutenio (IV) para dar el derivado de 2H-cromeno (20). La hidrogenación del enlace doble del derivado de 2H-cromeno (20) se puede lograr utilizando un catalizador adecuado tal como óxido de platino (IV) o platino azufrado para dar el derivado croman (2), en donde = representa un enlace sencillo, Esquema 6.

[0060] Síntesis de un dieno intermediario de fórmula 19 se ilustra en el Esquema 7.

10

Esquema 7



00102

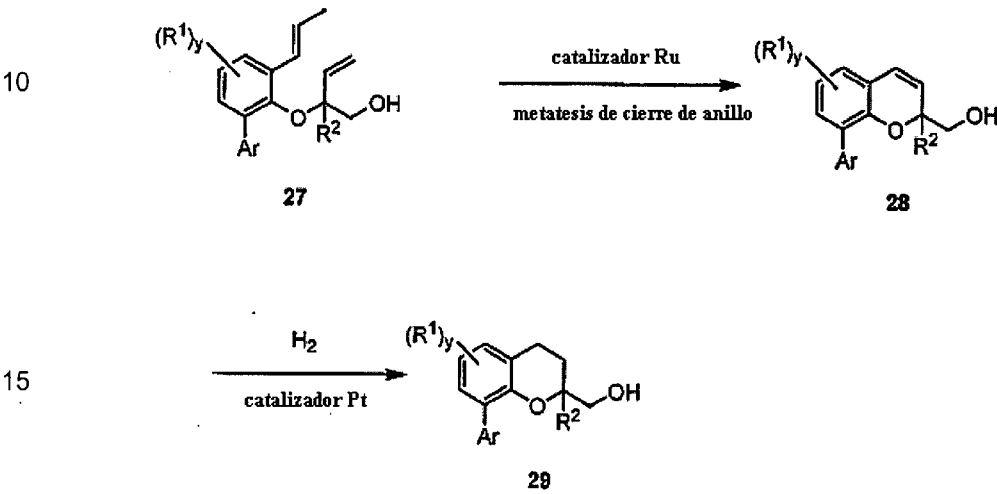
[0061] El acoplamiento Suzuki de ácidos 2-metoxifenilborónicos (21) con diferentes haluros de arilo utilizando un catalizador de paladio bajo condiciones básicas proporciona derivados de anizol (22). La fuente de paladio es normalmente tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) u otra fuente adecuada tal como *trans*-diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio (II). Típicamente, la base de reacción es carbonato de potasio o sodio, fluoruro de cesio o potasio o fosfato de potasio, y el disolvente incluye tetrahidrofurano, dioxano, etilenglicol dimetil éter, agua, tolueno y mezclas de estos. El clivage del éter de metilo en (22) con tribromuro de boro da fenol (23) que se puede alquilar con bromuro de alilo en la presencia de una base adecuada para dar derivados de éter alilo (24). El rearreglo de Claisen de (24) en un disolvente de reflujo de alto punto de ebullición tal como 1-metil-2-pirrolidinona o etilenglicol da el derivado de fenol (25). El enlace doble en (25) se isomeriza para dar (26), en el que el enlace doble está en conjugación con el anillo aromático, en tratamiento con dicloruro de bis(acetonitrilo) paladio (II) en diclorometano en reflujo. La eterificación Mitsunobu de (26) en tratamiento con un alcohol alílico sustituido (6), azodicarboxilato de dietilo y trifenilfosfina proporciona dieno (19), en donde R² es hidrógeno. Alternativamente, el tratamiento de fenol (26) con un viniloxirano sustituido (16) en la presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0), dará el dieno (27) (Goujon, J-Y. et al. Journal of the Chemical Society Perkin Trans 1 2002, 496). El tratamiento del alcohol (27) con cloruro de *p*-toluenosulfonilo en la presencia de una

0000

base adecuada tal como piridina o *N,N*-diisopropiletilamina da el tosilato (19), en donde R^2 = alquilo C_{1-3} y m es 1, Esquema 7.

[0062] Una síntesis alternativa de compuestos de fórmula (Ia) se ilustra en el Esquema 8 y Esquema 9.

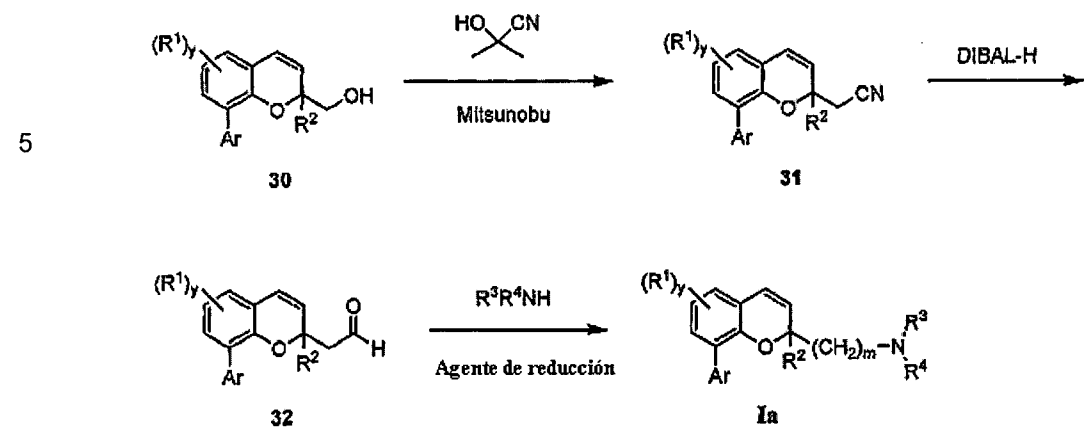
Esquema 8



[0063] Dieno (27) se somete a una reacción de metátesis de cierre de anillo en tratamiento con dicloruro bis(triciclohexilfosfina)benzilidina de rutenio (IV) para dar el derivado de 2H-cromeno (28). La hidrogenación del enlace doble del derivado de 2H-cromeno (28) se puede lograr utilizando un catalizador adecuado tal como óxido de platino (IV) o platino azufrado para dar el derivado croman (29), Esquema 8.

25

Esquema 9.



[0064] La homologación Mitsunobu del croman o alcohol 2H-cromeno (30) con acetona de cianohidrin en la presencia de *N,N,N',N'*-tetrametilazodicarboxamida y tributilfosfina (Tsunoda, T. et al. Tetrahedron Letters 1999, 40, 7355) da nitrilo (31). El nitrilo (31) se puede reducir para dar el aldehído correspondiente (32) en tratamiento con un agente de reducción de hidruro de metal, tal como hidruro de diisobutilaluminio. La aminación reductiva luego da los compuestos de fórmula Ia, en donde m es 2.

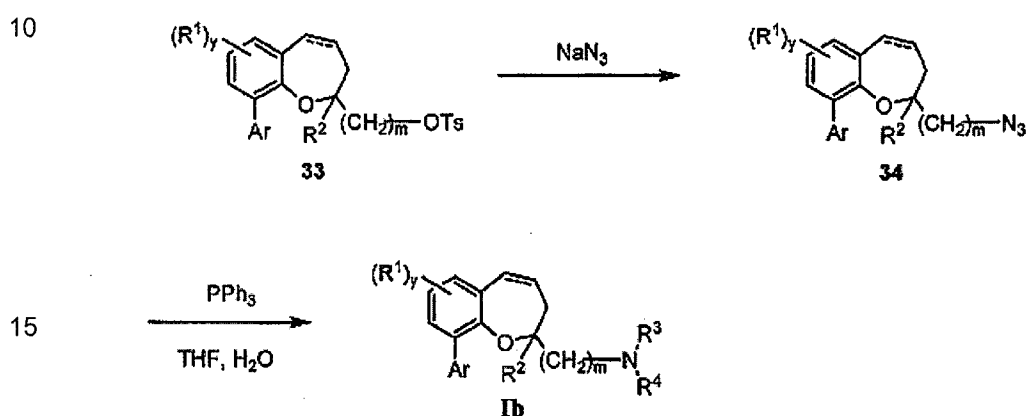
[0065] Los derivados de 2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]oxepina (Ib) de la presente invención se preparan como se ilustra en el Esquema 10.

Esquema 10



[0066] Sustitución del grupo saliente de tosilato (**33**) con una monoalquilamina o dialquilamina proporciona un compuesto de fórmula **Ib**. La reacción se puede ejecutar en un disolvente aprótico adecuados que incluye pero no se limita a tetrahidrofurano o sulfóxido de dimetilo a temperaturas que varían de temperatura ambiente a 100° C.

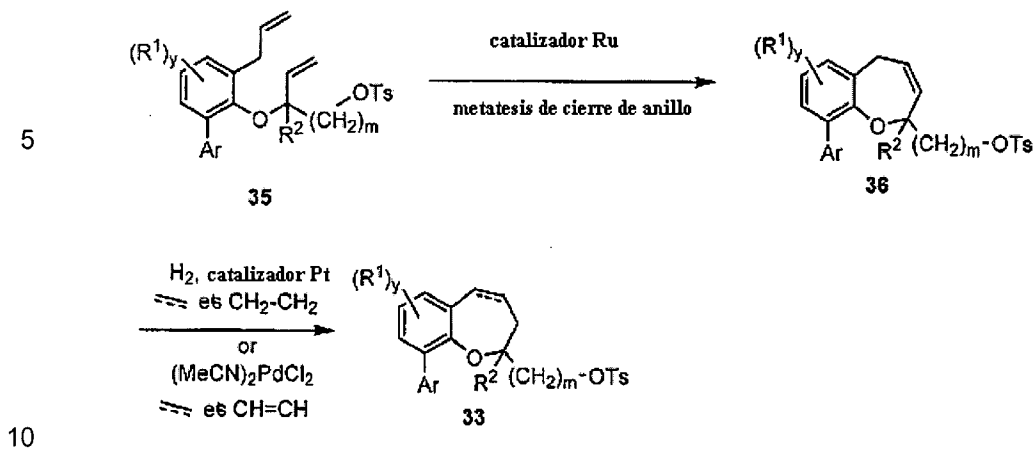
Esquema 11



[0067] Alternativamente, un tosilato (**33**) se puede convertir a azida (**34**), en tratamiento con azida de sodio, y la azida se reduce a amina con un agente de reducción adecuado tal como trifenilfosfina en tetrahidrofurano y agua para dar los compuestos de fórmula **Ib**, en donde R^3 y R^4 son hidrógeno, Esquema 11.

[0068] Síntesis del intermediario tosilato (**33**) se ilustra en el Esquema 12.

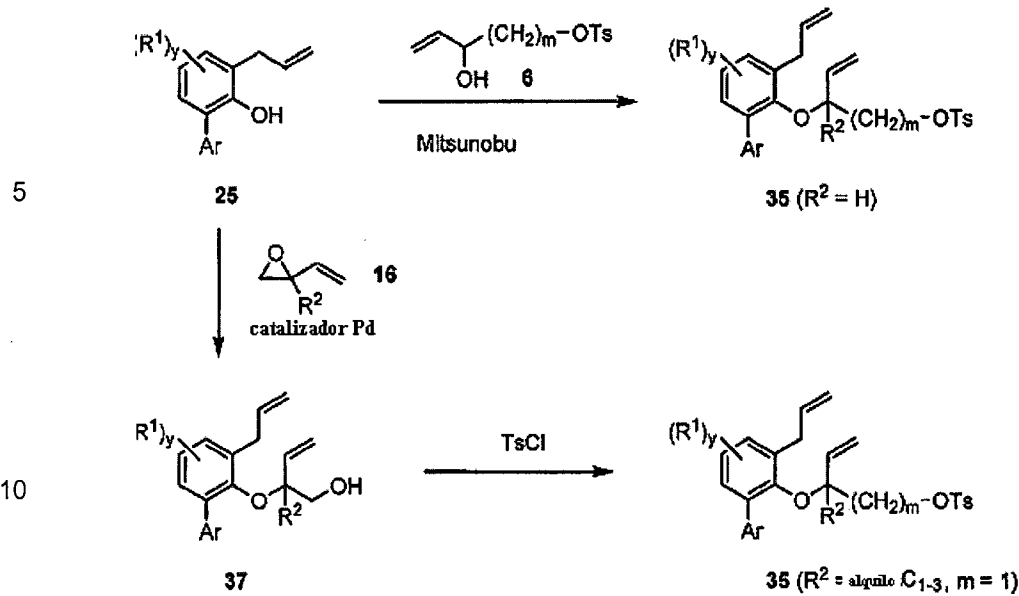
Esquema 12



[0069] Dieno (35) se somete a una reacción de metátesis de cierre de anillo en tratamiento con dicloruro bis(triciclohexilfosfina)benzilidina de rutenio (IV) para dar el derivado de 2H-cromeno (36). La hidrogenación del enlace doble del derivado de 2H-cromeno (36) se puede lograr utilizando un catalizador adecuado tal como óxido de platino (IV) o platino azufrado para dar el derivado croman (33), en donde = representa un enlace sencillo, Esquema 12. La isomerización con diclorobis(acetonitrilo)paladio (II) en cloruro de metileno en reflujo para dar el derivado croman (33), en donde = representa un enlace doble, Esquema 12.

[0070] Se ilustra síntesis del dieno (35) en el Esquema 13.

Esquema 13



[0071] La eterificación Mitsunobu de (25) en tratamiento con un alcohol alílico sustituido (6), azodicarboxilato de dietilo y trifenilfosfina proporciona dieno (35), en donde R es hidrógeno. Alternativamente, el tratamiento de fenol (25) con un viniloxirano sustituido (16) en la presencia de un catalizador de paladio adecuado, tal como tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0), dará el dieno (37) (Goujon, J-Y. et al. Journal of the Chemical Society Perkin Trans 1 2002, 496). El tratamiento del alcohol (37) con cloruro de *p*-toluenosulfonilo en la presencia de una base adecuada tal como piridina o *N,N*-diisopropiletilamina da el tosilato (35), en donde $R^2 = \text{alquilo } C_{1-3}$ y *m* es 1, Esquema 13.

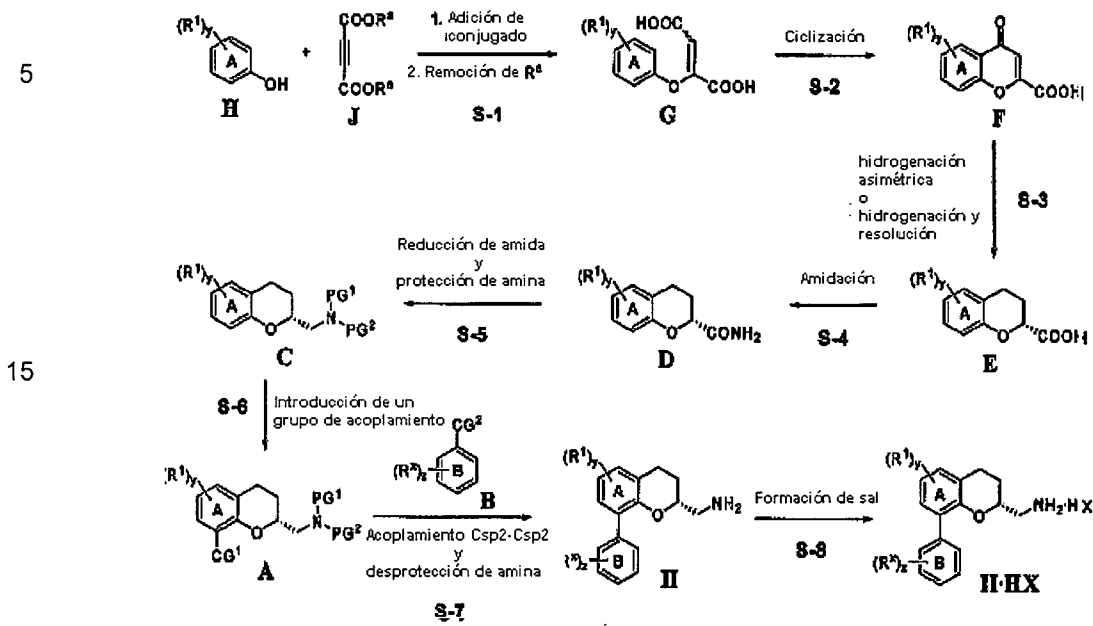
25

[0072] El esquema 14, adelante, describe una un método alternativo para preparar compuestos de la presente invención.

Esquema 14

S-7 en donde each *z* is 0-5.

Esquema 14



25

En donde cada Z es 0-5

[0073] en la etapa S-I un compuesto de fórmula H se le permite reaccionar por vía de la adición de conjugado con un compuesto de fórmula J, luego de los cual los grupos R^a se remueven para dar el producto de fórmula G, como se describe en el esquema 15, adelante. Un experto en la técnica apreciará que se pueden emplear una amplia variedad de condiciones de reacción para promover esta transformación, por lo tanto se abarca una amplia variedad de condiciones de reacción; ver de forma General,

35 *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, M. B. Smith and J. March, 5th Edición, John Wiley & Sons, 2001 y *Comprehensive Organic Transformations*, R. C. Larock, 2ⁿ Edición, John Wiley & Sons, 1999. Por ejemplo, la etapa de adición de conjugado se puede ejecutar en la presencia o ausencia

40 de una base, y con o sin calentamiento. En ciertas modalidades,

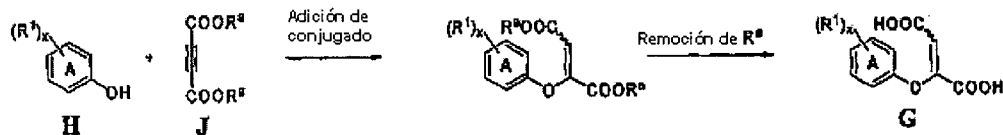
80000

la adición de conjugado se ejecuta en la presencia de carbonato de potasio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de tetrabutilamonio, hidróxido de benciltrimetilamonio, hidróxido de trietilbencilamonio, 1,1,3,3- tetrametilguanidino, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, N-metilmorfolino, diisopropiletilamina, tetrametiletilenediamina, piridino, o trietilamina. En ciertas modalidades, la reacción se lleva a cabo en un medio adecuado. Un medio adecuado es un disolvente o una mezcla de disolvente que, en combinación con las parejas de reacción combinadas y los reactivos, facilita el progreso de reacción entre ellos. El disolvente adecuado puede solubilizar uno o más componentes de la reacción, o, alternativamente, el disolvente adecuado puede facilitar la suspensión de uno o más de los componentes de reacción; ver, de manera General, March (2001). En ciertas modalidades la presente transformación se ejecuta en exceso de reactivo fenol (que corresponde a la fórmula H), éter difenilo, dioxano, anisol, acetona, tetrahidrofurano, acetato de etilo, acetato de isopropilo, dimetilformamida, etilenglicol, tolueno, agua, diisopropiletilamina, trietilamina, piridina, N-metilmorfolino, acetonitrilo, N-metilpirrolidino, o mezclas de estos. En otras modalidades la reacción se conduce a temperaturas entre aproximadamente 25° C y aproximadamente 110° C. En aún otras modalidades, la reacción se conduce en aproximadamente 25° C. En otras modalidades, el conjugado de adición se lleva a cabo de acuerdo con los procedimientos destacados en Ruhemann, *S. J. Chem. Soc.* 1900, 77, 1121, Gudi, M. N. et al. *Indian J. Chem.* 1969, 7, 971, Cairns, H. et al *J. Med. Chem.* 1972, 15, 583, Stoermer, M. J. y Fairlie, D. P. *Aust. J.*

Chem. 1995, 48, 677, y Fitzmaurice, C. et al. Patente Británica No. 1262078, (presentado Mayo 24, 1968).

Esquema 15

5



[0074] En la etapa S-2, un compuesto de fórmula G se cicliza para dar un compuesto de fórmula F. Un experto en la técnica reconocerá que existe una amplia variedad de condiciones de reacción que se pueden emplear para ciclar compuestos de fórmula G, por lo tanto, se abarca una amplia variedad de condiciones; ver de manera general, March, (2001) y Larock (1999). En ciertas modalidades, la ciclización se promueve al tratar un compuesto de fórmula G con un ácido Brønsted adecuado. Ácidos de ejemplo incluyen ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, polifosfórico, metanosulfónico, reactivo de Eaton (P₂O₅/MeSO₃H), clorosulfónico, camforsulfónico, y p-toluenosulfónico. En otras modalidades, los reactivos adicionales se emplean, que incluyen, por ejemplo, pentóxido fosforoso, tricloruro fosforoso, pentacloruro fosforoso, cloruro de acetilo, o anhídrido acético. Un experto en la técnica reconocerá que algunas condiciones descritas promoverán la formación de un acil cloruro intermedio antes de experimentar ciclización. En aún otra modalidad, la reacción se conduce con cloruro de acetilo o agua como disolvente. En todavía otras modalidades, la ciclización se conduce como se describe en Ruhemann (1900), Gudi (1969), Cairns

(1972), Stoermer (1995), o Fitzmaurice, C. et al. British Patent No. 1262078, (presentada 24 Mayo, 1968).

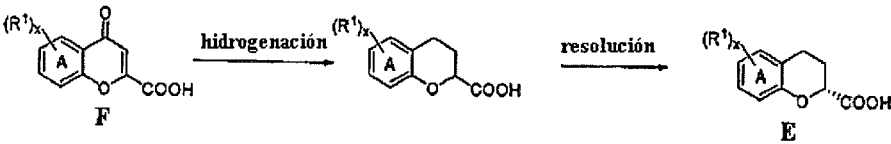
[0075] En la etapa **S-3**, un compuesto de fórmula **F** se reduce
5 para lograr un compuesto de fórmula **E**. Un experto en la técnica
reconocerá que los compuestos de fórmula **C, E, D, C, A, II, y II-**
HX contienen un carbón estéreogenico. De acuerdo, con esto está
invención comprende cada enantiómero individual de los compuestos
de fórmula **E, D, C, A, II, y II-HX** así como también mezclas de
10 estos. Aunque se describa un isómero estereoquímico simple para
las fórmulas **E, D, C, A, II, y II-HX** en el esquema 14, se
apreciará que la mezclas de los enantiómeros de estas fórmulas
son accesibles enriquecidas en enantiómero por vía de la presente
invención. como se utiliza aquí, los términos "enantioméricamente
15 enriquecidos" y "enantioenriquecidos" denotan que un enantiómero
forma por lo menos el 75% de la preparación En ciertas
modalidades, los términos denotan que un enantiómero forma por lo
menos el 80% de la preparación. En otras modalidades, los
términos denotan que por lo menos el 90% de la preparación es uno
20 de los enantiómeros. En otras modalidades, los términos denotan
que por lo menos el 95% de la preparación es uno de los
enantiómeros. En otras aún modalidades, los términos denotan que
por lo menos el 97.5% de la preparación es uno de los
enantiómeros. En otra modalidad, los términos denotan que la
25 preparación consiste de un enantiómero simple a los límites de
detección (también denominado como "enantiopuro"). como se
utiliza aquí, cuando "enantioenrequedidos" o "enantioméricamente
enriquecidos" se utilizan para describir un sustantivo singular
(por ejemplo, un compuesto de enantioenrequedido de fórmula **II**) o

"una amina quiral enantioenriquecida"), se debe entender que el "compuesto" o "ácido" puede ser el enantiopuro o puede ser de hecho una mezcla de enantioenriquecida de enantiómeros. De manera similar, cuando se utiliza "racémico" para describir un sustantivo singular (por ejemplo "un compuesto racémico de fórmula **E**"), se debe entender que el término que esta hecho describiendo una muestra 1:1 de enantiómeros.

[0076] En un aspecto de la presente invención, la etapa **S-3** es llevada a cabo (a) someter primero el compuesto de fórmula **F** a las condiciones de hidrogenación, (b) formar las áreas diastereoméricas al combinar la mezcla racémica del producto de hidrogenación con una amina quiral enantioenriquecida, (c) cristalizar selectivamente una de las áreas diastereoméricas para lograr una mezcla de diastereoméricamente enriquecida de sales, (d) recuperar el ácido de la forma enantioenriquecida de la sal diastereoméricamente enriquecida, como se describió en el esquema 16, de adelante. En ciertas modalidades, la hidrogenación en (a) se conduce en la presencia de un catalizador de paladio. En otras modalidades. El catalizador de paladio es paladio sobre carbono. En aún en otras modalidades, la hidrogenación se ejecuta en metanol, etanol o ácido acético. De acuerdo a un aspecto de la presente invención, la hidrogenación se ejecuta en metanol. En aún otras modalidades, la hidrogenación se conduce en la presencia de ácido sulfúrico, ácido acético, o ambos. En algunas modalidades, la hidrogenación se conduce en la presencia de ácido sulfúrico. En aún otras modalidades, la hidrogenación se conduce como se describió en Witiak, D. T. et al. *J. Med. Chem.* **1975**, 18, 934. En otro aspecto de la presente invención, la amina quiral

enantioenriquecida es (R)-1-fenil-propilamina. En ciertas modalidades, la cristalización en la etapa (c) se conduce en acetonitrilo, metanol, etanol, isopropanol, acetato de etilo, isopropil acetato, dietil éter, terc-butil metil éter, benceno, tolueno, diclorometano o similares. En ciertas modalidades, el ácido libre se libera en la etapa (d) para tratar la sal con ácido clorhídrico o ácido sulfúrico. En otras modalidades, la etapa (d) se conduce en tolueno, agua, o mezclas de estos. En otras modalidades, la etapa de resolución se conduce como se describió en Wigerinck, P. T. B. P. et al., solicitud de patente internacional número WO 9929687 A1 (1999); Van Lommen, G. R. E. et al, publicación de solicitud de patente Europea número EP 145067 A2 (1985); o Schaff, T. K. et al. J. Med. Chem. 1983, 26, 328.

Esquema 16.



20

[0077] En otro aspecto de la presente invención, la etapa S-3 se lleva a cabo a (a) sujetar primero el compuesto de fórmula F a condiciones de hidrogenación, (b) resolver el producto reducido racémico por medios enzimáticos. En ciertas modalidades, la resolución enzimática se lleva a cabo de acuerdo con Schutt H., publicación de solicitud de patente Alemana D.E 4430089 A1 (1996); Urban, F. J., publicación de solicitud de patente Europea número EP 0448254 A2 (1991); y Rossi, R. F., Jr., publicación de solicitud de patente internacional número WO 9640975 A1 (1996).

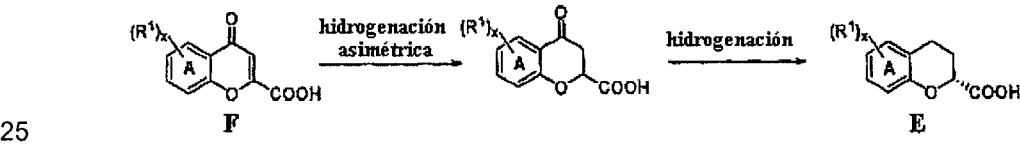
[0078] En aún otro aspecto de la presente invención, la etapa **S-3** se lleva a cabo a (a) hidrogenar un compuesto de fórmula **F** en una forma simétrica para lograr un compuesto que contiene cetona
5 intermedio en una forma enantioméricamente enriquecida y (b) hidrogenar dicho intermedio para reducir una porción ceto y lograr un compuesto de fórmula **E** en una forma enantioméricamente enriquecida, como se muestra en el esquema 17, de adelante. En estas modalidades, la hidrogenación asimétrica de la etapa (a) se
10 cataliza por un catalizador quirral adecuado. En ciertas modalidades, el catalizador quirral es un complejo que comprende un metal de transición y un ligando quirral adecuado. En ciertas modalidades las especies de metal de transición son especies de metal de transición posteriores (por ejemplo Ru, Rh, Pd, Ir, o
15 especies Pt). En otras modalidades las especies de metal de transición son especies de rodio o rutenio. En ciertas modalidades, el ligando quirral contiene una porción de fósforo que es capaz de unirse a especies de metal de transición (por ejemplo una porción de fosfina o fosfito). En otras modalidades
20 el ligando quirral contiene una porción olefinica que es capaz de unirse a especies de metal de transición. En aún otras modalidades, el ligando quirral contiene una porción de carbeno que es capaz de unirse a especies de metal de transición. Los ligandos quirales adecuados para la hidrogenación asimétrica son
25 bien conocidos en la técnica; ver, por ejemplo, *Stereochemistry of Organic Compounds*, E. L. Eliel and S. H. Silen, 1994, John Wiley and Sons; *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, R. Noyori, 1994, John Wiley and Sons; X. Cui and K. Burgess, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 3272; and W. Tang and X. Zhang, *Chem. Rev.* **2003**,

00297

103, 3029. Ligandos quirales adicionales de ejemplo incluyen, pero no están limitados, tipo JosiPhos, tipo MandyPhos™, tipo WalPhos, tipo TaniaPhos™, tipo RoPhos, tipo DIPAMP, tipo Butiphane, tipo BPE, tipo QUINAP, tipo BINAP, tipo NorPhos, tipo MonoPhos™, tipo TunePhos, tipo MalPhos, tipo DuPhos, tipo PHOX, tipo KetelPhos, tipo f-KetelPhos, tipo TangPhos, tipo BIPHEP, tipo ferrotane, tipo Binaphane, tipo Binaphane, tipo Binapine, tipo FAP , tipo MOP, tipo DIOP, tipo ChiraPhos, tipo BPPM, y tipo BICP. El termino "hidrogenación asimétrica," como se utiliza aquí se refiere a la hidrogenación de un sustrato aquiral o quiral que resulta en un producto quiral en enantioméricamente enriquecido. En ciertas modalidades la hidrogenación asimétrica se cataliza por especies que contienen metal de transición quiral. En ciertas modalidades, la hidrogenación en la etapa (b) se conduce en la presencia de un catalizador de paladio. En otras modalidades, el catalizador de paladio es paladio sobre carbono. En aún otras modalidades, la hidrogenación se ejecuta en metanol. En aún otras modalidades, la hidrogenación se conduce en la presencia de ácido sulfúrico y ácido acético.

20

Esquema 17



[0079] En la etapa S-4, un compuesto de fórmula **E** es amidado para lograr un compuesto de fórmula **D**. Un experto en la técnica reconocerá que existe una amplia variedad de condiciones de

0029

reacción que se pueden emplear para amidar los compuestos de fórmula G, por lo tanto, se prevé una amplia variedad de condiciones; ver, en general, March (2001); Larock (1999); Benz, G. "Synthesis of Amides and Related Compounds." in Comprehensive Organic Synthesis, Trost, B. M., Editor, Pergamon Press: New York, NY, Vol. 6; and Bailey, P. D. et al. "Amides" in Comprehensive Organic Functional Group Transformation, Katritzky, et. al. Editors, Pergamon: New York, NY, Vol. 5. En ciertas modalidades, la amidación se conduce al activar primero el ácido carboxílico para facilitar la acilación (por ejemplo mediante la reacción SOCl_2 reactivos similares), y posteriormente tratar las especies activadas con una fuente de amonio [por ejemplo., gas de amonio gas o solución en tetrahidrofurano tolueno, heptano, terc-butyl metil éter, dietil éter, acetato de etilo, isopropil acetato, diclorometano, cloroformo, dicloroetano, o agua (por ejemplo, NH_4OH)]. En otras modalidades, esta reacción se conduce al activar primero el ácido carboxílico para facilitar la acilación ante la reacción SOCl_2 y posteriormente tratar las especies activadas con NH_4OH . En aún otras modalidades, la reacción se ejecuta en tolueno, benceno, acetato de etilo, diclorometano, cloroformo, dicloroetano, combinaciones de estas. En algunas modalidades, la ciclización se ejecuta en la ausencia de solvente. En otras modalidades, la reacción se ejecuta a una temperatura entre aproximadamente 25°C y 150°C . En aún otras modalidades, la reacción se ejecuta a una temperatura de 50°C a aproximadamente 1000°C . En aún otras modalidades la reacción se conduce de acuerdo a Zhang, M. et al. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5229 o Devant, R. publicación de patente internacional número WO05037817 (2005).

00000

[0080] En la etapa **S-5**, la producción de amida de compuestos de fórmula **D** se reduce a una amina y la amina resultante es protegida para lograr los compuestos de fórmula **C**. En los compuestos de fórmula **C** y **A**, PG¹ y PG² son grupos protectores de amina. Las aminas protegidas son bien conocidas en la técnica e incluyen aquí descritas en detalle Greene (1999). Las aminas mono protegidas adecuadas incluyen además, pero no están limitadas, aralquilaminas, carbamatos, alil aminas, amidas, y similares.

10 Ejemplos de porciones amino mono-protectidos adecuados que incluyen t- butiloxicarbonilamina (-NHBOC), etiloxicarbonilamina, metilloxycarbonilamina, tricloroetiloxicarbonilamina, alliloxicarbonilamina (-NHAlloc), benziloxocarbonilamina (-NHCBZ), allilamina, benzilamina (-NHBn), fluorenilmetilcarbonil

15 (-NHFmoc), formamido, acetamida, cloroacetamida, dicloroacetamida, tricloroacetamida, fenilacetamida, trifluoroacetamida, benzamida, t- butildifenilsililo, y similares. Las aminas protegidas incluyen aminas que son sustituidas con dos sustituyentes independientemente seleccionados de aquellos

20 descritos anteriormente, aminas mono-protectidas y cíclicas y además incluyen imidas cíclicas, tales como fetalimida, maleimida, succinimida, y similares. Las aminas di-protectidas adecuadas también incluyen pirroles y similares, y 2,5,5-tetrametil-[1,2,5] azadisilolidina y similares. A pesar de la

25 definición, anterior, uno de los PG¹ o PG² en los compuestos de fórmula **C** y **A** pueden ser hidrogeno. De acuerdo con un aspecto de la invención, la porción N-(PG)¹(PG)² de la fórmulas **C** y **A** sería este ión t- butiloxicarbonilamina (-NHBOC).

page 5

[0081] Un experto en la técnica reconocerá que existe una amplia variedad de condiciones de reacción que se puede emplear para reducir la amida, por lo tanto, una amplia variedad de condiciones se prevé; ver en general March, (2001) y Larock 5 (1999). En ciertas modalidades, la etapa de reducción se desarrolla al tratar un compuesto de fórmula D con Red-A-1 [sodio bis(2-metoxietoxi)aluminumhidrida] o hidruro de litio de aluminio. En otras modalidades, la etapa de reducción se ejecuta en tolueno, benceno, tetrahidrofurano, dietil éter, tert-butil 10 metil éter, o unas mezclas de estas. En ciertas modalidades, la etapa de reducción es reducida a una temperatura entre aproximadamente los 40° C y aproximadamente 100° C. En otras modalidades, la etapa de reducción se ejecuta a una temperatura entre aproximadamente 0° C y 40° C. En aún otras modalidades la 15 reducción se conduce como se describió antes en Gross, J. L. *Tetrahetron Lett.* **2003**, 44, 8563; Mayweg, A. et al, U.S. publicación de la solicitud de patente número US 05250769 (2005); Devant, R. et al, publicación de la patente internacional número WO 05037817 (2005); Mitsuda, M. et al, In WO 03040382 (2003); 20 Bokel, H. et al, publicación de la aplicaron de la patente número WO 02020507 (2002); o Bokel, H. et al,, publicación de la patente Alemana número DE 10120619 (2002).

[0082] De manera similar un experto en la técnica reconocerá 25 que existe una amplia variedad de métodos que se puede emplear para proteger una amina, por lo tanto, se contempla una amplia variedad de condiciones, Green (1999).

00000

[0083] En la etapa **S-6**, se introduce un grupo CG^1 en la posición orto abierta con relación al carbón .S-p-2-hibridizado que lleva un oxígeno cromado en la fórmula **C**. El grupo CG^1 de la fórmula **A** es un grupo acoplante que facilita el acoplamiento de C_{sp2} - C_{sp2} mediado por metal de transición entre el carbono C_{sp2} 5 unido y el carbono C_{sp2} que lleva un grupo acoplante CG^2 en los compuestos de fórmula **B**, como se muestra en la etapa **S-7**. Las reacciones acoplantes son bien conocidas por un experto en la técnica y típicamente involucra uno de los grupos acoplantes que es un grupo de retiro de electrones (un ejemplo, Cl, Br, I, OTf, etc.), el enlace en CG del carbono polar resultante es susceptible de adición oxidativa por un metal rico en electrones (por ejemplo un paladio bajo en valencia o especies de níquel), y el grupo acoplante complementario es un grupo electropositivo 10 (ácido borónico, ésteres borónico, boranos, estanoes, especies sililo, especies de zinc, especies de aluminio, especies, magnesio, especies, zirconio etc.), de tal forma que el carbono que lleva en una electropositivo susceptible de transferirse a otras especies electropositivas (por ejemplo, un especies Pd^{II-IV} o especies Ni^{II-IV}). Las reacciones de ejemplo y los grupos acoplantes incluyen aquellos descritos en *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, A. de Meijere and F. Diederich, Eds., 2nd Edition, John Wiley & Sons, 2004; and *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*, Negishi, E., de Meijere, A. Editors, Wiley: New York, 25 NY, 2002. En ciertas modalidades, el CG^1 en los compuestos de fórmula **A** es un ácido borónico, un éster borónico, o un borano. En otras modalidades CG^1 en los compuestos de fórmula **A** es un éster borónico. De acuerdo con un aspecto de la presente invención CG^1 en compuestos de fórmula **A** es una ácido borónico.

00210

[0084] Las reacciones y la secuencia de reacción que se utiliza para promover la transformación descrita en la etapa S-6 incluyen ortometalación dirigida inicial seguida por el

5 tratamiento de un reactivo adecuado para lograr un compuesto de fórmula A. En ciertas modalidades, la orto-metalación dirigida tiene éxito con el tratamiento con éster de borato, que es opcionalmente para lograr un ácido borónico; para ver; Snieckus, V. *Chem. Rev.* **1990**, 90, 879 and Schlosser, M. *Angew. Chem. Int.*

10 *Ed.* **2005**, 44, 376. Otra secuencia de ejemplo involucra la halogenación seguida por la secuencia de metalación/transmetalación para lograr un compuesto de fórmula A. En ciertas modalidades, en cierta halogenación y la transmetalación tiene éxito con el tratamiento de un éster de

15 borato, que es opcionalmente posteriormente hidrolizado para lograr un ácido borónico; a ver, como en general, Meijere (2004) y Snieckus (1990). De acuerdo a un aspecto de la presente invención, un compuesto de fórmula C se somete primero a orto-

metilación para lograr un compuesto de arilmetal intermedio y se

20 le permite reaccionar con un éster de borato, para lograr, luego de trabajo acuoso, un compuesto de fórmula A. En ciertas modalidades, la orto-metalación se logra al tratar un compuesto de fórmula C con un reactivo de alquilo-litio. En otras modalidades el reactivo de alquillitio seleccionado de terc-

25 butililitio n-butilitio, hexilitio, y similares. En otras modalidades el reactivo de alquillitio emplea terc-butilitio. En otras modalidades, la reacción se ejecuta en tetrahidrofurano, dietil éter, dimetoxietano, terc-butil metil éter o combinaciones de estos. En otras modalidades, la reacción de litiación se

ejecuta en tetrahidrofurano. En aún otras modalidades la reacción se ejecuta a una temperatura entre aproximadamente 0° C y aproximadamente -90° C. En aún otras modalidades la reacción se ejecuta a una temperatura entre -30° C a aproximadamente -50° C.

5 En ciertas modalidades, la litiación se ejecuta en la presencia de uno o mas N,N,N',N'-tetrametiletilenediamina, hexametilfosfórico. En otras modalidades, el éster de borato es triisopropilborato [B(OzPr)₃]. De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, un compuesto de fórmula C es primero

10 brominado, luego sometido a una intercambio de halógeno-metal para lograr un compuesto de arilmetal intermedio que se le permita reaccionar con el éster de borato para lograr, opcionalmente luego de la hidrólisis (por ejemplo, tratamiento con ácido clorhídrico acuoso, ácido sulfúrico acuoso y similares)

15 al ácido borónico, un compuesto de fórmula A.

[0085] En la etapa S-7, un compuesto de fórmula A se acopla a un compuesto de fórmula B por vía de una reacción de acoplamiento C_{sp2}-C_{sp2} entre centros de carbono que llevan grupos de acoplantes

20 complementarios CG¹ y CG² para suministrar un compuesto de fórmula II. Las reacciones acoplantes adecuadas y los grupos acoplantes adecuados como se describieron anteriormente (ver la descripción de las modalidades para CG¹, anterior). En ciertas modalidades, CG² y los compuestos de fórmula B es Br y, u OTf. De

25 acuerdo a un aspecto de la presente invención, CG² en los compuestos de fórmula B es Br. En ciertas modalidades, la transformación se cataliza mediante especies de paladio. De acuerdo con un aspecto de la invención, la transformación se cataliza mediante tetrakis trifenilfosfina de paladio. En ciertas

modalidades, la reacción acoplante se ejecuta con dimetilacetamida, tetrahidrofurano, dimetoxietano, tolueno, dimetilformamida, N- metilpirrolidina, o mezclas de estos, como solvente. En ciertas modalidades el agente de la reacción
5 acoplante se ejecuta con dimetilacetamida como solvente. De acuerdo con otro aspecto de la presente invención la reacción se ejecuta en la presencia de fosfato de potasio o carbonato de potasio. En otras modalidades, la reacción es calentada. De acuerdo con un aspecto de la invención la reacción es calentada a
10 una temperatura de aproximadamente 100° C.

[0086] Un experto en la técnica apreciara que un compuesto de fórmula **II**, como se prepara por lo métodos de la presente invención, se puede tratar con un ácido Bronsted, adecuado, HX,
15 como se describió en las etapas **S-8**, para formar un sal de este (reprensada con la fórmula **II HX**). Ejemplos de ácido incluye haluros de hidrogeno ácidos carboxílico, ácido sulfónico, ácido sulfúrico, y ácido fosfórico. De acuerdo con un aspecto de la presente invención, un compuesto de fórmula **II** es tratado con HCl
20 para formar un compuesto de fórmula **II. HX** en donde X es Cl. En ciertas modalidades, donde el ácido es HCl, este se introduce en el medio que contiene el compuesto de fórmula **II** en forma gaseosa. En otras modalidades, el ácido se introduce en el medio que contiene el compuesto de fórmula **II** como una solución en
25 metanol, etanol, isopropanol, o agua. En algunas otras modalidades el ácido se introduce en el medio que contiene un compuesto de fórmula **II**, en una solución en isopropanol. En ciertas modalidades, el medio que contiene el compuesto de fórmula **II** es isopropanol. De acuerdo con experto de la presente

invención, la etapa de desprotección de la etapa S-7 transformación de sal de la etapa S-8 se conducen en una etapa simple al emplear el ácido HX en la etapa de desprotección.

- 5 [0087] Aunque ciertas modalidades de ejemplo se describen y explicadas anteriormente y aquí, se apreciará que los compuestos de la invención se pueden prepara de acuerdo a los métodos generalmente descritos anteriormente utilizando materiales de partida adecuados mediante métodos generalmente disponibles por
10 un experto en la técnica. Las modalidades adicionales se ejemplifican con más detalle aquí.

4. Usos, formulación y administración

- 15 [0088] Los Compuestos de la presente invención tiene afinidad para la actividad agonista o agonista parcial en el subtipo 2C de los receptores de serotonina del cerebro y son así de interés para el tratamiento de una variedad de afecciones y/o alivio de uno o más síntomas asociados. Tales afecciones asociadas con las
20 modulaciones del subtipo 2C de los receptores de serotonina del cerebro del subtipo del cerebro se describen en detalle adelante. La presente invención contempla que los compuestos de la presente invención estén asociados con un efecto rápido de acción. Además, los compuestos de la presente invención les falta los efectos
25 colaterales de disfunción sexual.

[0089] Los Compuestos de la presente invención son útiles para tratar uno o más trastornos psicóticos, como se describe aquí, sin originar diabetogénesis. La diabetogénesis es el efecto

colateral asociado con los agentes antipsicóticos atípicos. Sin
desear estar ligado por ninguna teoría particular, se cree que la
diabetogénesis asociada con agentes antipsicóticos atípicos
resulta del hecho de que aquellos agentes son antagonistas de 5-
5 HT_{2C}. como se describe aquí, los presentes compuestos son
agonistas 5-HT_{2C}, o agonista parciales, y por lo tanto no están
asociados con la diabetogénesis.

[0090] Los Compuestos de la presente invención son útiles para
10 tratar uno o más trastornos sicóticas tal como esquizofrenia que
incluyen tipo paranoide, tipo desorganizado, tipo catatónico, y
tipo no diferenciado, trastorno esquizofreniforme, trastorno
esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico
inducido por sustancias, y trastorno psicótico no especificado de
15 otra forma; psicosis inducida por L-DOP; psicosis asociada con
Demencia de Alzheimer; psicosis asociada con Enfermedad de
Parkinson; y psicosis asociada con Enfermedad del cuerpo de Lewy.

[0091] Los Compuestos de la presente invención también sin
20 útiles para tratar los síntomas relacionados con los trastornos
psicóticos y los tipos psicóticos que incluyen el así llamado
"positivo" y los síntomas "negativos" de la esquizofrenia. Estos
síntomas incluyen por ejemplo alucinaciones, delusiones,
paranoia, ansiedad, agitación, agresión excesiva, tensión,
25 desorden del pensamiento, afecto truncado, y retiro social o
emocional en pacientes psicóticos. Otros síntomas a menudo
asociados con los trastornos psicóticos incluyen afecciones de
cognición tales como la tensión pobre y la disfunción afectada,
depresión, suicidio, síndrome metabólico, y abuso de sustancias.

00217

Así, otra modalidad de la presente invención suministra un método para tratar uno o más síntomas asociados con un desorden psicótico.

5 [0092] En otras modalidades, los presentes compuestos son útiles para tratar trastornos de la ansiedad tales como ataque de pánico, agorafobia, trastorno por pánico, fobia específica, fobia social, trastorno por ansiedad social, trastorno compulsivo obsesivo, trastorno por estrés post traumático, trastorno por
10 tensión aguda, trastorno por ansiedad generalizada, trastorno por ansiedad de separación, trastorno por ansiedad inducida por sustancias, y trastorno de ansiedad no especificada de otra forma.

15 [0093] De acuerdo con otra modalidad, los presentes compuestos son útiles para tratar trastornos bipolares. Tales trastornos bipolares incluyen trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, y trastorno ciclotímico; la manía bipolar, demencia, y la depresión con características sicóticas. Los compuestos también son útiles
20 para tratar (incluyendo la prevención) de ciclos que pueden ocurrir entre la depresión bipolar y la variedad bipolar.

[0094] Una descripción más completa de los desordenes mentales anteriormente mencionados se pueden encontrar en Diagnostic y
25 Statistical Manual of Mental disorders, 4th edición, Washington, DC, American Psychiatric Association (1994), que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

[0095] En ciertas modalidades, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con uno o más agentes anti-sicóticos. Tales agentes anti-sicóticos son bien conocidos en la técnica e incluyen clozapina (por ejemplo, Clozaril®),
5 risperidona (por ejemplo, Risperidal®), olanzapina (por ejemplo, Zyprexa®), quetiapina (por ejemplo, Seroquel®), ziprasidona (por ejemplo, Geodon®), aripiprazol, amisulpirido, clorpromazina, flufenazina, haloperidol (por ejemplo, Haldol®), loxapina, mesoridazina, molindona, perfenazina, pimozida, seroquel,
10 sulpirida, tioridazina, tiotixeno, trifluoperazina, y bifeprunox para nombrar unos pocos.

[0096] La combinación de un compuesto de la presente invención con uno o más agentes antipsicóticos es útil para tratar
15 esquizofrenia que incluye el tipo paranoide, esquizofrenia tipo desorden, esquizofrenia tipo catatónica, esquizofrenia tipo indiferenciado, un trastorno esquizofreniforme, un trastorno esquizoafectivo, un trastorno delirante, trastorno psicótico inducido por sustancias, un trastorno psicótico no especificado
20 de otra manera; psicosis inducida por L-DOPA; psicosis asociada con Demencia de Alzheimer; psicosis asociada con Enfermedad de Parkinson; o psicosis asociada con enfermedad del cuerpo Lewy., trastornos bipolares tal como bipolar I, bipolar II, y desorden ciclotímico; manía bipolar, demencia, y depresión con
25 características sicóticas. En algunas modalidades estas combinaciones son útiles en el tratamiento de afección bipolar que incluye por ejemplo tratar el ciclo entre la depresión bipolar y la manía bipolar.

[0097] En otras modalidades, la administración de un compuesto de la presente invención con un agente antipsicótico suministra beneficios antipsicóticos aunque eliminando o minimizando ciertos efectos colaterales (por ejemplo, acataisia, distonia, diskinesia por Parkinsonismo y disquinesia tardía y similares) típicamente observadas cuando el o los agentes antipsicóticos sean tomados solos.

[0098] En otras modalidades, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar uno o más trastornos depresivos tal como trastornos de temperamento inducidos por sustancia, trastorno depresivo no especificado de otra manera, y depresión resistente al tratamiento.

[0099] Otro aspecto de la presente invención suministra un método para tratar uno o más episodios de cambio de humor tal como episodio depresivo principal, episodio maniaco, episodio mezclado y episodio hipomaniaca; y trastornos de adaptación tal como trastornos de adaptación con temperamento con ansiedad y/o depresión.

[00100] Los Compuestos de la presente invención son también útiles para tratar síntomas relacionados con los síntomas depresivos que incluyen síntomas somáticos tales como dolor neuropático y disfunción sexual. Otros síntomas somáticos incluyen desesperanza, incapacidad, ansiedad y preocupaciones, daños en la memoria con y sin signos objetivos del daño cognitivo, pérdida de cesación de placer (anedonia), movimientos

lentos, irritabilidad, y falta de interés en el cuidado personal, tal como adencia pobre a regímenes médicos o de dieta.

[00101] En ciertas modalidades, la presente invención
5 suministra un método para tratar la disfunción sexual relacionada con la depresión. En otras modalidades, la presente invención suministra a método para tratar disfunción sexual asociada con administrar un inhibidor de retoma de serotonina (SRI) para tratar un trastorno depresivo u otro. Tales métodos para tratar
10 la disfunción sexual se describen en detalle adelante.

[00102] En ciertas modalidades, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con uno o más agentes antidepresivos. Los agentes antidepresivos adecuados incluyen,
15 por ejemplo, inhibidores de retoma de serotonina (SRI), inhibidores de retoma de norepinefrina (NRI), inhibidores de retoma de serotonina-norepinefrina combinados (SNRI), inhibidores de monoamina oxidasa (MAOI), inhibidores reversible de monoamina oxidasa (RIMA), inhibidores de fosfodiesterasa-4 (PDE4),
20 antagonistas del factor de liberación de corticotropina (CRF), antagonistas del alfa. -adenoreceptor u otros compuestos que incluyen antidepresivos atípicos.

Los antidepresivos adicionales para administrar en combinación
25 con compuestos de la presente invención incluyen los inhibidores de toma triple tales como DOV 216303 y DOV 21947; agonistas de melatonina tal como agomelotina, bloqueadores de la toma del súper neurotransmisor (SNUB), por ejemplo, NS-2389 de GlaxoSmithKline y Neurosearch; (R)-DDMA de Sepracor), y/o

00210

antagonistas receptores de sustancia P/neuroquinina (por ejemplo, aprepitant/MK-869 de Merck; NKP-608 de Novartis; CPI- 122721 de Pfizer; R673 de Roche; TAK637 de Takeda; y GW-97599 de GlaxoSmithKline).

5

[00103] Otra clase de agentes antidepresivos para administrar en combinación con compuestos de la presente invención son los antidepresivos adenérgicos y serotoninérgicos específicos (NaSSA). Un ejemplo adecuado de un NaSSA es mirtazepina.

10

[00104] Los NRI adecuados para administrar en combinación con compuestos de la presente invención incluyen aminas terciarias tricíclicas y aminas secundarias tricíclicas. Ejemplos adecuados de aminas terciarias tricíclicas incluyen: amitriptilina, 15 clomipramina, doxepina, imipramina (ver Patente Estadounidense 2, 554,736, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad) y trimipramina, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Ejemplos adecuados de aminas tricíclicas secundarias incluyen: amoxapina, desipramina, maprotilina, nortriptilina y protriptilina, y sus 20 sales farmacéuticamente aceptables.

[00105] Otro NRI para administrar en combinación con compuestos de la presente invención es reboxetina (Edronax™; 2-[.alpha.- (2-etoxi)fenoxi-bencil]morfolino, usualmente administrada como el 25 racemato; ver patente Estadounidense. 4,229,449, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad).

[00106] Los SSRI adecuados para administrar en combinación con los compuestos de la presente invención incluye: citalopram (1-

[3-(dimetilamino)propil]-(4-fluorofenil)-1,3-dihidr-o-5-isobenzofurancarbonitrilo; Ver patente Estadounidense 4,136,193; Christensen et al., *Eur. J. Pharmacol* 41:153, 1977; Dufour et al., *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2:225, 1987; Timmerman et al.,
5 ibid., 239, cada uno de los cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad); fluoxetina (N-metil-3-(p-trifluorometilfenoxi)-3-fenilpropilamina, comercializada en forma de sal de clorhidrato como la mezcla racémica de sus dos isoformas; ver, por ejemplo, patente Estadounidense 4, 314,081;
10 Robertson et al., *J. Med. Chem.* 31:1412, 1988, cada uno de los cuales se incorpora aquí como referencia); la fluoxetina/olanzapina en combinación; fluvoxamina (5-metoxi-1-[4-(trifluorometil) fenil]-1-pentanona O-(2-aminoetil)oxima; Ver patente Estadounidense 4,085,225; Claassen et al., *Brit. J.*
15 *Pharmacol.* 60:505, 1977; De Wilde et al., *J. Affective Disord.* 4:249, 1982; Benfield et al., *Drugs* 32:313, 1986, cada uno de los cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad); paroxetina (trans-(-)-3-[(1,3-benzodioxol-5-iloxi)metil]-4-(4-fluo- rofenil)piperidina; Ver patente Estadounidense 3,912,743;
20 patente Estadounidense 4,007,196; Lassen, *Eur. J. Pharmacol.* 47:351, 1978; Hassan et al., *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 19:705, 1985; Laursen et al, *Acta Psychiat. Scand.* 71:249, 1985; Battegay et al., *Neuropsychobiology* 13:31, 1985, cada uno de los cuales se incorporan aquí como referencia en su totalidad); sertralina,
25 clorhidrato de (1S-cis)-4-(3,4-diclorofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-N-metil-1-naftilamina; Ver patente Estadounidense 4,536,518, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad); escitalopram (ver patente Estadounidense RE34,712); y sus sales farmacéuticamente aceptables.

00021

[00107] Los MAOI adecuados para administrar en combinación con compuestos de la presente invención incluyen: isocarboxazid, fenelzina, selegilina y tranilcipromina, y sus sales
5 farmacéuticamente aceptables.

[00108] Los MAOI reversibles adecuados para administrar en combinación con compuestos de la presente invención incluyen: moclobemida (4-cloro-N-[2-(4-morfolinil)-etil]benzamida; Ver
10 patente Estadounidense 4,210,754, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad), selegilina, y sus sales farmacéuticamente aceptables.

[00109] Los SNRI adecuados para administrar en combinación con
15 compuestos de la presente invención incluyen venlafaxina (ver patente Estadounidense 4,535,186, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad; ver también patentes Estadounidenses 5,916,923, 6,274,171, 6,403,120, 6,419,958, 6,444,708, cada uno de las cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad),
20 y las sales farmacéuticamente aceptables y análogos, que incluyen la sal de succinato de O-desmetilvenlafaxina; milnacipran (N,N-diethyl-2-aminometil-1-fenilciclopropanocarboxamida; ver patente Estadounidense 4,478,836; Moret et al., *Neuropharmacology* 24:1211-19, 1985, cada uno de las cuales se incorpora aquí como
25 referencia en su totalidad); nefazodona (disponible de Bristol Myers Squibb y Dr. Reddy Labs Inc.); duloxetina; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

[00110] Los antagonistas CRF adecuados para administrar en combinación con compuestos de la presente invención incluyen aquellos compuestos descritos en la especificaciones de Patentes Internacionales Nos. WO 94/13643, WO 94/13644, WO 94/13661, WO 5 94/13676 y WO 94/13677.

[00111] Los antidepresivos atípicos adecuados para administrar en combinación con compuestos de la presente invención incluyen: bupropion (Wellbutrin™; (.+-.)-1-(3- clorofenil)-2-[(1,1-dim- 10 etiloetil)amino]-1-propano), litio, nefazodona, trazodona y viloxazina, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Otro antidepresivo atípico adecuado es sibutramina.

[00112] Los antidepresivos particulares para administrar en 15 combinación con los compuestos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a adinazolam, alaproclato, alnespirona, aminaptina, amitriptilina, combinación de amitriptilina/clordiazepóxido, amoxapina, aprepitant, atipamezol, azamianserin, bazinaprina, befuralina, bifemelano, binodalina, 20 bipenamol, brofaromina, bupropion, caroxazona, cericlamina, cianopramina, cimoxatona, citalopram, clemeprol, clomipramina, clovoxamina, dazepinil, deanol, demexiptilina, desipramina, O-desmetilvenlafaxina, dibenzepina, dotiepin, doxepina, droxidopa, duloxetina, elzasonan, enefexina, eptapirona, escitalopram, 25 estazolam, etoperidona, femoxetina, fengabina, fezolamina, fluotracen, fluoxetina, fluvoxamina, gepirona, idazoxan, imipramina, indalpina, indeloxazina, iprindol, isocarboxazida, levoprotilina, litoxetina, lofepramina, maprotilina, medifoxamina, metapramina, metralindol, mianserina, milnacipran,

minaprina, mirtazapina, moclobemida, montirelina, nebracetam, nefopam, nefozodina, nemititida, nialamida, nomifensina, norfluoxetina, nortriptilina, orotirelina, oxaflozano, paroxetina, fenelzina, pinazepam, pirlindona, pizotilina, 5 protriptilina, reboxetina, ritanserina, robalzotan, rolipram, selegilina, sercloremina, sertralina, setiptilina, sibutramina, sulbutiamina, sulpirida, sunepitron, teniloxazina, tozalinona, timoliberina, tianeptina, tiflucarbina, tofenacina, tofisopam, toloxatona, tomoxetina, tranilcipromina, trazodona, trimiprimina, 10 venlafaxina, veraliprida, vilazodona, viloxazina, viqualina, zimelidina y zometrapina, y sus sales farmacéuticamente aceptables, y la hierba de San Juan, o Hypencuin perforatum, o extractos de estas.

15 [00113] Las sales adecuadas de agentes antiansiedad para administrar con compuestos de la presente invención incluyen agonistas 5-HT_{1A} o antagonistas, especialmente agonistas parciales 5-HT_{1A}, antagonistas de receptor de neuroquinina (NK) (por ejemplo, saredutant y osanetant) y antagonistas de factor de 20 liberación de corticotropina (CRF). Los agonistas de receptor 5-HT_{1A} adecuados o los antagonistas que se pueden utilizar en la presente invención incluyen, en particular, los agonistas parciales del receptor de 5-HT_{1A} buspirona, flesinóxan, gepirona y ipsapirona, y sus sales farmacéuticamente aceptables. Un 25 ejemplo de un compuesto con actividad antagonista/agonista parcial del receptor 5-HT_{1A} es pindolol, los nuevos agonistas 5HT_{1A} agonistas variza, alnespirona, gepirona, sunepitron, MKC242, vilazodona, eptapirona, y ORG1 2962 de Organon; los nuevos antagonistas 5HT_{1A} tal como robalzotan; los nuevos

agonistas 5-HT_{2B} tal como elzasonan; los nuevos antagonistas 5HT₂ tal como YM-992 (de Yamanouchi Pharmaceuticals) y neniifitida.

[00114] De acuerdo con la presente invención, los combinaciones
5 de la invención se pueden administrar en conjunto con uno o más
agentes que sea útiles en tratar la depresión y otros trastornos
de temperamento. Alternativamente o adicionalmente, las
composiciones de la invención se pueden administrar con uno o más
de otros farmacéuticos activos para tratar cualquier otro síntoma
10 o condición médica presente en el mamífero que está relacionado o
no relacionado con la depresión o el trastorno de temperamento
que se experimenta por el mamífero. Ejemplos de tales agentes
farmacéuticos incluyen, por ejemplo, agentes anti-angiogénicos,
agentes anti-neoplásicos, agentes anti-diabéticos, agentes anti-
15 infeccioso, agentes que alivian el dolor, agentes anti-sicóticos,
agentes gastrointestinales, etc., o combinaciones de estos. Otros
agentes farmacéuticos útiles en la práctica de la presente
invención incluyen, por ejemplo, terapias adyutivas típicamente
utilizadas para mejorar los efectos de un antidepresivo. Tales
20 agentes adyuntivos pueden incluir, por ejemplo, estabilizadores
del temperamento (por ejemplo, litio, ácido valproico,
carbamazepina, etc.); pindolol, estimulantes (por ejemplo,
metilfenidato, dextroanfetamina, etc.); o agentes que aumentan la
tiroides (por ejemplo, T₃); antipsicóticos, agentes anti-ansiedad
25 (por ejemplo, benzodiazepina), y/o agentes que alivian la
disfunción sexual (por ejemplo, buspirona, que también tiene
efectos anti ansiedad; agentes dopaminargicos tales como
amantadina, pramipexol, bupropion, etc.).

00225

[00115] Como moduladores 5-HT_{2c}, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar una variedad de trastornos. Tales trastornos incluyen síndrome premenstrual (PM), trastorno disfórico premenstrual (PMDD), trastornos de movimiento o motores tal como Enfermedad de Parkinson; síndrome de fatiga crónica, 5 anorexia nerviosa, trastornos del sueño (por ejemplo, apnea del sueño), y mutismo.

[00116] El Trastorno disfórico premenstrual, o PMDD, es una 10 forma severa de PMS. como el PMS, PMDD ocurre típicamente la semana antes de la llegada de la menstruación y desaparece unos pocos días después. El PMDD se caracteriza por oscilaciones severas del temperamento mensualmente y síntomas físicos que interfieren con la vida diaria, especialmente en las relaciones 15 de las mujeres con sus familias y sus amigos. Los síntomas del PMDD los síntomas van más allá de lo que se considera manejable o síntomas premenstruales normales.

[00117] El PMDD es una combinación de síntomas que pueden 20 incluir irritabilidad, temperamento deprimido, ansiedad, disturbios del sueño, dificultad en la concentración, ataques de mal genio, mastalgia y meteorismo. El criterio de diagnóstico enfatiza los síntomas del temperamento deprimido, la ansiedad, las oscilaciones del temperamento o la irritabilidad. Las 25 condiciones afectan hasta una de cada 100 mujeres Americanas que tienen periodos menstruales regulares. De acuerdo con otra modalidad, la presente invención suministra un método para tratar uno o más síntomas asociados con PMDD.

[00118] En los inhibidores de retoma de serotoninas selectivos (SSRI) son el método preferido habitual para tratar síntomas asociados con PMDD. De acuerdo con otro aspecto, la presente invención suministra un método para tratar PMDD, o uno o más
5 síntomas asociados con PMDD, al administrar un compuesto de formula I en combinación con SSRI. En ciertas modalidades, el SSRI es fluoxetina, venlafaxina, paroxetina, duloxetina, o sertraline.

10 [00119] De acuerdo con otra modalidad, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar una variedad de trastornos alimenticios. En ciertas modalidades, el trastorno alimenticio es hiperfagia, bulimia o anorexia nerviosa. En ciertas modalidades, los compuestos de la presente invención son
15 útiles para tratar trastornos gastrointestinales, tal como el mal funcionamiento de la motilidad gastrointestinal o la propulsión intestinal. Los Compuestos de la presente invención son también útiles en relación con la pérdida de control de peso (por ejemplo, reducción de calorías o toma de alimento, y/o supresión
20 del apetito). Tales métodos son particularmente útiles para tratar la obesidad con sus consecuentes comorbilidades que incluyen diabetes insípida, Diabetes tipo II, enfermedad cardiovascular, hipertensión, hiperlipidemia, apoplejías, osteoartritis, apnea del sueño, enfermedad de la vejiga gall,
25 gota, algunos cánceres, alguna infertilidad, y la mortalidad temprana.

[00120] En ciertas modalidades, los compuestos de la presente invención se administran en combinación con uno o más agentes

anti-obesidad. Tales agentes anti-obesidad se conocen en la técnica e incluyen inhibidores de proteína de transferencia de triglicérido de secreción/microsomal de apolipoproteína-B (apo-B/MTP), inhibidores de 11β -hidroxi esteroide deshidrógenasa-1 (11 β -HSD tipo 1), PYY₃₋₃₆ y análogos de estos, agonistas MCR-4, 5 agonistas colecistoquinina-A (CCK-A), inhibidores de retoma de monoamina (tal como sibutramina), agentes simpatomiméticos, agonistas receptor adrenérgicos R3, agonistas de dopamina (tal como bromocriptina), análogos receptores de hormona estimulante 10 del melanocito (antagonistas del receptor cannabinoide 1 (por ejemplo, rimonabant), antagonistas de hormona concentrante de melanina, leptinas (la proteína OB), análogos de leptina, agonistas receptores de leptina, antagonistas de galanina, inhibidores de lipasa (tal como tetrahidrolipstatina, es decir, 15 orlistat), agentes anorexicos (tales como agonista de bombesina), antagonistas de receptor de Neuropéptido-receptor Y, agentes triromiméticos, dehidroepiandrosterona o análogos de estos, agonistas o antagonistas del receptor glucocorticoide, antagonistas del receptor orexin, antagonistas de proteína que se 20 une a urocortina, agonistas del receptor de péptido-1 similar a glucagon, factores neurotróficos o auxiliares neurotróficos (tal como Axokine^{TA}), proteínas relacionadas con agouti humano (AGRP), antagonistas receptores gerelin, agonistas del receptor de histamina 3 o agonistas inversos, y agonistas del receptor de 25 neuromedina U.

[00121] En otras modalidades, un compuesto de la presente invención se administra en combinación con un agente anti-obesidad seleccionado de orlistat, sibutramina, bromocriptina,

efedrina, leptina, rimonabant, pseudoefedrina, PYY3.36 o un
análogo de estos, y 2-oxo- N-(5-feniipirazinil)spiro-
[isoberizofuran-1(3H),4 -piperidina]-1 -carboxamida. De acuerdo
con otro aspecto de la invención, un compuesto de la presente
5 invención se administra en combinación con un agente anti-
obesidad en conjunto con tratamientos típicos para la obesidad
tales como ejercicio o una diete sensible

[00122] De acuerdo con otra modalidad, un compuesto de la
10 presente invención se administra en combinación con uno o más
agentes para tratar la diabetes y condiciones asociadas. En
ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se
administra en combinación con uno o más tales agentes que
incluyen insulina y análogos de insulina (por ejemplo, Insulina
15 LysPro); GLP-I (7-37) (insulinotropina) y GLP-I (7-36)-NH₂;
sulfonilúreas y análogos de estos: clorpropamida, glibenclamida,
tolbutamida, tolazamida, acetohexamida, Glipizide[®], glimepirida,
repaglinida, meglitinida; biguanidas: metformina, fenformina,
buformina; "antagonistas 2 e imidazolinas: midaglizol, isaglidol,
20 deriglidol, idazoxan, efaroan, fluparoxan; otras secretagogas de
insulina: linoglririda, A-4166; glitazonas: ciglitazona, Actos[®]
(pioglitazona), englitazona, troglitazona, darglitazona, Avandia[®]
(BRL49653); inhibidores de la oxidación de ácidos grasos:
clomoxir, etomoxir; inhibidores de glucosidasa: acarbosa,
25 miglitol, emiglitato, voglibosa, MDL-25,637, camiglibosa, MDL-
73,945; 13- agonistas: BRL 35135, BRL 37344, RO 16-8714, ICI
D7114, CL 316,243; o inhibidores de fosfodiesterasa: L-386,398.

00000

[00123] En otras modalidades, un compuesto de la presente invención se administra en combinación con uno o más agentes que disminuyen los lípidos: benfluorex; complejos de vanadato y vanadio (por ejemplo, Nagiivan®) y complejos de peroxovanadio; antagonistas de amilina; antagonistas de glucagon; inhibidores de gluconeogenesis; análogos de somatostatina; agentes anti lipolíticos: ácido nicotínico, acipimox, WAG 994, pramlintida (Symlin"), AC 2993, nateglinida, inhibidores de aldosa reductasa (por ejemplo, zopolrestat), inhibidores de glicogen fosforilasa, inhibidores de sorbitol deshidrogenasa, inhibidores tipo 1 de intercambiador de sodio-hidrógeno (NNE-I) y/o inhibidores de la biosíntesis de colesterol o inhibidores de absorción de colesterol, especialmente un inhibidor de HMG-CoA reductasa, o un inhibidor de HMG-CoA sintasa, o una reductasa HMG-CoA o inhibidor de la expresión del gen de sintasa, un inhibidor CETP, un secuestrante de ácido iris, un fibrado, un inhibidor de ACAT, un inhibidor de sintetasa de escualeno, o un anti oxidante. En otras modalidades, un compuesto de la presente invención se administra en combinación con uno o más compuestos de ocurrencia natural que actúan para disminuir los niveles de colesterol en el plasma. Tales compuestos de ocurrencia natural se denominan comúnmente como nitroacéuticos e incluyen, por ejemplo, extracto de ajo, extractos de planta de Hoodia, y niacina.

[00124] En ciertas modalidades, los compuestos de la presente invención son útiles para inducir, ayudar a mantener el control de la vejiga deseable en un mamífero. Los métodos son particularmente útiles para tratar un mamífero que experimenta o es susceptible a inestabilidad de la vejiga o incontinencia

urinaria. Los métodos de la invención incluyen prevención, tratamiento o inhibición de las condiciones urinarias relacionadas con la vejiga y la inestabilidad de la vejiga, que incluyen inestabilidad idiopática de la vejiga, enuresis nocturna, nocturia, disfunción nulificante e incontinencia urinaria (que incluye, por ejemplo, incontinencia por esfuerzo, incontinencia de emergencia , y/o incontinencia mezclada). También tratable o prevenible mediante la administración de un compuesto de esta invención es la inestabilidad de la vejiga secundaria a la hipertrofia de la próstata, como es un método para mejorar el tono uretral y reducir el goteo de la orina indeseable en una persona saludable de otra forma. Por ejemplo, los métodos de la invención son aplicables para aliviar el goteo de la orina que ocurre a menudo en mujeres durante el primer año de nacimiento de su niño.

[00125] En otras modalidades, los presentes compuestos son útiles para tratar la retención de orina y la disinergia de esfínter de estrusor. Los pacientes que sufren de retención de orina incluyen aquellos que sufren de daños de la columna vertebral o pacientes macho con hiperplasia de próstata benigna.

[00126] De acuerdo con la presente invención, unos compuestos de la presente invención también son útiles en promover el retraso temporal de la orina cuando sea deseable. Tales compuestos se pueden utilizar de acuerdo con la presente invención para estabilizar la vejiga en cualquier contexto aplicable. Los métodos de la invención por lo tanto se pueden

utilizar para permitirle a un receptor controlar la urgencia y la frecuencia de la orina.

[00127] En algunas modalidades de la invención, los
5 compuestos de la presente invención se administran a un mamífero
necesitado de ello para el tratamiento, prevención, inhibición
y/o mejoramiento de la incontinencia urinaria urgente (también
conocida como inestabilidad de la vejiga, vejiga neurogénica,
disfunción desocupante, vejiga hiperactiva, o sobre actividad
10 detrusora; hiperflexia detrusora o vejiga no inhibida) o
incontinencia urinaria mezclada. Los usos de la invención
incluyen, pero no se limitan a, aquellos para las actividades de
la vejiga y las inestabilidades en las cuales la urgencia
urinaria esta asociada con prostatitis, hipertrofia prostática,
15 cistitis intersticial, infecciones del tracto urinario o
vaginitis. Los métodos de esta invención también se pueden
utilizar para ayudar en la inhibición y corrección de condiciones
del síndrome de frecuencia-urgencia, y vejiga perezosa, también
conocida como síndrome de vaciamiento infrecuente.

20

[00128] Los Compuestos de la presente invención también se
pueden utilizar para tratar, prevenir, inhibir, o limitar la
incontinencia urinaria, la inestabilidad urinaria o la urgencia
urinaria asociada con o que resulta de las administraciones de
25 otros medicamentos, que incluyen diuréticos, antagonistas de
vasopresina, agentes anti colinérgicos, sedantes o agentes
hipnóticos, narcóticos, agonistas alfa-adrenérgicos antagonistas
alfa-adrenérgicos, o bloqueadores del canal de calcio.

[00129] Los Compuestos de la presente invención son útiles para inducir o ayudar en el control de la vejiga urinaria o para prevenir o tratar las enfermedades descritas aquí en humanos necesitados de tal alivio, incluyendo usos en adultos y
5 pediátricos. Ellos también se pueden utilizar para aplicaciones veterinarias, particularmente que incluyen métodos de control de vejiga en caninos y felinos. Si se desea, los métodos presentes también se pueden utilizar en animales de granja, tales como bovinos, ovinos, porcinos y razas equinas.

10

[00130] De acuerdo con la presente invención, los compuestos de la presente invención se pueden administrar solos para modular la actividad de la vejiga, o alternativamente se pueden administrar en combinación con (sea simultánea o secuencialmente) uno o más
15 de otros agentes farmacéuticos útiles en la modulación de la actividad de la vejiga. Alternativamente o adicionalmente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en combinación con uno o más de otros agentes farmacéuticos útiles en el tratamiento o prevención de uno o más de otros síntomas,
20 trastornos, o enfermedades sufridas por el individuo necesitado de modulación de la actividad de la vejiga.

[00131] Otros agentes farmacéuticos útiles en la modulación de la actividad de la vejiga, y particularmente para el tratamiento,
25 prevención, inhibición, y/o mejoramiento de la inconveniencia urinaria incluye, por ejemplo, acetato de desmopresina(disponible como DDA VP® pulverizado nasal y tabletas DDAVP® de Aventis Farmaceutical), así como también el tubo rinal de acetato de desmopresina(disponible de Ferring Farmaceuticals Inc.). Otros

productos incluyen, por ejemplo, tartrato de tolterodina (disponible como Detroltm tabletas de Farmacia & Upjohn), cloruro de oxibutinina (disponible en la forma de Ditropan[®] tabletas y jarabe y Ditropan XL[®] tabletas de relación extendida de ALZA Farmaceutical), bromuro de propantalina (disponible en forma de tableta de Roxane Laboratories, Inc.), hiosciamina y sulfato de hiosciamina (disponible, respectivamente, como Cystopaz[®] tabletas y Cystopaz-M[®] cápsulas de liberación temporal de PolyMedica Farmaceuticals (U.S.A.), Inc.), hidrobromuro de hiosciamina, flavoxato HCl (disponible en Urispas[®] 100 mg tabletas de ALZA Farmaceutical), imipramina HCl (disponible en tabletas de 10 mg, 25 mg y 50 mg de Geneva Farmaceuticals, Inc.), fenilpropanolamina, midodrina HCl (disponible en tabletas 2.5 mg y 5 mg Proamatine[®] de Shire US Inc.), fenoxibenzamina HCl (disponible como Dibenziline[®] cápsulas provenientes de WellSpring Farmaceuticals Corporation), y prazosin HCl (disponible en Minipress[®] cápsulas de Pfizer Inc.). Cada uno de estos medicamento se pueden administrar en las cantidades farmacéuticamente efectivas y regímenes conocidos en la técnica, que incluyen aquellas listas en la referencia Physicians Desk Reference, 55 Edición, 2001; published by Medical Economics Company, Inc. at Monvale, NJ 07645-1742, cuyas porciones relevantes se incorporan aquí como referencia.

[00132] Aún otros agentes farmacéuticos de pueden adaptar para modular la actividad de la vejiga incluyen, por ejemplo otros reguladores tales como el receptor 5HT_{2c}. Por ejemplo, la Solicitud de patente Estadounidense 2004/0235856 (previamente incorporada aquí como referencia en su totalidad) describe una

variedad de moduladores del receptor 5HT_{2c} que son útiles de acuerdo con la práctica de la presente invención. Los agonistas 5HT_{2c} adicionales se ejemplifican en Bishop et al., Expert Opin. Ther. Patent 13:1691-1705, 2003, cuyos contenidos se incorporan
5 aquí como referencia.

[00133] Aún otros agentes farmacéuticos que pueden actuar para modular la actividad de la vejiga incluyen, por ejemplo, moduladores de uno o más canales de potasio KCNQ. En algunas
10 modalidades de la presente invención, los compuestos de la presente invención se administran en conjunto con uno o más agonistas de KCNQ 2/3 o KCNQ3/5. Tales moduladores de KCNQ incluyen, por ejemplo, los compuestos descritos en La Patente Estadounidense Número 5, 384,330 y aquellas descritas en La
15 Patente Estadounidense Número 5,565,483, así como también aquellos descritos en La solicitud de Patente Estadounidense número 2002/0183395; y La solicitud de Patente Estadounidense número 2004/0029949. Los contenidos completos de cada una de estas patentes y solicitudes de patentes se incorporan aquí como
20 referencia. En algunas modalidades de la presente invención, los compuestos de la presente invención se administran con retigabina.

[00134] En algunas modalidades de la presente invención, los
25 compuestos de la presente invención se administran en conjunto con uno o más compuestos que actúan como agonistas de vasopresina que incluyen, pero no se limitan a aquellos descritos en La patente U.S. No. 6,194,407 (Failli et al.), La patente U.S. No.

6,090,803 (Failli et al.), La patente U.S. No. 6,096,736 (Ogawa et al.), y La patente U.S. No. 6,096,735 (Ogawa et al.).

[00135] En general, será a menudo deseable de acuerdo con la
5 presente invención administrar uno o más compuestos de la presente invención en conjunto con uno o más agonistas receptores alfa-adrenérgicos y/o uno o más otras drogas simpatomiméticas.

[00136] De acuerdo con la presente invención, los compuestos de
10 formula I se pueden utilizar para tratar, prevenir, o aliviar la dependencia, mitigar, el retiro, o los síntomas de estos para cualquiera de una variedad de sustancias que incluyen, por ejemplo, ludosustancias (por ejemplo, alcohol, tabaco [por ejemplo, nicotina]), agentes farmacológicos (por ejemplo,
15 aliviadores del dolor [por ejemplo, Vicodin®, Lortab™, Lorcef , Percocet, Percodan®, Tilox®, Hidrocodona, OxiContin®, metadona, Tramadol, etc], tranquilizantes, estimulantes, o sedante), y drogas que ilícitan (por ejemplo, marihuana, heroína, cocaína, éxtasis, LSD, PCP, metanfetamina, etc.).

20

[00137] El término "abuso de sustancias", como se utiliza aquí, se puede definir con referencia a los criterios establecidos en Manual de Mental Trastornos, 4th Ed. (1994) ("DSM-IV"), que se prepara por la fuerza de tarea sobre nomenclaturas y estadísticas
25 de la Asociación siquiátrica Americana. Una característica de abuso de sustancias es el patrón mal adaptado del uso de la sustancia manifestado por las consecuencias recurrentes y significativas adversas relacionadas con el uso repetido de las sustancias. como se citó en el DSM-IV, abuso de sustancias se

00000

define como el patrón mal adaptado del abuso de sustancias que conduce a un daño clínicamente significativo o a una enfermedad, como se manifiesta por (1 o más) de lo siguiente, que ocurre dentro de un periodo de 12 meses: (1) recurrente uso de sustancias que resulta en falla de cumplir las obligaciones del papel principal en el trabajo, escuela, o casa; (2) recurrente uso de sustancias en situaciones en las cuales es físicamente riesgoso; (3) problemas legales relacionados con recurrencia de la sustancias; y (4) continuo uso de la sustancia a pesar de tener problemas sociales o interpersonales persistentes o recurrentes causados o exacerbados por efectos de la sustancia. Además, el DMS-IV requiere que los síntomas de abuso de sustancias no cumplan los criterios para dependencia de sustancia.

15

[00138] El término "dependencia de sustancia", como se utiliza aquí, se puede definir con referencia a los criterios establecidos en Diagnostic y Statistical Manual of Mental Trastornos, 4th Ed. (1994) ("DSM-IV"), que se prepara por la fuerza de tarea de nomenclatura y estadística de la Asociación Siquiátrica Americana. Los criterios para la dependencia de las sustancias establecidas en el DSM-IV es un patrón de uso de sustancia, que conduce a daños o enfermedades clínicamente significativas manifestadas mediante por lo menos tres seleccionados del siguiente grupo, que ocurren en cualquier momento dentro del mismo periodo 12 meses: (1) tolerancia definida como (a) necesidad de cantidades sustancialmente crecientes de sustancia para lograr el efecto deseado; o (b) efecto sustancialmente disminuido con uso continuo de la misma

25

- cantidad de sustancia; (2) retiro, como se demostró mediante (a) el síndrome de abstinencia característico para la sustancia específica; o (b) la misma sustancia o cercanamente relacionada que se forma para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia;
- 5 (3) la sustancia a menudo se toma en cantidades mayores o durante un periodo más largo del que se pretendía; (4) existe un deseo persistente o esfuerzos no exitosos de cortar o controlar el uso de la sustancia; (5) gran parte del tiempo se basa en actividades para obtener la sustancia, uso de la sustancia, recuperación de
- 10 sus efectos; (6) importancia social, ocupacional o actividades lúdicas se dan o se reducen por el uso de la sustancia; y (7) el uso de la sustancia es continua a pesar del conocimiento de tener un problema persistente o recurrente físico o psicológico que es probable que haya sido causado o exacerbado por la sustancia. La
- 15 dependencia de la sustancia puede ser con dependencia fisiológica; que es evidencia de tolerancia o que está presente abstinencia, o sin dependencia fisiológica, donde no está presente evidencia de tolerancia o abstinencia. Otras de las condiciones establecidas en el DMS-IV incluyen la remisión. Estos
- 20 tipos de remisión se basan en el intervalo de tiempo que ha pasado desde la cesación de la dependencia y si existe una presencia continua de uno o más de los síntomas incluidos en los criterios para dependencias.
- 25 [00139] En ciertas modalidades, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar alcoholismo (por ejemplo, abuso de alcohol, adicción y/o dependencia que incluye tratamiento para abstinencia, reducción del anhelo y prevención del relapso de toma de alcohólo) y/o abuso del tabaco (por ejemplo, adicción a

00000

fumar, cesación y/o dependencia que incluye tratamiento para reducción del anhelo y prevención del relapso para fumar tabaco).

[00140] En la evolución del abuso de sustancias de acuerdo con
5 la presente invención, se puede hacer referencia por ejemplo, a la encuesta Nacional sobre uso de droga y salud (NSDUH), que obtiene información de 9 diferentes categorías de uso de drogas ilícitas: marihuana, cocaína, heroína, alucinógenos, inhalantes, y uso no médico de aliviadores del dolor tipo prescripción,
10 tranquilizantes, estimulantes, y sedativos. En estas categorías, está incluido el hashis con marihuana, crack que se considera como una forma de cocaína. Varias drogas se agrupan bajo la categoría de alucinógenos, que incluyen LSD, PCP, peyote, mescalina, hongos, y "Éxtasis" (MDMA). Inhalantes incluyen una
15 variedad de sustancias, tales como amil nitrito, fluidos de limpieza, gasolina, pintura, y goma. Las 4 categorías de drogas de tipo prescripción (aliviadores del dolor, tranquilizantes, estimulantes y sedativos) cubren numerosas drogas disponibles a través de prescripciones y algunas veces ilegalmente "en la
20 calle". La Metanfetamina se considera un tipo de estimulante. A quienes responden se les pregunta que reporte solo usos de drogas que no fueron prescritas para ellos o drogas que ellos tomaron solamente por la experiencia de sentir que causaban. Las drogas de libre disponibilidad y de uso legítimo de drogas de
25 prescripción están incluidas. Los reportes del NSDUH combina los 4 grupos de drogas tipo prescripción en una categoría denominada como "cualquier psicoterapéutico."

00000

[00141] El NSDUH categoriza el abuso de alcohol a través del uso de preguntas acerca de la frecuencia del consumo de las bebidas alcohólicas, tales como la cerveza, vino, whisky, brandy, y bebidas mezcladas. Una lista extensiva de ejemplos de las

5 clases de bebidas cubiertas en cada a quienes responden antes de interrogar por la administración. Una "bebida" se define como un tarro o una botella de cerveza, un vaso de vino o un enfriador de vino, un disparador de licor, o una bebida mezclada con licor en esta. Los tiempos en los momentos cuando quien responde solo

10 tiene un sorbo o dos de la bebida ya es considerado como consumo. Para este reporte, los estimados para la prevalencia del uso alcohol se reportan principalmente en tres niveles definidos tanto para machos como para hembras y para todas las edades como sigue: uso habitual: por lo menos una bebida en los pasados 30

15 días (que incluye fiestas y uso pesado).

Uso pesado-5 o más bebidas en la misma ocasión por lo menos una vez en los pasados 30 días (incluye uso pesado).

20 Uso en fiestas 5 o más bebidas en la misma ocasión por lo menos una vez en los pasados 30 días (incluye uso pesado).

Uso pesado- 5 o más bebidas en la misma ocasión en por lo menos 5 diferentes días en los pasados 30 días.

25

[00142] El NSDUH también caracteriza el uso de los productos de tabaco, que incluyen cigarrillos, tabaco de mascar, rapé, cigarrillos, tabaco y pipa. Para propósitos analíticos, los datos para tabaco de mascar y rapé se combinan como "tabaco sin humo".

00240

El uso del cigarrillo se define como fumar "parte o todo de un cigarrillo". Las preguntas para determinar la dependencia de la nicotina entre los fumadores de cigarrillo habituales también se incluyen en el NSDUH. La dependencia de la nicotina se basa en

5 criterios de la escala del síndrome de dependencia de nicotina (NDSS) o el ensayo de Fagerstrom de dependencia de la nicotina (FTND).

[00143] En otras modalidades, los compuestos de la presente

10 invención son útiles para tratar la abstinencia de o el retiro de la adicción a las drogas que incluye adicción a la nicotina, alcohol, y otras sustancias de abuso. Los individuos a menudo sufren de síntomas de abstinencia de la nicotina como consecuencia del uso descontrolado del tabaco en cualquier forma,

15 que incluye, pero no se limitan a fumar un cigarrillo, cigarro, o tabaco y pipa, u otra ingestión oral o intranasal de tabaco o tabaco para mascar. Tal tabaco oral o intranasal incluye, pero no está limitado a fumar o masticar tabaco. La sensación del uso de nicotina o la reducción de la cantidad del uso de la nicotina, es

20 a menudo seguida dentro de las 24 horas por síntomas que incluyen, temperamento disfórico, deprimido; dolores de cabeza ligeros; insomnio; irritabilidad, frustración o mal genio; ansiedad; tremor nervioso; dificultad en la concentración; desapaciguamiento; tasa cardíaca disminuida; apetito incrementado

25 o ganancia de peso; y las ansias por tabaco o nicotina. Estos síntomas a menudo originan enfermedades clínicamente significativas o afectación en lo social, ocupacional u otras áreas importantes de funcionamiento

00012

[00144] La discontinuación o reducción en la administración de un opioide, típicamente la auto administración a través de inyección u oralmente, a través de fumado o la ingestión intranasal resulta a menudo en la presencia de una condición de abstinencia de opioide característico. Esta condición de abstinencia se puede precipitar por la administración de un antagonista opioide tal como nanzona o naltrexona después del uso del opioide. La abstinencia de opioide se caracteriza por síntomas que son generalmente opuestas a los efectos agonísticos del opioide. Estos síntomas de abstinencia pueden incluir ansiedad; desasosiego; dolores musculares, a menudo en la espalda y en las piernas; a menudo por opioides; irritabilidad y sensibilidad creciente al dolor; temperamento disfórico; náusea o vomito; lagrimeo; rinorrea; dilatación de las pupilas; piloerección; sudoración; diarrea; bostezamiento; fiebre; y insomnio. Cuando la dependencia es en opioides de corta acción, tal como heroína, los síntomas de abstinencia usualmente ocurren en las 6 -24 horas después de la última dosis, aunque los opioides de larga acción, tal como metadona, los síntomas pueden tomar 2-4 días para emerger. Estos síntomas pueden causar enfermedad clínicamente significativa o daño en lo social, ocupacional o en otras áreas importantes de funcionamiento. La presente invención es más preferiblemente utilizada para aliviar uno o más síntomas atribuidos a la abstinencia de opioides cuando tales síntomas no se deben a la condición médica general y no son mejor tenidos en cuenta como otro desorden médico

[00145] La discontinuación o reducción en el uso de etanol (bebidas que contienen etanol) resulta en la manifestación de las

condiciones de abstinencia de etanol. Las condiciones de abstinencia de Etanol se caracterizan por síntomas que lisan cuando las concentraciones de etanol en la sangre declinan rápidamente, en las 4 a 12 horas después de que el uso de etanol se ha detenido o reducido. Estos síntomas con abstinencia de etanol incluyen anhelo por etanol, hiperactividad automática (tal como sudoración o un pulso mayor de 100); tremor de la mano; insomnio; náusea; vómito; visualización transitoria, alucinaciones o ilusiones visuales transitorias, táctiles o auditivas; agitación sicomotora; ansiedad; y ataques grand mal. Estos síntomas a menudo causan enfermedad clínicamente significativa o daño en lo social, ocupacional, u otras áreas importantes de funcionamiento. La presente invención es más preferiblemente utilizada para aliviar uno o más síntomas atribuidos a la abstinencia de etanol cuando tales síntomas no son debidos a una condición médica general y no son contados mejor por otros desórdenes médicos.

[00146] De acuerdo con otra modalidad, un compuesto de la presente invención se administra en combinación con uno o más agentes útiles para tratar abuso de sustancias. En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se administra en combinación con uno o más agentes para tratar abuso de tabaco. Tales agentes incluyen agonistas parciales del de nicotina bupropion hipocloruro (Zyban™) y terapias de reemplazo de nicotina.

[00147] De acuerdo con todavía otra modalidad, un compuesto de la presente invención se administra en combinación con uno o más

agentes para tratar alcoholismo, tal como antagonistas opioides (por ejemplo, naltrexona, ReVia™), nalmefene, disulfiram (Antabuso™), y acamprosato (Campral™).

- 5 [00148] En ciertas modalidades, un compuesto se administra en combinación con uno o más agentes para reducir los síntomas por abstinencia de alcohol tales como benzodiazepinas, beta-bloqueadores, clonidina, carbamazepina, pregabalina, y gabapentina (Neurontin™). En otras modalidades de la invención,
- 10 los compuestos que utilizan terapia de la presente invención se administra concomitantemente con, en relación con, y/o posteriores a un programa de modificación educacional y/o de comportamiento para mejorar la abstinencia continuada de la dependencia o el abuso de la sustancia. El método de la presente
- 15 invención puede ser particularmente útil para tratar síntomas de abstinencia de nuevo observados en la rehabilitación y otros programas de tratamiento. Por lo tanto, los programas pueden ser más efectivos al enfocarse sobre las letras de modificación educacional o de comportamiento, reduciendo además la incidencia
- 20 de no completar el programa.

- [00149] En ciertas modalidades, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar uno o más de los trastornos de déficit intelectual que comprende administrar un compuesto de la
- 25 presente invención. En otras modalidades, tales trastornos de déficit intelectual incluyen demencia, tales como demencia por envejecimiento, demencia vascular daño cognitivo medio, declinación cognitiva relacionada con la edad, y afección neuro cognitiva media; La enfermedad de Alzheimer, y el déficit de la

000000

memoria, los trastornos con déficit de atención (ADD, también conocido como trastornos por hiperactividad con déficit de atención o ADHD) tanto en niños como en adultos. En ciertas modalidades, la presente invención suministra un método de tratar

5 ADD y/o ADHD en un paciente pediátrico que comprende administrar a dicho paciente un compuesto de formula I o una composición farmacéutica de este.

[00150] En otras modalidades, la presente invención suministra

10 un método de tratar uno o más trastornos de cognición. De acuerdo con otro aspecto, la afección de cognición es una afección del aprendizaje. Tales trastornos de aprendizaje se conocen en la técnica e incluyen autismo, dislexia, síndrome de Asperger, o una afección neurobiológica similar al autismo y caracterizada por

15 déficit serios en habilidades sociales y de comunicaciones; discapacidades de aprendizaje específicas, una afección en uno o más de los procesos psicológicos básicos involucrados en el entendimiento o utilizar el lenguaje hablado o escrito, que se puede manifestar en si mismo en una capacidad imperfecta para

20 escuchar, pensar, o hablar, leer, escribir, deletrear o hacer cálculos matemáticos; disgrafía, un desorden que origina dificultad con formación de letras o escritura en un espacio definido; discalcuria, un desorden en caso que la gente tenga problemas manejando conceptos aritméticos y que contienen

25 matemáticas; la dispraxia, un problema con el sistema o el movimiento del cuerpo que interfiere con la capacidad de la persona para hacer una respuesta física controlada o coordinada en una situación dada; déficit de percepción visual, dificultad de recibir y/o procesar información precisa del sentido de la

vista, aunque no existe nada malo con la visión; y déficit de percepción auditiva, dificultan en recibir información precisa a través de los medios auditivos, aunque no exista problema con la audición.

5

[00151] En ciertas modalidades, la presente invención suministra un método para tratar uno o más trastornos de impulsividad (por ejemplo, desorden por personalidad fronterizo), trastornos por comportamiento alterado, o trastornos por control
10 de impulso. En ciertas modalidades, la presente invención suministra un método para tratar el síndrome de Tourette (T), un trastorno neurológico derivado caracterizado por movimientos del cuerpo repetidos o involuntarios (tics) y/o sonidos vocales no controlable.

15

[00152] De acuerdo con otro aspecto, la presente invención suministra un método para tratar uno o más de los trastornos de comportamiento y las trastornos adictivos. Los trastornos de comportamiento y los trastornos adictivos resultan de la
20 intoxicación que uno siente de la liberación de los químicos del cerebro (por ejemplo, serotonina, adrenalina, epinefrina, etc.) durante ciertas actividades. Tales trastornos se conocen en la técnica e incluyen juego, adicción al sexo, trastornos alimenticios, adicción al gasto, ira/rabia, adicción al trabajo,
25 adicción al ejercicio, adicciones a tomar riesgos, y perfeccionismo para nombrar unas pocas.

[00153] En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se administra en combinación con uno o más agentes para

mejoramiento cognitivo. Tales agentes se conocen bien en la técnica e incluyen clorhidrato de dodepezil (Aircept™) y otros inhibidores de acetilcolinesterasa; galantamina, agentes neuroprotectores (por ejemplo, memantina); agentes ADD/ ADHD (por
5 ejemplo, metilfenidato (Ritalin™), atomoxetina (Strattera™), metilfenidato, liberación sostenida (Concerta™) y anfetamina/dextroanfetamina (Adderall™).

[00154] De acuerdo con otro aspecto, la presente invención
10 suministra un método para tratar disfunción sexual que comprende administrar un compuesto de la presente invención. En ciertas modalidades, la disfunción sexual está asociada con un trastorno depresivo. En otras modalidades, la disfunción sexual está asociada con tratamiento de un afección mediante la
15 administración de un inhibidor de la recaptación de serotonina. Los Compuestos de la presente invención son útiles para tratar la disfunción sexual en el macho y en la hembra. Tales trastornos incluyen disfunción eréctil en el macho (MED) y disfunción sexual en la hembra (FSD), por ejemplo, trastorno por despertamiento
20 sexual femenino (FSAD).

[00155] En otras modalidades, la presente invención suministra un método para tratar uno o más trastornos asociada con disfunción sexual que incluyen: HSDD, que se caracteriza por la
25 deficiencia, o ausencia de, fantasías sexuales o deseo por la actividad sexual; FSAD, caracterizado por una incapacidad persistente o recurrente para lograr, o mantener hasta completar la actividad sexual, una respuesta de hinchamiento/lubricación adecuada de la excitación sexual; FOD caracterizado por un

retraso persistente o recurrente en, o ausencia de, orgasmo luego de una fase de excitación sexual normal; afecciones por dolor sexual tales como dispareunia y vaginismus; y/o HSDD caracterizado por una mujer que tiene poco o ningún deseo de ser sexual, y no tiene ningún o pocos pensamientos o fantasías sexuales.

[00156] De acuerdo con otra modalidad, un compuesto de la presente invención se administra en combinación con uno o más agentes para tratar disfunción sexual masculina (por ejemplo, disfunción eréctil masculina). Tales agentes se conocen en la técnica e incluyen agente dopaminérgicos (por ejemplo, agonistas D2, D3 o D4 y apomorfina); NPY (neuropéptido Y) (preferiblemente un inhibidor de NPY-I y/o NPY-5); un agonista del receptor de melanocortina o un modulador o mejorador de melanocortina; un inhibidor NEP; un inhibidor PDE (preferiblemente, un inhibidor cGMP PDE-5); un antagonista o un modulador receptor de bombesina, y un inhibidor de endopeptidasa secretado soluble (SEPi). En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se administra en combinación con uno o más agentes para tratar disfunción sexual masculina tal como alprostadil o sildenafil.

[00157] De acuerdo con otra modalidad, un compuesto de la presente invención se administra en combinación con uno o más agentes para tratar la disfunción sexual femenina. Tal agentes se conocen en la técnica e incluye moduladores de receptor de estrógeno (por ejemplo, agonistas de estrógeno y/o antagonistas de estrógeno); agentes de reemplazo de testosterona, testosterona (Tostrelle), dihidrotestosterona,

dehidroepiandrosterona (DHEA), implante de testosterona; por ejemplo dehidroandrostendiona, estrógeno, estrógeno, medroxiprogesterona, medroxiprogesterona acetato (MPA), una combinación de estrógeno y un agente de terapia de reemplazo de
5 hormona de metil testosterona; Premarin, Cenestin, Oestrofeminal, Equin, Estrace, Estrofem, Elleste Solo, Estring, Eastraderm TTS, Eastraderm Matrix, Dermestril, Premfase, Preempro, Prempak, Premique, Estratest, Estratest HS, Tibolona, un agente dopaminérgico, por ejemplo apomorfina o un agonista selectivo D2,
10 D3 o D2/D₃ tal como, pramipexol y ropirinol, una inhibición NPY (neuropéptido Y); por ejemplo un inhibidor NPY (neuropéptido Y) tal como un inhibidor NPII o NPY5, preferiblemente inhibidor de NPII, un modulador receptor de melanocortina o un mejorador de melanocortina; por ejemplo melanotan II, PT- 14, PT-141, un
15 inhibidor NEP (endopeptidasa neutra); un inhibidor PDE (fosfodiesterasa); por ejemplo sildenafil, y/o un modulador de receptor de bombesina.

[00158] De acuerdo con la presente invención, los compuestos de
20 la presente invención son útiles para tratar cualquiera de una variedad de diferentes tipos de dolor experimentados por mamíferos, tales como humanos. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden utilizar para tratar dolor agudo (duración corta) o dolor crónico (regularmente recurrente o
25 persistente), sea centralizado o periférico.

[00159] Ejemplos de dolor pueden ser agudos o crónicos y se pueden tratar de acuerdo con los métodos de la presente invención incluyen dolor inflamatorio, dolor musculoesquelético, dolor de

hueso, dolor lumbosacro, dolor de cuello o espalda superior, dolor visceral, dolor somático, dolor neuropático, dolor por cáncer, dolor causado por daño o cirugía tal como dolor por quemadura o dolores de cabeza tales como migrañas o dolores por
5 tensión, o combinaciones de estos dolores. Un aspecto de la técnica reconocerá que estos dolores pueden traslaparse el uno al otro. Por ejemplo, un dolor causado por inflamación también puede ser de naturaleza visceral o muscoesquelética.

10 [00160] En una modalidad de la presente invención, uno o más compuestos de la presente invención es/se administran en mamíferos para tratar dolor crónico tal como dolor neuropático asociado por ejemplo con el daño o con cambios patológicos en el sistema nervioso periférico o central; dolor por cáncer; dolor
15 y/o asociado con por ejemplo el abdominal, pélvico, y/o regiones perineales o pancreatitis; dolor muscoesquelético asociado con por ejemplo la espalda baja o superior, la columna, fibromialgia, articulación temporomandibular, o síndrome de dolor miofacial; dolor óseo asociado con por ejemplo trastornos de degeneración de
20 hueso o articulación tales como osteoartritis, artritis reumatoide, o estenosis de columna; dolores de cabeza tales como migraña o dolores de cabeza por tensión; o dolor asociada con infecciones tales como VIH, anemia de célula falsiforme, trastornos auto inmunes, esclerosis múltiple, o inflamación tal
25 como osteoartritis o artritis reumatoide.

[00161] En algunas modalidades, los compuestos de la presente invención son utilizados para tratar dolor crónico que es dolor neuropático, dolor visceral, dolor musculoesquelético,

00210

dolor óseo, dolor cabeza, dolor por cáncer o dolor o inflamatorio o combinaciones de estos, de acuerdo con los métodos descritos aquí. El dolor inflamatorio se puede asociar con una variedad de condiciones médicas tales como la osteoartritis, artritis reumatoide, cirugía, o daño. El dolor neuropático se puede asociar con por ejemplo neuropatía diabética, neuropatía periférica, neuralgia post-herpética, neuralgia trigeminal, radiculopatías lumbar o cervical, fibromialgia, neuralgia glossofaríngea, distrofia simpática refleja, casualgia, síndrome talámico, avulsión de raíz nerviosa, o daño nervioso causado por daño resultante en la sensibilización periférica y/o central tal como dolor de limbo fantasma, distrofia simpática refleja o dolor de sistrofia o postoracotomia, cáncer, daño química, toxinas, deficiencias nutricionales, o infecciones virales o bacterianas tales como herpes o VIH, o combinaciones de estos. Los métodos de tratamiento de la invención incluyen además tratamientos en los cuales el dolor neuropático es una condición secundaria a la infiltración metastásica, adiposis dolorosa, las quemaduras o las condiciones de dolor central relacionadas con condiciones talámicas.

[00162] Los dolores neuropáticos descritos anteriormente también pueden ser, en algunas circunstancias clasificados como neuropatías de fibra pequeña dolorosa" tales como neuropatía sensorial dolorosa de fibra pequeña idiopático o "neuropatías de fibra grande dolorosa" tales como la neuropatía desmielinante o la neuropatía axonal o combinaciones de estas. Tales neuropatías se describe con más detalle, por ejemplo, en J. Mendell et al, N.

Engl. J. Med. 2003, 348:1243-1255, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

[00163] En otra modalidad, los compuestos útiles en la presente
5 invención se pueden administrar para inhibir total o parcialmente
una condición de dolor neuropático proveniente del desarrollo.
Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden
administrar a un mamífero que está en riesgo de desarrollar una
condición de dolor neuropático tal como un mamífero que ha
10 contraído Herpes zóster o un mamífero que este siendo tratado por
cáncer.

[00164] En una modalidad, los compuestos útiles en la presente
invención se pueden administrar antes o durante un procedimiento
15 quirúrgico o porción o totalmente dividir el desarrollo de dolor
asociado con el procedimiento quirúrgico.

[00165] Como se mencionó anteriormente, los métodos de la
presente invención se pueden utilizar para tratar dolor que es
20 somático y/o visceral de naturales. Por de ejemplo, el dolor
somático que se puede tratar de acuerdo con los métodos de la
presente invención incluye dolor asociado con daño a tejido
estructural o suave experimentado durante cirugía, procedimientos
dentales, quemaduras, o daños de cuerpo traumáticos. Ejemplos de
25 daño visceral que se pueden tratar de acuerdo con le métodos de
la presente invención incluyen aquellos tipos de dolor asociado
con o que resultan de enfermedades de los órganos internos tales
como colitis ulcerativa, síndrome del intestino irritable, vejiga
irritable, enfermedad de Crohn, reumatológicas (artralgia),

70212

tumores, gastritis, pancreatitis, infecciones de los órganos, o trastornos del tracto biliar, o combinaciones de estos. Un experto en la técnica reconocerá que el dolor tratado de acuerdo con los métodos de la presente invención también puede estar
5 relacionado con condiciones de hiperalgesia, aneurimia o ambos. Adicionalmente, el dolor crónico a ser tratado de acuerdo con la presente invención puede ser con o sin sensibilización periférica o central.

10 [00166] La presente invención también suministra uso de los compuestos de la presente invención para tratar dolores agudos y/o crónicos asociados con condiciones femeninas, que también se pueden denominar como dolores específicos femeninos. Tales tipos de dolor incluyen aquellos que son encontrados solamente o
15 predominantemente por hembras, que incluye dolor asociado con menstruación, ovulación, embarazo o nacimiento de niños, aborto espontáneo, embarazo tóxico, menstruación retrograda, ruptura de un quiste folicular o del corpus luteum, irritación de la víscera pélvica, fibrosis uterina, adenomiosis, endometriosis, infección
20 e inflamación, isquemia de órgano pélvico, obstrucción, adhesiones intra abdominales, distribución anatómica de las víscera pélvica, Absceso de ovarios, pérdida de soporte pélvico, tumores, congestión pélvica, o preferidos al dolor proveniente por causas no ginecológicas.

25

[00167] En ciertas modalidades, un compuesto de la presente invención se administra en combinación con un agente que alivia el dolor, ejemplos de agentes que alivian el dolor que se pueden administrar con compuestos de la presente invención incluyen,

253

pero no se limita a, analgésicos tales como analgésicos-narcóticos o analgésicos narcóticos; agentes anti inflamatorios tales como agentes no esteroides anti inflamatorios (NSAID), agentes esteroides o anti reumáticos; preparaciones para la migraña tales como agentes de bloqueo adrenérgico, derivados ergot, o isometepteno; antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina, desipramina, o imipramina; anti-epilépticos tal como gabapentina, carbamazepina, topiramato, valproato de sodio o fenitoina; agonistas α_2 ; o inhibidores de la retoma de serotonina/inhibidores de la toma de norepinefrina selectiva, o combinaciones de estos.

[00168] Un experto en la técnica reconocerá que algunos agentes descritos aquí actúan como condiciones de alivio múltiple tales como dolor o inflamación, aunque otros agentes solo pueden aliviar tal como el dolor. Ejemplo específico de un agente que tiene múltiples propiedades es la aspirina, donde la aspirina es anti inflamatoria cuando se da en altas dosis, pero también a dosis bajas es solo un analgésico. El agente que alivia el dolor puede incluir cualquier combinación de los agentes anteriormente mencionados, por ejemplo, una agente que alivia el dolor puede ser un analgésico no narcótico en combinación con analgésicos no narcóticos.

[00169] Los analgésicos no narcóticos útiles en la práctica de la presente invención incluyen, por ejemplo, salicilatos tales como aspirina, ibuprofeno (Motrin[®], Advil[®]), quetoprofeno (Orudis[®]), naproxen (Naprosyn[®]), acetaminofén, indometacino o combinaciones de estos. Ejemplos de agentes analgésicos

254

narcóticos que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen analgésicos opioides tales como fentanilo, sufentanil, morfina, hidromorfona, codeína, oxycodona, buprenorfina o sus sales farmacéuticamente aceptables o combinaciones de estos. Ejemplos de agentes antiinflamatorios que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen pero no se limitan a aspirina; ibuprofeno; cetoprofeno; naproxen; etodolac (Lodina[®]); inhibidores COX-2 tales como celecoxib (Celebrex[®]), rofecoxib (Vioxx[®]), valdecoxib (Bextra[®]), parecoxib, etoricoxib (MK663), deracoxib, 2-(4-etoxi-fenil)-3-(4-metanesulfonil-fenil)-pirazolo[1,5-b] piridazina, 4-(2-oxo-3-fenil-2,3-dihidrooxazol-4-il)bencenosulfonamida, darbufelona, flosulida, 4-(4-ciclohexil-2-metil-5-oxazolil)-2-fluorobencenosulfonamida), meloxicam, nimesulide, 1-Metilsulfonil-4-(1,1-dimetil-4-(4-fluorofenil)ciclopenta-2,4-dien-3-il)benceno, 4-(1,5-Dihidro-6-fluoro-7-metoxi-3-(trifluorometil)-(2)-benzotiopirano(4,3-c)pirazol-1-il)bencenosulfonamida, 4,4-dimetil-2-fenil-3-(4-metilsulfonil)fenil)ciclo-butenona, 4-Amino-N-(4-(2-fluoro-5-trifluorometil)-tiazol-2-il)-benceno sulfonamida, 1-(7-terc-butil-2,3-dihidro-3,3-dimetil-5-benzo-furanil)-4-ciclopropil butan-1-ona, o sus sales fisiológicamente aceptables, esteres o solvatos; sulindac (Clinoril[®]); diclofenaco (Voltaren[®]); piroxicam (Feldene[®]); diflunisal (Dolobid[®]), nabumetona (Relefen[®]), oxaprozin (Daypro[®]), indometacina (Indocin[®]); o esteroides tales como Pediapred[®] solución oral de fostato de prednisolona sodio, succinato de metilprednisolona soido Solu-Medrol[®] para inyección, jarabe de metilprednisolona marca Prelona[®].

00255

[00170] Ejemplos adicionales de agentes anti inflamatorios que se pueden utilizar para tratar el dolor, por ejemplo asociados con artritis reumatoide de acuerdo con la presente invención incluyen

5 naproxen, que es comercialmente disponible en la forma de tabletas de liberación retrasada de EC-Naprosyn®, Naprosyn®, Anaprox® y tabletas Anaprox® DS y suspensión de Naprosyn® de Roche Labs, Celebrex® de tabletas celecoxib, la marca Vioxx® de rofecoxib, la marca Celestone® de betametasona, cápsulas de

10 penicilamina marca Cupramina®, tabletas de penicilamina titulables marca Depen®, marca Medrol® de la suspensión inyectable de acetato de metil metilprednisolona, tabletas de leflunomida Arava™, Azulfidina marca EN-tabs® de tabletas de liberación retrasada de sulfasalazina, cápsulas de piroxicam

15 marca Feldene®, tabletas de potasio de diclofenaco Cataflam®, tabletas de liberación retrasada de sodio de diclofenaco Voltaren®, tabletas de liberación extendida de sodio de diclofenaco tabletas de liberación extendida de sodio de diclofenaco Voltaren®- XR y productos etanercept Enbrel®.

20

[00171] Ejemplos de todavía otros agentes utilizados para tratar inflamaciones especialmente artritis reumatoide, incluyen inmunosupresores tales como las cápsulas de ciclosporina Gengraf™, las cápsulas de ciclosporina Neoral® o una solución

25 oral, o unas tabletas de azatioprina marca Imuran® o inyección IV; cápsulas de indometacina marca Indocina®, suspensión oral o supositorios; sulafaton de hidroxiclороquina de marca Plaquenil®; o infliximab Remicade® recombinante para inyección IV; o

compuestos de oro tales como auranofin o inyección de tiomalato de sodio de Myochrisyina® oro.

[00172] Como moduladores 5-HT_{2c}, los compuestos de la presente
5 invención son útiles para tratar una variedad de trastornos. Tales trastornos incluyen síndrome premenstrual, afecciones del movimiento o motoras, tales como enfermedad de parkinson y epilepsia; migrañas, fatiga crónica, síndrome de anorexia nerviosa, trastornos del sueño (por ejemplo, apnea del sueño), y
10 mutismo.

[00173] En otras modalidades, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar una o más deficiencias del sistema nervioso central asociadas, por ejemplo, con trauma,
15 apoplejías, y daños a la columna, enfermedades neurodegenerativas o enfermedades del sistema nervioso central tóxicas o infecciosas CNS (por ejemplo, encefalitis o meningitis), o Enfermedad de Parkinson. Los compuestos de la presente invención se pueden utilizar por lo tanto para mejorar o inhibir la degradación
20 adicional de la actividad del sistema nervioso central durante o luego de una enfermedad o trauma de infección. Incluidas en estas mejoras está el mantenimiento a la mejora en las habilidades motora en la movilidad, el control, la coordinación y la resistencia.

25

5. Composiciones farmacéuticamente aceptables

[00174] En otras modalidades, la invención se relaciona con composiciones que comprende al menos un compuesto de formula I, o

una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, excipientes, o diluyentes. Tales composiciones farmacéuticas para tratar o controlar estados o condiciones de enfermedad del sistema nervioso central. En ciertas modalidades, las composiciones comprenden mezclas de uno o más compuestos de formula I.

[00175] En ciertas modalidades, la invención se relaciona con composiciones que comprende por lo menos un compuesto de formula I, o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, excipientes, o diluyentes. Tales composiciones se preparan de acuerdo con procedimientos farmacéuticos aceptables, tales como, por ejemplo, aquellos descritos en Remingtons Pharmaceutical Sciences, 17th edición, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985), que se incorpora aquí como referencia en su totalidad. Los Portadores farmacéuticamente aceptables son aquellos portadores que son compatibles con otros ingredientes en la formulación y sin biológicamente aceptables.

20

[00176] Los compuestos de formula I se pueden administrar oralmente o parenteralmente, limpios, o en combinación con los portadores farmacéuticos convencionales. Los portadores sólidos aplicables pueden incluir una o más sustancias que puedan actuar como agentes saborizantes, lubricantes, solubilizadores, agentes de suspensión, llenadores, deslizantes, ayudas de comprensión, ligadores, agentes desintegrantes de tableta, o materiales encapsulantes. En los polvos, un portador es un sólido finamente dividido que está en mezcla con un ingrediente activo finamente

25

00070

dividido. En las tabletas, el ingrediente activo se mezcla con un portador que tiene las propiedades de confección necesarias en proporciones adecuadas y compactadas en la forma y tamaño deseados. Los polvos y las tabletas contienen preferiblemente hasta el 99% del ingrediente activo. Los portadores sólidos adecuados incluyen, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metil celulosa, carboximetil celulosa sodio, polivinilpirrolidina, ceras de bajo punto de fusión y resinas intercambiadoras de ión.

[00177] Los portadores líquidos se pueden utilizar en preparar soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires. El ingrediente activo se puede disolver o suspender en un portador líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, un disolvente orgánico, o una mezcla de ambos, o un aceite o grasa farmacéuticamente aceptable. El portador líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados tale como, por ejemplo, solubilizadores, emulsificadores, amortiguadores, preservantes, endulzantes, agentes saborizantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, colores, reguladores de la viscosidad, estabilizadores o inmunoreguladores. Ejemplos adecuados de portadores líquidos para la administración oral y parenteral incluyen agua (particularmente que contienen aditivos como anteriormente, por ejemplo derivados de celulosa, preferiblemente solución de carboximetil celulosa de sodio), alcoholes (que incluyen alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos por ejemplo, glicoles) y sus derivados, y aceites (por ejemplo, aceite de coco fraccionado aceite de araquís). Para la

f 0 0 7 9

administración parenteral, el portador también solo puede ser un aceite de este tal como etiloleato e isopropilmiristato. Los portadores líquidos estériles se utilizan en composiciones en forma líquida o estéril para administración parenteral. El

5 portador líquido para composiciones presurizadas puede ser un hidrocarburo halogenado o otros propulsores farmacéuticamente aceptables.

[00178] Las composiciones farmacéuticas líquidas que son

10 soluciones o suspensiones estériles se pueden administrar mediante, por ejemplo, inyección intra muscular, intraperitoneal o subcutánea. Las soluciones estériles se pueden administrar intravenosamente. Las composiciones para la administración oral pueden ser en forma líquida o sólida.

15

[00179] Los compuestos de formula I se pueden administrar rectalmente o vaginalmente en la forma de un supositorio convencional. Para la administración mediante inhalación intranasal o intrabronqueal o insuflación, los compuestos de

20 fórmula I se pueden formular en una solución acuosa o parcialmente acuosa, que se puede utilizar en la forma de un aerosol. Los compuestos de fórmula I se pueden administrar transdérmicamente a través del uso de un parche transdérmico que contiene el compuesto activo y un portador que es inerte al

25 compuesto activo, es no tóxico para la piel, y permite el suministro del agente para absorción sistémica en el torrente sanguíneo por vía de la piel. El portador puede tomar cualquier número de formas tales como cremas y ungüentos, pastas, geles, y dispositivos oclusivos. Las cremas y los ungüentos puede ser

00220

emulsiones líquidas o semi sólidas de cualquier tipo de aceite en agua o agua en aceite. Las pastas comprimidas de polvos de absorción dispersados en petróleo y petróleo hidrofílico que contienen el ingrediente activo también pueden ser adecuadas. Una
5 variedad de dispositivos oclusivos se pueden utilizar para liberar el ingrediente activo en el torrente sanguíneo tal como una membrana semipermeable que cubre u reservorio que contiene el ingrediente activo con o sin un portador, o una matriz que contiene el ingrediente activo. Otros dispositivos oclusivos se
10 conocen en la literatura.

[00180] Preferiblemente, la composición farmacéutica está en forma de dosis unitaria, por ejemplo, como tabletas, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos, o
15 supositorios. En tal forma la composición está subdividida en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del ingrediente activo; las formas de dosis unitarias que pueden ser composiciones empacadas por ejemplo, polvos empacados, frascos, amollas, jeringas prellenadas o sacos que contienen líquidos. La
20 forma de dosis unitaria puede ser, por ejemplo, una cápsula o tableta en si misma, o puede ser un número apropiada de cualquiera de tales composiciones en forma de empaque.

[00181] La cantidad del compuesto de formula I suministrada a
25 un paciente variará dependiendo de que lo que se ha administrado, el propósito de la administración, tal como la profilaxis o la terapia, el estado del paciente, la manera de la administración, y similares. En aplicaciones terapéuticas, los compuestos de formula I se suministran a un paciente que sufre de una condición

00001

en una cantidad suficiente para tratar por lo menos tratar parcialmente los síntomas de la condición y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para lograr esto es "una cantidad terapéuticamente efectiva" como se describió previamente aquí. La

5 dosis para ser utilizada en el tratamiento del caso específico se puede subjetivamente determinar por el médico tratante. Los valores involucrados incluyen la condición específica, y el tamaño, edad, y patrón de respuesta del paciente. El tratamiento de abuso de sustancia sigue el mismo método de administración

10 subjetiva de droga bajo la guía del medico tratante. Generalmente, las dosis de partida es de aproximadamente 5 mg por día con una disminución gradual en la dosis diaria de aproximadamente 1000 mg por día, para suministrar el nivel de dosis deseado del paciente.

15

6. Combinación con otros agentes

[00182] Los Compuestos de formula I se pueden administrar solos con el fin de para tratar varios trastornos de acuerdo con

20 la presente invención, o se puede combinar con uno o más de otros agentes farmacéuticos como se describe aquí. En donde la presente invención involucra la administración de dos o más agentes farmacéuticos, los dos o más agentes se pueden administrar simultáneamente (tal como individualmente al mismo tiempo, o

25 juntos en una composición farmacéutica), y/o sucesivamente uno con el otro. En general, un compuesto de formula I y el otro agente (s) farmacéutico (s) se administran de una manea de tal forma que ambos están presentes en el cuerpo del mamífero durante un cierto periodo de tiempo para tratar el trastorno.

f f f f

[00183] También, los dos o más agentes farmacéuticos se pueden deliberara por vía de la misma ruta de administración o por diferentes rutas. Las rutas deseables de administración pueden
5 depender bien del o los agentes particulares escogidos, muchos de los cuales tienen una ruta o rutas de administración recomendadas conocidas por aquellos expertos en la técnica. Por ejemplo, los opioides se administran generalmente por las rutas de administración oral, intravenosa, o intramuscular. De manera
10 similar como se conoce en la técnica, las dosis de los agentes farmacéuticos en una composición se pueden afectar por la ruta de administración. En general, los agentes farmacéuticos se pueden dosificar y administrar de acuerdo a las prácticas conocidas por aquellos expertos en la técnica tales como aquellos descritos en
15 las referencias tales como Physicians' Desk Reference, 55 Edición, 2001, published by Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ.

[00184] Una lista más completa de agentes farmacéuticamente
20 efectivos, incluyen agentes que inhiben el dolor, que se pueden encontrar en Physicians' Desk Reference, 55 Edición, 2001, published by Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ. Cada uno de estos agentes se puede administra en conjunto con uno o más de los compuestos de formula I de acuerdo con la presente invención.
25 Para la mayoría de todos estos agentes, las dosis efectivas recomendadas y los regímenes se conocen en la técnica muchos se pueden encontrar en el anteriormente referenciado Physicians' Desk Reference, 55 Edición, 2001, published by Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ.

[00185] En ciertas modalidades, la presente invención está dirigida a prodrogas de los compuestos de formula I. El término "prodroga," como se utiliza aquí, significa un compuesto que es

5 convertible in vivo por medios metabólicos (por ejemplo, por hidrólisis) a un compuesto de formula I. Varias formas de prodrogas se conocen en la técnica tales como aquellas discutidas en, por ejemplo, Bundgaard, (ed.), Design of Prodrugs, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.), Métodos in Enzymology, vol. 4,

10 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 de Drug Delivery Reviews, 8:1-38(1992), Bundgaard, J. de Farmaceutical Sciences, 77:285 et seq. (1988); y Higuchi y Stella

15 (eds.) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975), cada uno de los cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

[00186] Como se describe en los ejemplos adelante, en ciertas

20 modalidades de ejemplo, los compuestos se preparan de acuerdo con el siguiente procedimiento general. Se apreciará que aunque los métodos generales describen la síntesis de ciertos compuestos de la presente invención, los siguientes métodos generales, en adición a los esquemas establecidos anteriormente y otros métodos

25 conocidos por el experto en la técnica, se pueden aplicar a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, como se describe aquí.

PCT/64

Ejemplo 1

Clorhidrato de N-{[8-(2-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromein-2-il]metil}-N-metilamina:

- 5 Etapa 1: Una suspensión de bromuro de metiltrifenilfosfonio (19.7 g, 55.0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (200 mL) se enfría a 0° C y n-butilitio (2.5 M en hexanos, 24.0 mL, 60.0 mmol) se agrega durante 5-10 minutos con agitación. La solución naranja clara resultante se agita a 0° C durante 30 minutos adicionales y luego
- 10 se agrega por vía de cánula a una solución de o-vanilina (3.80 g, 25.0 mmol) en tetrahidrofurano (100 mL) a 23° C. Después de 3 horas, la reacción se apaga con solución de cloruro de amonio acuosa saturada (100 mL), se diluye con agua (300 mL), y la fase acuosa se extrae con éter (3 x 200 mL). La fase orgánica se lava
- 15 con agua (300 mL) y solución salina (300 mL), se seca sobre sulfato de magnesio y se filtra a través de un tapón de gel de sílice (10 cm diam x 5-6 cm H). La concentración bajo presión reducida suministra 2-metoxi-6-vinil-fenol crudo como un aceite incoloro, claro (4.20 g) que se utiliza sin purificación
- 20 adicional. ¹H RMN (DMSO): δ 3.79 (s, 3H, OCH₃), 5.19 (dd, 1H, CH=CHH), 5.74 (dd, 1H, CH=CHH), 6.74 (t, 1H, ArH), 6.86 (dd, 1H, ArH), 6.96 (dd, 1H, CH=CHH), 7.04 (dd, 1H, ArH), y 8.74 (s, 1H, ArOH).
- 25 Etapa 2: Una solución de 2-metoxi-6-vinil-fenol crudo (4.20 g, 25.0 mmol), p-tosilato de 2-hidroxi-3-buten-1-ilo (7.27 g, 30.0 mmol) y trifenilfosfina (7.87 g, 30.0 mmol) en tetrahidrofurano (ca. 200 mL) se trata con dietilazodicarboxilato (5.22 g, 30.0 mmol) por vía de jeringa a 23° C con agitación. Después de 18

horas, la reacción se apaga con agua (200 mL) y la fase orgánica se separa. La fase acuosa se extrae con acetato de etilo (2 x 250 mL) y las fases orgánicas combinadas se lavan con agua (200 mL) y solución salina (300 mL), se secan sobre sulfato de magnesio y se

5 concentran bajo presión reducida para producir un residuo amarillo aceitoso (21.3 g) que se pre-adsorbe en gel de sílice (50 g en diclorometano). La purificación por cromatografía flash utilizando un gradiente disolvente de 5 a 20% de aceto de etilo en hexano suministra 4-metilbenzenesulfonato de 2-(2-metoxi-6-

10 vinirfenoxi)but-3-enilo (4.4 g, 47% general) como un aceite incoloro, claro. HRMS: calculado para $C_{20}H_{22}O_5S + H^+$, 375.12607; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 375.1273.

Etapla 3: Una solución de 4-metilbenzenesulfonato de 2-(2-metoxi-

15 6-vinilfenoxi)but-3-enilo (4.4 g, 12 mmol) en diclorometano (100 mL) se trata con bencilideno-bis(triciclohexilfosfina)diclororutenio (0.9 g) a 23° C con agitación. Después de 4 horas, el volumen de disolvente se reduce bajo presión reducida (a ca. 10 mL) y la solución se pre-adsorbe

20 en gel de sílice (5 g). La purificación por cromatografía flash utilizando un gradiente disolvente de 10 a 20% de acetato de etilo en hexano suministra 4-metilbencenosulfonato de 8-metoxi-2H-1-benzopiran-2- metanol (4.0 g, 98%) como un aceite oscuro. MS (ESI) m/z 345.0 ($[M-H]^+$).

25

Etapla 4: Una solución de 8-metoxi-2H-1-benzopiran-2-metanol 4-metilbencenosulfonato (13.8 g, 39.8 mmol) en acetato de etilo (280 mL) se hidrogena sobre 10% de paladio en carbón (2.8 g) a 55 psi en un frasco Parr 2 L. Después de 6 horas, el catalizador se

00226

filtra (Celita) y se lava con acetato de etilo (3 x 100 mL). La concentración del filtrado suministra ácido de tolueno-4-sulfónico éster de metilo de 8-metoxi-croman-2-ilo (13.9 g, 100%) como un sólido tostado. MS (ESI) m/z 349.0 ($[M+H]^+$).

5

Etapa 5: Una solución de ácido de tolueno-4-sulfónico éster de metilo de 8-metoxi-croman-2-ilo (10.5 g, 30.1 mmol) en 1,2-dicloroetano (ca. 300 mL) se trata con yodotrimetilsilano (9.4 mL, d 1.406, 66 mmol) a 23° C con agitación y la solución se calienta a 80° C (baño de aceite). Después de 5 horas, la solución fría se apaga con ácido clorhídrico 1 N acuoso (250 mL) y se agita durante 5-10 minutos. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con diclorometano (2 x 250 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con solución de bicarbonato de sodio acuosa saturada (400 mL) y solución salina (400 mL), se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida para producir un aceite oscuro (10.6 g) que se preadsorbe en gel de sílice (20 g en diclorometano). La purificación por cromatografía flash utilizando un gradiente disolvente de 10 a 20% de acetato de etilo en hexano suministra éster de metilo 8-hidroxi-croman-2-ilo de ácido de tolueno-4-sulfónico (7.6 g, 75%) como un sólido crudo.

HRMS: calculado para $C_{17}H_{18}O_5S + H$, 335.09532; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 335.0942.

25

Etapa 6: Una solución de éster de metilo 8-hidroxi-croman-2-ilo de ácido de tolueno-4-sulfónico (14.0 g, 41.9 mmol) y piridina (10.2 mL, 126 mmol) en diclorometano (ca. 300 mL) se trata con anhídrido trifluorometanosulfónico (14.1 mL, 83.8 mmol) a 0° C

con agitación. Después ca. 5 minutos, el baño de enfriamiento se remueve y la solución se calienta a 23° C. Después de 1 hora adicional, la solución de reacción se diluye con diclorometano (300 mL) y se lava con ácido clorhídrico 1 N acuoso (500 mL),
5 agua (3 x 500 mL) y solución salina saturada (500 mL). La fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida para suministrar (8-[[trifluorometil]sulfonil]oxil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato (19.0 g, 97%) como un sólido tostado claro. HRMS: calculado para
10 $C_{18}H_{17}F_3O_7S_2 + H$, 467.04460; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 467.0438.

Etapa 7: Una mezcla de (8-[[trifluorometil]sulfonil]oxi)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato (0.49 g, 1.05 mmol), ácido 2-clorofenilborónico (0.33 g, 2.1 mmol),
15 carbonato de potasio (0.44 g, 3.2 mmol) y cloruro de litio (0.13 g, 3.1 mmol) en dioxano (3.75 mL) y agua (1.25 mL) se purga con nitrógeno durante 20 minutos. Se agrega Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (60 mg, 0.052 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 100° C durante 1 hora. La mezcla
20 de reacción fría luego se particiona entre acetato de etilo (50 mL) y 1 M hidróxido de sodio acuoso (50 mL). La capa orgánica se separa, se lava con agua (50 mL) se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida para proporcionar un aceite naranja. La purificación por cromatografía
25 flash utilizando un gradiente disolvente de 5 a 10% de acetato de etilo en hexano da 400 mg (89%) de [8-(2-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato como un sólido blanco. HRMS: calculado para $C_{23}H_{21}ClO_4S + NH_4^+$, 446.11873; encontrado (ESI, $[M+NH_4]^+$), 446.1179.

P²268

Etapa 8: A una suspensión de [8-(2-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato (0.13 g, 0.30 mmol) en dimetilsulfóxido (0.5 mL) se agrega una solución de metilamina

5 (2.0 M en tetrahidrofurano, 1.5 mL, 3.0 mmol) y la mezcla se calienta a 60° C en un frasco sellado durante 24 horas. La mezcla de reacción fría luego se diluye con dietil éter (10 mL), se lava con agua (5 x 5 mL) y solución salina saturada (5 mL), se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión

10 reducida para proporcionar un aceite amarillo. La purificación por cromatografía flash utilizando un gradiente disolvente de 0.5 a 5% de solución de metanol saturada con amoníaco en diclorometano da 69 mg (79 %) de N-{[8-(2-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil}-N-metilamina. El producto se

15 disuelve en dietil éter (1 mL) y una solución de cloruro de hidrógeno (1.0 M en dietiléter, 0.25 mL, 0.25 mmol) se agrega seguido por 2-propanol (3 gotas). El precipitado blanco resultante se filtra para proporcionar 74 mg (76%) de hidrocloruro de N-{[8-(2-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-

20 il]metil}-N-metilamina como un sólido blanco. HRMS: calculado para $C_{17}H_{18}ClNO + H^+$, 288.11497; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 288.1143.

Ejemplo 2

25 **Trifluoroacetato de {[8-(2-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil}amina:**

Etapa 1: Una solución de [8-(2-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato, preparado en el Ejemplo 1,

... 00269

etapa 7 (0.25 g, 0.58 mmol) y azida de sodio (0.15 g, 2.3 mmol) en sulfóxido de dimetilo anhidro (9.5 mL) se calienta a 70° C bajo nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción fría luego se diluye con dietil éter (50 mL), se lava con agua (5 x 25 mL) y
5 solución salina saturada (25 mL), se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 0.14 g (82%) de 2-azidometil-8-(2-cloro-fenil)-croman como un aceite incoloro que se utiliza sin purificación adicional.

10 MS (ESI) m/z 272.0 ($[M+H-N_2]^+$).

Etapa 2: A una solución de 2-azidometil-8-(2-cloro-fenil)-croman (0.14 g, 0.47 mmol) en tetrahidrofurano (7.8 mL) se agrega trifenilfosfina unida a polímero (~3mmol/g, 0.31 g, 0.93 mmol)
15 seguido por agua (0.8 mL) y la mezcla se agita suavemente durante 22 horas. La suspensión café luego se filtra a través de celita, la torta de filtro se lava con dietil éter (50 mL) y los filtrados combinados se secan sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida para proporcionar un
20 aceite amarillo. La purificación por HPLC de fase inversa utilizando un gradiente disolvente de 5 a 95% acetonitrilo en agua que contiene 0.1% ácido trifluoroacético seguido por la trituración del producto con dietil éter (3 x 2 mL) da 77 mg (45%) de trifluoroacetato {[8-(2-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil}amina como un sólido tostado. HRMS: calculado para $C_{16}H_{16}ClNO + H^+$, 274.09932; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 274.0992.

00270

Ejemplo 3

Clorhidrato de {[(2R)-8-(2,5-diclorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil}metilamina:

- 5 Etapa 1: (8-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato racémico, se disuelve en acetonitrilo y la solución resultante se inyectado en un instrumento de Cromatografía Fluida Supercrítico. Los enantiómeros resueltos de línea base se recolectan utilizando las
- 10 condiciones descritas anteriormente.

Columna: Whelk-O-1 (4.6 x 250mm)

Fase móvil: 8% 2-propanol/92% CO₂

Temperatura de Columna: 35 °C

Índice de Flujo: 2 mL / minuto

- 15 Longitud de Onda: 222 nm

((2S)-8-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metilo sulfonato de 4-metilbenceno (98.2% exceso enantiomérico) se aísla como pico 1.

HRMS: calculado para C₁₈H₁₇F₃O₇S₂ + H⁺, 467.04406; encontrado (ESI,

- 20 [M+H]⁺), 467.0468.

Sulfonato de ((2R)-8-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil4-metilbenceno (>99.8% exceso enantiomérico) se aísla como pico 2.

- 25 [α]_D²⁵ = -30° (c = 0.0114 g/mL, DMSO);

HRMS: calculado para C₁₈H₁₇F₃O₇S₂ + H⁺, 467.04406; encontrado (ESI, [M+H]⁺), 467.0453.

002-1

Etapa 2: Una mezcla de ((2R)-8-[[trifluorometil)sulfonil]oxi]-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato (0.50 g, 1.1 mmol), ácido 2,5-diclorofenilborónico (0.42 g, 2.2 mmol), carbonato de potasio (0.46 g, 3.3 mmol) y cloruro de litio (0.14 g, 3.3 mmol) en dioxano (3.75 ml) y agua (1.25 mL) se purga con nitrógeno durante 30 minutos. Se agrega Tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (60 mg, 0.052 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 100° C durante 4 horas. La mezcla de reacción fría luego se particiona entre acetato de etilo (15 mL) y 1 M hidróxido de sodio acuoso (15 mL). La capa orgánica se separa, se lava con solución salina saturada (15 mL) se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida para proporcionar un aceite naranja. La purificación por cromatografía flash utilizando un gradiente disolvente de 5 a 20% de acetato de etilo en hexano da 0.46 g (90%) de [(2R)-8-(2,5-diclorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato como un sólido blancuzco. HRMS: calculado para $C_{23}H_{20}Cl_2O_4S + H^+$, 463.05321; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 463.0553.

20

Etapa 3: A una suspensión de [(2R)-8-(2,5-diclorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato (0.15 g, 0.324 mmol) en dimetilsulfóxido (0.5 mL) se agrega una solución de metilamina (2.0 M en tetrahidrofurano, 1.62 mL, 3.24 mmol) y la mezcla se calienta a 60° C en un frasco sellado durante 24 horas. La mezcla de reacción fría luego se diluye con dietil éter (10 mL), se lava con una solución de hidróxido de sodio acuoso 1.0 M (5 mL) y agua (5 x 5 mL), se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida para

00272

proporcionar un aceite amarillo. La purificación por cromatografía flash utilizando un gradiente disolvente de 0.5 a 5% de solución de metanol saturada con amoníaco en diclorometano da

5 {[(2R)-8-(2,5-diclorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil}metilamina como un jarabe incoloro. El producto se disuelve en dietil éter (1 mL) y una solución de cloruro de hidrógeno (1.0 M en dietiléter, 0.25 mL, 0.25 mmol) se agrega seguido por 2-propanol (3 gotas). El precipitado blanco resultante se filtra y el producto sólido se tritura con dietil

10 éter (3 x 3 mL) para proporcionar 56 mg (48%) de Clorhidrato de {[(2R)-8-(2,5-diclorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil}metilamina como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 322.0 ($[M+H]^+$).

15

Ejemplo 4

Clorhidrato de {[(2R)-8-(2,4-diclorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil}metilamina: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 3, reemplazando ácido 2,5-diclorofenilborónico con ácido 2,4-diclorofenilborónico en la etapa 2. MS (ESI) m/z 322.0 ($[M+H]^+$).

20

Ejemplo 5

Clorhidrato de N-metil-N-{[(2R)-8-fenil-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil}amina: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 3, reemplazando ácido 2,5-diclorofenilborónico con ácido

25 fenilborónico en la etapa 2. HRMS: calculado para $C_{17}H_{19}NO + H^+$, 254.15394; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 254.1546.

Ejemplo 6

00273

Clorhidrato de *N*-{[(2*R*)-8-(2-metoxifenil)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]metil}-*N*-metilamina: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 3, reemplazando ácido 2,5-diclorofenilborónico con ácido 2-metoxifenilborónico en la etapa 2. HRMS: calculado para $C_{18}H_{21}NO_2 + H^+$, 284.16450; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 284.1661.

Ejemplo 7

Clorhidrato de *N*-{[(2*R*)-8-(2,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]metil}-*N*-metilamina: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 3, reemplazando ácido 2,5-diclorofenilborónico con ácido 2,4-dimetoxifenilborónico en la etapa 2. HRMS: calculado para $C_{19}H_{23}NO_3 + H^+$, 314.17507; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 314.1743.

Ejemplo 8

Clorhidrato *N*-metil-*N*-{[(2*R*)-8-(2-metilfenil)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]metil}amina: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 3, reemplazando ácido 2,5-diclorofenilborónico con ácido 2-metilfenilborónico en la etapa 2. HRMS: calculado para $C_{18}H_{21}NO + H^+$, 268.16959; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 268.1699.

Ejemplo 9

Clorhidrato de *N*-metil-*N*-{[(2*R*)-8-piridin-3-il-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]metil}amina: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 3, reemplazando ácido 2,5-diclorofenilborónico con ácido 3-piridinoborónico en la etapa 2. HRMS: calculado para $C_{16}H_{18}N_2O + H^+$, 255.14919; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 255.1508.

Ejemplo 10

00274

Clorhidrato de *N*-{[(2*R*)-8-(2-clorofenil)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]metil}-*N*-metilamina: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 3, reemplazando ácido 2,5-diclorofenilborónico con ácido 2-clorofenilborónico en la etapa 2. HRMS: calculado para $C_{17}H_{18}ClNO$ + H^+ , 288.11497; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 288.1146.

Ejemplo 11

Clorhidrato de {[(2*R*)-8-(2-clorofenil)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]metil}amina

10

Etapas 1: Una mezcla de ((2*R*)-8-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato, preparado en el Ejemplo 3, etapa 1 (0.50 g, 1.1 mmol), ácido 2-clorofenilborónico (0.34 g, 2.2 mmol), carbonato de potasio (0.46 g, 3.3 mmol) y cloruro de litio (0.14 g, 3.3 mmol) en dioxano (3.75 mL) y agua (1.25 mL) se purga con nitrógeno durante 30 minutos. Se agrega Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (60 mg, 0.052 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 100° C durante 4 horas. La mezcla de reacción fría luego se particiona entre acetato de etilo (15 mL) y 1 M hidróxido de sodio acuoso (15 mL). La capa orgánica se separa, se lava con solución salina saturada (15 mL) se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida para proporcionar un aceite naranja. La purificación por cromatografía flash utilizando un gradiente disolvente de 5 a 20% de acetato de etilo en hexano da 0.38 g (81%) de [(2*R*)-8-(2-clorofenil)-3,4-dihidro-2*H*-cromen-2-il]metilo sulfonato de 4-metilbenceno como un sólido blanco. HRMS: calculado para $C_{23}H_{21}ClO_4S + H^+$, 429.09218; encontrado (ESI, $[MH-H]^+$), 429.0924.

Etapa 2: Una solución de [(2R)-8-(2-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato (0.24 g, 0.56 mmol) y azida de sodio (0.15 g, 2.24 mmol) en sulfóxido de dimetilo anhidro (10 mL) se calienta a 70° C bajo nitrógeno durante 15 horas. La mezcla de reacción fría luego se diluye con dietil éter (50 mL), se lava con agua (5 x 25 mL) y solución salina saturada (25 mL), se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 0.14 g (82%) de

5

10 {[(2R)-8-(clorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]imetil}azida como un aceite incoloro que se utiliza sin purificación adicional.

Etapa 3: A una solución de {[(2R)-8-(2-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil}azida (0.14 g, 0.47 mmol) en tetrahidrofurano (7.8 mL) y agua (0.8 mL) se agrega trifenilfosfina unida a polímero (~3mmol/g, 0.36 g, 1.08 mmol) y la mezcla se agita suavemente durante 3 días. La suspensión café luego se filtra a través de celita, la torta de filtro se lava

15

20 con dietil éter (10 mL) y los filtrados combinados se secan sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida para proporcionar un aceite amarillo. El producto crudo se purifica por HPLC de fase inversa utilizando un gradiente disolvente de 5 a 95% acetonitrilo en agua que contiene 0.1 %

25 ácido trifluoroacético. El producto que contiene fracciones se concentra bajo presión reducida para remover acetonitrilo y la fase acuosa se basifica por la adición de carbonato de sodio y luego se extrae con acetato de etilo (100 mL). Se separa la fase orgánica se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo

presión reducida para proporcionar {[(2R)-8-(2-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metilo}amina como un jarabe amarillo. El producto se disuelve en dietil éter (1 mL) y una solución de cloruro de hidrógeno (1.0 M en dietiléter, 0.25 mL, 0.25 mmol) se
5 agrega seguido por 2-propanol (2 gotas). El precipitado blanco resultante se filtra y el producto sólido se tritura con dietil éter (3 x 3 mL) para proporcionar 36 mg (25%) de clorhidrato de {[(2R)-8-(2-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil}amina como un sólido blanco. HRMS: calculado para $C_{16}H_{16}ClNO + H^+$,
10 274.09932; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 274.1016.

Ejemplo 12

Clorhidrato de {[(2R)-8-(2,5-diclorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil}amina: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 11,
15 reemplazando ácido 2-clorofenilborónico con ácido 2,5-diclorofenilborónico en la etapa 1. HRMS: calculado para $C_{16}H_{15}Cl_2NO + H^+$, 308.06034; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 308.0602.

Ejemplo 13

20 Clorhidrato de {[(2R)-8-(2,4-diclorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil}amina: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 11, reemplazando ácido 2-clorofenilborónico con ácido 2,4-diclorofenilborónico en la etapa 1. HRMS: calculado para $C_{16}H_{15}Cl_2NO + H^+$, 308.06034; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 308.0616.

25

Ejemplo 14

Clorhidrato de {[(2R)-8-fenil-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil}amina: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 11, reemplazando ácido 2-clorofenilborónico con ácido fenilborónico

en la etapa 1. HRMS: calculado para $C_{16}H_{17}NO + H^+$, 240.13829; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 240.1398.

Ejemplo 15

5 Clorhidrato de $\{[(2R)-8-(2\text{-metoxifenil})-3,4\text{-dihidro-2H-cromen-2-il}]metil\}amina$: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 11, reemplazando ácido 2-clorofenilborónico con ácido 2-metoxifenilborónico en la etapa 1. HRMS: calculado para $C_{17}H_{19}NO_2 + H^+$, 270.14885; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 270.1502.

10

Ejemplo 16

Clorhidrato de $\{[(2R)-8-(2,4\text{-dimetoxifenil})-3,4\text{-dihidro-2H-cromen-2-il}]metil\}amina$: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 11, reemplazando ácido 2-clorofenilborónico con ácido 2,4-
15 dimetoxifenilborónico en la etapa 1. HRMS: calculado para $C_{18}H_{21}NO_3 + H^+$, 300.15942; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 300.1589.

Ejemplo 17

Clorhidrato de $\{[(2R)-8-(2\text{-metilfenil})-3,4\text{-dihidro-2H-cromen-2-il}]metil\}amina$: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 11, reemplazando ácido 2-clorofenilborónico con ácido 2-metilfenilborónico en la etapa 1. HRMS: calculado para $C_{17}H_{19}NO + H^+$, 254.15394; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 254.1538.

25

Ejemplo 18

Clorhidrato de $\{[(2R)-8\text{-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il}]metil\}amina$: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 11, reemplazando ácido 2-clorofenilborónico con ácido 3-

piridinoborónico en la etapa 1. HRMS: calculado para $C_{15}H_{16}N_2O + H^+$, 241.13354; encontrado (ESI, $[MH-H]^+$), 241.1329.

Ejemplo 19

- 5 Clorhidrato de $\{[(2S)-8-(2\text{-clorofenil})-3,4\text{-dihidro-}2H\text{-cromen-}2\text{-il)]metil\}metilamina$: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 3, reemplazando $((2R)-8-\{[(trifluorometil)sulfonil]oxi\}-3,4\text{-dihidro-}2H\text{-cromen-}2\text{-il})metil$ 4-metilbencenosulfonato con $((2S)-8-\{[(trifluorometil)sulfonil]oxi\}-3,4\text{-dihidro-}2H\text{-cromen-}2\text{-il})metil$
- 10 4-metilbencenosulfonato y ácido 2,5-diclorofenilborónico con ácido 2-clorofenilborónico en la etapa 2. HRMS: calculado para $C_{17}H_{18}ClNO + H^+$, 288.11497; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 288.1161.

Ejemplo 20

- 15 Clorhidrato de $\{[(2S)-8-(2,5\text{-diclorofenil})-3,4\text{-dihidro-}2H\text{-cromen-}2\text{-il)]metil\}metilamina$: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 3, reemplazando $((2R)-8-\{[(trifluorometil)sulfonil]oxi\}-3,4\text{-dihidro-}2H\text{-cromen-}2\text{-il})metil$ 4-metilbencenosulfonato con $((2S)-8-\{[(trifluorometil)sulfonil]oxi\}-3,4\text{-dihidro-}2H\text{-cromen-}2\text{-il})metil$
- 20 4-metilbencenosulfonato en la etapa 2. HRMS: calculado para $C_{17}H_{17}Cl_2NO + H^+$, 322.07599; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 322.0782.

Ejemplo 21

- Clorhidrato de $\{[(2S)-8-(2,4\text{-diclorofenil})-3,4\text{-dihidro-}2H\text{-cromen-}2\text{-il)]metil\}metilamina$: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 3, reemplazando $((2R)-8-\{[(trifluorometil)sulfonil]oxi\}-3,4\text{-dihidro-}2H\text{-cromen-}2\text{-il})metil$ 4-metilbencenosulfonato con $((2S)-8-\{[(trifluorometil)sulfonil]oxi\}-3,4\text{-dihidro-}2H\text{-cromen-}2\text{-il})metil$
- 25 4-metilbencenosulfonato y ácido 2,5-diclorofenilborónico con

ácido 2,4-diclorofenilborónico en la etapa 2. HRMS: calculado para $C_{17}H_{17}Cl_2NO + H^+$, 322.07599; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 322.0775.

5

Ejemplo 22

Clorhidrato N-metil-1-[(2S)-8-fenil-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metanamina: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 3, reemplazando ((2R)-8-[[trifluorometil]sulfonil]oxi)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato con ((2S)-8-
10 {[(trifluorometil]sulfonil]oxi)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato y ácido 2,5-diclorofenilborónico con ácido fenilborónico en la etapa 2. HRMS: calculado para $C_{17}H_{19}NO + H^+$, 254.15394; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 254.1565.

15

Ejemplo 23

Clorhidrato de {[(2S)-8-(2-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil}metilamina: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 3, reemplazando ((2R)-8-[[trifluorometil]sulfonil]oxi)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato con ((2S)-8-
20 {[(trifluorometil]sulfonil]oxi)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato y ácido 2,5-diclorofenilborónico con ácido 2-metoxifenilborónico en la etapa 2. HRMS: calculado para $C_{18}H_{21}NO_2 + H^+$, 284.16450; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 284.1635.

25

Ejemplo 24

Clorhidrato de {[(2S)-8-(2,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil}metilamina: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 3, reemplazando ((2R)-8-[[trifluorometil]sulfonil]oxi)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato con ((2S)-8-

{[(trifluorometil)sulfonyl]oxi}-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato y ácido 2,5-diclorofenilborónico con ácido 2,4- dimetoxifenilborónico en la etapa 2. HRMS: calculado para $C_{19}H_{23}NO_3 + H^+$, 314.17507; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 314.1766.

5

Ejemplo 25

Clorhidrato N-metil-1-[(2S)-8-(2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metanamina: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 3, reemplazando ((2R)-8-{[(trifluorometil)sulfonyl]oxi}-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato con ((2S)-8-{[(trifluorometil)sulfonyl]oxi}-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato y ácido 2,5-diclorofenilborónico con ácido 2-metilfenilborónico en la etapa 2. HRMS: calculado para $C_{18}H_{21}NO + H^+$, 268.16959; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 268.1712.

10

Ejemplo 26

Clorhidrato N-metil-1-[(2S)-8-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metanamina: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 3, reemplazando ((2R)-8-{[(trifluorometil)sulfonyl]oxi}-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato con ((2S)-8-{[(trifluorometil)sulfonyl]oxi}-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato y ácido 2,5-diclorofenilborónico con ácido 3-piridinoborónico en la etapa 2. HRMS: calculado para $C_{16}H_{18}N_2O + H^+$, 255.14919; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 255.1495.

20

Ejemplo 27

Clorhidrato de {[(2S)-8-(2-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil}amina: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 11, reemplazando ((2R)-8-{[(trifluorometil)sulfonyl]oxi}-3,4-dihidro-

25

00221

2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato con ((2S)-
{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil
4-metilbencenosulfonato en la etapa 1. HRMS: calculado para
 $C_{16}H_{16}ClNO + H^+$, 274.09932; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 274.0986.

5

Ejemplo 28

**Clorhidrato de {[(2S)-8-(2,5-diclorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-
2-il]metil}amina:** Preparado de acuerdo con el Ejemplo 11,
reemplazando ((2R)-8-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-3,4-dihidro-
2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato con ((2S)-8-
{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil
4-metilbencenosulfonato y ácido 2-clorofenilborónico con ácido
2,5-diclorofenilborónico en la etapa 1. HRMS: calculado para
 $C_{16}H_{15}Cl_2NO + H^+$, 308.06034; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 308.0623.

15

Ejemplo 29

**Clorhidrato de {[(2S)-8-(2,4-diclorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-
2-il]metil}amina:** Preparado de acuerdo con el Ejemplo 11,
reemplazando ((2R)-8-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-3,4-dihidro-
2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato con ((2S)-8-
{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil
4-metilbencenosulfonato y ácido 2-clorofenilborónico con ácido
2,4-diclorofenilborónico en la etapa 1. HRMS: calculado para
 $C_{16}H_{15}Cl_2NO + H^+$, 308.06034; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 308.06.

25

Ejemplo 30

**Clorhidrato de {[(2S)-8-fenil-3,4-dihidro-2H-cromen-2-
il]metil}amina:** Preparado de acuerdo con el Ejemplo 11,
reemplazando ((2R)-8-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-3,4-dihidro-

2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato con ((2S)-8-
{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil
4-metilbencenosulfonato y ácido 2-clorofenilborónico con ácido
fenilborónico en la etapa 1. HRMS: calculado para $C_{16}H_{17}NO + H^+$,
5 240.13829; encontrado (ESI₅ [M+H]⁺), 240.1381.

Ejemplo 31

Clorhidrato de {[(2S)-8-(2-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-
il]metil}amina: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 11,
10 reemplazando ((2R)-8-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-3,4-dihidro-
2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato con ((2S)-8-
{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil
4-metilbencenosulfonato y ácido 2-clorofenilborónico con ácido 2-
metoxifenilborónico en la etapa 1. HRMS: calculado para $C_{17}H_{19}NO_2$
15 + H⁺, 270.14885; encontrado (ESI, [M+H]⁺), 270.1485.

Ejemplo 32

Clorhidrato de {[(2S)-8-(2,4-dimetoxifenil)-3,4-dihidro-2H-
cromen-2-il]metil}amina: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 11,
20 reemplazando ((2R)-8-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-3,4-dihidro-
2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato con ((2S)-8-
{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil
4-metilbencenosulfonato y ácido 2-clorofenilborónico con ácido
2,4-dimetoxifenilborónico en la etapa 1. HRMS: calculado para
25 $C_{18}H_{21}NO_3 + H^+$, 300.15942; encontrado (ESI, [M+H]⁺), 300.1585.

Ejemplo 33

Clorhidrato de {[(2S)-8-(2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-
il]metil}amina: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 11,

reemplazando ((2R)-8-[[trifluorometil]sulfonil]oxi)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato con ((2S)-8-[[trifluorometil]sulfonil]oxi)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato y ácido 2-clorofenilborónico con ácido 2-metilfenilborónico en la etapa 1. HRMS: calculado para $C_{15}H_{19}NO + H^+$, 254.15394; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 254.155.

Ejemplo 34

Clorhidrato de {[(2S)-8-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil}amina: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 11, reemplazando ((2R)-8-[[trifluorometil]sulfonil]oxi)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato con ((2S)-8-[[trifluorometil]sulfonil]oxi)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato y ácido 2-clorofenilborónico con ácido 3-piridinoborónico en la etapa 1. HRMS: calculado para $C_{15}H_{16}N_2O + H^+$, 241.13354; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 241.1346.

Ejemplo 35

Clorhidrato de {[(2R)-8-(2,6-diclorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil}metilamina:

Etapas 1: Una mezcla de 1-bromo-2,6-diclorobenceno (5.0 g, 0.022 mol), ácido 2-metoxifenilborónico (5.045 g, 0.033 mol) y carbonato de potasio (7.65 g, 0.055 mol) en dioxano (130 mL) y agua (13 mL) se purga con nitrógeno durante 20 minutos. Se agrega *Trans*-diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio (II) (0.87 g, 0.0011 mol) y la mezcla de reacción se calienta a 100° C durante 36 horas. La mezcla de reacción fría luego se filtra a través de celita se lava la torta se filtra con acetato de etilo. El

combinado orgánico se filtra luego se diluye a 500 mL por la adición de acetato de etilo, luego se lava con hidróxido de sodio 2.0 M acuoso (2 x 350 mL), agua (350 mL) y solución salina saturada (350 mL), se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y
5 se concentra bajo presión reducida para proporcionar un aceite amarillo. La purificación por cromatografía flash utilizando un gradiente disolvente de 0.5 a 2% de acetato de etilo en hexano da 2.74 g (49%) de éter de metilo de 2',6'-dicloro-1,1'-bifenil-2-
ilo como un sólido blanco. MS (EI) mlz 252 (M⁺).

10

Etapas 2: A una solución de éter de metilo de 2',6'-dicloro-1,1'-bifenil-2-ilo (5.83 g, 0.023 mol) en diclorometano anhidro (100 mL) a 0° C bajo nitrógeno se agrega una solución de tribromuro de boro (1.0 M en diclorometano, 27.6 mL, 0.0276 mol) en forma de
15 gota durante 40 minutos por una vía de bomba de jeringa. La mezcla de reacción se agita luego a temperatura ambiente durante 17 horas, luego se apaga por la adición de etanol absoluto (50 mL). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1.5 horas luego se concentra bajo presión reducida para proporcionar un
20 aceite oscuro. El aceite se disuelve en solución de hidróxido de sodio acuoso (200 mL) y la suspensión lechosa resultante se extrae con acetato de etilo (200 mL). La fase acuosa se separa se enfría luego a 0° C y se acidifica a pH 1 por la adición de ácido clorhídrico concentrado. La suspensión lechosa resultante se
25 extrae con acetato de etilo (300 mL), se separa la fase orgánica se lava con agua (200 mL) y solución salina saturada (200 mL), se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida para proporcionar un aceite amarillo. La purificación por cromatografía flash utilizando un gradiente disolvente de 3 a

000005

15% de acetato de etilo en hexano da 4.99 g (91%) de 2',6'-dicloro-1,1'-bifenil-2-ol como un sólido blanco. MS (EI) m/z 238 (M^+).

- 5 Etapas 3: A una solución de 2',6'-dicloro-1,1'-bifenil-2-ol (5.4 g, 0.0226 mol) en acetona (100 mL) se agrega carbonato de potasio (3.75 g, 0.0271 mol) seguido por bromuro de alilo (2.58 mL, 0.0298 mol) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción fría de vierte en agua (300 mL),
- 10 la mezcla se agita vigorosamente durante 1 hora luego se extrae con acetato de etilo (300 mL). El extracto orgánico separado se lava con agua (200 mL) y solución salina saturada (200 mL), se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida para proporcionar un jarabe amarillo. La purificación
- 15 por cromatografía flash utilizando un gradiente disolvente de 1 a 2% de acetato de etilo en hexano da 5.84 g (93%) de 2'-(aliloxi)-2,6-dicloro-1,1'-bifenilo como un aceite incoloro. MS (EI) m/z 278 (M^+).

- 20 Etapas 4: Una solución de 2'-(aliloxi)-2,6-dicloro-1,1'-bifenilo (5.7 g, 0.0204 mol) en 1-metil-2-pirrolidinona anhidra (50 mL) se calienta a 180° C durante 42 horas luego a 190° C durante 5 días. La mezcla de reacción fría de vierte en agua (300 mL), la mezcla se agita vigorosamente durante 15 minutos luego luego la
- 25 suspensión aceitosa resultante se extrae con acetato de etilo (400 mL). El extracto orgánico se lava con agua (300 mL) y solución salina saturada (300 mL), se seca sobre sulfato de magnesio y se concentra bajo presión reducida para proporcionar a aceite café. La purificación por cromatografía flash utilizando

un gradiente disolvente de 2 a 4% de acetato de etilo en hexano da 4.71 g (83%) de 3-alil-2',6'-dicloro-1,1'-bifenil-2-ol como un aceite incoloro. MS (ES) m/z 278.9 ($[M+H]^+$).

- 5 Etapla 5: Una mezcla de 3-alil-2',6'-dicloro-1,1'-bifenil-2-ol (2.922 g, 10.47 mmol) y bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II) (136 mg, 0.523 mmol) en diclorometano anhidro se calienta a reflujo bajo nitrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción fría luego se concentra a un volumen pequeño bajo presión reducida y se pre-
- 10 adsorbe directamente en gel de sílice. La purificación por cromatografía flash utilizando un gradiente disolvente de 2 a 7.5 % de acetato de etilo en hexano da 2.81 g (96%) de 2,6'-dicloro-3-[(1E)-prop-1-enil]-1,1'-bifenil-2-ol como un jarabe incoloro. HRMS: calculado para $C_{15}H_{12}Cl_2O$, 278.02652; encontrado (EI_5 M^+),
- 15 278.0262.

- Etapla 6: A una solución de 2',6'-dicloro-3-[(1E)-prop-1-enil]-1,1'-bifenil-2-ol (1.35 g, 4.84 mmol), (S)-2-hidroxi-3-buten-1-ilo /7-tosilato (1.64 g, 6.77 mmol) y trifenilfosfina (1.78 g,
- 20 6.77 mmol) en tolueno anhidro (50 mL) se agrega dropwise dietilazodicarboxilato (1.07 mL, 6.77 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 19 horas. La reacción se apaga por la adición de agua (40 mL) y la mezcla bifásica se agita vigorosamente durante 5 minutos. La mezcla se
- 25 particiona luego entre dietil éter (200 mL) y agua (200 mL), la fase orgánica se separa, se lava con agua (200 mL) y solución salina saturada (100mL), se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida para proporcionar un jarabe amarillo. La purificación por cromatografía flash

utilizando un gradiente disolvente de 2 a 10% de acetato de etilo en hexano proporciona 2.06 g (85%) de (2R)-2-({2',6'-dicloro-3-[(1E)-prop-1-enil]-1,1'-bifenil-2-il}oxi)but-3-enilo 4-metilbencenosulfonato como un jarabe incoloro. MS (ESI) mlz 520

5 ([M+NH₄]⁺).

Etapa 7: A una solución de (2R)-2-({2',6'-dicloro-3-[(1E)-prop-1-enil]-1,1'-bifenil-2-il}oxi)but-3-enilo 4-metilbencenosulfonato (2.02 g, 4.01 mmol) en dicloroetano anhidro (50 mL) a temperatura

10 ambiente bajo nitrógeno se agrega bencilideno-bis(triciclohexilfosfina)diclororutenio (0.33 g, 0.401 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas y luego se calienta a 50° C durante 45 horas. La mezcla de reacción fría se concentra a un volumen pequeño bajo presión

15 reducida y luego se pre-adsorbe directamente en gel de sílice. La purificación por cromatografía flash utilizando un gradiente disolvente de 5 a 15% de acetato de etilo en hexano proporciona 1.52 g (82%) de [(2R)-8-(2,6-diclorofenil)-2H-cromen-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato como una espuma café. MS (ESI) m/z 478

20 ([M+N?]₄)⁺).

Etapa 8: Una solución de [(2R)-8-(2,6-diclorofenil)-2H-cromen-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato (0.846 g, 1.83 mmol) en acetato de etilo (10 mL) se agrega a una suspensión de óxido de platino

25 (IV) (45 mg, 0.198 mmol) en etanol absoluto (30 mL) y la mezcla se hidrogena a 10 psi de hidrógeno durante 100 minutos. La mezcla de reacción se filtra luego a través de celita y el filtrado se concentra bajo presión reducida para proporcionar un jarabe café. La purificación por cromatografía flash utilizando un gradiente

disolvente de 5 a 20% de acetato de etilo en hexano proporciona 0.548 g (64%) de [(2R)-8-(2,6-diclorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato como un sólido amarillo. HRMS: calculado para $C_{23}H_{20}Cl_2O_4S + H^+$, 463.05321; 5 encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 463.0555.

Etapas 9: A una solución de [(2R)-8-(2,6-diclorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato (239 mg, 0.54 mmol) en sulfóxido de dimetilo anhidro (1 mL) se agrega una 10 solución de metilamina (2.0 M en tetrahidrofurano, 2.7 mL, 5.4 mmol) y la mezcla se calienta a 60° C en un frasco sellado durante 42 horas. La mezcla de reacción fría luego se vierte en 1:1 v/v 2.0 M de hidróxido de sodio acuoso y solución salina saturada (50 mL) y la mezcla se extrae con acetato de etilo (50 15 mL). Se separa la fase orgánica se lava con 1:1 v/v hidróxido de sodio 2.0 M acuoso y solución salina saturada (50 mL), y solución salina medio saturada (50 mL), se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida para proporcionar un jarabe amarillo. La purificación por cromatografía flash 20 utilizando un gradiente disolvente de 0.5 a 5% de solución de metanol saturada con amoníaco en diclorometano da 125 mg (75%) de [(2R)-8-(2,6-diclorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-illmetil}metilamina como un sólido blanco. El producto se disuelve en 2-propanol (1 mL) y dietil éter (2.5 mL) y una 25 solución de cloruro de hidrógeno (1.0 M en dietiléter, 0.39 mL, 0.39 mmol) se agrega seguido por hexano (3 mL). El precipitado blanco resultante se filtra para proporcionar 118 mg (64%) de clorhidrato de [(2R)-8-(2,6-diclorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil}metilamina como un sólido blanco cristalino. HRMS:

calculado para $C_{17}H_{17}Cl_2NO + H^+$, 322.07599; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 322.0757.

Ejemplo 36

5 Clorhidrato de {[(2R)-8-(2,6-diclorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil}amina:

Etapas 1: Una solución de [(2R)-8-(2,6-diclorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato, preparado en el

10 Ejemplo 35, etapa 8 (308 mg, 0.664 mmol) y azida de sodio (173 mg, 2.66 mmol) en sulfóxido de dimetilo anhidro (10 mL) se calienta a 75° C bajo nitrógeno durante 22 horas. La mezcla de reacción fría se apaga por la adición de agua (20 mL) y la suspensión resultante se agita vigorosamente durante 5 minutos.

15 La mezcla se particiona luego entre acetato de etilo (100 mL) y agua (100 mL), la fase orgánica se separa, se lava con agua (100 mL) y solución salina saturada (100 mL), se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida para proporcionar una crema sólida. La purificación por cromatografía

20 flash utilizando un gradiente disolvente de 5% de acetato de etilo en hexano da 210 mg (95%) de [(2R)-8-(2,6-diclorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil}azida como un sólido blanco. MS (APPI) m/z 333.1 (M^+).

25 Etapas 2: A una solución de {[(2R)-8-(2,6-diclorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil}azida (0.21 g, 0.628 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) y agua (1 mL) se agrega trifenilfosfina unida a polímero (~3 mmol/g, 0.628 g, 1.885 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 días. La

suspensión café luego se filtra a través de celita, la torta de filtro se lava con acetato de etilo (50 mL) y los filtrados combinados se concentran bajo presión reducida para proporcionar un jarabe amarillo. La purificación por cromatografía flash
5 utilizando un gradiente disolvente de 0.5 a 5% de solución de metanol saturada con amoníaco en diclorometano da 159 mg (82%) de {[(2R)-8-(2,6-diclorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metilamina} como un jarabe incoloro. El producto se disuelve en 2-propanol (1 mL) y dietil éter (2.5 mL) y una solución de
10 cloruro de hidrógeno (1.0 M en dietiléter, 0.517 mL, 0.517 mmol) se agrega seguido por hexano (2 mL). El precipitado blanco resultante se filtra para proporcionar 155 mg (72%) de clorhidrato de {[(2H)-8-(2,6-diclorofenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil}amina como un sólido blanco cristalino, pf 188- 190°
15 C; $[\alpha]_D^{25} = -6.74^\circ$ (c = 5.4 mg/0.7 mL MeOH). HRMS: calculado para $C_{16}H_{15}Cl_2NO + H^+$, 308.06034; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 308.0603.

Ejemplo 37

20 **Clorhidrato de {[8-(2-clorofenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil}amina:**

Etapas 1: A una mezcla de 2-bromo-4-fluorofenol (9.75 g, 0.051 mol) y carbonato de potasio (7.76 g, 0.056 mol) en acetona (125
25 mL) se agrega bromuro de alilo (4.64 mL, 0.054 mol) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 3.5 horas. La mezcla de reacción fría luego se vierte en agua y luego la suspensión aceitosa resultante se extrae con diclorometano (2 x 500 mL). El extracto orgánico combinado se seca sobre sulfato de magnesio, se

filtra y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 11.79 g (100%) de 1-(aliloxi)-2-bromo-4-fluorobenceno como un aceite amarillo. MS (ESI) mlz 229.9 (M⁺).

- 5 Etapa 2: Una mezcla de 1-(aliloxi)-2-bromo-4-fluorobenceno (3 g, 0.013 mol) y etilenglicol (17 mL) se calienta a 220° C en un frasco sellado bajo irradiación de microondas durante 20 minutos. La mezcla de reacción fría luego se vierte en solución de hidróxido de sodio acuoso 2M (150 mL) y la suspensión lechosa
- 10 resultante se lava con dietil éter (150 mL). La fase acuosa se acidifica luego a pH 1 por la adición de ácido clorhídrico concentrado y luego la suspensión aceitosa resultante se extrae con dietil éter (150 mL). El extracto orgánico se lava con agua (2 x 100 mL) y solución salina saturada (100 mL), se seca sobre
- 15 sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida para proporcionar un aceite amarillo. La purificación por cromatografía flash utilizando un gradiente disolvente de 0 a 1% de acetato de etilo en hexano da 2.07 g (69%) de 2-alil-6-bromo-4-fluorofenol como un aceite incoloro. MS (ESI) m/z 229.0
- 20 ([M-H]⁻).

- Etapa 3: A una solución de 2-alil-6-bromo-4-fluorofenol (7.14 g, 0.0309 mol) en diclorometano anhidro (100 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se agrega bis(acetonitrilo)dicloropaladio
- 25 (II) (0.4 g, 1.54 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1 hora. Se agrega bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II) (0.1 g, 0.39 mmol) adicional y se continúa calentando a reflujo durante 1 hora adicional. La mezcla de reacción fría luego se concentra bajo presión reducida para proporcionar

semisólido café. La purificación por cromatografía flash utilizando un gradiente disolvente de 0 a 2% de acetato de etilo en hexano da 6.44 g (90%) de 2-bromo-4-fluoro-6-[(1E)-prop-1-enil]fenol como un sólido blanco. MS (ESI) mlz 229 ($[M-H]^+$).

5

Etapa 4: A una solución de 2-bromo-4-fluoro-6-[(1E)-prop-1-enil]fenol (6.37 g, 0.0276 mol), ácido de tolueno-4-sulfónico éster de 2-hidroxibut-3-enilo (8.8 g, 0.0363 mol) y trifenilfosfina (10.12 g, 0.0386 mol) en tolueno anhidro (200 mL) a 0° C bajo nitrógeno se agrega una solución de azodicarboxilato de dietilo (6.72 g, 0.0386 mol) en tolueno anhidro (100 mL) durante 10 minutos se agita luego la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 19 horas. La reacción se apaga por la adición de agua (400 mL), se agita vigorosamente durante 5 minutos y luego la suspensión aceitosa resultante se extrae con dietil éter (300 mL). La fase orgánica se separa, se lava con agua (2 x 500 mL), y solución salina saturada (400 mL), se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida para proporcionar un aceite amarillo. La purificación por cromatografía flash utilizando un gradiente disolvente de 2 a 10% de acetato de etilo en hexano da 12.11 g (96%) de 2-{2-bromo-4-fluoro-6-[(1E)-prop-1-enil]fenoxi}but-3-enilo 4-metilbencenosulfonato como un aceite incoloro. HRMS: calculado para $C_{20}H_{20}BrFO_4S + NH_4^+$, 472.05879; encontrado (ESI, $[M+NH_4]^+$), 472.0581.

25

Etapa 5: A una solución de 2-{2-bromo-4-fluoro-6-[(1E)-prop-1-enil]fenoxi}but-3-enilo 4-metilbencenosulfonato (10.95 g, 0.024 mol) en diclorometano seco (300 mL) a temperatura ambiente bajo

nitrógeno se agrega bencilideno-bis(triciclohexilfosfina)diclororutenio (1.97 g, 2.4 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 días. La mezcla de reacción se concentra luego bajo presión reducida a un volumen pequeño y se pre-adsorbe directamente en gel de sílice. La purificación por cromatografía flash utilizando un gradiente disolvente de 5 a 30% de acetato de etilo en hexano da 9.5 g (96%) de (8-bromo-6-fluoro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato como un sólido gris.

10 HRMS: calculado para $C_{17}H_{14}BrFO_4S + NH_4^+$, 430.01184; encontrado (ESI, $[M+NH_4]^+$), 430.0116.

Etapa 6: Una solución de (8-bromo-6-fluoro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato (300 mg, 0.73 mmol) en etanol absoluto se agrega a 5% platino azufrado en carbono (50 mg) y la mezcla se hidrogena a 55 psi de hidrógeno durante 1 hora. La mezcla se filtra luego a través de celita y el filtrado se concentra bajo presión reducida para proporcionar un semisólido blanco. La purificación por cromatografía flash utilizando un gradiente disolvente de 5 a 25% de acetato de etilo en hexano da 148 mg (49%) de (8-bromo-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato como un sólido blanco.

20 HRMS: calculado para $C_{17}H_{16}BrFO_4S + H^+$, 415.00095; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 415.0004.

25

Etapa 7: A una solución de (8-bromo-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato (0.33 g, 0.795 mmol) y ácido 2-clorofenilborónico (249 mg, 1.589 mmol) en dioxano (9 mL) se agrega una solución de carbonato de potasio (329 mg, 2.38

mmol) en agua (3 mL) y la mezcla se purga con nitrógeno durante 20 minutos. Se agrega *Trans*-diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio (II) (31.2 mg, 0.0397 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción fría luego se
5 particiona entre acetato de etilo (100 mL) e hidróxido de sodio 2.0 M acuoso (100 mL). La capa orgánica se separa, se lava con agua (100 mL) y solución salina saturada (100 mL), se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida para proporcionar un jarabe amarillo. La purificación
10 por cromatografía flash utilizando un gradiente disolvente de 5 a 20% de acetato de etilo en hexano da 253 mg (71%) de ácido de tolueno-4-sulfónico éster de 8-(2-cloro-fenil)-6-fluoro-croman-2-ilmetilo como un jarabe incoloro. MS (ESI) mlz 464 ($[M+NH_4]^+$).

15 Etapa 8: Una solución de ácido de tolueno-4-sulfónico éster de 8-(2-cloro-fenil)-6-fluoro-croman-2-ilmetilo (253 mg, 0.566 mmol) y azida de sodio (147 mg, 2.264 mmol) en sulfóxido de dimetilo anhidro (8 mL) se calienta a 70° C bajo nitrógeno durante 20 horas. La mezcla de reacción fría se apaga por la adición de agua
20 (30 mL) y la suspensión resultante se agita vigorosamente durante 10 minutos. La mezcla se particiona luego entre acetato de etilo (100 mL) y agua (100 mL), la fase orgánica se separa, se lava con agua (100 mL) y solución salina saturada (100 mL), se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión
25 reducida para proporcionar 170 mg (95%) de 2-azidometil-8-(2-cloro-fenil)-6-fluoro-croman un jarabe incoloro.

Etapa 9: A una solución de 2-azidometil-8-(2-cloro-fenil)-6-fluoro-croman (170 mg, 0.535 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) y

00005

agua (0.5 mL) se agrega trifenilfosfina unida a polímero (~3 mmol/g, 0.535 g, 1.605 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. La suspensión café luego se filtra a través de celita, la torta de filtro se lava con acetato de etilo (50 mL) y los filtrados combinados se concentran bajo presión reducida para proporcionar un jarabe amarillo. El producto se disuelve en 2-propanol (1 mL) y dietil éter (2 mL) y se agrega una solución de cloruro de hidrógeno (1.0 M en dietiléter, 0.51 mL, 0.51 mmol) seguido por hexano (4 mL). El precipitado blanco resultante se filtra para proporcionar 118 mg (67%) de clorhidrato de {[8-(2-clorofenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil}amina como un sólido blanco. HRMS: calculado para $C_{16}H_{15}ClFNO + H^+$, 292.08990; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 292.0903.

15

Ejemplo 38

Clorhidrato 1-[(2R)-6-fluoro-8-(2-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metanamima:

Etapa 1: A una solución de 2-bromo-4-fluoro-6-(prop-1-enil)fenol, preparado en el Ejemplo 37, etapa 4 (4.5 g, 0.019 mol) y ácido de (s)-tolueno-4-sulfónico éster de 2-hidroxibut-3-enilo (7.07 g, 0.028 mol) y trifenilfosfina (11.22 g, 0.043 mol) en THF anhidro (200 mL) a temperatura ambiente se agrega azodicarboxilato de dietilo (7.7 mL, 0.047 mol) luego la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 19 horas. La reacción se apaga por la adición de agua (100 mL), se agita vigorosamente durante 5 minutos y luego la suspensión aceitosa resultante se extrae con cloruro de metileno (300 mL). La fase orgánica se separa, se lava

00000

con agua (2 x 100 mL), y solución salina saturada (100 mL), se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida para proporcionar un aceite amarillo. La purificación por cromatografía flash utilizando un gradiente disolvente de 0 a 20% de acetato de etilo en hexano da 7.26 g (82%) de (R)-2-[2-bromo-4-fluoro-6-(prop-1-enil)fenoxi]but-3-enilo 4-metilbencenosulfonato como un aceite incoloro. MS (ES) m/z 472.1 ($[M+NH_4]^+$).

10 Etapa 2: A una solución de (R)-2-[2-bromo-4-fluoro-6-(prop-1-enil)fenoxi]but-3-enilo 4-metilbencenosulfonato (7.26 g, 0.016 mol) en diclorometano seco (300 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se agrega bencilideno-bis(triciclohexilfosfina)-diclororutenio (2.6 g, 3.2 mmol) y la mezcla de reacción se agita 15 a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentra luego bajo presión reducida a un volumen pequeño y se pre-adsorbe directamente en gel de sílice. La purificación por cromatografía flash utilizando un gradiente disolvente de 5 a 30% de acetato de etilo en hexano da 6.7 g (100%) de (R)-(8-bromo-6-fluoro-2H-cromen-2-il)metil-4-metilbencenosulfonato como un 20 sólido gris. $[\alpha]_D^{25} = +206.6^\circ$ (c 1% solution in MeOH); MS (ES) m/z 430.0 ($[M+NH_4]^+$).

Etapa 3: A una solución de (R)-(8-bromo-6-fluoro-2H-cromen-2-il)metil-4-metilbencenosulfonato (0.40 g, 0.97 mmol) y ácido 2-metoxifenilborónico (0.44 g, 2.9 mmol) en dioxano (10 mL) se 25 agrega carbonato de potasio (0.33 g, 2.4 mmol), diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio (II) (23 mg, 0.029 mmol) y agua (2 mL). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 2 horas. La

00007

mezcla de reacción fría luego se particiona entre acetato de etilo (100 mL) e hidróxido de sodio 2.0 M acuoso (100 mL). La capa orgánica se separa, se lava con agua (100 mL) y solución salina saturada (100 mL), se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida. La purificación por cromatografía flash utilizando un gradiente disolvente de 0 a 20% de acetato de etilo en hexano da 0.46 g (100%) de (R)-6-fluoro-8-(2-metoxifenil)-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato como un aceite incoloro. MS (ES) m/z 441.0 ([M+H]⁺).

Etapa 4: Una solución de (R)-6-fluoro-8-(2-metoxifenil)-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato (0.46 g, 1.04 mmol) en etanol absoluto se agrega a óxido de platino (IV) (50 mg) y la mezcla se hidrogena a 45 psi de hidrógeno durante 18 hora. La mezcla se filtra luego a través de celita y el filtrado se concentra bajo presión reducida para proporcionar un semisólido blanco. La purificación por cromatografía flash utilizando un gradiente disolvente de 5 a 25% de acetato de etilo en hexano da 0.40 g (86%) de (R)-6-fluoro-8-(2-metoxifenil)croman-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato como un aceite incoloro. MS (APPI) m/z 443 ([M-H]⁺).

Etapa 5: Una solución de (R)-6-fluoro-8-(2-metoxifenil)croman-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato (400 mg, 0.90 mmol) y azida de sodio (290 mg, 4.5 mmol) en DMF anhidro (20 mL) se calienta a 70° C bajo nitrógeno durante 20 horas. La mezcla de reacción fría se apaga por la adición de agua (30 mL) y la suspensión resultante se agita vigorosamente durante 10 minutos. La mezcla se

PCT/US

particiona luego entre acetato de etilo (100 mL) y agua (100 mL), la fase orgánica se separa, se lava con agua (100 mL) y solución salina saturada (100 mL), se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida. La cromatografía con 0-20% de acetato de etilo en hexanos proporciona 0.21 g (74%) de (R)-2-(azidometil)-6-fluoro-8-(2-metoxifenil)-croman como un aceite incoloro. MS (APPI) m/z 313 ($[M+H]^+$).

Etapa 6: A una solución de (R)-2-(azidometil)-6-fluoro-8-(2-metoxifenil)-croman (210 mg, 0.67 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL) y agua (0.5 mL) se agrega trifenilfosfina (0.21 g, 0.80 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. La cromatografía con 0-10% metanol en cloruro de etilo de metileno más 1% de NH_4OH proporciona [(R)-6-fluoro-8-(2-metoxifenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metanamina como un aceite incoloro. El aceite se disuelve en acetato de etilo y se hace dentro de su sal de clorhidrato (0.95 g, 69%) como un sólido blanco utilizando un exceso de ácido clorhídrico etéreo, pf 100° C descompuesto; MS (ES) m/z 288.1 ($[M+H]^+$); $[a]_D^{25} = -34.64^\circ$ (c = 5.7mg/0.7mL MeOH).

Análisis elemental para $C_{17}H_{18}FNO_2 \cdot HCl \cdot 0.3 H_2O$:

Teoría: C, 62.03; H, 6.00; N, 4.25.

Encontrado: C, 62.24; H, 6.47; N, 4.01.

25

Ejemplo 39

Clorhidrato de {[(2Jf)-8-(2-clorofenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil}metilamina: Etapa 1: Racémico (8-bromo-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato, preparado en el Ejemplo 37, etapa 6 se disuelve en acetonitrilo y

[0000]

la solución resultante se inyecta sobre un instrumento de Cromatografía Fluida Supercrítico. Los enantiómeros resueltos de línea base se recolectan utilizando las condiciones descritas anteriormente.

5 Columna: OJ-H (4.6 x 250mm)

Fase móvil: 20% etanol / 80% CO₂

Temperatura de Columna: 35° C

Índice de Flujo: 2 mL / minuto

Longitud de Onda: 222 nm

10 [(2R)-8-bromo-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil 4-
metilbencenosulfonato

(98.2 % exceso enantiomérico) se aísla como pico 1.

MS (ESI) m/z 415 ($[M+H]^+$).

[(2S)-8-bromo-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil 4-

15 metilbencenosulfonato

(98.6% exceso enantiomérico) se aísla como pico 2.

$[\alpha]_D^{25} = +25^\circ$ ($c = 0.0107$ g/mL, DMSO); MS (ESI) m/z 415 ($[M+H]^+$).

Etapas 2: clorhidrato de {[(2R)-8-(2-clorofenil)-6-fluoro-3,4-
20 dihidro-2H-cromen-2-il]metil}metilamina se prepara de acuerdo con
el Ejemplo 3, reemplazando ((2R)-8-
{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil
4-metilbencenosulfonato con [(2R)-8-bromo-6-fluoro-3,4-dihidro-
2H-cromen-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato y ácido 2,5-
25 diclorofenilborónico con ácido 2-clorofenilborónico en la etapa
2. MS (ESI) m/z 306 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 40

Clorhidrato de {[(2R)-8-(2,5-diclorofenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil}metilamina: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 3, reemplazando ((2R)-8-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato con [(2R)-8-bromo-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato en la etapa 2. MS (ESI) m/z 340 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 41

10 Clorhidrato de {[(2R)-8-(2,4-diclorofenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-2fl-cromen-2-il]metil}metilamina: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 3, reemplazando ((2R)-8-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato con [(2R)-8-bromo-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato y ácido 2,5-diclorofenilborónico con ácido 2,4-diclorofenilborónico en la etapa 2. MS (ESI) m/z 340 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 42

20 Clorhidrato de {[(2R)-6-fluoro-8-fenil-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil}metilamina: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 3, reemplazando ((2R)-8-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato con [(2R)-8-bromo-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato y ácido 2,5-diclorofenilborónico con ácido fenilborónico en la etapa 2. MS (ESI) m/z 272 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 43

00291

Clorhidrato de {[(2R)-6-fluoro-8-(2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil}metilamina: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 3, reemplazando ((2R)-8-[[(trifluorometil)sulfonil]oxi]-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato con [(2R)-8-bromo-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato y ácido 2,5-diclorofenilborónico con ácido 2-metilfenilborónico en la etapa 2. MS (ESI) m/z 286 ($[MH-H]^+$).

Ejemplo 44

10 Clorhidrato de {[(2R)-6-fluoro-8-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil}metilamina: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 3, reemplazando ((2R)-8-[[(trifluorometil)sulfonil]oxi]-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato con [(2R)-8-bromo-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato y ácido 2,5-diclorofenilborónico con ácido 3-piridinoborónico en la etapa 2. MS (ESI) m/z 273 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 45

Clorhidrato de {[(2R)-8-(2-clorofenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil}amina: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 11, reemplazando ((2R)-8-[[(trifluorometil)sulfonil]oxi]-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato con [(2R)-8-bromo-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato en la etapa 1. MS (ESI) m/z 292 ($[M+H]^+$).

25

Ejemplo 46

Clorhidrato de {[(2R)-8-(2,5-diclorofenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil}amina: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 11, reemplazando ((2R)-8-[[(trifluorometil)sulfonil]oxi]-3,4-

00000

dihidro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato con [(2R)-8-bromo-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato y ácido 2-clorofenilborónico con ácido 2,5-diclorofenilborónico en la etapa 1. MS (ESI) m/z 326 ($[M+H]^+$).

5

Ejemplo 47

Clorhidrato de {[(2R)-8-(2,4-diclorofenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-1-il]metil}amina: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 11, reemplazando ((2R)-8-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato con [(2R)-8-bromo-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato y ácido 2-clorofenilborónico con ácido 2,4-diclorofenilborónico en la etapa 1. MS (ESI) m/z 326 ($[M+H]^+$).

15

Ejemplo 48

Clorhidrato {[(2R)-6-fluoro-8-fenil-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil}amina: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 11, reemplazando ((2R)-8-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato con [(2R)-8-bromo-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato y ácido 2-clorofenilborónico con ácido fenilborónico en la etapa 1. MS (ESI) m/z 258 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 49

Clorhidrato de (2R)-6-fluoro-8-(2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil}amina: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 11, reemplazando ((2R)-8-{[(trifluorometil)sulfonil]oxi}-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato con [(2R)-8-bromo-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato y

ácido 2-clorofenilborónico con ácido 2-metilfenilborónico en la etapa 1. MS (ESI) m/z 272 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 50

- 5 Clorhidrato de $\{[(2R)-6\text{-fluoro-8-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il}]metil\}amina$: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 11, reemplazando $((2R)-8-\{[(trifluorometil)sulfonil]oxi\}-3,4\text{-dihidro-2H-cromen-2-il})metil$ 4-metilbencenosulfonato con $[(2R)-8\text{-bromo-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il}]metil$ 4-metilbencenosulfonato y
- 10 ácido 2-clorofenilborónico con ácido 3-piridinoborónico en la etapa 1.
- MS (ESI) m/z 259 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 51

- 15 Clorhidrato $\{[(2S)-8-(2\text{-clorofenil})-6\text{-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il}]metil\}amina$: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 11, reemplazando $((2R)-8-\{[(trifluorometil)sulfonil]oxi\}-3,4\text{-dihidro-2H-cromen-2-il})metil$ 4-metilbencenosulfonato con $[(2S)-8\text{-bromo-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il}]metil$ 4-metilbencenosulfonato
- 20 en la etapa 1. MS (ESI) m/z 292 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 52

Clorhidrato de $\{[(2S)-6\text{-fluoro-8-fenil-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il}]metil\}amina$:

- 25 Preparado de acuerdo con el Ejemplo 11, reemplazando $((2R)-8-\{[(trifluorometil)sulfonil]oxi\}-3,4\text{-dihidro-2H-cromen-2-il})metil$ 4-metilbencenosulfonato con $[(2S)-8\text{-bromo-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il}]metil$ 4-metilbencenosulfonato y ácido 2-

PCT/US

clorofenilborónico con ácido fenilborónico en la etapa 1. MS (ES)
 m/z 258.1 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 53

5 Clorhidrato de $\{[(2S)-6\text{-fluoro-8-(2-metilfenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil}\}$ amina: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 11, reemplazando ((2R)-8- $\{[(\text{trifluorometil})\text{sulfonil}]\text{oxi}\}$ -3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato con [(2S)-8-bromo-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato y
10 ácido 2-clorofenilborónico con ácido 2-metilfenilborónico en la etapa 1. MS (ES) m/z 272.1 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 54

Clorhidrato de $\{[(2S)-6\text{-fluoro-8-piridin-3-il-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il}]\text{ metil}\}$ amina: Preparado de acuerdo con el Ejemplo
15 11, reemplazando ((2R)-8- $\{[(\text{trifluorometil})\text{sulfonil}]\text{oxi}\}$ -3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato con [(2S)-8-bromo-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato y ácido 2-clorofenilborónico con ácido 3-
20 piridinoborónico en la etapa 1.
MS (ESI) m/z 259 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 55

Clorhidrato de $\{[(2S)-8-(2,5\text{-diclorofenil})-6\text{-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il}]\text{metil}\}$ amina: Preparado de acuerdo con el Ejemplo
25 11, reemplazando ((2R)-8- $\{[(\text{trifluorometil})\text{sulfonil}]\text{oxi}\}$ -3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato con [(2S)-8-bromo-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil 4-

00295

metilbencenosulfonato y ácido 2-clorofenilborónico con ácido 2,5-diclorofenilborónico en la etapa 1 MS (ES) m/z 326.0 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 56

5 Clorhidrato de $\{[(2S)-8-(2,4\text{-diclorofenil})-6\text{-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il}] \text{ metil} \}$ amina: Preparado de acuerdo con el Ejemplo 11, reemplazando $((2R)-8-\{[(\text{trifluorometil})\text{sulfonil}]\text{oxi}\}-3,4\text{-dihidro-2H-cromen-2-il})\text{metil}$ 4-metilbencenosulfonato con $[(2S)-8\text{-bromo-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il}] \text{ metil}$ 4-metilbencenosulfonato y ácido 2-clorofenilborónico con ácido 2,4-diclorofenilborónico en la etapa 1. MS (ES) m/z 326.1 ($[MH-H]^+$).

Ejemplo 57

Clorhidrato de $\{[(2R)-8-(2,6\text{-diclorofenil})-6\text{-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il}] \text{ metil} \}$ amina: Etapla 1: A una solución de 2,6-diclorobromobenceno (3.5 g, 15.7 mmol) e hidróxido de sodio (3.14 g, 78.5 mmol) en DME-agua (2:1) se agrega ácido 5-fluoro-2-metoxibenceno borónico (4.0 g, 23.5 mmol) a 90° C, seguido por tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0.9 g, 0.78 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 90° C durante la noche y se enfría a temperatura ambiente. La mezcla se extrae con cloruro de metileno y se lava con agua. El disolvente orgánico se remueve bajo vacío. La cromatografía con 5% de acetato de etilo en hexanos proporciona 2.62 g (87%) de 2',6'-dicloro-5-fluoro-2-metoxibifenilo como un aceite incoloro. MS (EI) m/z 270 (M^+).

Etapla 2: A una solución de 2',6'-dicloro-5-fluoro-2-metoxibifenilo (12.44 g, 46 mmol) en cloruro de metileno (200 mL) se agrega tribromuro de boro (10.8 mL, 92 mol) a -78° C. La

00000

mezcla resultante se agita a -78°C a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vierte en el hielo- NH_4OH y se extrae con cloruro de metileno. La capa orgánica se lava con agua y se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se
5 filtra. El disolvente se remueve bajo vacío. La cromatografía con 10-40% de acetato de etilo en hexanos proporciona 11.63 g (98%) de 2',6'-dicloro-5-fluorobifenil-2-ol como un aceite incoloro. MS (ES) m/z 255.1 ($[\text{M} - \text{H}]^{-}$).

10 Etapas 3: A una solución de 2',6'-dicloro-5-fluorobifenil-2-ol (11.63 g, 45 mmol) en DMF (150 mL) se agrega bromuro de alilo (5.8 mL, 67.5 mmol) y carbonato de potasio (18.6 g, 135 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche y se vierte en agua. La mezcla se
15 extrae con cloruro de metileno y se lava con agua. El disolvente se remueve bajo vacío. La cromatografía con 0-30% de acetato de etilo en hexanos proporciona 12.7 g (94%) de 2-aliloxi-2',6'-dicloro-5-fluorobifenilo como un aceite amarillo claro. MS (EI) m/z 296 (M^{+}).

20

Etapas 4: Una solución de 2-aliloxi-2',6'-dicloro-5-fluorobifenilo (11.02 g, 37 mmol) en decahidronaftaleno (100 mL) se refluxe durante 38 h. El disolvente se remueve bajo vacío. La cromatografía con 0-20% de acetato de etilo en hexanos
25 proporciona 9.26 g (84%) de 3-alil-2',6'-dicloro-5-fluorobifenil-2-ol como un aceite amarillo claro. MS (ES) m/z 295.0 ($[\text{M} - \text{H}]^{-}$).

Etapas 5: Una solución de 3-alil-2',6'-dicloro-5-fluorobifenil-2-ol (6.0 g, 20 mmol) y bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II) (0.53

00007

g, 2.1 mmol) en cloruro de metileno se refluje durante 24 h. El disolvente se remueve bajo vacío. La cromatografía con 0-30% de acetato de etilo en hexanos proporciona 3.0 g (50%) de 2',6'-dicloro-5-fluoro-3-(prop-1-enil)bifenil-2-ol como un aceite incoloro. MS (ES) m/z 295.0 ($[M - H]^-$).

Etapa 6: A una solución de 2',6'-dicloro-5-fluoro-3-(prop-1-enil)-bifenil-2-ol (2.98 g, 10.0 mmol), p-tosilato de (S)-2-hidroxi-3-buten-1-ilo (3.64 g, 15.0 mmol) y trifenilfosfina (5.3 g, 20.0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 mL) se agrega en forma de gota dietilazodicarboxilato (4.0 mL, 25.0 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se extrae con cloruro de metileno y se lava con agua. El disolvente se remueve bajo vacío. La cromatografía con 0-30% de acetato de etilo en hexanos proporciona 3.0 g (57 %) de (R)-2-(2',6'-dicloro-5-fluoro-3-(prop-1-enil)bifenil-2-iloxi)but-3-enilo 4-metil bencenosulfonato como un aceite amarillo claro. $[\alpha]_D^{25} = -4^\circ$ (0.9% de solución en MeOH); MS (ES) m/z 538.1 ($[M + NH_4]^+$).

20

Etapa 7: A una solución de (R)-2-(2',6'-dicloro-5-fluoro-3-(prop-1-enil)bifenil-2-iloxi)but-3-enilo 4-metil bencenosulfonato (3.0 g, 5.7 mmol) en cloruro de metileno anhidro (50 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se agrega bencilideno-bis(triciclohexilfosfina)-diclororutenio (0.94 g, 1.14 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fría se concentra a un volumen pequeño bajo presión reducida. La cromatografía con 0-15% de acetato de etilo en hexanos proporciona 1.80 g (65%) de [(R)-(8-

25

(2,6-diclorofenil)-6-fluoro-2H-cromen-2-il]metil 4-
metilbencenosulfonato como una espuma café. $[\alpha]_{25}^D = + 185.2^\circ$ (c
1% de solución en MeOH); MS (ESI) m/z 496.0 ($[MH-NH_4]^+$).

- 5 Etapla 8: Una solución de [(R)-(8-(2,6-diclorofenil)-6-fluoro-2H-
cromen-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato (0.6 g, 1.25 mmol) en
acetato de etilo/etanol (10/10 mL) se agrega óxido de platino
(IV) (45 mg, 0.198 mmol) y la mezcla se hidrogena a 45 psi de
hidrógeno durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtra luego
10 a través de celita y el filtrado se concentra bajo presión
reducida. La cromatografía con 0-15% de acetato de etilo en
hexanos proporciona 0.48 g (80%) de [(R)-8-(2,6-diclorofenil)-6-
fluorocroman-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato como un aceite
incoloro. $[\alpha]_{25}^D = + 9.51^\circ$ (c 5.3 mg/0.7 mL MeOH); MS (ES) m/z
15 498.0 ($[M+NH_4]^+$).

- Etapla 9: Una solución de (R)-8-(2,6-diclorofenil)-6-fluorocroman-
2-il]metil 4-metilbencenosulfonato (460 mg, 0.96 mmol) y azida de
sodio (0.31 g, 4.8 mmol) en DMF anhidro (20 mL) se calienta a 90°
20 C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción fría se
apaga por la adición de agua (20 mL). La mezcla se particiona
luego entre acetato de etilo (100 mL) y agua (100 mL), la fase
orgánica se separa, se lava con agua (100 mL) y solución salina
saturada (100 mL), se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se
25 filtra y se concentra bajo presión reducida para proporcionar una
crema sólida. La cromatografía con 0-15% de acetato de etilo en
hexanos da 270 mg (83%) de (R)-2-(azidometil)-8-(2,6-
diclorofenil)-6-fluorocroman como un aceite amarillo claro. $[\alpha]_D^{25}$
= + 19.82° (c 5.3 mg/0.7 mL MeOH); MS (EI) m/z 351 (M^+).

Etapa 10: A una solución de (R)-2-(azidometil)-8-(2,6-diclorofenil)-6-fluorocroman (0.26 g, 0.73 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) y agua (1 mL) se agrega trifenilfosfina unida a polímero (~3 mmol/g, 0.74 g, 2.2 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 días. La suspensión café luego se filtra a través de celita, la torta de filtro se lava con acetato de etilo (50 mL) y los filtrados combinados se concentran bajo vacío. El disolvente se remueve bajo vacío. La cromatografía con 0-10% de metanol en cloruro de metileno más 1% de NH₄OH proporciona {[(R)-8-(2,6-diclorofenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil}amina como un aceite incoloro. El aceite incoloro se disuelve en acetato de etilo y se hace dentro de su sal de clorhidrato (0.18 g, 67%) como un sólido blanco cristalino utilizando un exceso de ácido clorhídrico etéreo, pf 190-192° C; MS (ES) m/z 326.0 ([M + H]⁺); [α]_D²⁵ = -4.39 ° (c 1% de solución en MeOH).

Análisis elemental para C₁₆H₁₄Cl₂NFO • HCl:

Teoría: C, 52.99; H, 4.17; N, 3.86.

Encontrado: C, 52.99; H, 3.72; N, 3.75

Ejemplo 58

Clorhidrato de N-{[(2R)-8-(2,6-diclorofenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil}etanamina: Etapa 1: Una solución de (R)-8-(2,6-diclorofenil)-6-fluorocroman-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato, preparado en el Ejemplo 57, etapa 8 (100 mg, 0.21 mmol) y etilamina (2.0 M en THF, 1.0 mL, 2.1 mmol) en DMSO anhidro se calienta a 45° C durante 18 horas. La mezcla se particiona luego entre acetato de etilo (100 mL) y agua (100 mL),

00010

la fase orgánica se separa, se lava con agua (100 mL) y solución salina saturada (100 mL), se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida. La cromatografía de columna en gel de sílice con 0-10% de metanol en cloruro de metileno más 1% de NH_4OH proporciona N-{[(2R)-8-(2,6-diclorofenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil} etanamina como un aceite amarillo. El aceite amarillo se disuelve en acetato de etilo y se hace dentro de su sal de clorhidrato (52 mg, 69%) como un sólido blanco cristalino utilizando un exceso de ácido clorhídrico etéreo, $\text{pf} > 225^\circ \text{C}$; MS (EI) m/z 349 (M^+); $[\alpha]_D^{25} = -50.0^\circ$ ($c = 1\%$ SOLUCIÓN, MeOH); MS (ES) m/z 354.1; Análisis elemental para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{FNO} \cdot \text{HCl}$: Teoría: C, 55.33; H, 4.90; N, 3.58. Encontrado: C, 55.01; H, 4.95; N, 3.50.

15

Ejemplo 59

Clorhidrato de {[(2R)-8-(2,6-diclorofenil)-2H-cromen-2-il]metil}metilamina: A una solución de [(2R)-8-(2,6-diclorofenil)-2H-cromen-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato, preparada en el Ejemplo 35, etapa 7 (0.33 g, 0.715 mmol) en sulfóxido de dimetilo anhidro (1.2 mL) se agrega una solución de metilamina (2.0 M en tetrahidrofurano, 3.58 mL, 7.15 mmol) y la mezcla se calienta a 60°C en un frasco sellado durante 26 horas. La mezcla de reacción fría luego se vierte en solución de hidróxido de sodio acuosa 2.0 M v/v 1:1: solución salina saturada (50 mL) y el producto se extrae con acetato de etilo (50 mL). El extracto orgánico separado se lava con solución de hidróxido de sodio acuosa 2.0 M v/v 1:1: solución salina saturada (50 mL), y solución salina medio saturada (50 mL), se seca sobre sulfato de

magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida para proporcionar un jarabe café. La purificación por cromatografía flash utilizando un gradiente disolvente de 0 a 5% de solución de metanol saturada con amoníaco en diclorometano da 160 mg (70%) de

5 {[(2R)-8-(2,6-diclorofenil)-2H-cromen-2-il]metil}metilamina como un jarabe amarillo. El producto se disuelve en 2-propanol (1.5 mL) y dietil éter (3 mL) y una solución de cloruro de hidrógeno (1.0 M en dietil éter, 0.36 mL, 0.36 mmol) se agrega seguido por hexano (4 mL). El precipitado blanco resultante se filtra para

10 proporcionar 121 mg (47%) de clorhidrato {[(2R)-8-(2,6-diclorofenil)-2H-cromen-2-il]metil}metilamina como un sólido tostado. HRMS: calculado para $C_{17}H_{15}Cl_2NO + H^+$, 320.06034; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 320.0619.

15

Ejemplo 60

Clorhidrato de {[(2R)-8-(2,6-diclorofenil)-2H-cromen-2-il]metil}metilamina

Etapas 1: Una solución de [(2R)-8-(2,6-diclorofenil)-2H-cromen-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato preparado en el Ejemplo 35,

20 etapa 7 (250 mg, 0.542 mmol) y azida de sodio (141 mg, 2.17 mmol) en sulfóxido de dimetilo anhidro (10 mL) se calienta a 70° C bajo nitrógeno durante 20 horas. La mezcla de reacción fría se apaga por la adición de agua (20 mL) y la suspensión resultante se

25 agita vigorosamente durante 5 minutos. La mezcla se particiona luego entre acetato de etilo (100 mL) y agua (100 mL), la fase orgánica se separa, se lava con agua (100 mL) y solución salina saturada (100 mL), se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 120 mg (67%)

de (2R)-2-azidometil-8-(2,6-dicloro-fenil)-2H-cromeno como un jarabe incoloro que se utiliza sin purificación adicional.

Etapas 2: A una solución de (2R)-2-azidometil-8-(2,6-dicloro-fenil)-2H-cromeno (120 mg, 0.361 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) y agua (0.5 mL) se agrega trifenilfosfina unida a polímero (~3 mmol/g, 0.361 g, 1.084 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 43 horas. La suspensión café luego se filtra a través de celita, la torta de filtro se lava con acetato de etilo (50 mL) y los filtrados combinados se concentran bajo presión reducida para proporcionar un jarabe amarillo. La purificación por cromatografía flash utilizando un gradiente disolvente de 0 a 5% de solución de metanol saturada con amoníaco en diclorometano da 100 mg (90%) de {[(2R)-8-(2,6-diclorofenil)-2H-cromen-2-il]metil}amina como un jarabe incoloro. El producto se disuelve en 2-propanol (1 mL) y dietil éter (2 mL), se agrega una solución de cloruro de hidrógeno (1.0 M en dietiléter, 0.326 mL, 0.326 mmol) seguida por hexano (7 mL). El precipitado blanco resultante se filtra para proporcionar 100 mg (80%) de clorhidrato de {[(2R)-8-(2,6-diclorofenil)-2H-cromen-2-il]metil}amina como un sólido blancuzco. MS (ESI) m/z 306 ($[M+H]^+$).

Ejemplo 61

25 Clorhidrato de { [8-(2-clorofenil)-6-fluoro-2H-cromen-2-il]metil}metilamina:

Etapas 1: Una solución de (8-bromo-6-fluoro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato, preparado en el Ejemplo 37, etapa 5 (1.0

g, 2.42 mmol) y ácido 2- clorofenilborónico (1.14 g, 7.26 mmol) en dioxano (18 mL) se agrega una solución de carbonato de potasio (1.0 g, 7.26 mmol) en agua (6 mL) y la mezcla se purga con nitrógeno durante 20 minutos. Se agrega *trans*-diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio (II) (95 mg, 0.12 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a 100° C durante 2 horas. La mezcla de reacción fría luego se particiona entre acetato de etilo (100 mL) e hidróxido de sodio 2.0 M acuoso (100 mL). La capa orgánica se separa, se lava con agua (100 mL) y solución salina saturada (100 mL), se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida para proporcionar un aceite amarillo. La purificación por cromatografía flash utilizando un gradiente disolvente de 5 a 20% de acetato de etilo en hexano da 0.57 g (53%) de [8-(2-clorofenil)-6-fluoro-2H-cromen-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato como un sólido blanco. HRMS: calculado para $C_{23}H_{18}ClFO_4S + NH_4^+$, 462.09366; encontrado (ESI, $[M+NH_4]^+$), 462.0916.

Etapa 2: A una solución de [8-(2-clorofenil)-6-fluoro-2H-cromen-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato (0.33 g, 0.748 mmol) en sulfóxido de dimetilo anhidro (1.2 mL) se agrega una solución de metilamina (2.0 M en tetrahidrofurano, 3.74 mL, 7.48 mmol) y la mezcla se calienta a 60° C en un frasco sellado durante 2 días. La mezcla de reacción fría luego se vierte en solución de hidróxido de sodio acuoso (40 mL) y el producto se extrae con acetato de etilo (50 mL). El extracto orgánico separado se lava con agua (50 mL), y solución salina saturada (50 mL), se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida para proporcionar un jarabe café. La purificación por

cromatografía flash utilizando un gradiente disolvente de 0 a 5% de solución de metanol saturada con amoníaco en diclorometano da 101 mg (45%) de {[8-(2-clorofenil)-6-fluoro-2H-cromen-2-il]metil}metilamina como un jarabe amarillo. El producto se
5 disuelve en 2-propanol (1 mL) y dietil éter (2 mL), se agrega una solución de cloruro de hidrógeno (1.0 M en dietil éter, 0.33 mL, 0.33 mmol) seguido por hexano (3 mL). El precipitado resultante se filtra para proporcionar 100 mg (39%) de clorhidrato de {[8-(2-clorofenil)-6-fluoro-2H-cromen-2-il]metil}metilamina como un
10 sólido cristalino tostado. HRMS: calculado para $C_{17}H_{15}ClFNO + H^+$, 304.08990; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 304.0891.

Ejemplo 62

Clorhidrato de {[8-(2-clorofenil)-6-fluoro-2H-cromen-2-il]metil}amina:
15

Etapa 1: Una solución de [8-(2-clorofenil)-6-fluoro-2H-cromen-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato preparado en el Ejemplo 61, etapa 1 (204 mg, 0.459 mmol) y azida de sodio (119 mg, 1.834
20 mmol) en sulfóxido de dimetilo anhidro (8 mL) se calienta a 70° C bajo nitrógeno durante 19 horas. La mezcla de reacción fría se apaga por la adición de agua (30 mL) y la suspensión resultante se agita vigorosamente durante 5 minutos. La mezcla se particiona luego entre acetato de etilo (100 mL) y agua (100 mL), la fase
25 orgánica se separa, se lava con agua (100 mL) y solución salina saturada (100 mL), se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida para proporcionar 120 mg (67%) de 2-azidometil-8-(2-cloro-fenil)-2H-cromeno como un jarabe amarillo que se utiliza sin purificación adicional.

00005

Etapa 2: A una solución de 2-azidometil-8-(2-cloro-fenil)-2H-cromeno (150 mg, 0.459 mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) y agua (0.5 mL) se agrega trifenilfosfina unida a polímero (~3 mmol/g, 0.459 g, 1.377 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 días. La suspensión café luego se filtra a través de celita, la torta de filtro se lava con acetato de etilo (50 mL) y los filtrados combinados se concentran bajo presión reducida para proporcionar un jarabe amarillo. El producto se disuelve en 2-propanol (1 mL) y dietil éter (2 mL), una solución de cloruro de hidrógeno (1.0 M en dietiléter, 0.46 mL, 0.46 mmol) se agrega seguido por hexano (3 mL). El precipitado resultante se filtra para proporcionar 81 mg (52%) de clorhidrato de {[8-(2-clorofenil)-6-fluoro-2H-cromen-2-il]metil}amina como un sólido gris. HRMS: calculado para $C_{16}H_{13}ClFNO + H^+$, 290.07425; encontrado (ESI, $[M+H]^+$), 290.0746.

Ejemplo 63

Clorhidrato de {[(2R)-8-(2,5-diclorofenil)-6-fluoro-2H-cromen-2-il] metil} amina:

Etapa 1: A una solución de [(R)-8-bromo-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato, preparado en el Ejemplo 38, etapa 2 (0.40 g, 0.97 mmol) y ácido 2,5-diclorofenilborónico (0.56 g, 2.9 mmol) en dioxano (10 ml) se agrega una solución de carbonato de potasio (0.34 g, 2.4 mmol) en agua (2 mL) y la mezcla se purga con nitrógeno durante 20 minutos. Se agrega diclorobis(tri-o-tolilfosfina)paladio (II) (20 mg, 0.029 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo

durante 1 hora. La mezcla de reacción fría luego se particiona entre acetato de etilo (100 mL) e hidróxido de sodio 2.0 M acuoso (100 mL). La capa orgánica se separa, se lava con agua (100 mL) y solución salina saturada (100 mL), se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida para proporcionar un jarabe amarillo. La purificación por cromatografía flash utilizando un gradiente disolvente de 5 a 20% de acetato de etilo en hexano da 0.41 g (88%) de ((R)-8-(2,5-diclorofenil)-6-fluoro-2H-cromen-2-il)metil 4-
10 metilbencenosulfonato como un aceite incoloro. MS (ES) m/z 496.0 ($[M+NH_4]^+$).

Etapas 2: Una solución ((R)-8-(2,5-diclorofenil)-6-fluoro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato (410 mg, 0.85 mmol) y
15 azida de sodio (280 mg, 4.3 mmol) en DMF anhidro (20 mL) se calienta a 90° C bajo nitrógeno durante 20 horas. La mezcla de reacción fría se apaga por la adición de agua (30 mL) y la suspensión resultante se agita vigorosamente durante 10 minutos. La mezcla se particiona luego entre acetato de etilo (100 mL) y
20 agua (100 mL), la fase orgánica se separa, se lava con agua (100 mL) y solución salina saturada (100 mL), se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida. La cromatografía con 0-30% de acetato de etilo en hexanos proporciona 240 mg (83%) de (2R)-2-azidometil-8-(2,5-dicloro-
25 fenil)-6-fluoro-croman como un aceite incoloro. MS (APPI) m/z 322 ($[M-N_2+H]^+$).

Etapas 3: A una solución de (R)-2-azidometil-8-(2,5-diclorofenil)-6-fluoro-croman (240 mg, 0.68 mmol) en tetrahidrofurano

B-217

(10 mL) y agua (0.5 mL) se agrega trifenilfosfina (0.27 g, 10.2 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se remueve bajo vacío para formar un aceite incoloro. La cromatografía con 0-5% de metanol en 5 cloruro de metileno más 1% de NH_4OH proporciona {[(R)-8-(2,5-diclorofenil)-6-fluoro-2H-cromen-2-il]metil}amina como un aceite incoloro. El aceite se disuelve en acetato de etilo y se hace dentro de su sal de clorhidrato (121 mg, 45%) utilizando ácido clorhídrico etéreo para dar un sólido blanco, pf 217-219° C; MS 10 (ES) m/z 324.0 ($[\text{MH}-\text{H}]^+$); $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +191.22^\circ$ ($c = 5.1\text{mg}/.7\text{mL MeOH}$).

Análisis elemental para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{FNO} \cdot \text{HCl}$:

Teoría: C, 53.29; H, 3.63; N, 3.88.

Encontrado: C, 53.14; H, 3.35; N, 3.73.

15

Ejemplo 64

Clorhidrato de {[(2R)-8-(2-clorofenil)-6-fluoro-2H-cromen-2-il]metil}amina: Etapas 1: A una solución de (R)-8-bromo-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato, 20 preparado en el Ejemplo 38, etapa 2 (0.40 g, 0.97 mmol) y ácido 2-clorofenilborónico (0.45 g, 2.9 mmol) en dioxano (10 ml) se agrega una solución de carbonato de potasio (0.34 g, 2.4 mmol) en agua (2 mL) y la mezcla se purga con nitrógeno durante 20 minutos. Se agrega diclorobis(tri-*o*-tolilfosfina)paladio (II) (20 25 mg, 0.029 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción fría luego se particiona entre acetato de etilo (100 mL) e hidróxido de sodio 2.0 M acuoso (100 mL). La capa orgánica se separa, se lava con agua (100 mL) y solución salina saturada (100 mL), se seca sobre sulfato de sodio

anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida para proporcionar un jarabe amarillo. La purificación por cromatografía flash utilizando un gradiente disolvente de 5 a 20% de acetato de etilo en hexano da 0.40 g (93%) de ((R)-8-(2-clorofenil)-6-fluoro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato como un aceite incoloro. MS (ES) m/z 462.0 ($[M+NH_4]^+$).

Etapa 2: Una solución ((R)-8-(2-clorofenil)-6-fluoro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato (400 mg, 0.90 mmol) y azida de sodio (0.29 g, 4.5 mmol) en DMF anhidro (20 mL) se calienta a 90° C bajo nitrógeno durante 20 horas. La mezcla de reacción fría se apaga por la adición de agua (30 mL) y la suspensión resultante se agita vigorosamente durante 10 minutos. La mezcla se particiona luego entre acetato de etilo (100 mL) y agua (100 mL), la fase orgánica se separa, se lava con agua (100 mL) y solución salina saturada (100 mL), se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida. La cromatografía con 0-30% de acetato de etilo en hexanos proporciona 240 mg (88%) de (R)-2-azidometil-8-(2-cloro-fenil)-6-fluoro-croman como un aceite incoloro. MS (APPI) m/z 288 ($[M-N_2+H]^+$).

Etapa 3: A una solución de (R)-2-azidometil-8-(2-cloro-fenil)-6-fluoro-croman (210 mg, 0.67 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) y agua (0.5 mL) se agrega trifenilfosfina (0.26 g, 10 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se remueve bajo vacío para formar un aceite incoloro. La cromatografía con 0-5% de metanol en cloruro de metileno más 1% de NH_4OH proporciona {[(R)-8-(2-clorofenil)-6-fluoro-2H-cromen-2-il]metil}amina como un aceite incoloro. El

aceite incoloro se disuelve en acetato de etilo y se hace dentro de su sal de clorhidrato (56 mg, 25%) como un sólido beige utilizando un exceso de ácido clorhídrico etéreo, pf 145-147° C; $[\alpha]_D^{25} = +256.01^\circ$ (c = 5.3 mg/.7 mL MeOH).

5 Análisis elemental para $C_{16}H_{13}ClFNO \cdot HCl \cdot 0.75 H_2O$:

Teoría: C, 56.57; H, 4.60; N, 4.12.

Encontrado: C, 56.87; H, 4.41; N, 3.98.

Ejemplo 65

10 Clorhidrato de $\{[(2R)-6-fluoro-8-(2-metoxifenil)-2H-cromen-2-il]metil\}amina$:

Etapas 1: A una solución de (R)-8-bromo-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato, preparado en el

15 Ejemplo 38, etapa 2 (0.30 g, 0.73 mmol) y ácido 2-metoxifenilborónico (0.22 g, 1.5 mmol) en dioxano (10 mL) se agrega una solución de carbonato de potasio (0.25 g, 1.8 mmol) en agua (2 mL) y la mezcla se purga con nitrógeno durante 20 minutos. Se agrega diclorobis(tri-o-tolilfosfina)paladio (II) (17

20 mg, 0.022 mmol) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 1 hora. La mezcla de reacción fría luego se particiona entre acetato de etilo (100 mL) e hidróxido de sodio 2.0 M acuoso (100 mL). La capa orgánica se separa, se lava con agua (100 mL) y solución salina saturada (100 mL), se seca sobre sulfato de sodio

25 anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida para proporcionar un jarabe amarillo. La purificación por cromatografía flash utilizando un gradiente disolvente de 5 a 20% de acetato de etilo en hexano da 0.30 g (94%) de ((R)-8-(2-metoxifenil)-6-fluoro-2H-cromen-2-il)metilo

00020

nietilbencenosulfonato como un aceite incoloro. MS (ES) m/z 458.1 ($[M+NH_4]^+$).

Etapla 2: Una solución ((R)-8-(2-metoxifenil)-6-fluoro-2H-cromen-
5 2-il)metil 4-metilbencenosulfonato (300 mg, 0.67 mmol) y azida de sodio (0.22 g, 3.4 mmol) en DMF anhidro (20 mL) se calienta a 90° C bajo nitrógeno durante 20 horas. La mezcla de reacción fría se apaga por la adición de agua (30 mL) y la suspensión resultante se agita vigorosamente durante 10 minutos. La mezcla se
10 particiona luego entre acetato de etilo (100 mL) y agua (100 mL), la fase orgánica se separa, se lava con agua (100 mL) y solución salina saturada (100 mL), se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida. La cromatografía con 0-30% de acetato de etilo en hexanos proporciona 190 mg (90%)
15 de (2R)-2-azidometil-8-(2-metoxi-fenil)-6-fluoro-croman como un aceite incoloro. MS (APPI) m/z 284 ($[M-N_2+H]^+$).

Etapla 3: A una solución de (R)-2-azidometil-8-(2-metoxifenil)-6-fluoro-croman (190 mg, 0.32 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) y
20 agua (0.5 mL) se agrega trifenilfosfina (0.26 g, 10 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. El disolvente se remueve bajo vacío para formar un aceite incoloro. La cromatografía con 0-5% de metanol en cloruro de metileno más 1% de NH_4OH proporciona {[(R)-8-(2-metoxifenil)-6-fluoro-2H-cromen-2-il]metil}amina
25 como un aceite incoloro. El aceite incoloro se disuelve en acetato de etilo y se hace dentro de su sal de clorhidrato (119 mg, 61%) como un sólido cristalino blancuzco, pf 198-200° C; $[a]_D^{25} = +173.89^\circ$ ($c = 5.2$ mg/.7mL MeOH).

00001

Análisis elemental para $C_{17}H_{16}FNO_2 \cdot HCl$:

Teoría: C, 63.46; H, 5.33; N, 4.35.

Encontrado: C, 63.26; H, 5.36; N, 4.22.

5

Ejemplo 66

Clorhidrato de $\{[(2R)-8-(2,6-diclorofenil)-6-fluoro-2H-cromen-2-il]metil\}amina$:

10 Etapa 1: Una solución de (R)-(8-(2,6-diclorofenil)-6-fluoro-2H-cromen-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato preparado en el Ejemplo 57, etapa 7 (500 mg, 1.0 mmol) y azida de sodio (340 mg, 5.2 mmol) en DMF anhidro (20 mL) se calienta a 90° C bajo nitrógeno durante 20 horas. La mezcla de reacción fría se apaga por la adición de agua (20 mL) y la suspensión resultante se agita

15 vigorosamente durante 5 minutos. La mezcla se particiona luego entre acetato de etilo (100 mL) y agua (100 mL), la fase orgánica se separa, se lava con agua (100 mL) y solución salina saturada (100 mL), se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida. La cromatografía de columna en

20 gel de sílice con 10-25% de acetato de etilo en hexanos proporciona 310 mg (85%) de (R)-2-azidometil-8-(2,6-diclorofenil)-6-fluoro-2H-cromeno como un aceite amarillo. $[a]_D^{25} = +282.1^\circ$ (c = 2.7 mg/.7mL MeOH); MS (EI) m/z 349. (M⁺).

25 Etapa 2: A una solución de ((R)-2-azidometil-8-(2,6-diclorofenil)-6-fluoro-2H-cromeno (300 mg, 0.85 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) y agua (0.5 mL) se agrega trifenilfosfina unida a polímero (~3 mmol/g, 0.85 g, 2.6 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 43

horas. La suspensión café luego se filtra a través de celita, la torta de filtro se lava con acetato de etilo (50 mL) y los filtrados combinados se concentran bajo vacío. La cromatografía con 0-10% de metanol en cloruro de metileno más 1% de NH_4OH proporciona $\{[(2R)-8-(2,6\text{-diclorofenil})-6\text{-fluoro-}2H\text{-cromen-}2\text{-il)]\text{metil}\}$ amina como un aceite incoloro. El aceite se disuelve en acetato de etilo y se hace dentro de su sal de clorhidrato (83 mg, 27%) como un sólido blanco cristalino utilizando un exceso de ácido clorhídrico etéreo, pf 153-155° C; $[\alpha]_D^{25} = +220.67^\circ$ (c 1% de solución en MeOH); MS (ES) m/z 324.0 ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Análisis elemental para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{NFO} \cdot \text{HCl}$

Teoría: C, 53.29; H, 3.63; N, 3.88.

Encontrado: C, 53.13; H, 3.80; N, 3.65.

15

Ejemplo 67

Clorhidrato de $\{[(2R)-9-(2,6\text{-diclorofenil})-2,3,4,5\text{-tetrahidro-}1\text{-benzoxepin-}2\text{-il)]\text{metil}\}$ amina:

Etapas 1: A una solución de 3-alil-2',6'-dicloro-1,1'-bifenil-2-ol, preparada en el Ejemplo 35, etapa 4 (0.5 g, 1.791 mmol), p-tosilato de (S)-2-hidroxi-3-buten-1-ilo (608 mg, 2.507 mmol) y trifenilfosfina (0.658 g, 2.507 mmol) en tolueno anhidro (20 mL) se agregó en forma de gota dietilazodicarboxilato (0.395 mL, 2.507 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 19 horas. La reacción se apaga por la adición de agua (10 mL) y la mezcla bifásica se agita vigorosamente durante 1 hora. La mezcla se particiona luego entre dietil éter (100 mL) y agua (100 mL), la fase orgánica se separa, se lava con agua (100 mL) y solución salina saturada (100 mL), se

25

00000

seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida para proporcionar un jarabe amarillo. La purificación por cromatografía flash utilizando un gradiente disolvente de 3 a 10% de acetato de etilo en hexano proporciona

5 0.784 g (87%) de (2R)-2-[(3-alil-2',6'-diclorobifenil-2-il)oxi]but-3-en-1-il 4-metilbenceno sulfonato como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 520 9[M+NH₄]⁺.

Etapa 2: A una solución de (2R)-2-[(3-alil-2',6'-diclorobifenil-

10 2-il)oxi]but-3-en-1-ilo 4-metilbencenosulfonato (702 mg, 1.394 mmol) en diclorometano anhidro (35 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se agrega bencilideno-

bis(triciclohexilfosfina)diclororutenio (114 mg, 0.1394 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5

15 horas. La mezcla de reacción se concentra luego bajo presión reducida para proporcionar un jarabe café. El producto crudo se disuelve en acetato de etilo (7 mL) y la solución se agrega a una suspensión de óxido de platino (IV) (32 mg, 0.139 mmol) en etanol absoluto (21 mL). La mezcla luego se hidrogena a 12 psi de

20 hidrógeno durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtra a través de celita y el filtrado se concentra bajo presión reducida para proporcionar un jarabe café. La purificación por cromatografía flash utilizando un gradiente disolvente de 3 a 10% de acetato de etilo en hexano proporciona 0.615 g (92%) de [(2R)-

25 9-[2,6-diclorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-2-il]metil
4-metilbencenosulfonato como un sólido amarillo. MS (ESI) m/z 477 ([M+H]⁺).

Etapa 3: Una solución de [(2R)-9-(2,6-diclorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato (381 mg, 0.798 mmol) y azida de sodio (208 mg, 3.192 mmol) en sulfóxido de dimetilo anhidro (10 mL) se calienta a 70° C bajo

5 nitrógeno durante 19 horas. La mezcla de reacción fría se apaga por la adición de agua (30 mL) y la suspensión resultante se agita vigorosamente durante 5 minutos. La mezcla se particiona luego entre acetato de etilo (100 mL) y agua (100 mL), la fase orgánica se separa, se lava con agua (100 mL) y solución salina

10 saturada (100 mL), se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra bajo presión reducida para proporcionar un jarabe incoloro. La purificación por cromatografía flash utilizando 3% de acetato de etilo en hexano como eluyente da 240 mg (86%) de (2R)-2-azidometil-9-(2,6-dicloro-fenil)-2,3,4,5-tetrahidro-

15 benzo[b]oxepina como un jarabe incoloro.

Etapa 4: A una solución de (2R)-2-azidometil-9-(2,6-dicloro-fenil)-2,3,4,5-tetrahidro- benzo[b]oxepina (0.24 g, 0.689 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) y agua (1 mL) se agrega

20 trifenilfosfina unida a polímero (~3 mmol/g, 0.69 g, 2.068 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 horas. La suspensión café luego se filtra a través de celita, la torta de filtro se lava con acetato de etilo (50 mL) y los filtrados combinados se concentran bajo presión reducida para

25 proporcionar un jarabe amarillo. La purificación por cromatografía flash utilizando un gradiente disolvente de 0 a 5% de solución de metanol saturada con amoníaco en diclorometano da 179 mg (80%) de {[(2R)-9-(2,6-diclorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-2-il]metil}amina como un jarabe incoloro. El producto

se disuelve en 2-propanol (1 mL) y dietil éter (3 mL), se agrega una solución de cloruro de hidrógeno (1.0 M en dietiléter, 0.55 mL, 0.55 mmol) seguido por hexano (4 mL). El precipitado blanco resultante se filtra para proporcionar 182 mg (73%) de
5 clorhidrato de $\{[(2R)-9-(2,6\text{-diclorofenil})2,3,4,5\text{-tetrahidro-1-benzoxepin-2-il]metil}\}$ amina como un sólido blanco. MS (ESI) m/z 322 ($[MH-H]^+$).

Ejemplo 68

10 Clorhidrato de $\{[(2R)-9-(2,6\text{-diclorofenil})-7\text{-fluoro-2,3,4,5-tetrahidro-1-benzoxepin-2-il]metil}\}$ amina: Etapas 1: Una solución de 3-alil-2',6'-dicloro-5-fluorobifenil-2-ol (3.26 g, 11.0 mmol) y *p*-tosilato de (S)-2-hidroxi-3-buten-1-ilo (4.0 g, 16.4 mmol) y trifenilfosfina (5.76 g, 21.9 mmol) en tetrahidrofurano anhidro
15 (60 mL) se agrega en forma de gota dietilazodicarboxilato (4.3 mL, 21.9 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se extrae con cloruro de metileno y se lava con agua. El disolvente se remueve bajo vacío. La cromatografía con 0-30% de acetato de etilo en hexanos
20 proporciona 4.41 g (77%) de (R)-2-(3-alil-2',6'-dicloro-5-fluorobifenil-2-iloxi)but-3-enilo 4-metil bencenosulfonato como un aceite amarillo. $[\alpha]_D^{25} = -15.92^\circ$ ($c = 5.8 \text{ mg}/0.7 \text{ mL MeOH}$); MS (ES) m/z 538.1 ($[M + NH_4]^+$).

25 Etapas 2: A una solución de (R)-2-(3-alil-2',6'-dicloro-5-fluorobifenil-2-iloxi)but-3-enilo 4-metil bencenosulfonato (1.06 g, 20.0 mmol) en dicloroetano anhidro (50 mL) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se agrega bencilideno-bis(triciclohexilfosfina)-diclororutenio (0.33 g, 0.4 mmol) y la

00000

mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción fría se concentra a un volumen pequeño bajo presión reducida. La cromatografía con 0-15% de acetato de etilo en hexanos proporciona 0.70 g (70%) de (R)-(9-(2,6-diclorofenil)-7-fluoro-2,5-dihidrobenczo[b]oxepin-2-il)metilo 4-metilbenceno-sulfonato como una espuma café. $[\alpha]_{25}^D = + 59.94^\circ$ (c = 5.4 mg/0.7 mL MeOH); MS (ESI) m/z 510.1 ($[M+NH_4]^+$).

Etapa 3: Una solución (R)-(9-(2,6-diclorofenil)-7-fluoro-2,5-dihidrobenczo[d]oxepin-2-il)metilo 4-metilbenceno-sulfonato (0.7 g, 1.4 mmol) en acetato de etilo/etanol (10/10 mL) se agrega óxido de platino (IV) (0.2 g) y la mezcla se hidrogena a 45 psi de hidrógeno durante 14 horas. La mezcla de reacción se filtra luego a través de celita y el filtrado se concentra bajo presión reducida. La cromatografía con 10-30% de acetato de etilo en hexanos proporciona 0.60 g (85%) de (R)-(9-(2,6-diclorofenil)-7-fluoro-2,3,4,5-tetrahidrobenczo[b]oxepin-2-il)metilo 4-metilbenceno-sulfonato como un aceite incoloro. $[\alpha]_{25}^D = + 24.81^\circ$ (c = 6.6 mg/0.7 mL MeOH); MS (ES) m/z 512.1 ($[M+NH_4]^+$).

20

Etapa 4: Una solución de (R)-(9-(2,6-diclorofenil)-7-fluoro-2,3,4,5-tetrahidrobenczo[b]oxepin-2-il)metilo 4-metilbenceno-sulfonato (230 mg, 0.46 mmol) y azida de sodio (0.15 g, 2.3 mmol) en DMF anhidro (20 mL) se calienta a 90° C bajo nitrógeno durante la noche. La mezcla de reacción fría se apaga por la adición de agua (20 mL). La mezcla se particiona luego entre acetato de etilo (100 mL) y agua (100 mL), la fase orgánica se separa, se lava con agua (100 mL) y solución salina saturada (100 mL), se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra

25

00007

bajo presión reducida para proporcionar una crema sólida. La cromatografía con 0-15% de acetato de etilo en hexanos da 270 mg (83%) de (R)-2-(azidometil)-9-(2,6-diclorofenil)-7-fluoro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepina como un aceite amarillo claro.

5 MS (EI) m/z 365 (M^+).

Etapas 5: A una solución de (R)-2-(azidometil)-9-(2,6-diclorofenil)-7-fluoro-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[b]oxepina (0.17 g, 0.46 mmol) en tetrahidrofurano (10 mL) y agua (1 mL) se agrega

10 trifenilfosfina unida a polímero (~3 mmol/g, 0.46 g, 1.4 mmol) y la mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 días. La suspensión café luego se filtra a través de celita, la torta de filtro se lava con acetato de etilo (50 mL) y los filtrados combinados se concentran bajo vacío. El disolvente se

15 remueve bajo vacío. La cromatografía con 0-10% de metanol en cloruro de metileno más 1% de NH_4OH proporciona {[(R)-8-(2,6-diclorofenil)-6-fluoro-3,4-dihidro-2H-cromen-2-il]metil}amina como un aceite incoloro. El aceite incoloro se disuelve en acetato de etilo y se hace dentro de su sal de clorhidrato (0.13

20 g, 71%) como una espuma blanca utilizando un exceso de ácido clorhídrico etéreo, $[a]_D^{25} = + 38.22^\circ$ (c 1% de solución en MeOH); MS (ES) m/z 340.0 ($[M+H]^+$).

Análisis elemental para $C_{17}H_{16}Cl_2NFO \cdot HCl \cdot H_2O$

Teoría: C, 51.73; H, 4.85; N, 3.55.

25 Encontrado: C, 51.93; H, 3.80; N, 3.65

Ejemplo 69

Clorhidrato de ((2R)-7-Cloro-8-o-tolilcroman-2-il)metanamina:

Etapa 1: A una solución de 2-bromotolueno (13.8 g, 80.6 mmol) y carbonato de sodio (9.0 g, 84.9 mmol) en DME- agua (5:1, 250 mL) se agrega ácido 2-cloro-6-metoxibenceno borónico (5.0 g, 26.8 mmol) a 82° C, seguido por tetrakis(trifenilfosfina)-paladio (0) (1.5 g, 1.4 mmol). La mezcla de reacción se calienta a 82° C durante la noche y se enfría a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrae con acetato de etilo, se lava con agua y cloruro de sodio saturado, se seca (Na₂SO₄) y se concentra bajo presión reducida. La purificación por ISCO utilizando un gradiente disolvente de 0 a 5% de acetato de etilo en hexanos suministra 3.9 g (62%) de 2-cloro-6-metoxi-2'-metilbifenilo como un aceite incoloro.

Etapa 2: 2-Cloro-6-metoxi-2'-metilbifenilo (15.0 g, 64.5 mmol) se calienta en bromuro de hidrógeno (33% en ácido acético, 60 mL) a 65° C durante la noche. La mezcla resultante se enfría a temperatura ambiente, se vierte en agua y se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua y cloruro de sodio saturado, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El aceite de residuo se trata adicionalmente con carbonato de potasio (10.5 g, 75.6 mmol) en metanol (100 mL) a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se remueve bajo presión reducida. El residuo se extrae con acetato de etilo y la capa orgánica se lava con agua y cloruro de sodio saturado, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida. La purificación por ISCO utilizando un gradiente disolvente de 10 a 40% de acetato de etilo en hexanos produce 10.9 g (77%) de 6-cloro-2'-metil-bifenil-2-ol como un aceite incoloro.

00009

Etapa 3: A una solución de 6-cloro-2'-metil-bifenil-2-ol (4.75 g, 21.7 mmol) en DMF (30 mL) se agrega carbonato de potasio (4.5 g, 32.6 mmol) y bromuro de alilo (3.0 mL, 32.6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se extrae con acetato de etilo, se lava con agua y cloruro de sodio saturado, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida. La purificación por ISCO utilizando un gradiente disolvente de 0 a 30% de acetato de etilo en hexanos suministra 5.6 g (100%) de 2-aliloxi-6-cloro-2'-metilbifenilo como un aceite amarillo claro.

Etapa 4: Una solución de 2-aliloxi-6-cloro-2'-metilbifenilo (4.0 g, 15.4mmol) en mesitileno (100 mL) se refluje durante 24 h. El disolvente se remueve bajo presión reducida. La purificación por ISCO utilizando un gradiente disolvente de 0 a 20% de acetato de etilo en hexanos suministra 3.0 g (75%) de 3 -alil-6-cloro-2'-metilbifenil-2-ol como un aceite amarillo claro.

Etapa 5: A una solución de 3-alil-6-cloro-2'-metilbifenil-2-ol (2.0 g, 7.7 mmol) en cloruro de metileno (70 mL) se agrega diclorobis(acetonitrilo)paladio (II) (0.22 g, 0.84 mmol). La mezcla resultante se refluje durante la noche. El disolvente se remueve bajo presión reducida. La purificación por ISCO utilizando un gradiente disolvente de 5 a 20% de acetato de etilo en hexanos suministra 1.0 g (50%) de 6-cloro-2'-metil-3-(prop-1-enil)bifenil-2-ol como un aceite incoloro.

P00000

Etapa 6: A una solución de 6-cloro-2'-metil-3-(prop-1-enil)bifenil-2-ol (1.0 g, 3.86 mmol) en tolueno (30 mL) se agrega trifenilfosfina (1.5 g, 5.79 mmol) y azodicarboxilato de dietilo (0.9 mL, 5.79 mmol) seguido por p-tosilato de (S)-2-hidroxi-3-buten-1-ilo (1.4 g, 5.79 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se remueve bajo presión reducida. La purificación por ISCO utilizando un gradiente disolvente de 0 a 10% de acetato de etilo en hexanos suministra 1.4 g (75%) de (2R)-2-(6-cloro-2'-metil-3-(prop-1-enil)bifenil-2-iloxi)but-3-enilo 4-metilbencenosulfonato como un aceite incoloro.

Etapa 7: A una solución de (2R)-2-(6-cloro-2'-metil-3-(prop-1-enil)bi?henil-2-iloxi)but-3-enilo 4-metilbencenosulfonato (1.4 g, 2.9 mmol) en 1,2-dicloroetano (30 mL) se agrega bencilideno-bis(triciclohexilfosfina)diclororutenio (0.57 g, 0.69 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se remueve bajo presión reducida. La purificación por ISCO utilizando un gradiente disolvente de 0 a 20% de acetato de etilo en hexanos suministra 0.8 g (63%) de ((2R)-7-cloro-8-o-tolil-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato como un aceite oscuro espeso.

Etapa 8: Una solución de ((2R)-7-cloro-8-o-tolil-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato (0.8 g, 1.8 mmol) en etanol (40 mL) y acetato de etilo (10 mL) se prepara en una botella de hidrogenación y se purga con nitrógeno. Se agrega óxido de platino (IV) (84% Pt, 0.23 g) y la mezcla de reacción se agita bajo una atmósfera de hidrógeno (40 psi) durante 3.5 h. La mezcla

resultante se filtra a través de una almohadilla de Celita y el disolvente se remueve bajo presión reducida. La purificación por ISCO utilizando un gradiente disolvente de 0 a 20% de acetato de etilo en hexanos suministra 0.8 g (100%) de ((2R)-7-cloro-8-o-
5 tolilcroman-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato como un aceite oscuro espeso.

Etapas 9: A una solución de ((2R)-7-cloro-8-o-tolilcroman-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato (0.8 g, 1.8 mmol) en DMSO (50
10 mL) se agrega azida de sodio (1.2 g, 18.4 mmol) y la mezcla resultante se calienta a 60° C durante la noche. La mezcla se extrae con acetato de etilo, se lava con agua y cloruro de sodio saturado, se seca con sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo presión reducida. La purificación por ISCO utilizando un
15 gradiente disolvente de 0 a 20% de acetato de etilo en hexanos suministra 0.5 g (88%) de (2R)-2-(azidometil)-7-cloro-8-o-
torilcroman como un aceite incoloro.

Etapas 10: A una solución de (2R)-2-(azidometil)-7-cloro-8-o-tolilcroman (0.5 g, 1.6 mmol) en THF (15 mL) y agua (0.5 mL) se
20 agrega trifenilfosfina unida a polímero (3 mmol/g, 0.8 g, 2.4 mmol) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtra a través de una almohadilla de Celita y se concentra bajo presión reducida. La purificación
25 por ISCO utilizando un gradiente disolvente de 0 a 10% de metanol en cloruro de metileno suministra 0.15 g del compuesto del título como un aceite incoloro. El aceite se disuelve en acetato de etilo (5 mL) y al que se agrega cloruro de hidrógeno (1.0 M en etil éter, 1.5 mL, 1.5 mmol), el disolvente se remueve y el

00000

sólido se lava con etilo éter (3 x 5 mL) para suministrar 0.13 g de clorhidrato de ((2R)-7-cloro-8-o-tolilcroman-2-il)metanamina como una sal sólida blanca, pf 155° C; MS (APPI) m/z 288 ([M+H]⁺); [α]_D²⁵ = -55 ° (c = 1% SOLN, MeOH).

5 **Análisis elemental para C₁₇H₁₈ClNO · HCl:**

Teoría: C₅ 62.97; H₅ 5.91; N₅ 4.32.

Encontrado: C₅ 61.71; H₅ 6.09; N, 4.00.

Ejemplo 70

10 **Clorhidrato de ((2R)-7-cloro-8-(2-clorofenil)croman-2-il)metanamina:**

Etapas 1: Tratamiento de 2-bromoclorobenceno (15.5 g, 80.6 mmol) con ácido 2-cloro-6-metoxibenceno borónico (5.0 g, 26.8 mmol) en DME-agua (5:1, 250 mL) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 69, Etapa 1 suministra 5.0 g (74%) de 2,2'-dicloro-6-metoxibifenilo como un aceite incoloro.

Etapas 2: Tratamiento de 2,2'-dicloro-6-metoxibifenilo (5.0 g, 20.9 mmol) con bromuro de hidrógeno (33% en ácido acético, 60 mL) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 69, Etapa 2 suministra 4.2 g (89%) de 2',6-diclorobifenil-2-ol como un aceite incoloro.

Etapas 3: A una solución de 2',6-dicloro-bifenil-2-ol (10.0 g, 41.8 mmol) en DMF se agrega hidruro de sodio (60% en aceite mineral, 2.5 g, 62.7 mmol) y bromuro de alilo (5.4 mL, 62.7 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se extrae con acetato de etilo, se lava con agua y cloruro de sodio saturado,

se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se filtra y se concentra bajo presión reducida. La purificación por ISCO utilizando un gradiente disolvente de 0 a 30% de acetato de etilo en hexanos suministra 11.6 g (100%) de 2-aliloxi-2',6-diclorobifenilo como un aceite amarillo claro

Etapa 4: Una solución de 2-aliloxi-2',6-diclorobifenilo (11.6 g, 41.8 mmol) en mesitileno (100 mL) se refluje durante 24 h. El disolvente se remueve bajo presión reducida. La purificación por ISCO utilizando un gradiente disolvente de 0 a 20% de acetato de etilo en hexanos suministra 9.0 g (77%) de 3-alil-2',6-diclorobifenil-2-ol como un aceite amarillo claro.

Etapa 5: Tratamiento de 3-alil-2',6-dicloro-bifenil-2-ol (6.2 g, 22.2 mmol) en cloruro de metileno (200 mL) con diclorobis(acetonitrilo)paladio (II) (0.86 g, 3.3 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 69, Etapa 5 suministra 3.0 g (48%) de 2',6-dicloro-3-(prop-1-enil)bifenil-2-ol como un aceite amarillo claro.

20

Etapa 6: Tratamiento de 2', 6-dicloro-3-(prop-1-enil)bifenil-2-ol (3.0 g, 10.7 mmol) en tolueno (100 mL) con trifenilfosfina (4.22 g, 16.1 mmol), azodicarboxilato de dietilo (2.5 mL, 16.1 mmol) y p-tosilato de (S)-2-hidroxi-3-buten-1-ilo (2.4 g, 10.0 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 69, Etapa 6 suministra 3.0 g (60%) de (2R)-2-(2',6-dicloro-3-(prop-1-enil)bifenil-2-iloxi)but-3-enil 4-metilbencenosulfonato como un aceite amarillo pálido.

Etapa 7: A una solución de (2R)-2-(2',6-dicloro-3-(prop-1-enil)bifenil-2-iloxi)but-3-enilo 4-metilbencenosulfonato (3.0 g, 5.96 mmol) en 1,2-dicloroetano (60 mL) se agrega bencilideno-bis(triciclohexilfosfina)diclororutenio (1.5 g, 1.82 mmol) y la
5 mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se remueve bajo presión reducida. La purificación por ISCO utilizando un gradiente disolvente de 0 a 20% de acetato de etilo en hexanos suministra 2.15 g (78%) de
((2R)-7-cloro-8-(2-clorofenil)-2H-cromen-2-il)metil 4-
10 metilbencenosulfonato como un sólido blancuzco. MS (ESI) m/z 460.9 ($[M+H]^+$); m/z 477.9 ($[M+NH_4]^+$).

Etapa 8: Tratamiento de ((2R)-7-cloro-8-(2-clorofenil)-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato (2.13 g, 4.62 mmol) en etanol
15 (100 mL) y acetato de etilo (15 mL) con óxido de platino (IV) (84% Pt₃ 0.50 g) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 69, Etapa 8 suministra 2.10 g (96%) de
((2R)-7-cloro-8-(2-clorofenil)croman-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato como un sólido amarillo pálido.

20

Etapa 9: Tratamiento de ((2R)-7-cloro-8-(2-clorofenil)croman-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato (2.10 g, 4.53 mmol) con azida de sodio (1.77 g, 27.20 mmol) en DMSO (50 mL) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 69, Etapa 9 suministra 1.5
25 g (99%) de (2R)-2-(azidometil)-7-cloro-8-(2-clorofenil)croman como un sólido blanco. MS (EI) m/z 333.0 $[M]^+$.

Etapa 10: Tratamiento de (2R)-2-(azidometil)-7-cloro-8-(2-clorofenil)croman (1.5 g, 4.48 mmol) con trifenilfosfina unida a

polímero (3 mmol/g, 1.94 g, 5.82 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 69, Etapa 10 suministra 0.70 g (45%) de clorhidrato de ((2R)-7-cloro-8-(2-clorofenil)croman-2-il)metanamina como una sal sólida blanca, pf 5 220-222° C; MS (ESI) m/z 308.1 ($[M+H]^+$); $[\alpha]_D^{25} = -26.4^\circ$ ($c = 1\%$ SOLN, MeOH).

Análisis elemental para $C_{16}H_{15}Cl_2NO \cdot HCl$:

Teoría: C, 55.76; H, 4.68; N, 4.06.

Encontrado: C, 55.88; H, 4.36; N, 3.94.

10

Ejemplo 71

Clorhidrato de ((2R)-8-(2-clorofenil)-7-fluorocroman-2-il)metanamina

15 Etapa 1: Tratamiento de 2-bromoclorobenceno (9 mL, 77.6 mmol) con ácido 2-fluoro-6- metoxibenceno borónico (10.0 g, 58.8 mmol) en DME-agua (5:1, 250 mL) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 69, Etapa 1 suministra 17.0 g de 2'-cloro-2-fluoro-6- metoxibifenilo como un aceite incoloro.

20

Etapa 2: Tratamiento de 2'-cloro-2-fluoro-6-metoxibifenilo (17.0 g) con bromuro de hidrógeno (33% en ácido acético, 60 mL) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 69, Etapa 2 suministra 7.5 g (57%) de 2'-cloro-6-fluorobifenil-2-ol como un

25 aceite incoloro.

Etapa 3: Tratamiento de 2'-cloro-6-fluoro-bifenil-2-ol (5.0 g, 22.5 mmol) con carbonato de potasio (4.6 g, 33.7 mmol) y bromuro de alilo (2.9 mL, 33.7 mmol) en DMSO (100 mL) de acuerdo con el

procedimiento descrito para el Ejemplo 69, Etapa 3 suministra 4.5 g (76%) de 2-aliloxi-2'-cloro-6-fluorobifenilo como un aceite amarillo pálido.

- 5 Etapa 4: Una solución de 2-aliloxi-2'-cloro-6-fluorobifenilo (9.0 g, 33.7 mmol) en mesitileno (100 mL) se refluje durante 24 h. El disolvente se remueve bajo presión reducida. La purificación por ISCO utilizando un gradiente disolvente de 0 a 20% de acetato de etilo en hexanos suministra 7.0 g (81%) de 3 -alil-2'-cloro-6-
10 fluorobifenil-2-ol como un aceite incoloro.

- Etapa 5: Tratamiento de 3-alil-2'-cloro-6-fluoro-bifenil-2-ol (3.8 g, 14.5 mmol) en cloruro de metileno (150 mL) con diclorobis(acetonitrilo)paladio (II) (0.56 g, 2.2 mmol) de
15 acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 69, Etapa 5 suministra 1.5 g (39%) de 2'-cloro-6-fluoro-3-(prop-1-enil)bifenil-2-ol como un aceite amarillo claro.

- Etapa 6: Tratamiento de 2'-cloro-6-fluoro-3-(prop-1-enil)bifenil-
20 2-ol (2.0 g, 7.61 mmol) en tolueno (60 mL) con trifenilfosfina (3.0 g, 11.45 mmol), azodicarboxilato de dietilo (1.78 mL, 11.45 mmol) y p-tosilato de (S)-2-hidroxi-3-buten-1-ilo (3.0 g, 12.38 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 69, Etapa 6 suministra 1.5 g (40%) de (2R)-2-(2'-cloro-6-fluoro-
25 3-(prop-1-enil)bifenil-2-iloxi)but-3-enilo 4-
metilbencenosulfonato como un aceite amarillo pálido.

Etapa 7: Tratamiento de (2R)-2-(2'-cloro-6-fluoro-3-(prop-1-enil)bifenil-2-iloxi)but-3-enil 4-metilbencenosulfonato (1.5 g,

3.08 mmol) con bencilideno-bis(triciclohexilfosfina)-diclororutenio (0.50 g, 0.61 mmol) en 1,2-dicloroetano (30 mL) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 69, Etapa 7 suministra 0.7 g (51%) de ((2R)-8-(2-clorofenil)-7-fluoro-2H-cromen-2-il)metilo 4-metilbenceno-sulfonato como un aceite oscuro espeso.

Etapa 8: Tratamiento de ((2R)-8-(2-clorofenil)-7-fluoro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato (0.7 g, 1.57 mmol) en etanol (40 mL) y acetato de etilo (10 mL) con óxido de platino (IV) (84% Pt, 0.21 g) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 69, Etapa 8 suministra 0.7 g (100%) de ((2R)-8-(2-clorofenil)-7-fluorocroman-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato como un aceite amarillo pálido.

15

Etapa 9: Tratamiento de ((2R)-8-(2-clorofenil)-7-fluorocroman-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato (0.7 g, 1.56 mmol) con azida de sodio (0.61 g, 9.40 mmol) en DMSO (20 mL) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 69, Etapa 9 suministra 0.33 g (67%) de (2R)-2-(azidometil)-8-(2-clorofenil)-7-fluorocroman como un aceite amarillo pálido.

20

Etapa 10: Tratamiento de (2R)-2-(azidometil)-8-(2-clorofenil)-7-fluorocroman (0.33 g, 1.04 mmol) con trifenilfosfina unida a polímero (3 mmol/g, 0.5 g, 1.50 mmol) en THF (10 mL) y agua (0.5 mL) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 69, Etapa 10 suministra 0.23 g (70%) de clorhidrato de ((2R)-8-(2-clorofenil)-7-fluorocroman-2-il)metanamina como una sal blanca,

25

00000

pf 223-225° C; MS (APPI) m/z 292 ($[M+H]^+$); $[\alpha]_D^{25} = -40.00^\circ$ (c - 1% SOLN, MeOH).

Análisis elemental para $C_{16}H_{15}ClFNO \cdot HCl$:

Teoría: C, 58.55; H, 4.91; N, 4.27.

5 Encontrado: C, 58.52; H, 4.68; N, 4.11.

Ejemplo 72

Clorhidrato de ((2R)-8-(4-Cloro-2-metilfenil)-7-fluorocroman-2-il)metanamina

10

Etapas 1: Tratamiento de 2-bromo-4-clorotolueno (20 mL, 0.15 mol) con ácido 2-fluoro-6-metoxibenceno borónico (10.0 g, 58.8 mmol) en DME-agua (5:1, 300 mL) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 69, Etapa 1 suministra 21.0 g de 4-cloro-2'-fluoro-6'-metoxi-2-metilbifenilo como un aceite incoloro.

15

Etapas 2: Tratamiento de 4-cloro-2'-fluoro-6'-metoxi-2-metilbifenilo (2.7 g, 10.8 mmol) con bromuro de hidrógeno (33% en ácido acético, 50 mL) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 69, Etapa 2 suministra 2.2 g (86%) de 4'-cloro-6-fluoro-2'-metilbifenil-2-ol como un aceite incoloro.

20

Etapas 3: Tratamiento de 4'-cloro-6-fluoro-2'-metilbifenil-2-ol (2.7 g, 11.4 mmol) con carbonato de potasio (2.4 g, 17.1 mmol) y bromuro de alilo (1.5 mL, 17.1 mmol) en DMSO (100 mL) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 69, Etapa 3 suministra 2.1 g (66%) de 2'-aliloxi-4-cloro-6'-fluoro-2-metilbifenilo como un aceite incoloro.

25

0000]

Etapa 4: Una solución de 2'-aliloxi-4-cloro-6'-fluoro-2-metilbifenilo (2.1 g, 7.6 mmol) en mesitileno (70 mL) se refluye durante 24 h. El disolvente se remueve bajo presión reducida. La purificación por ISCO utilizando un gradiente disolvente de 0 a 20% de acetato de etilo en hexanos suministra 2.0 g (95%) de 3-alil-4'-cloro-6-fluoro-2'-metilbifenil-2-ol como un aceite amarillo pálido.

Etapa 5: Tratamiento de 3-alil-4'-cloro-6-fluoro-2'-metilbifenil-2-ol (2.0 g, 7.22 mmol) en cloruro de metileno (70 mL) con diclorobis(acetonitrilo)paladio (II) (0.25 g, 1.0 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 69, Etapa 5 suministra 1.6 g (80%) de 4'-cloro-6-fluoro-2'-metil-3-(prop-1-enil)bifenil-2-ol como un aceite incoloro, MS (ESI) m/z 275.00 [M - H]⁻.

Etapa 6: Tratamiento de 4'-cloro-6-fluoro-2'-metil-3-(prop-1-enil)bifenil-2-ol (1.6 g, 5.78 mmol) en tolueno (60 mL) con trifenilfosfina (2.27 g, 8.67 mmol), azodicarboxilato de dietilo (1.51 g, 8.67 mmol) y p-tosilato de (S)-2-hidroxi-3-buten-1-ilo (2.10 g, 8.67 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 69, Etapa 6 suministra 1.35 g (47%) de (2R)-2-(4'-cloro-6-fluoro-2'-metil-3-(prop-1-enil)bifenil-2-iloxi)but-3-enil 4-metilbencenosulfonato como un aceite amarillo claro.

Etapa 7: Tratamiento de (2R)-2-(4'-cloro-6-fluoro-2'-metil-3-(prop-1-enil)bifenil-2-iloxi)but-3-enilo 4-metilbencenosulfonato (1.35 g, 2.69 mmol) con bencilideno-

0000

bis(triciclohexilfosfina)diclororutenio (0.70 g, 0.85 mmol) en cloruro de metileno (30 mL) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 69, Etapa 7 suministra 0.5 g (41%) de ((2R)-8-(4-cloro-2-metilfenil)-7-fluoro-2H-cromen-2-il)metilo 4-metilbencenosulfonato como un aceite café.

Etapa 8: Tratamiento de ((2R)-8-(4-cloro-2-metilfenil)-7-fluoro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato (0.5 g, 1.09 mmol) con óxido de platino (IV) (84% Pt, 0.21 g) en etanol (25 mL) y acetato de etilo (5 mL) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 69, Etapa 8 suministra 0.5 g (100%) de ((2R)-8-(4-cloro-2-metilfenil)-7-fluorocroman-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato como un aceite café claro.

Etapa 9: Tratamiento de ((2R)-8-(4-cloro-2-metilfenil)-7-fluorocroman-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato (0.5 g, 1.09 mmol) con azida de sodio (0.43 g, 6.54 mmol) en DMSO (15 mL) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 69, Etapa 9 suministra 0.30 g (83%) de (2R)-2-(azidometil)-8-(4-cloro-2-metilfenil)-7-fluorocroman como un aceite incoloro.

Etapa 10: Tratamiento de (2R)-2-(azidometil)-8-(4-cloro-2-metilfenil)-7-fluorocroman (0.30 g, 0.90 mmol) con trifenilfosfina unida a polímero (3 mmol/g, 0.5 g, 1.50 mmol) en THF (10 mL) y agua (0.5 mL) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 69, Etapa 10 suministra 0.21 g (69%) de clorhidrato de ((2R)-8-(4-cloro-2-metilfenil)-7-fluorocroman-2-il)metanamina como una sal sólida blanca, pf 100-102° C; MS (ESI) m/z 306.1 ([M+H]⁺).

00241

Análisis elemental para $C_{17}H_{17}ClFNO \cdot HCl \cdot 0.3H_2O \cdot 0.4 C_4H_8O_2$:

Teoría: C, 58.35; H, 5.74; N, 3.66.

Encontrado: C₅ 58.44; H, 5.93; N, 3.31.

5

Ejemplo 73

Clorhidrato de ((2R)-8-(2,4-diclorofenil-7-fluorocroman-1-il)metanamina:

10 Etapla 1: Tratamiento de 2,4-diclorobromobenceno (13.8 g, 61.2 mmol) con ácido 2-fluoro-6- metoxibenceno borónico (5.0 g, 29.4 mmol) en DME-agua (5:1, 150 mL) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 69, Etapa 1 suministra 5.0 g (63%) de 2,4-dicloro-2'- fluoro-6'-metoxibifenilo como un aceite incoloro.

15 Etapla 2: Tratamiento de 2,4-dicloro-2'-fluoro-6'-metoxibifenilo (5.0 g, 18.4 mmol) con bromuro de hidrógeno (33% en ácido acético, 100 mL) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 69, Etapa 2 suministra 4.2 g (89%) de 2',4'-dicloro-6-fluorobifenil-2-ol como un aceite café claro.

20

Etapla 3: Tratamiento de 2',4'-dicloro-6-fluorobifenil-2-ol (1.6 g, 6.2 mmol) con carbonato de potasio (1.3 g, 9.3 mmol) y bromuro de alilo (0.79 mL, 9.3 mmol) en DMSO (50 mL) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 69, Etapa 3 suministra 1.7 g (92%) de 2'-aliloxi-2,4-dicloro-6'-fluorobifenilo como un aceite amarillo pálido.

Etapla 4: Una solución de 2'-aliloxi-2,4-dicloro-6'-fluorobifenilo (1.7 g, 5.7 mmol) en mesitileno (50 mL) se refluje durante 48 h.

00002

El disolvente se remueve bajo presión reducida. La purificación por ISCO utilizando un gradiente disolvente de 0 a 20% de acetato de etilo en hexanos suministra 1.1 g (65%) de 3-alil-2',4'-dicloro-6-fluorobifenil-2-ol como un aceite amarillo pálido.

5

Etapa 5: Tratamiento de 3-alil-2',4'-dicloro-6-fluorobifenil-2-ol (1.1 g, 3.70 mmol) con diclorobis(acetonitrilo)paladio (II) (0.15 g, 0.58 mmol) en cloruro de metileno (50 mL) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 69, Etapa 5 suministra 0.8 g (73%) de 2',4'-dicloro-6-fluoro-3-(prop-1-enil)bifenil-2-ol como un aceite amarillo pálido.

Etapa 6: Tratamiento de 2',4'-dicloro-6-fluoro-3-(prop-1-enil)bifenil-2-ol (0.8 g, 2.69 mmol) en tolueno (25 mL) con 15 trifenilfosfina (1.06 g, 4.03 mmol), dietilo azodicarboxilato (0.70 g, 4.03 mmol) y p-tosilato de (S)-2-hidroxi-3-buten-1-ilo (0.97 g, 4.03 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 69, Etapa 6 suministra 0.6 g (43%) de (2R)-2-(2',4'-dicloro-6-fluoro-3-(prop-1-enil)bifenil-2-iloxi)but-3-enil 4-
20 metilbencenosulfonato como un aceite amarillo claro.

Etapa 7: Tratamiento de (2R)-2-(2',4'-dicloro-6-fluoro-3-(prop-1-enil)bifenil-2-iloxi)but-3-enil 4-metilbencenosulfonato (0.6 g, 1.15mmol) con bencilideno-
25 bis(triciclohexilfosfina)diclororutenio (0.30 g, 0.36 mmol) en 1,2-dicloroetano (30 mL) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 69, Etapa 7 suministra 0.35 g (63%) de ((2R)-8-(2,4-diclorofenil)-7-fluoro-2H-cromen-2-il)metil 4-
metilbencenosulfonato como un aceite café.

Etapa 8: Tratamiento de ((2R)-8-(2,4-diclorofenil)-7-fluoro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato (0.35 g, 0.73 mmol) con óxido de platino (IV) (84% Pt, 0.14 g) en etanol (20 mL) y acetato de etilo (5 mL) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 69, Etapa 8 suministra 0.35 g (100%) de ((2R)-8-(2,4-diclorofenil)-7-fluorocroman-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato como un aceite café claro.

Etapa 9: Tratamiento de ((2R)-8-(2,4-diclorofenil)-7-fluorocroman-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato (0.35 g, 0.73 mmol) con azida de sodio (0.28 g, 4.38 mmol) en DMSO (10 mL) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 69, Etapa 9 suministra 0.22 g (86%) de (2R)-2-(azidometil)-8-(2,4-diclorofenil)-7-fluorocroman como un aceite incoloro.

Etapa 10: Tratamiento de (2R)-2-(azidometil)-8-(2,4-diclorofenil)-7-fluorocroman (0.22 g, 0.62 mmol) con trifenilfosfina unida a polímero (3 mmol/g, 0.35 g, 1.05 mmol) en THF (10 mL) y agua (0.5 mL) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 69, Etapa 10 suministra 97 mg (43%) de clorhidrato de ((2R)-8-(2,4-diclorofenil)-7-fluorocroman-2-il)metanamina como una sal sólida blanca, pf 164-166° C; MS (ESI) m/z 326.0 ($[M+H]^+$); $[\alpha]_D^{25} = -26.00^\circ$ ($c = 1\%$ SOLN, MeOH).

Análisis elemental para $C_{16}H_{14}Cl_2FNO \cdot HCl$:

Teoría: C, 52.99; H, 4.17; N, 3.86.

Encontrado: C, 53.24; H, 3.91; N, 3.59.

Ejemplo 74

Clorhidrato de ((2R)-8-(Bifenil-2-il)-6-fluorocroman-2-il)metanamina:

- Etapa 1: Tratamiento de 2-bromobifenilo (6.85 g, 29.4 mmol) con
5 ácido 2-fluoro-6-metoxibenceno borónico (5.0 g, 29.4 mmol) en DME-agua (5:1, 150 mL) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 69, Etapa 1 suministra 7.3 g (89%) de 5-fluoro-2-metoxi-2'-fenilbifenilo como un aceite incoloro.
- 10 Etapa 2: A una solución de 5-fluoro-2-metoxi-2'-fenilbifenilo (7.3 g, 26.2 mmol) en cloruro de metileno (100 mL) se enfría a -78° C se agrega a través de jeringa tribromuro de boro (1.0 M en diclorometano, 40.0 mL, 40.0 mmol). La mezcla de reacción se agita y se le permite calentar hasta temperatura ambiente durante
15 la noche. La mezcla resultante se diluye con diclorometano, se lava con agua y cloruro de sodio saturado, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra bajo presión reducida. La purificación por ISCO utilizando un gradiente disolvente de 0 a 40% de acetato de etilo en hexanos suministra 6.8 g (98%) de 5-fluoro-2'-fenilbifenil-2-ol como un aceite café claro.
20

- Etapa 3: Tratamiento de 5-fluoro-2'-fenilbifenil-2-ol (6.8 g, 25.7 mmol) con carbonato de potasio (5.3 g, 38.6 mmol) y bromuro de alilo (3.3 mL, 38.6 mmol) en DMSO (150 mL) de acuerdo con el
25 procedimiento descrito para el Ejemplo 69, Etapa 3 suministra 6.4 g (82%) de 2-aliloxi-5-fluoro-2'-fenilbifenilo como un sólido blanco. MS (EI) m/z 304.1264 ($[M]^+$); pf 48- 49° C.

2007.5

Etapa 4: Una solución de 2-aliloxi-5-fluoro-2'-fenilbifenilo (6.4 g, 21.0 mmol) en mesitileno (200 mL) se refluje durante 72 h. El disolvente se remueve bajo presión reducida. La purificación por ISCO utilizando un gradiente disolvente de 0 a 20% de acetato de etilo en hexanos proporciona 6.2 g (96%) de 3-alil-5-fluoro-2'-fenilbifenil-2-ol como un aceite amarillo pálido.

Etapa 5: Tratamiento de 3-alil-5-fluoro-2'-fenilbifenil-2-ol (3.0 g, 9.8 mmol) en cloruro de metileno (100 mL) con diclorobis(acetonitrilo)paladio (II) (0.50 g, 1.93 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 69, Etapa 5 suministra 2.78 g (93%) de 5-fluoro-2'-fenil-3-(prop-1-enil)bifenil-2-ol como un aceite amarillo pálido.

Etapa 6: Tratamiento de 5-fluoro-2'-fenil-3-(prop-1-enil)bifenil-2-ol (2.78 g, 9.13 mmol) en tolueno (100 mL) con trifenilfosfina (3.59 g, 13.69 mmol), azodicarboxilato de dietilo (2.38 g, 13.69 mmol) y p-tosilato de (S)-2-hidroxi-3-buten-1-ilo (2.87 g, 11.87 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Intermediario X6 suministra 1.8 g (37%) de (2R)-2-(5-fluoro-2'-fenil-3-(prop-1-enil)bifenil-2-iloxi)but-3-enilo 4-metilbencenosulfonato como un sólido amarillo claro. MS (ESI) m/z 546.1 $[M+NH_4]^+$.

Etapa 7: Tratamiento de (2R)-2-(5-fluoro-2'-fenil-3-(prop-1-enil)bifenil-2-iloxi)but-3-enilo 4-metilbencenosulfonato (1.8 g, 3.40 mmol) con bencilideno-bis(triciclohexilfosfina)-diclororutenio (1.0 g, 1.22 mmol) en 1,2-dicloroetano (100 mL) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 69,

00970

Etapa 7 suministra 1.36 g (82%) de ((2R)-8-(bifenil-2-il)-6-fluoro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato como un sólido café. MS (ESI) m/z 504.1 ($[M+NH_4]^+$).

- 5 Etapa 8: Tratamiento de ((2R)-8-(bifenil-2-il)-6-fluoro-2H-cromen-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato (1.36 g, 2.79 mmol) con óxido de platino (IV) (84% Pt, 0.35 g) en etanol (40 mL) y acetato de etilo (10 mL) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 69, Etapa 8 suministra 1.30 g (96%) de ((2R)-8-(bifenil-2-il)-6-fluorocroman-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato
10 como un sólido blancuzco. MS (ESI) m/z 489.2 ($[M+H]^+$); m/z 506.2 ($[M+NH_4]^+$).

- Etapa 9: Tratamiento de ((2R)-8-(bifenil-2-il)-6-fluorocroman-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato (1.30 g, 2.66 mmol) con azida de sodio (1.04 g, 15.96 mmol) en DMSO (30 mL) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 69, Etapa 9 suministra 0.85 g (89%) de (2R)-2-(azidometil)-8-(bifenil-2-il)-6-fluorocliroman como un aceite amarillo pálido.

20

- Etapa 10: Tratamiento de (2R)-2-(azidometil)-8-(bifenil-2-il)-6-fluorocroman (0.85 g, 2.36 mmol) con trifenilfosfina unida a polímero (3 mmol/g, 1.02 g, 3.06 mmol) en THF (30 mL) y agua (2 mL) de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo C1-
25 Me suministra 0.46 g (52%) de clorhidrato de ((2R)-8-(bifenil-2-il)-6-fluorocroman-2-il)metanamina como una sal sólida blancuzca, pf 98° C; MS (ESI) m/z 334.2 $[M+H]^+$; $[a]_D^{25} = -27.00^\circ$ (c = 1% SOLN, MeOH).

Análisis elemental para $C_{22}H_{20}FNO \cdot HCl \cdot C_4H_{10}O$

002007

Teoría: C, 70.53; H, 6.81; N, 3.26.

Encontrado: C, 70.57; H, 6.97; N, 3.22.

Ensayos biológicos

5

A. *Evaluación de la efectividad de los Compuestos como Agonistas 5HT_{2c} y Agonista parciales*

[00187] La capacidad de los compuestos de esta invención para
10 actuar como agonistas 5HT_{2c} y agonistas parciales se establece
utilizando varios procedimientos de pruebas farmacológicas
estándar; los procedimientos utilizados y los resultados
obtenidos se proporcionan adelante. En los procedimientos de
ensayo, el 5-HT se establece para el 5-hidroxitriptamina, mCPP se
15 establece para meta-clorofenilpiperazina, y DOI se establece para
el 1-(2,5-dimetoxi-4-yodofenil)isopropilamina.

[00188] Para evaluar la afinidad de varios compuestos de la
formula I para actividad en el receptor 5-HT_{2c}, una línea
20 celular CHO (ovario de Hámster Chino) transfectada con el cADN
que expresa en receptor 5-hidroxitriptamina-2C (h5-HT_{2c}) humano
se mantiene en DMEM (Medio Eagle Modificado de Dulbecco) provisto
con suero fetal de becerro, glutamina, y los marcadores:
guaninofosforibosil transferasa (GTP) y hipoxantinotimidina (HT).
25 A las células se les permite crecer a confluencia en grandes
platos de cultivo con cambios intermedios de medio y división.
Luego de alcanzar confluencia, las células se cosechan por
raspado. Las células cosechadas se suspenden en volumen medio de
salina amortiguada con fosfato fisiológica fresca (PBS) y

centrifugada a baja velocidad (900 x g). Esta operación se repite una vez. Las células recolectadas se homogenizan luego con un politron en configuración #7 durante 15 seg en diez volúmenes de 50 mM Tris.HCl, pH 7.4 y 0.5 mM EDTA. El homogenato se centrifuga a 900 xg durante 15 min para remover las partículas nucleares y otros residuos celulares. El gránulo se descarga y el fluido súper nadante se recentrifuga a 40,000 x g durante 30 min. Los gránulos resultantes se resuspenden en un volumen pequeño de amortiguador Tris.HCl y el contenido de proteína f de tejido se determina en alícuotas de volúmenes de 10-25 μ L. Se utiliza albúmina de suero bovino (BSA) como el estándar en la determinación de proteína mediante el método de Lowry et al., (J. Biol. Chem., 193:265 (1951)). El volumen de las membranas celulares suspendidas se ajusta con 50 mM de amortiguador Tris.HCl que contiene: 0.1% de ácido ascórbico, 10 mM de pargilina y 4 mM de CaCl_2 para dar una concentración de proteína en tejido de 1-2 mg por ml de suspensión. La preparación de la suspensión de membrana (muchas veces concentrada) se divide en alícuotas de 1 volumen y se almacenan a -70 C hasta que se utiliza en posteriores experimentos de unión.

[00189] Las mediciones de unión se desarrollan en un formato de placa de micro título de 96 pozos, en un volumen total de 200 μ L. A cada pozo se agrega: 60 μ L de amortiguador de incubación hecho en 50 mM de amortiguador Tris.HCl, pH 7.4 y que contiene 4 mM de CaCl_2 ; 20 μ L de [^{125}I] DOI (S.A., 2200 Ci/mmol, NEN Life Science).

[00190] La constante disociación, K_0 de [^{125}I] DOI en el receptor 5-HT_{2c} de serotonina humano es 0.4 nM por unión

saturación con concentraciones crecientes de [^{125}I] DOI. La reacción se inicia por la adición final de 100 μL de suspensión de tejido que contiene 50 μg de proteína receptora. La unión no específica se mide en la presencia de 1 μM DOI no etiquetado
5 agregado en in 20.0 μL de volumen. Los compuestos de ensayo se agregan en 20.0 μL . La mezcla se incuba a temperatura ambiente durante 60 min. La incubación se detiene por filtración rápida. El complejo ligando-receptor unido se filtra en un unifiltro de 96 pozos con un Packard [®]Filtermate 196 Harvester. El complejo de
10 unión capturado en el disco de filtro se seca en un horno de vacío calentado a 60° C y se mide la radioactividad mediante centelleo en líquido con 40 μL de centellante Microscint-20 en un Packard TopCount[®] equipado con seis detectores (6) de fotomulticapa.

15

[00191] La unión específica se define como la unión total de radiactividad menos la cantidad unida en la presencia de 1 μM DOI no etiquetado. La unión en la presencia de concentraciones variantes de drogas de ensayo se expresa como % de unión
20 específico en la ausencia de droga. Estos resultados se grafican luego como log% unido Vs. Log concentración de droga de ensayo. Los análisis de regresión no lineal de los puntos de datos produce los valores IC_{50} y K_i de los compuestos de ensayo con 95% de límites de confianza. Alternativamente, una línea de
25 regresión lineal de declinación de los puntos de datos se grafica, a partir del cual el valor IC_{50} se puede leer de la curva y el valor K_i se determina al resolver la siguiente ecuación:

2006.01

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1+L/K_D}$$

en donde L es la concentración del ligando radioactivo utilizado
5 y el K_D es la constante de disociación del ligando para el
receptor, expresados en nM.

[00192] El siguiente K_i (intervalo de confianza 95%) se
proporciona para varios compuestos de referencia en la Tabla 2,
10 adelante:

Tabla 2: datos K_i para compuestos de referencia

Compuesto	K _i
Ritanserina	2.0 (1.3 - 3.1) nM
15 Ketanserina	94.8 (70.7 - 127.0) nM
Mianserina	2.7 (1.9 - 3.8) nM
Clozapina	23.2 (16.0 - 34.0) nM
Metiotepina	4.6 (4.0 - 6.0) nM
Metisergida	6.3 (4.6 - 8.6) nM
Loxapina	33.0 (24.0 - 47.0) nM
20 mCPP	6.5 (4.8 - 9.0) nM
DOI	6.2 (4.9 - 8.0) nM

[00193] La capacidad de los compuestos de formula I para
producir una respuesta agonista en el cerebro. El 5-HT_{2c} se
25 evalúa al determinar su efecto sobre la movilización del calcio
utilizando el siguiente procedimiento: células CHO que expresan
establemente el receptor 5-HT_{2c} humano se cultivan en medio Eagle
modificado de Dulbecco (DMEM) complementado con 10% de suero
bovino fetal y aminoácidos no esenciales. Las células se colocan

00251

en placas en una densidad de 40K células/pozo en placas de paredes negras de fondo claro de 96 pozos 24 horas antes de la evaluación de movilización de calcio estimulado por el receptor 5-HT_{2c}. Para estudios de calcio, las células se cargan con tinte

5 Fluo-3-AM indicador de calcio en salina amortiguada de Hank (HBS) durante 60 minutos a 37 °. Las células se lavan con HBS a temperatura ambiente y se transfieren al lector de placa formador de imagen fluorométrico (FLIPR, Molecular Devices, Sunnyvale, CA) para adquisición de imágenes de calcio. La excitación en 488 nm

10 se logra con un láser ión argón y se utiliza un filtro de emisión de 510-560 nm. Imágenes de fluorescencia e intensidad relativa se capturan en intervalos de un segundo y se estimulan células por la adición de agonista después de 10 mediciones de línea base utilizando módulo interno fluídico del FLIPR. Un incremento en

15 los conteos de fluorescencia corresponde a un incremento en el calcio intracelular.

[00194] Para la evaluación de la farmacología del agonista los cambios de calcio en respuesta a diferentes concentraciones del

20 agonista se determinan utilizando un cálculo máximo menos mínimo de los datos de conteo de fluorescencia en bruto. Los cambios de calcio se expresan luego como un porcentaje de la respuesta observada con una concentración efectiva máxima 5-HT. Los valores EC₅₀ se estiman mediante análisis de regresión no lineal de la

25 curva de respuesta 5-HT máxima porcentaje de concentración log utilizando una función logística de 4 parámetros. En ciertas modalidades, los compuestos de la presente invención proporcionan EC₅₀ de < aproximadamente 1000 nM. En otras modalidades, los compuestos de la presente invención proporcionan un EC₅₀ de =

aproximadamente 100 nM, en aún otras modalidades =
aproximadamente 20 nM, en todavía otras modalidades =
aproximadamente 5 nM, y ciertas modalidades = aproximadamente 2
nM.

5

[00195] Se proporcionan los siguientes EC₅₀'S para varios
compuestos de referencia en la Tabla 3, adelante.

Tabla 3: Datos EC₅₀ para compuestos de referencia:

10

Compuesto	EC ₅₀
5-HT	0.5 nM
DOI	0.5 nM
mCPP	5.4 nM

15

[00196] La Tabla 4 adelante muestra los resultados de la
actividad de los compuestos seleccionados de esta invención en
los ensayos descritos anteriormente. Los números de compuesto
corresponden a los números de compuesto en la Tabal 1, supra. Los
Compuestos que tienen una actividad designada como "A"
proporcionan un valor K_j menor que o igual a 10 nM; los
compuestos que tienen una actividad designada como "B"
proporcionan un valor K_j entre 10 nM y 50 nM; y los compuestos
que tienen una actividad designada como "C" proporcionan un valor
K_j mayor de 50 nM. Los compuestos que tienen una actividad
designada como "D" proporcionan un valor EC₅₀ menor que o igual a
50 nM; los compuestos que tienen una actividad designada como "E"
proporcionan un valor EC₅₀ entre 50 nM y 200 nM; y los compuestos
que tienen una actividad designada como "F" proporcionan un valor
EC₅₀ mayor de 200 nM. La actividad designada como "-", para

20

25

cualquier compuesto listado en la Tabla 4 adelante, significa que los datos no se proporcionan para ese compuesto.

Tabla 4. actividad 5-HT_{2c} de compuestos seleccionados

5	Número de Compuesto	Unión 5-HT _{2c} K _i promedio (nM)	Función 5-HT _{2c}	
			EC ₅₀ (nM)	EMax (%)
10	1	B	D	80
	2	A	D	80
	3	A	D	90
	4	C	D	80
	5	A	E	90
	6	A	D	90
	7	A	D	90
15	8	A	D	100
	9	A	D	100
	10	A	D	100
	11	A	D	100
	12	B	E	90
20	13	A	D	100
	14	B	F	80
	15	A	D	90
	16	A	D	100
	17	A	D	80
25	18	C	D	90
	19	A	E	80
	20	A	D	90

354

5

10

15

20

25

Numero de Compuesto	Unión 5-HT2c Ki promedio (nM)	Función 5-HT2c	
		EC ₅₀ (nM)	EMax (%)
21	C	E	80
22	C	-	-
23	C	-	-
24	B	E	100
25	B	F	90
26	C	-	-
27	B	E	80
28	B	E	100
29	B	F	80
30	C	-	-
31	C	-	-
32	B	E	90
33	B	F	80
34	C	-	-
35	A	D	90
36	A	D	80
37	A	D	100
38	A	D	80
39	A	D	100
40	A	D	90
41	B	E	90
42	A	E	90
43	A	E	90

00255

5

10

15

20

25

Numero de Compuesto	Unión 5-HT2c Ki promedio (nM)	Función 5-HT2c	
		<i>EC₅₀</i> (nM)	<i>EMax</i> (%)
44	B	F	80
45	A	D	90
46	B	F	90
47	C	E	90
48	A	E	90
49	A	D	90
50	B	D	90
51	B	D	80
52	C	-	-
53	B	E	70
54	C	-	-
55	A	E	70
56	B	E	80
57	A	D	80
58	A	D	60
59	A	D	90
60	A	D	100
61	A	D	90
62	B	D	100
63	A	D	90
64	A	D	90
65	A	D	80
66	A	D	90

00256

5

10

15

20

25

Numero de Compuesto	Unión 5-HT _{2c} K _i promedio (nM)	Función 5-HT _{2c}	
		EC ₅₀ (nM)	EMax (%)
67	B	E	80
68	B	E	80
69	A	-	-
70	-	-	-
71	A	-	-
72	A	-	-
73	-	-	-
74	-	-	-

[00197] Los compuestos de esta invención tiene así afinidad por la actividad agonista y agonista parcial en los receptores 5-HT_{2c} de serotonina en el cerebro. Ellos son por lo tanto de interés para el tratamiento de las condiciones del sistema nervioso central descritas previamente aquí.

B. Evaluación de la efectividad de los Compuestos en modelos de obesidad

Modelo de obesidad A

[00198] Para evaluar la eficacia in vivo de varios compuestos, ratones de siete semanas de edad C57BL/6J se obtienen del laboratorio de Jackson (Bar Harbor, ME) y ratas de 6 semanas old

00257

lean Zucker fa/? Se compran de los laboratorios Charles River (Wilmington, MA). Los ratones y las ratas se guardan individualmente en una instalación a temperatura controlada (25°C) con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h. A los animales se
5 les permitió una dieta de comida normal (comida de roedor #5001, PharmaServ, Framingham, MA) y agua ad libitum. Después de una semana de aclimatación, los animales son aleatorizados a grupos de vehículo (solución salina) o de tratamiento. Los animales se dejan sin comer durante toda la noche (16 horas) y se dosifican
10 oralmente con vehículo o los compuestos. 30 minutos después de la administración del compuesto, a los animales les da una cantidad en peso de alimento, y la toma de alimento se registró a los 30 minutos 1h, 2h, 4h, 7h y 24h después de la realimentación.

15 Modelo de Obesidad B

[00199] Para evaluar la eficacia in vivo de varios compuestos 5HT_{2c} por pérdida de peso, se alimentaron ratones macho de 5 semanas C57BL/6J-DIO con una dieta alta en grasa y alta en
20 sacarosa (58 kcal% de grasa, 16.4 kcal% de proteína, 25.5 kcal% de carbohidrato) durante 11 semanas. Las ratas fa/fa Zucker macho de 6 semanas compradas de los laboratorios Charles River también fueron utilizadas. Los ratones y las ratas se guardaron individualmente en una instalación a temperatura controlada
25 (25°C) con un ciclo de luz/oscuridad de 12 h. A los animales se les permitió alimentarse y se les dio agua al límite. Después de una semana de aclimatación, los animales fueron aleatorizados en grupos vehículo (solución salina) o de tratamiento. Los animales fueron dosificados oralmente una vez al día durante 14 días. Se

00070

registró el peso del cuerpo, el consumo de alimento y/o la composición del cuerpo (NMR). El tejido adiposo del epididimo se recolectó al final de estudio. Los resultados con respecto a los ratones C57BL/6J-DIO se resumen en la tabla 5, adelante. Los resultados con respecto a las ratas Zucker se resumen en la Tabla 6, adelante

Tabla 5

Compuesto #	Dosis (mpk)	% Reducción de toma de alimento (Vs. vehículo)		
		0.5 horas	2 horas	4 horas
I-36	30	86 ± 11	72 ± 7	65 ± 8
I-36	50	83 ± 6	77 ± 6	67 ± 9

Tabla 6

Compuesto #	Dosis (mpk)	% Reducción de toma de alimento (Vs. vehículo)		
		0.5 horas	2 horas	4 horas
I-36	30	0 ± 16	0 ± 8	0 ± 9
I-36	50	58 ± 9	11 ± 17	0 ± 13

C. Evaluación de la efectividad del tratamiento de dolor

[00200] Los Compuestos de formula I se pueden evaluar de acuerdo con la presente invención para establecer la proporción de su efectividad para tratar el dolor, y pueden opcionalmente ser comparados con estos tratamientos para dolor.

[00201] Una variedad de métodos se han establecido en la técnica para evaluar la efectividad de los compuestos par alivio

del dolor. Ver por ejemplo, Bennett et al, Pain 33: 87-107, 1988; Chaplan et al, J. Neurosci. Methods 53:55-63, 1994; y Mosconi et al, Pain 64:37-57, 1996. Adelante se encuentra la descripción específica de una estrategia que se puede emplear.

5

Procedimiento. Ratas sprague-Dawley enjauladas individualmente le da un libre acceso a comida y agua de rata. Un ciclo de luz/oscuridad de 12 h fue expuesto en efecto (luces entre las 6:00 am a las 6:00 p.m). El mantenimiento y la investigación en

10 los animales se conduce de acuerdo con la unión suministrada por los Institutos Nacionales del comité de Salud sobre recursos de animales de estos sujetos se utilizan en las pruebas como se establece adelante.

15 Método de ensayo 1: Hipersensibilidad térmica inducida por Prostaglandina E₂.

[00202] El terminal 10 cm de la cola se coloca en botellas termos que contienen agua calentada a 38, 42, 46, 50, 54, o 58

20 °C. La latencia en segundos para que el animal remoje la cola del agua se utiliza como una medición de nonicepción. Si el animal no remueve la cola a los 20 segundos, el experimentador remueve la cola del agua y se registra una latencia máxima de 20 segundos.

25 [00203] Luego de la evaluación de la sensibilidad térmica de línea base, la hipersensibilidad térmica se produce mediante una inyección de 50 µL de 0.1 mg prostaglandina E₂ (PGE₂) en el terminal a 1 cm de la cola. Las curvas de defecto de temperatura se generan antes (línea base) y después (15, 30, 60, 90 y 120

min) de la inyección PGE₂. Estudios previos en otras especies (por ejemplo, monos; Brandt et al., J. Pharmacol. Exper. Ther. 296:939, 2001) ha demostrado que el PGE₂ produce una hipersensibilidad térmica independiente de dosis y tiempo que
5 tiene un pico a los 15 minutos después de la inyección y se disipa después de 2 horas.

Estudios de compuestos simples

- 10 La capacidad de las drogas para reversar la hipersensibilidad térmica inducida por PGE₂ se evalúa utilizando un procedimiento en curso de tiempo de dosis simple. Bajo este procedimiento, una dosis simple del compuesto a ser evaluado se administra intraperitonealmente (IP), oralmente (PO) o intranasalmente (IN)
15 30 min antes de la inyección de PGE₂. La sensibilidad táctil se evalúa 30 min después de la inyección de PGE₂.

Estudios de compuesto de combinación

- 20 Se pueden conducir estudios de combinación con dos o más agentes de tratamiento para dolor potencial. Una dosis efectiva mínima de un primer agente, por ejemplo, morfina se administra sola y en combinación con dosis inefectivas de uno o más compuestos de fórmula I en ensayo de retiro de cola de agua caliente. Los
25 compuestos se administran IP al mismo tiempo 30 minutos antes de la prueba.

[00204] Los estudios de combinación también se pueden conducir en un ensayo de hipersensibilidad térmica inducida por PGE₂. Por

ejemplo, una dosis de morfina que reversa completamente la hipersensibilidad técnica (es decir, regresa a la línea base) se puede administrar sola y en combinación con dosis de uno o más compuestos de formula I en el ensayo de retiro de cola de agua caliente inducida por PGE₂. Los compuestos se administran IP al mismo tiempo como PGE₂, que se administra 30 minutos antes de la prueba.

Análisis de datos del Método de ensayo 1. La temperatura que produjo un incremento máximo medio en la latencia del retiro de la cola (es decir, T₁₀) se calcula de cada curva de efecto de temperatura. El T₁₀ se determina mediante la interpolación de la línea arrastrada entre el punto por encima y el punto por debajo 10 segundos sobre la curva de efecto de temperatura. Para estos estudios, la hipersensibilidad térmica se define como un cambio hacia la izquierda en la curva de efecto de temperatura y una disminución en el valor T₁₀. La reversa de la hipersensibilidad térmica se define como el regreso de la línea base de la curva de efecto de temperatura y el valor T₁₀ se calcula de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$\% \text{MPE} = \frac{(T_{10}^{\text{droga+PGE}_2}) - (T_{10}^{\text{PGE}_2})}{(T_{10}^{\text{línea base}}) - (T_{10}^{\text{PGE}_2})} \times 100$$

en el cual T₁₀^{droga+PGE₂} es el T₁₀ después de una droga en combinación con PGE₂, T₁₀^{PGE₂} es el T₁₀ después de PGE₂ solo, y t₁₀^{baseline} es el T₁₀ bajo condiciones de control. Un valor % de MPE de 100 indica un regreso completo a la sensibilidad térmica de la línea base observada sin la inyección de PGE₂. Un valor mayor de

100% indica que el compuesto probado redujo la sensibilidad térmica más de la sensibilidad térmica de la línea base sin la inyección PGE₂.

5 Método de ensayo 2: Daño de restricción crónica

- [00205] Las Ratas se anestesian con 3.5% de halotano en O₂ a 1 L/min y se mantienen con 1.5% halotano en O₂ durante cirugía. Un daño de restricción del nervio ciático crónico modificado
- 10 (Mosconi & Kruger, 1996; Bennett & Xie, 1988) se produce mediante una incisión cutánea y una disección roma a través del bíceps fémoris para disponer el nervio ciático. Una tubería de polietileno PE 90 (Intramedic, Clay Adams; Becton Dickinson Co.) una boca manga de tubería de polietileno PE 90 (2mm de largo) se
- 15 coloca alrededor del nervio ciático a un nivel del muslo medio. La herida se cierra en capas utilizando una sutura 4-0 de seda y ganchos de herida. La prueba se conduce 6-10 días después de cirugía
- 20 [00206] Los Animales se colocan en jaulas de alambre elevadas y se les permite 45-60 minutos para aclimatarse a temperatura ambiente. La sensibilidad táctil de la línea base se evalúa utilizando una serie de monofilamentos von Frey calibrados (Stoeitmg; wood Dale, IL) 0-3 días antes de cirugía. Los
- 25 monofilamentos Von Frey se aplican a la apta trasera plantar media en orden secuencial ascendente o descendente, según sea necesario, para estar tan cercanamente como sea posible al umbral de respuestas. El umbral se indica por la fuerza más baja que evocó una respuesta de retiro animada al estímulo. Así, la

respuesta de retiro conduce a una presentación del siguiente estímulo más ligero y la falta de respuesta de retiro conduce a la presentación del siguiente estímulo más fuerte. Las ratas con umbrales de líneas base < 4 g de fuerza son excluidas del estudio. Aproximadamente una semana luego de la cirugía CCI, las sensibilidades táctiles son medidas en los animales que exhiben deficiencia motora (es decir arrastre de patas) o falla para exhibir hipersensibilidad táctil posterior (umbral > 10g) se excluyen de las pruebas adicionales. Bajo las condiciones de dosificación acumulados, los compuestos se administran IP cada 30 minutos con una dosis acumulada que se incrementa en un medio de unidades log de incrementos. La hipersensibilidad táctil se evalúa 20-30 minutos luego de cada administración de droga.

Análisis de datos del Método de ensayo 2. Los valores umbrales del 50% (en gm fuerza) estimados por la prueba no paramétrica Dixon es (Chaplan et al, 1994) se calculan y 15 gramos de fuerza se utiliza como la fuerza máxima Las curvas de efecto de dosis se generan para condición experimental para cada rata. Los valores de umbral de hipersensibilidad táctil individuales se promedian para suministrar una medida ($\pm$ 1 SEM). El reverso de la hipersensibilidad táctil se definió como el regreso a la sensibilidad táctil de línea base y se calculó de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$\% \text{ Reversa} = \frac{(50\%_{\text{Droga + CCI}}) - (50\%_{\text{CCI}})}{(50\%_{\text{Línea Base}}) - (50\%_{\text{CCI}})} \times 100$$

en el cual 50%^{droga+CCI} es el valor del 50% después del compuesto en animales aproximadamente una semana después de la cirugía CCI, 50%^{CCI} es el valor del 50% aproximadamente una semana después de la cirugía CCI sola, y 50% a la línea base es el valor del 50% antes de la cirugía CCI. El efecto máximo del 1005 de reversa representa un regreso al valor umbral preoperativo medio para los sujetos en esa condición experimental.

Método de ensayo 3: Respuesta controlada programada.

10

[00207] Las Ratas se entrenan bajo un procedimiento de ciclo múltiple durante las secciones experimentales conducidas 5 días cada semana. Cada ciclo de entrenamiento consiste de un periodo de pretratamiento de 10 min seguido por un periodo de 10 min.

15 Durante el periodo de pretratamiento, luces de estímulo no son iluminadas, y no tienen consecuencias programadas. Durante el periodo de respuesta, las luces de estímulo izquierda o derecha son iluminadas (contra balanceadas entre los sujetos), la palanca de respuesta se extiende y los sujetos pueden responder bajo un programa de proporción fija 30 de presentación de alimento. Las secciones de entrenamiento consisten de tres ciclos consecutivos. Las secciones de prueba son idénticas a las secciones de entrenamiento excepto que una dosis simple de droga se administra al inicio del primer ciclo.

25

Análisis de datos del Método de ensayo 3. Las proporciones de respuesta operante provenientes de animales individuales son promediadas de los tres ítems durante las secciones de prueba y son convertidas a porcentaje de tasas de respuesta de control

utilizando la tasa promedio proveniente del día de entrenamiento previo como el valor de control (es decir promedio de tres ciclos). Los datos se presentan como la tasa de respuesta medio (± 1 SEM) a un porcentaje de control. Así, por ejemplo, un valor de prueba del 100% indicaría que la tasa de respuesta después de la administración del compuesto a ser probado es la misma que la tasa de respuesta de control y no existe un efecto adverso del compuesto aprobado.

10 Método de ensayo 4: Evaluación de la efectividad en un modelo de Alodinia táctil

Compuesto: Los compuestos de prueba se disuelven en solución salina estéril y la gabapentina se suspende en 2% de Tween 80 en 0.5% metilcelulosa y agua estéril. Todos los compuestos se administran intraperitonealmente (i.p.).

Sujetos: Las ratas Sprague-Dawley macho (125 - 150 g, Harlan; Indianápolis, IN) son individualmente enjauladas sobre colchones. Para todos los estudios los animales se mantienen en cuartos con clima controlado con un sitio de luz/oscuridad de 12 horas (luces prendidas a las 6:30) con alimento ya agua disponible ad libitum.

Cirugía: Todos los procedimientos quirúrgicos se desarrollan bajo 4% de anestesia de isoflurano/O₂, suministrado por vía del cono de nariz y mantenido a 2.5% durante la duración de la cirugía.

Ligación den nervio espinal L5 (SNL): La cirugía se desarrolla como se describió previamente (Kim y Chung) con la excepción de

que el daño nervioso se produce por la amidación de luz de nervio espinal L5 de la izquierda.

Evaluación de la Alodinia táctil (Sensibilidad Táctil): los

- 5 umbrales táctiles se evalúan utilizando una serie de monofilamentos von Frey calibrados (Stoelting; Wood Dale, IL). El umbral que produjo una probabilidad del 50% de un retiro se determina utilizando un método arriba. Abajo, como se describió previamente (Chaplan et al., 1994). Los Animales se colocan en
- 10 jaulas de alambre elevadas y se les permite 45-60 minutos para aclimatarse al cuarto de pruebas. Los monofilamentos Von Frey son aplicados en su pata trasera izquierda la media plantar en orden secuencial ascendente o descendente, según sea necesario para rondar tan cercanamente como sea posible el umbral de respuestas.
- 15 La fuerza más baja que evoca una respuesta de retiro animada al estímulo determinó el umbral de dolor. Los umbrales táctiles se determina un día antes de la cirugía y las ratas con umbrales de línea base menores a 10 tienen fuerza son excluidos de los estudios. Tres semanas después de los umbrales táctiles de
- 20 cirugía SNL son reevaluados y los animales que no exhiben la alodinia táctil posterior (umbral > 5g) se excluyen de la prueba adicional. Los sujetos son pseudo aleatoriamente divididos en grupos de prueba (n=8-10) de tal forma que la línea base promedio y la sensibilidad o cirugía son entre otros las ratas se le ha
- 25 administrado un compuesto de prueba (3, 10 o 17.8, i.p.), gabapentina (100 mg/kg, i.p., control positivo) o los umbrales de vehículo y táctiles se evalúan hasta 60, 180 y 300 minutos después de la dosificación.

00007

Análisis de Resultados:

Los análisis estadísticos se hacen utilizando un análisis de medición repetida de varianza (ANOVA) utilizando una aplicación SAS-Excel de costumbre (SAS Institute, Gary, NC). Los efectos principales significativos se analizan además mediante el análisis de la diferencia menos significativa posterior. El criterio para las diferencias significativas es $p < 0.05$. La reversa de la alodinia táctil se calcula de acuerdo a la siguiente ecuación:

$$\% \text{ Reversa} = \frac{(\text{50\% Umbral}^{\text{droga+ post cirugía}} - \text{50\% Umbral}^{\text{post cirugía}})}{(\text{50\% Umbral}^{\text{Pre cirugía}} - \text{50\% Umbral}^{\text{post cirugía}})} \times 100$$

Del cual 50% de umbral^{droga + post cirugía} es el 50% de umbral en fuerza g después de que la droga en los sujetos con nervios dañados, el 50% de umbral^{post cirugía} es el 50% de umbral en fuerza g en sujetos con nervio dañado, y el 50% de umbral^{pre surgery} es el 50% de umbral en g antes de la lectura el efecto máximo del 100 % de reversa representa un regreso al valor umbral preoperativo medio para los sujetos en esa condición experimental. Ver Figura 1.

Método de ensayo 5: Evaluación de la efectividad en compuestos de dolor inflamatorio crónico:

Los compuestos de prueba se disuelven en solución salina estéril y administrados intraperitonealmente (i.p.). El Celecoxib se

utiliza como un control positivo y se suspende en 2% de Tween 80 en 0.5% metilcelulosa y administrado oralmente (p.o.).

- Sujetos: Las ratas Sprague-Dawley macho (125 - 150 g, Harlan; Indianápolis, IN) son dadas 3/jaula sobre colchones y los animales se mantienen en cuartos controlados de clima controlado con un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas (luz a las 6:30) con alimento y agua disponible ad libitum.
- 10 Adyuvante completo de Freund (FCA) de hiperalgesia mecánica: Los umbrales de retiro de la pata trasera (PWT) a un estímulo mecánico nocivo se determinaron utilizando un analgesímetro (modelo 7200; Ugo Basile). El corte se ajustó a 250 g, y el punto final tomado es el retiro de la pata completa. El PWT se
- 15 determina una vez para cada rata en cada punto de tiempo (n=10/grupos). El PWT de línea base se determina, y las ratas son anestesiadas con isoflurano (2% en oxígeno) y recibieron una inyección intraplantar de 50% FCA (50 μ l, diluido en solución salina) a la pata trasera izquierda. 24 horas después de la
- 20 inyección FCA, las pre-drogas PWTs fueron medidas, y de las ratas le es suministrado vehículo compuesto y evaluadas sobre los PWT 1, 3, 5, y 24 horas de administración post-droga.

- Análisis de Resultados: El análisis estadístico es hecho
- 25 utilizando un análisis de una vía de varianza (ANOVA) utilizando una aplicación SAS-excel de costumbre (SAS Institute, Gary, NC). Los efectos principales significativos son analizados además por el análisis de diferencia menos significativo posterior. El criterio para las diferencias significativas es $p < 0.05$ de las

ratas FCA tratadas con vehículo. Los datos se presentan como un reverso porcentual de cuerdo a la siguiente ecuación: reverso porcentual = [(umbral post- dosis) - umbral pre-dosis)/(umbral pre dosis umbral de línea)] X 100.

5

D. Evaluación de la efectividad en el tratamiento de la depresión

[00208] La efectividad de los compuestos de la presente
10 invención se puede determinar por la prueba de suspensión de cola. Aunque no es un modelo directo de depresión, la prueba de suspensión de la cola es un ensayo que puede evaluar los efectos de las drogas similares a los antidepresivos. Las drogas químicamente efectivas tales como el Prozac (fluoxetina) son
15 efectivas en este ensayo. Específicamente, ellas disminuyen la cantidad de tiempo en que los ratones gastan inmóviles después de ser colgados cabeza abajo por sus colas durante la prueba. Es imposible determinar que el ratón está de hecho deprimido. Sin embargo, el hecho de que los antidepresivos efectivos reducen la
20 inmovilidad le da una validez preventiva al modelo.

[00209] Ratones Swiss Webster macho (Charles River) que pesan 25-35 g son guardados en grupos de 5 por jaula en una instalación acreditada por la AALAC que se mantiene en un ciclo de luz
25 oscuridad de 12 h (luces a la 6:00 h) y tienen libre acceso a alimento y agua. Los grupos experimentales consisten de 12 ratones, otorgada aleatoriamente a los grupos de tratamiento. Los experimentos se desarrollan entre las 9:00 A.M. y medio día de acuerdo con la guía para el cuidado y el uso de análisis animales

00271

de laboratorio tal como promulgó los institutos nacionales de salud (Pub. 85-23, 1985).

[00210] Las soluciones de los compuestos de prueba se disuelven
5 en agua destilada. Los compuestos son inyectados IP a un volumen de 10 ml/kg de peso de cuerpo. Los tratamientos de combinación son cotratados, 30 minutos antes de la prueba.

[00211] El procedimiento descrito aquí es sustancialmente
10 similar a aquel descrito en Steru et al. (1985). 30 minutos luego del tratamiento, los ratones se suspenden cabeza abajo por la cola utilizando una cinta de laboratorio adhesiva (VWR International), a la barra de metal plana conectada a un calibre de esfuerzo dentro de una cámara de suspensión de cola (Med
15 Associates). El tiempo gastado es móvil durante una sección de prueba de 6 minutos es automáticamente registrado. Ocho ratones son simultáneamente probados dentro de cámaras separadas. Los datos recolectados se expresan como una media de tiempo de inmovilidad y se desarrolla análisis estadístico utilizando un
20 ANOVA de una vía con por lo menos diferencia significativa (LSD) en prueba post-hoc.

[00212] La descripción completa de cada patente, solicitud de patente, y publicación citada o descrita en este documento se
25 anotan aquí como referencia.

[00213] Aunque hemos presentado un número de modalidades de esta invención, es evidente que nuestra construcción básica se puede alterar para registrar unas modalidades que utilicen los

00270

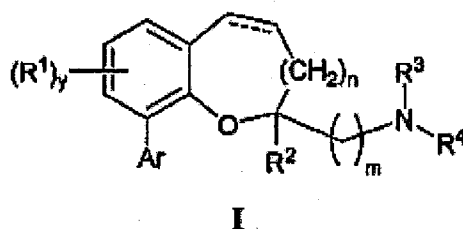
compuestos y métodos de esta invención. Por lo tanto, se apreciará que el alcance de la invención va a ser definido por la reivindicaciones finales en lugar de por las modalidades específicas que se han presentado por vía solo de ejemplo.

00371

REIVINDICACIONES

Reivindicamos:

- 5 1. Un compuesto de formula I:



10

o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

m es 1 o 2;

n es 0 o 1;

== designa un enlace doble o simple;

- 15 Ar es tienilo, furilo, piridilo, o fenilo, en donde Ar es opcionalmente sustituido con uno o más

Grupos R^x; cada R^x es independientemente -Ph, halógeno, -CN, -R o -OR;

cada R es independientemente hidrógeno, alifático C₁₋₆ o alifático halo-sustituido C₁₋₆; y es 0-3;

20

cada R¹ es independientemente -R, -CN, halógeno o -OR;

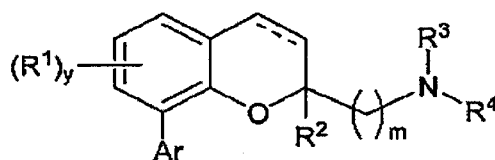
R² es hidrógeno, alquilo C₁₋₃, o -O(alquilo C₁₋₃); y

cada uno de R³ y R⁴ es independientemente hidrógeno, alifático C₁₋₆ o fluoro alifático-sustituido C₁₋₆;

25

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es de la formula Ia:

00272

**Ia**

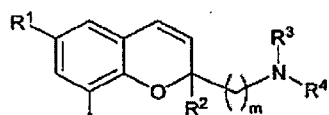
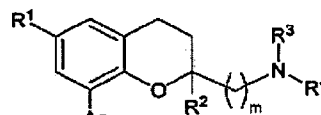
5

o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde cada R^1 es independientemente -R, CN, halógeno o -OR.

10

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicho compuesto tiene la formula **IIc** o **IId**:

**IIc****IId**

15

o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde Ar es tienilo, furilo, o piridilo.

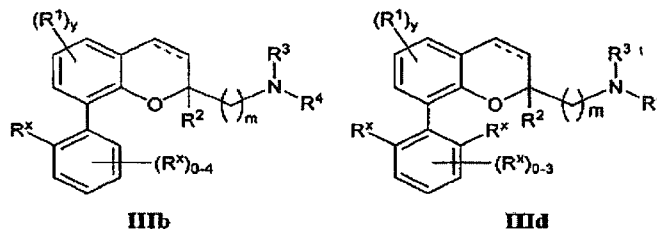
20

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde Ar es fenilo no sustituido.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicho compuesto es de la formula **IIIb** o **IIId**:

25

00273



5

o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde cada R^x es independientemente seleccionado de -R, -CN, halógeno o -OR.

10

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde: cada R^1 es independientemente -R, -CN, halógeno o -OR; R^2 es hidrógeno, metilo, o metoxi;

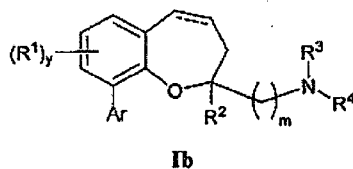
15

Ar es piridilo, pirimidinilo, tienilo, furanilo, o fenilo opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^x ; cada R^x es independientemente seleccionado de -R, -CN, halógeno o -OR; y cada uno de R^3 y R^4 es independientemente hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, 2-fluoroetilo, o 2,2-difluoroetil.

20

10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto es de formula **Ib**:

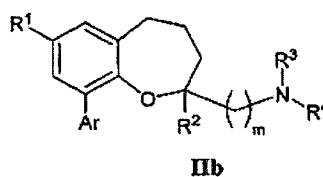
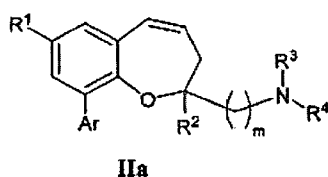
25



o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde cada R^1 es independientemente -R, CN, halógeno o -OR.

5 12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 11, en donde dicho compuesto es de formula **IIa** o **IIb**:



o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

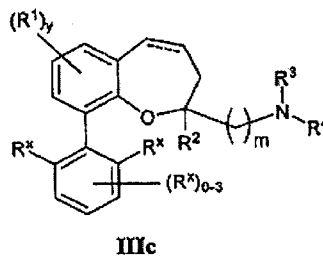
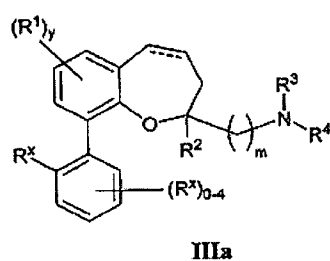
13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, en donde Ar es tienilo, furilo, o piridilo.

15

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en donde Ar es fenilo no sustituido.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en donde dicho compuesto es de formula **IIIa** o **IIIc**:

20



o una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde cada R^x es independientemente seleccionado de R, CN, halógeno o OR.

5 17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10, en donde: cada R^1 es independientemente -R, -CN, halógeno o -OR;

R es hidrógeno, metilo, o metoxi;

Ar es piridilo, pirimidinilo, tienilo, furanilo, o fenilo

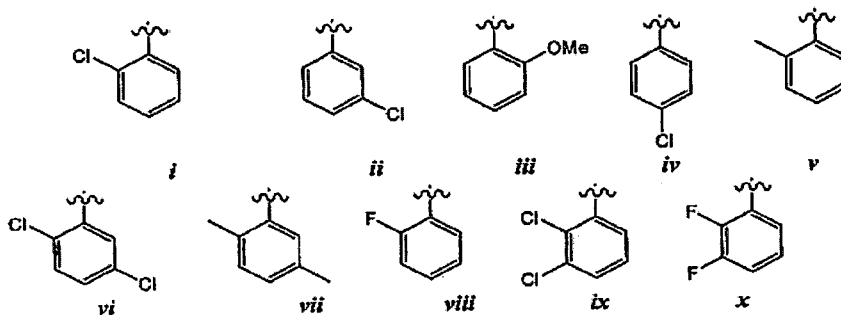
10 opcionalmente sustituido con uno o más grupos R^x ;

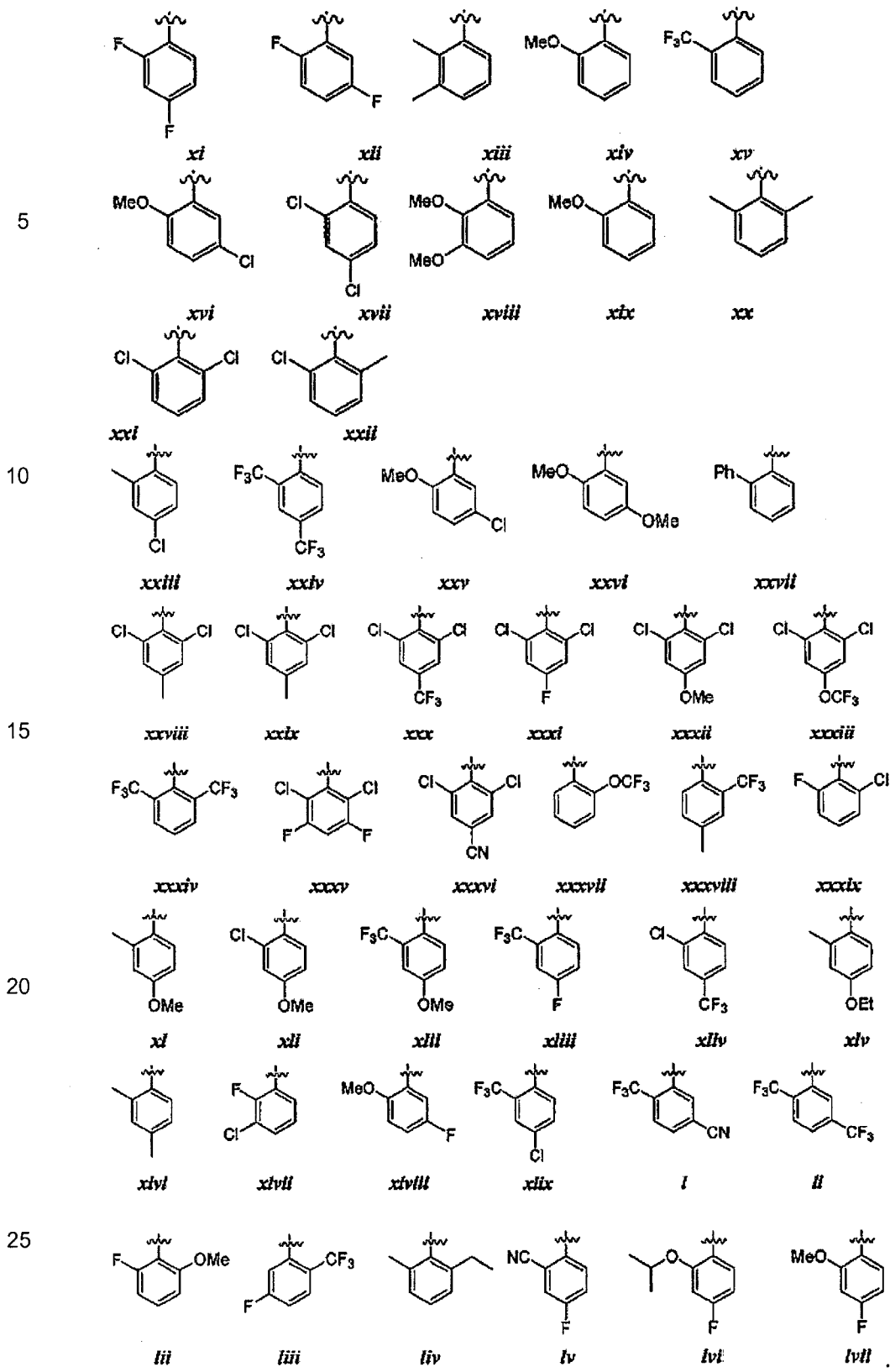
cada R^x es independientemente seleccionado de -R, -CN, halógeno o -OR; y

15 cada uno de R^3 y R^4 es independientemente hidrógeno, metilo, etilo, ciclopropilo, 2-fluoroetilo, o 2,2-difluoroetil.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Ar se selecciona de:

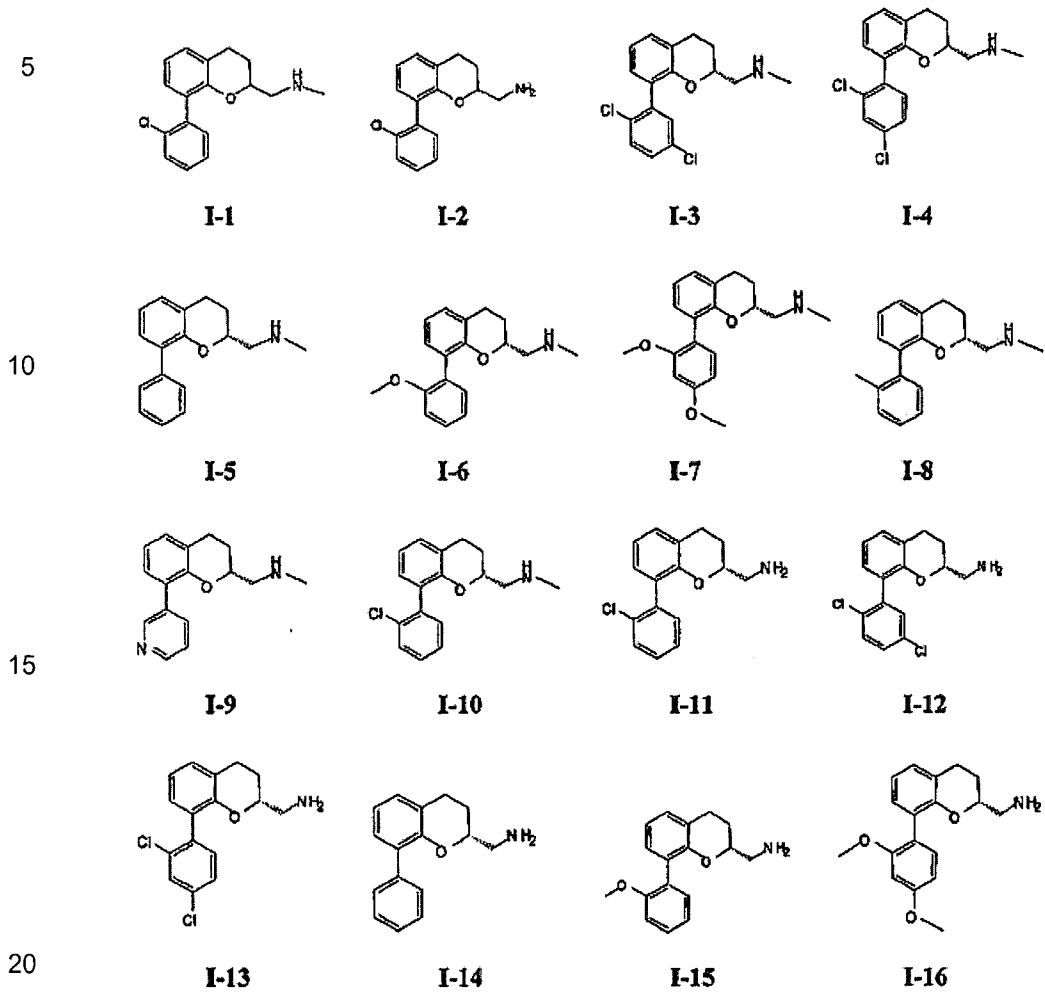
20



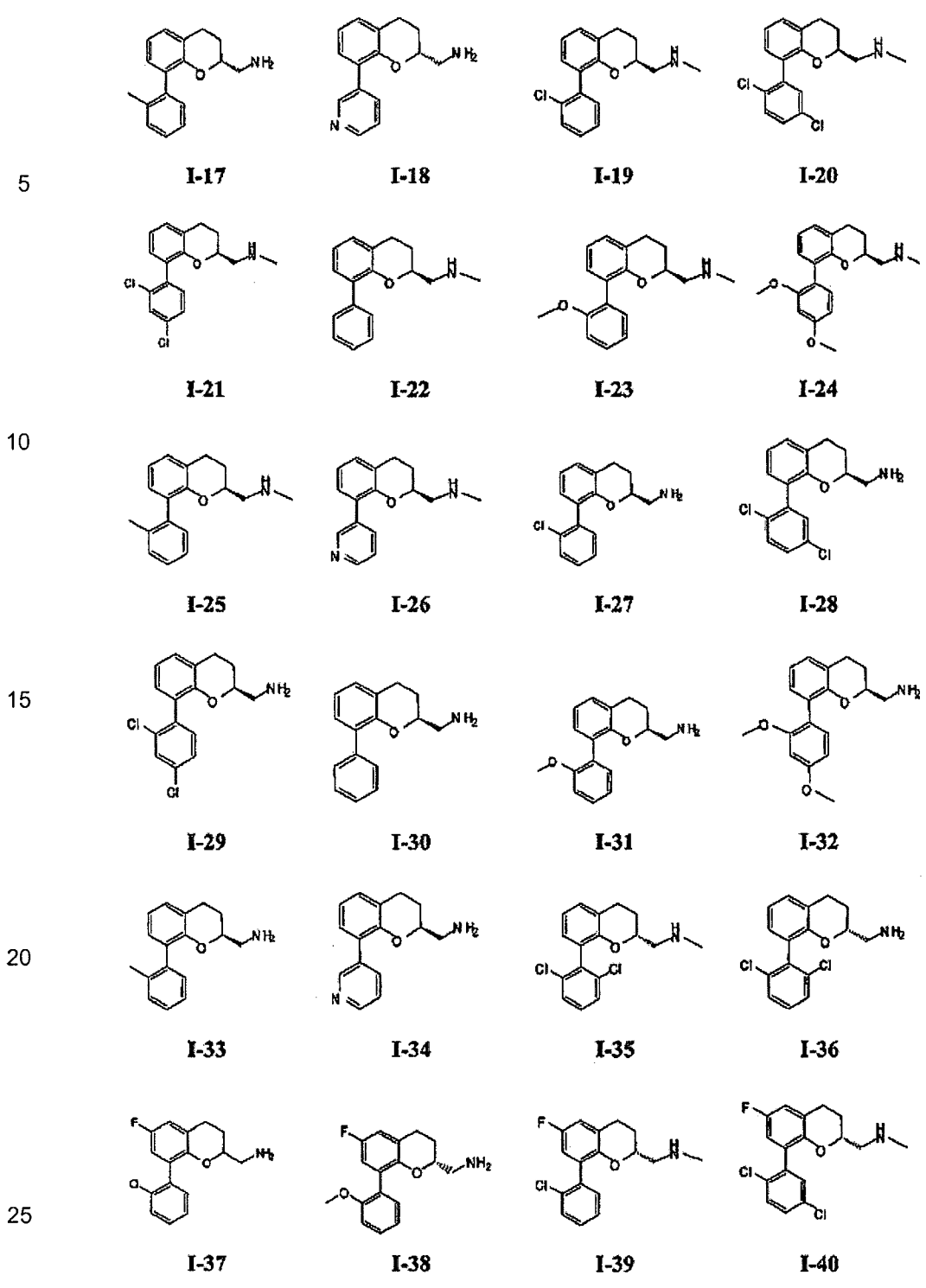


00000

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se selecciona de:

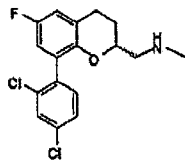


00000

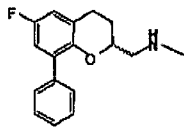


00070

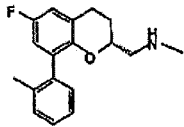
5



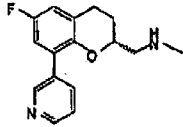
I-41



I-42

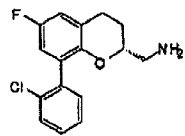


I-43

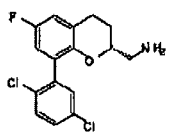


I-44

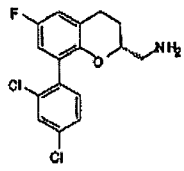
10



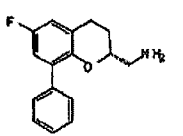
I-45



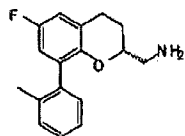
I-46



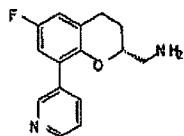
I-47



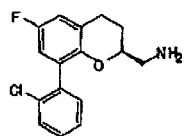
I-48



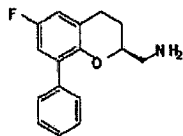
I-49



I-50

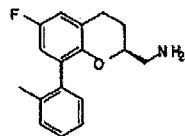


I-51

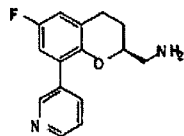


I-52

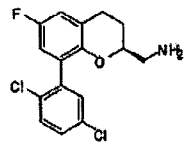
15



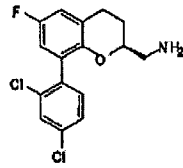
I-53



I-54

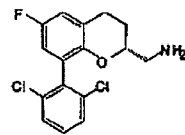


I-55

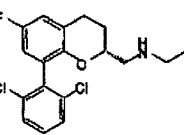


I-56

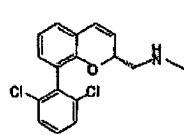
20



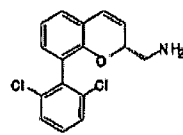
I-57



I-58



I-59

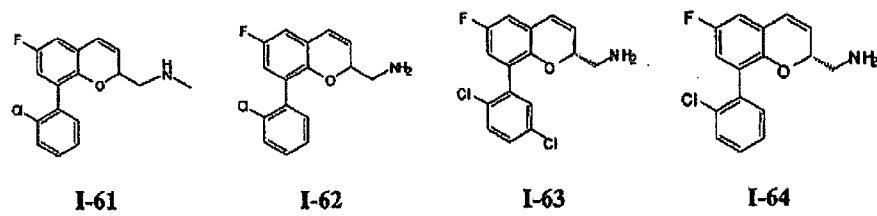


I-60

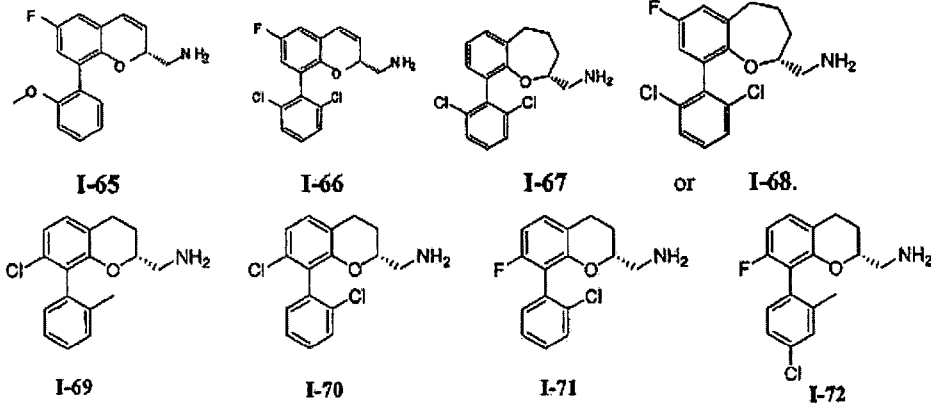
25

00230

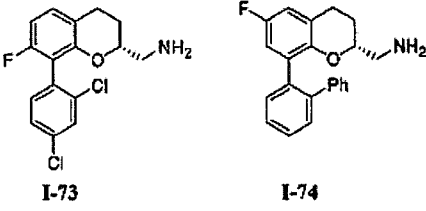
5



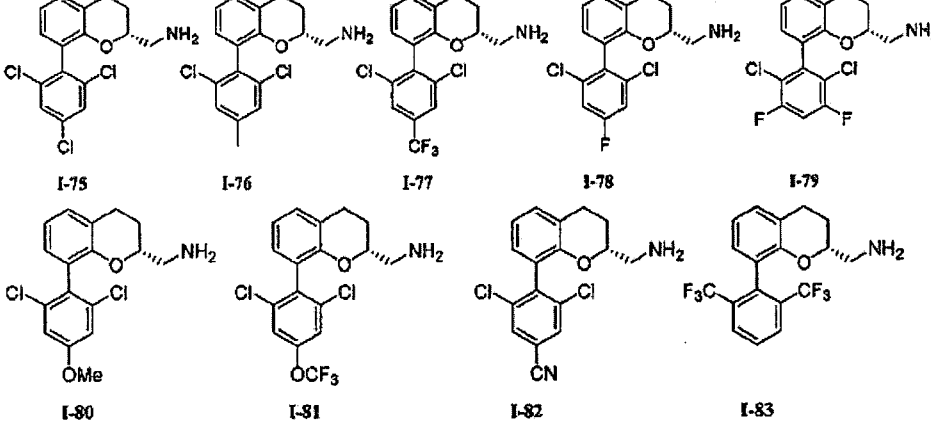
10



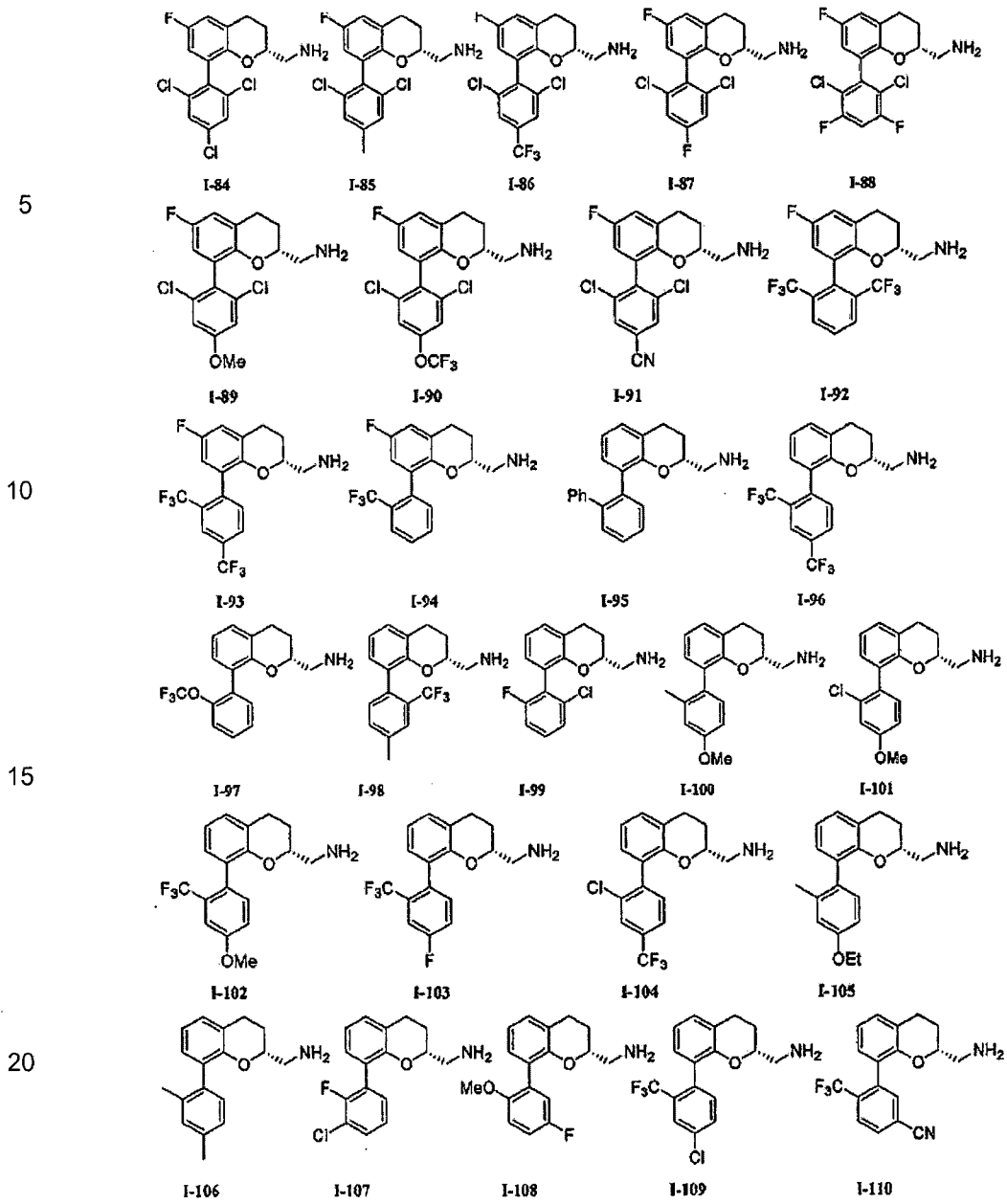
15

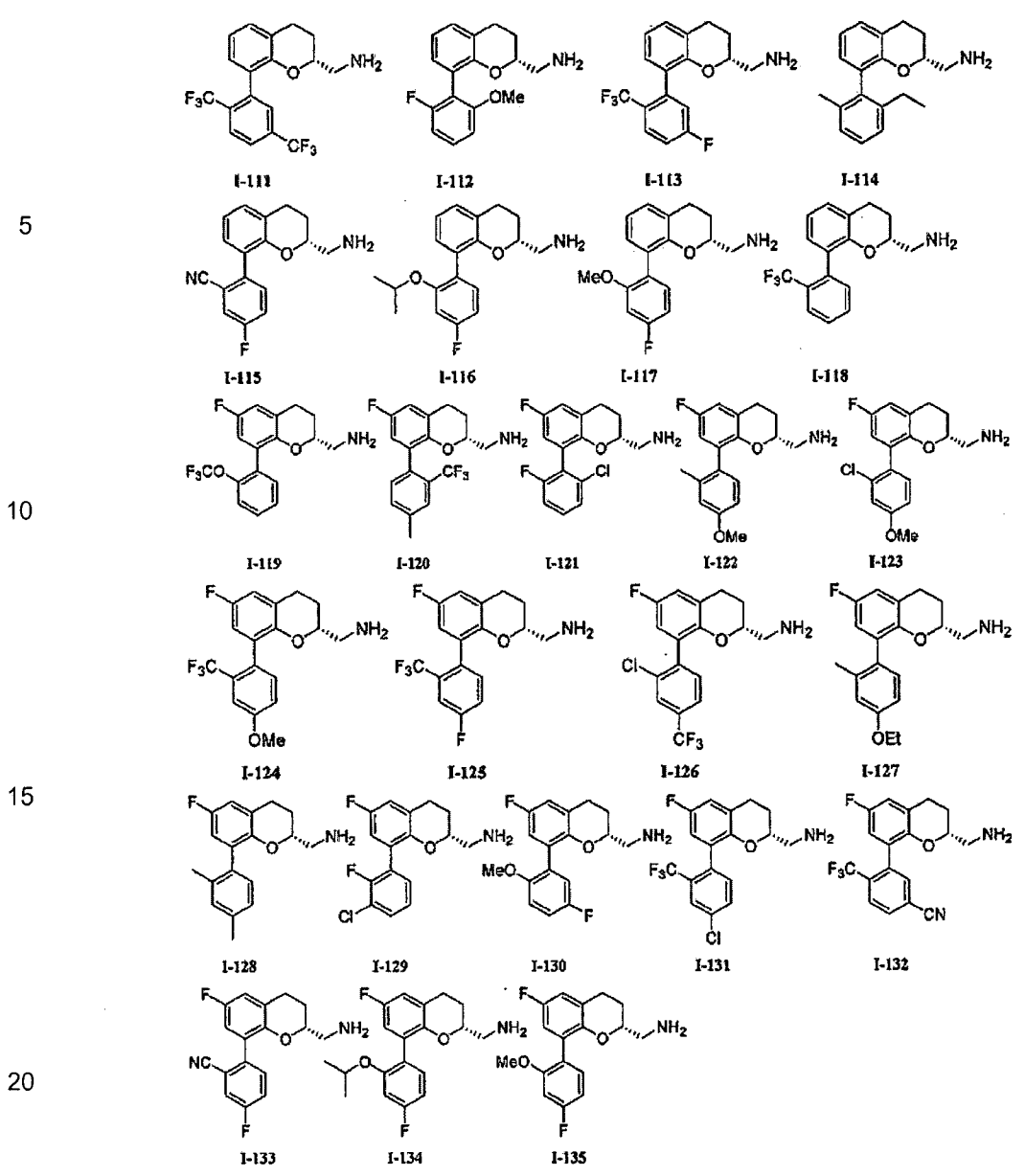


20



25





o un enantiómero o racemato de estos.

20. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, y uno o más portadores farmacéuticamente aceptables, diluyentes, o excipientes.

21. La composición de la reivindicación 20, que comprende adicionalmente un agente farmacéutico adicional seleccionado de un agente anti-sicótico, un agente anti-depresivo, un agente anti-obesidad, un agente útil en la modulación de la actividad de la vesícula, un antagonista opioide, un agente para tratar ADD o ADHD, un agente que mejora la cognición, un agente para tratar disfunción sexual, o un agente aliviador de dolor.
22. Un método para tratar una condición seleccionada de por lo menos una de un trastorno psicótico, un trastorno de ansiedad, un trastorno bipolar, un trastorno depresivo, síndrome premenstrual (PM), trastorno disfórico premenstrual (PMDD), un trastorno alimenticio, un trastorno en el control de la vejiga, abuso de sustancias o dependencia de sustancias, un trastorno en la cognición, ADD o ADHD, un trastorno de la impulsividad, un trastorno de la adicción, disfunción sexual femenina o masculina, dolor, síndrome tardío de fase luteal, trastorno motor o del movimiento, Enfermedad de Parkinson, epilepsia, migraña, síndrome de fatiga crónica, anorexia nerviosa, trastornos del sueño, mutismo, o una o más deficiencias en el sistema nervioso central en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 o una composición que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.

23. El método de la reivindicación 22 en donde el trastorno
psicótico es esquizofrenia, esquizofrenia tipo paranoide,
esquizofrenia tipo desorden, esquizofrenia tipo catatónica,
esquizofrenia tipo indiferenciado, un trastorno
5 esquizofreniforme, un trastorno esquizoafectivo, un
trastorno delirante, trastorno psicótico inducido por
sustancias, un trastorno psicótico no especificado de otra
manera; psicosis A inducida por L-DOPA; psicosis asociada
con Demencia de Alzheimer; psicosis asociada con Enfermedad
10 de Parkinson; o psicosis asociada con enfermedad del cuerpo
Lewy.
24. El método de la reivindicación 22, en donde la condición es
trastorno bipolar y se selecciona de trastorno bipolar I,
15 trastorno bipolar II, trastorno ciclotímico; la manía
bipolar, demencia, depresión con características sicóticas,
o ciclización entre depresión bipolar y manía bipolar.
25. El método de la reivindicación 22, en donde el trastorno
20 depresivo es un trastorno depresivo mayor, un trastorno
afectivo estacional, trastorno distímico, trastorno del
carácter inducido por sustancias, trastorno depresivo no
especificado de otra manera, tratamiento resistente a
depresión, episodio depresivo mayor.
- 25
26. El método de la reivindicación 25, que comprende
adicionalmente administrar al paciente un agente anti-
depresivo seleccionado de inhibidores de retoma de
serotonina (SRI), inhibidores de retoma de norepinefrina

(NRI), inhibidores de retoma de serotonina combinados con norepinefrina (SNRI), inhibidores de oxidasa monoamina (MAOI), inhibidores de oxidasa monoamina reversible (RIMA), inhibidores de fosfodiesterasa-4 (PDE4), antagonistas del factor relacionado con corticotropina (CRF), antagonistas del receptor alfa.-adeno, inhibidores de retoma de triplete, agonistas de melatonina, súper bloqueadores del receptor de neurotransmisor (SNUB), antidepresivos noradrenérgicos y serotonérgicos específicos (NaSSA), o antagonistas del receptor de la sustancia de P/neuroquinina.

27. El método de la reivindicación 22, en donde el trastorno cognitivo es un desorden del aprendizaje.

28. El método de la reivindicación 22, en donde el paciente es tratado para la obesidad.

29. El método de la reivindicación 22, en donde el paciente se trata para ADD o ADHD.

30. El método de la reivindicación 22, en donde el abuso de sustancias o dependencia de sustancias es de una sustancia recreacional, un agente farmacológico, un tranquilizante, un estimulante, un sedante, o una droga ilícita.

31. El método de la reivindicación 22, que comprende adicionalmente administrar al paciente un agente farmacéutico adicional seleccionado de un agente anti-sicótico, un agente anti-depresivo, un agente anti-obesidad,

un agente útil en la modulación de la actividad de la vesícula, un antagonista opioide, un agente para tratar ADD o ADHD, un agente que mejora la cognición, un agente para tratar disfunción sexual, o un agente aliviador de dolor.

5

32. Un método para tratar esquizofrenia en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de acuerdo con la reivindicación 20.

10

33. Un método para tratar la obesidad en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de acuerdo con la reivindicación 20.

15

34. Un método para tratar un trastorno bipolar en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de acuerdo con la reivindicación 20.

20

35. Un método para tratar la depresión en un paciente, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de acuerdo con la reivindicación 20.

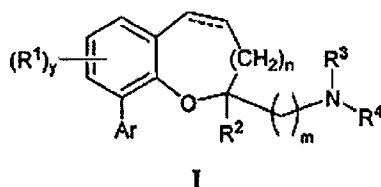
25

36. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para prepara un medicamento para tratar una condición seleccionada de por lo menos una de un desorden psicótico, un trastorno de ansiedad, un trastorno

bipolar, un trastorno depresivo, síndrome premenstrual (PM),
 trastorno disfórico premenstrual (PMDD), un trastorno
 alimenticio, un trastorno en el control de la vejiga, abuso
 de sustancias o dependencia de sustancias, un trastorno en
 5 la cognición, ADD o ADHD, un trastorno de la impulsividad,
 un trastorno de la adicción, disfunción sexual femenina o
 masculina, dolor, síndrome tardío de fase luteal, trastorno
 motor o del movimiento, Enfermedad de Parkinson epilepsia,
 migraña, síndrome de fatiga crónica, anorexia nervosa,
 10 trastornos del sueño, mutismo, o uno o más deficiencias en
 el sistema nervioso central en un paciente.

37. Un proceso para la fabricación de un compuesto que tiene
 formula I:

15



o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

20 m es 1 o 2;

n es 0 o 1;

== designa un enlace doble o simple;

Ar es tienilo, furilo, piridilo, o fenilo en donde Ar es
 opcionalmente sustituido con uno o más

25 Grupos R^x; cada R^x es independientemente halógeno, -Ph, -CN, -R o
 -OR;

cada R es independientemente hidrógeno, alifático C₁₋₆ o halo-
 alifático sustituido C₁₋₆;

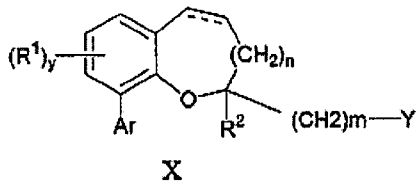
y es 0-3;

cada R^1 es independientemente $-R_5$ $-CN_5$ halógeno o $-OR$;
 R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-3} , o $-O$ (alquilo C_{1-3} alquil); y
cada uno de R^3 y R^4 es independientemente hidrógeno, alifático C_{1-6} o alifático fluoro-sustituido C_{1-6} ; que comprende

5

(i) alquilación de un compuesto HNR^3R^4 con, como un agente alquilante, un compuesto de la formula X

10

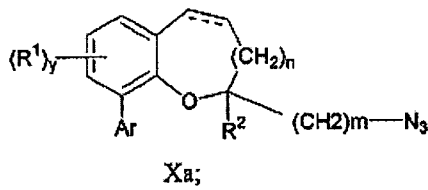


en donde Y es un grupo saliente y los otros símbolos son como se definió anteriormente:

15

(ii) reducción de un compuesto Xa

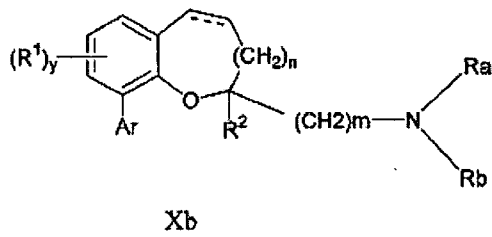
20



en donde los símbolos son como se definió anteriormente; o

(iii) sujeta un compuesto que tiene la formula Xb

25



38J

5 en donde R^a se selecciona de R^3 y un grupo protector monovalente removible mientras que R es un grupo protector monovalente removible o R^a y R^b representan un grupo protector divalente y los otros símbolos son como se definió anteriormente para tratar o remover el grupo o grupos protectores; y, si se desea un compuesto resultante que tiene la formula I se convierte en una sal farmacéuticamente aceptable de esta.

Resumen:

00290

Se suministran los compuestos de la fórmula I o sales farmacéuticamente aceptables de estos: en donde cada uno de R¹,
5 R², R³, R⁴, y, m, n, y Ar son como se define, y describen en las clases y subclases aquí, que son agonistas o agonistas parciales de los receptores de serotonina del cerebro del subtipo 2C. Los compuestos, y composiciones que contienen los compuestos, se pueden utilizar para tratar una variedad de trastornos del
10 sistema nervioso central tal como esquizofrenia.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No **04391**
PCT/US2006/015208

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/04 C07D311/04 C07D311/20 C07D313/08 A61K31/353
A61P25/24

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)
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, WPI Data, 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.
Y	WO 03/029238 A (WYETH) 10 April 2003 (2003-04-10) examples	1-37
Y	WO 03/029239 A (WYETH) 10 April 2003 (2003-04-10) examples	1-37
Y	WO 03/031439 A (WYETH) 17 April 2003 (2003-04-17) examples	1-37
P,A	WO 2005/044812 A (WYETH A CORPORATION OF THE STATE OF DELAWARE; GROSS, JONATHAN, LAIRD;) 19 May 2005 (2005-05-19) examples	1-37



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 August 2006

Date of mailing of the international search report

06/09/2006

Name and mailing address of the 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

Authorized officer

Menegaki, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2006/015208

70292

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 22-35 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/015208

00293

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03029238	A	10-04-2003	BR 0213094 A	13-10-2004
			CA 2461381 A1	10-04-2003
			CN 1561338 A	05-01-2005
			EP 1432696 A1	30-06-2004
			JP 2005505586 T	24-02-2005
			MX PA04003087 A	06-09-2004
WO 03029239	A	10-04-2003	NONE	
WO 03031439	A	17-04-2003	NONE	
WO 2005044812	A	19-05-2005	AU 2004287809 A1	19-05-2005
			CA 2542878 A1	19-05-2005
			EP 1675840 A1	05-07-2006
			US 2005261347 A1	24-11-2005
			US 2005143452 A1	30-06-2005

00291

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

ROBIDOUX, Andreas, L.C.
CHOATE, HALL & STEWART LLP
Two International Place
Boston, Massachusetts 02110
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 10 August 2006 (10.08.2006)	
Applicant's or agent's file reference 2004658-0195	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2006/015208	International filing date (day/month/year) 21 April 2006 (21.04.2006)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 22 April 2005 (22.04.2005)
Applicant WYETH et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

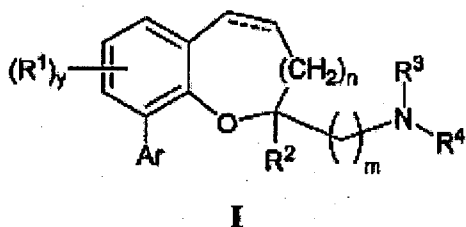
Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
22 April 2005 (22.04.2005)	60/673,820	US	30 June 2006 (30.06.2006)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Beate Giffo-Schmitt
Facsimile No. +41 22 338 82 70	Facsimile No. +41 22 338 87 20 Telephone No. +41 22 338 92 41

(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl:	C07D 401/04, A61K 31/353, A61P 25/24, C07D 311/04, C07D 311/20, C07D 313/08
22) Fecha de solicitud:				(71) Solicitante(s)	WYETH
(30) Prioridad	(31) No.	32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es)	HEFFERNAN, Gavin David STACK, Gary Paul y otros
	60/673,820	22/04/2005	US	(74) Apoderado:	ALVARO CORREA ORDOÑEZ
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 22/11/07			(87)	Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT			Fecha:	02/11/2006
	Fecha de presentación de la solicitud: 21/04/2006			N° publicación:	WO/2006/116165
	No. de solicitud PCT/US2006/015208				
(54) Titulo: DERIVADOS DE CROMENO Y CROMANO Y SUS USOS					

Reivindicación(es):

1. Un compuesto de formula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, en donde:

m es 1 o 2;

n es 0 o 1;

== designa un enlace doble o simple;

Ar es tienilo, furilo, piridilo, o fenilo, en donde Ar es opcionalmente sustituido con uno o más

Grupos Rx; cada Rx es independientemente -Ph, halógeno, -CN, -R o -OR;

cada R es independientemente hidrógeno, alifático C1-6 o alifático halo-sustituido C1-6; y es 0-3;

cada R1 es independientemente -R, -CN, halógeno o -OR;

R2 es hidrógeno, alquilo C1-3, o -O(alquilo C1-3); y

cada uno de R3 y R4 es independientemente hidrógeno, alifático C1-6 o fluoro alifático-sustituido C1-6;

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- Dibujos de ser estos pertinentes ☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

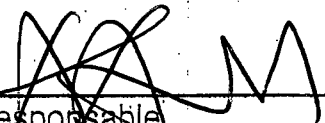
INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◆ Indicación de que 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 ☐

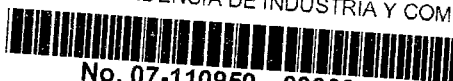
COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-110959- -00000-0000

Fecha: 2007-10-22 16:46:24
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION
Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 397

ra 13.No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Conmutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia