



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 **EXPEDIENTE No** 05-22409

54 **TITULO** DERIVADOS DE AZAHETEROCICLUMETILO DE
BENZODIOXANOS FUSIONADOS CON HETEROCICLOS
ANTIDEPRESIVOS

51 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** COD 491/04

71 **SOLICITANTE** VVYETH

DOMICILIO MADISON, NUEVA JERSEY, EEUU

74 **APODERADO** CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ

22 **BOGOTA, D C,** 10 DE MARZO DE 2005

1488

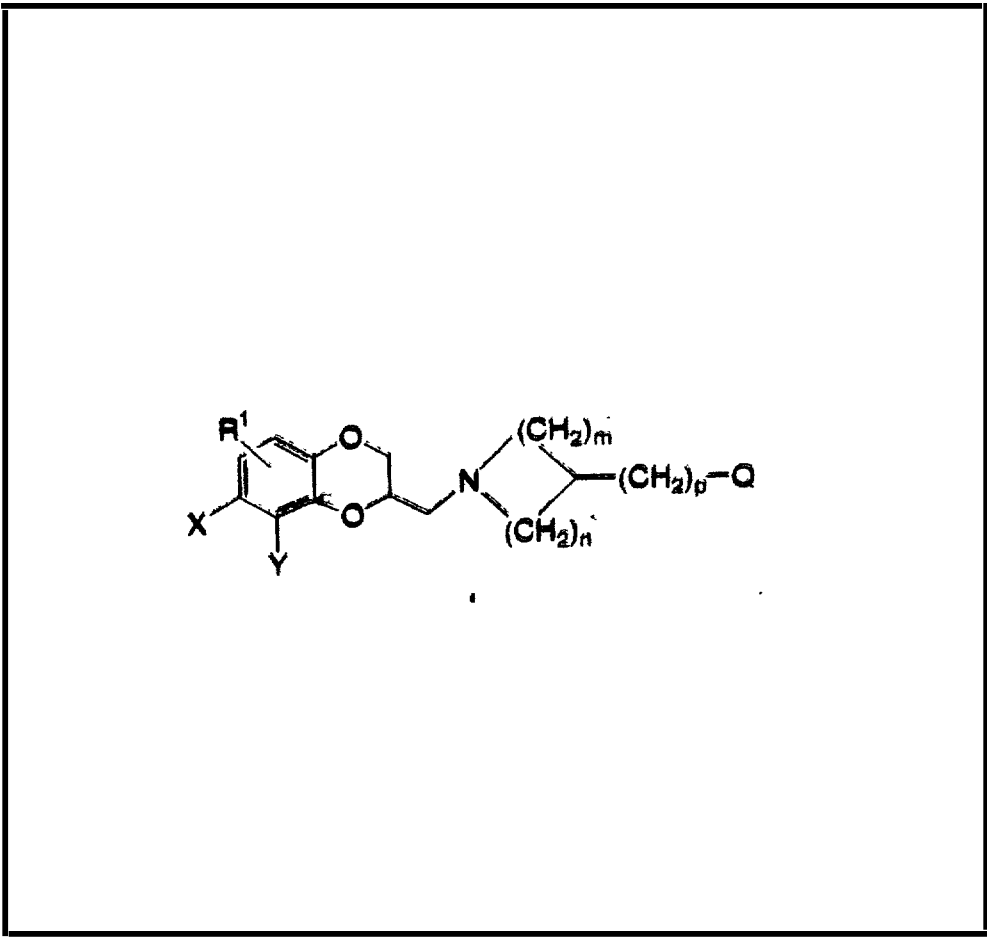
PETITORIO			
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO Notificación : 0002249 00000000 Folio 01 de Fecha (MM/AA): 24/03-05-10 16:36:29 Tramite : 011 PCT-ARRIEN 379 rre: NULI 411 PRESENIAC Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	
FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL 12-04-2005			
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 07940-0874 Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey 07940-0874, EE.UU. Lugar de Constitución: DELAWARE, EE.UU. Teléfono Fax: E-mail:	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número: _____	
3. REPRESENTANTE APODERADO	Nombre: CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ Dirección: Cr. 13 A No 28-38, Mz 2 Bufete 245. Parque Central Bavaria Teléfono 3419841 Fax: 3368592 E-mail: tmcarios@etb.net.co	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número: <u>17.117.818</u> TP: <u>17.402</u>	
4. INVENTOR(ES) (72)	Nombres: 1.- ZHOU, Dahui 2.- STACK, Gary Paul 1.- 27 Christian Drive, East Brunswick, Nueva Jersey 08818 Dirección: 2.- 525 Brookfield Lane, Ambler, Pennsylvania 19002. EE.UU. Nacionalidad o Domicilio: CIUDADANOS DE EE.UU.		
5. PCT (86) Solicitud internacional No. <u>PCT/US2003/028413</u> Fecha: <u>11/09/2003</u> Publicación internacional No. <u>WO 2004/024730 A1</u> Fecha: <u>26/03/2004</u>			
6. Título (54) <u>DERIVADOS DE AZAHETEROCICLILMETILO DE</u> <u>BENZODIOXANOS FUSIONADOS CON HETEROCICLOS ANTIDEPRESIVOS</u>			
7. Clasificación Internacional (51) <u>A61K 31/343</u>			
8. Prioridad Si ☒ No ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	EE.UU	12/09/2002	60/410.168
	EE.UU	10/09/2003	10/659.167
	INTERNACIONAL	11/09/2003	PCT/US2003/028413
9. Comprobante de pago No. <u>08-18,068</u> Fecha <u>MARZO 09 DE 2005</u>			

10.

An xos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ 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 (FOTOCOPIA DE LA PUBLICACION INTERNACIONAL)

11. FIGURA CARACTERISTICA



12. Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ

FIRMA: 

C.C 17.117.818 TP 17.402

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 05022409 00000000 Folios: 88
Fecha (AMD): 2005-03-10 16:58:29
Tramite : VII PCT-PRIENT 379 PASE NCL 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

#IT : 80017009-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 18,059
FECHA : MARZO 9 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CARLOS TAMAYO Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32112619	09/03/2005	2,944,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Y

DERIVADOS DE AZAHETEROCICLILMETILO DE BENZODIOXANOS FUSIONADOS
CON HETEROCICLOS ANTIDEPRESIVOS

Referencia cruzada con solicitudes relacionadas

5 [0001] Esta solicitud es la continuación en parte de la solicitud de EE.UU. serie N° 60/410.168, presentada el 12 de septiembre de 2002, cuya descripción se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

10 Campo de la invención

[0002] Esta invención se refiere a derivados de azaheterociclilmetilo de benzodioxanos condensados con heterociclos antidepresivos, a procedimientos para prepararlos, a métodos para usarlos y a composiciones farmacéuticas que los
15 contienen.

Antecedentes de la invención

[0003] La depresión mayor es un serio problema de salud que afecta a más del 5 % de la población, con una prevalencia de
20 tiempo de vida del 15-20 %.

[0004] Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tuvieron éxito en el tratamiento de la depresión y las enfermedades relacionadas y se han vuelto los fármacos más prescritos. No obstante, tienen un lento inicio de la acción,
25 tomando a veces varias semanas para producir todo su efecto terapéutico. Además, son efectivos en menos de dos tercios de pacientes.

bloqueando la recaptación neuronal de serotonina, aumentando la concentración de serotonina en el espacio sináptico e incrementando así la activación de los receptores postsinápticos de serotonina.

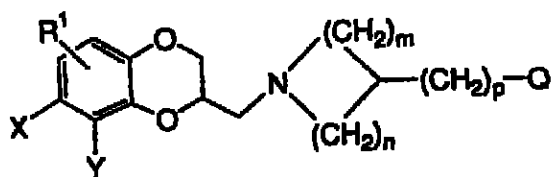
5 [0006] Sin embargo, a pesar de que una dosis única de un SSRI puede inhibir al transportador neuronal de serotonina del que se espera que incremente la serotonina sináptica, se requiere un tratamiento prolongado antes de lograr una mejoría clínica.

[0007] Se sugirió que los SSRI aumentan los niveles de
10 serotonina en la vecindad de los cuerpos celulares serotoninérgicos y que el exceso de serotonina activa los autorreceptores somatodendríticos, receptores de $5HT_{1A}$, causando una reducción en la liberación de la serotonina en principales áreas del cerebro anterior. Esta retroacción negativa limita el
15 incremento de la serotonina sináptica que puede ser inducida por antidepresivos.

[0008] Un antagonista de $5HT_{1A}$ limitaría la retroacción negativa y mejoraría la eficacia del mecanismo de recaptación de la serotonina (Pérez, V., et al., The Lancet, 349: 1594-1597
20 (1997)). Se espera que una terapia combinatoria de este tipo acelere el efecto del inhibidor de la recaptación de la serotonina.

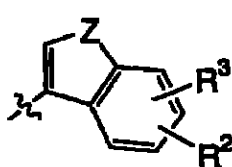
[0009] Así, se desea considerablemente proporcionan compuestos mejorados que inhiban la recaptación de serotonina y que sean
25 antagonistas del receptor $5HT_{1A}$.

Descripción de la invención

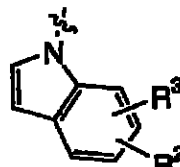


en donde

Q es



a



b

o

- 5 R¹, R² y R³ son, de modo independiente, hidrógeno, hidroxí, halo, ciano, carboxamido, carboalcoxi de dos a seis átomos de carbono, trifluorometilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alcanóilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcanoiloxi de 2 a 6 átomos de carbono, amino, mono- o di-alquilamino en donde cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono, alcanamido de 2 a 6 átomos de carbono, alcansulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcansulfonamido de 1 a 6 átomos de carbono;
- 10 X e Y son, de modo independiente, hidrógeno, hidroxí, halo, ciano, carboxamido, carboalcoxi de dos a seis átomos de carbono, trifluorometilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alcanóilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcanoiloxi de 2 a 6 átomos de carbono, amino, mono- o di-alquilamino en donde cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono, alcanamido de 2 a 6
- 15
- 20

e Y juntos forman $-N=C(R^4)-C(R^5)=N-$, $-N=C(R^4)-C(R^6)=CH-$,
 $-N=C(R^4)-N=CH-$, $-N=C(R^4)-O-$, $-NH-C(R^7)=N-$ o $-NH-C(R^8)=CH-$;

R⁴ y R⁵ son, de modo independiente, hidrógeno, halo, amino,
 mono- o di-alquilamino en donde cada grupo alquilo tiene 1
 5 a 6 átomos de carbono o alquilo de 1 a 6 átomos de
 carbono;

R⁶ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R⁷ es hidrógeno, halo, trifluorometilo, pentafluoroetilo,
 amino, mono- o dialquilamino en donde cada grupo alquilo
 10 tiene 1 a 6 átomos de carbono o alquilo de 1 a 6 átomos de
 carbono;

R⁸ es hidrógeno, halo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, o
 alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

Z es O, S o NR⁹, en donde R⁹ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6
 15 átomos de carbono;

n es un número entero 0, 1, o 2;

m es un número entero de 1 a 4, con la condición de que $m +$
 $n \leq 4$ y cuando $m = n = 2$, y Q es b, entonces X e Y no sean
 $NH-C(R^8)=CH-$;

20 p es un número entero de 1 a 3, con la condición de que $p +$
 n sea 2 o 3;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

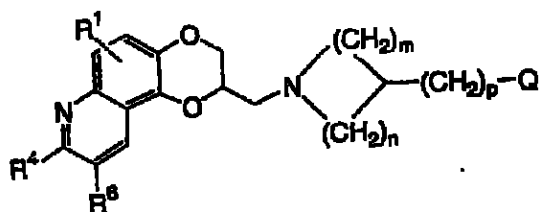
[0011] R¹ es preferentemente hidrógeno, halo, ciano,
 trifluorometilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxi de
 25 1 a 6 átomos de carbono. Con mayor preferencia, R¹ es
 hidrógeno, halo o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono. En formas
 de realización de mayor preferencia aún de la presente

alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono. En formas de realización de mayor preferencia aún de la presente invención, R^2 y R^3 están seleccionados, con preferencia, de hidrógeno, ciano o halógeno.

5 [0013] R^4 y R^5 son, con preferencia, de modo independiente, hidrógeno, amino o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Con mayor preferencia, R^4 y R^5 son, de modo independiente, hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

[0014] R^7 y R^8 están seleccionados preferentemente, de modo
10 independiente, de hidrógeno, trifluorometilo, pentafluoroetilo o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Con mayor preferencia, R^7 y R^8 son, de modo independiente, hidrógeno, trifluorometilo o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

[0015] R^6 es preferentemente hidrógeno o alquilo de 1 a 3
15 átomos de carbono, Z es preferentemente NR^9 , en donde R^9 es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, n es preferentemente 0 o 1, m es preferentemente 1 a 3 y p es preferentemente 1 o 2. En otras formas de realización preferidas de la invención, se proporcionan compuestos de la
20 fórmula Ia



Ia

en donde R^1 , R^4 , R^6 , Q , m , n y p son como se describieron con anterioridad.

configuración absoluta de los compuestos de la invención, pretende comprender los enantiómeros individuales R y S, así como las mezclas de ambos. En algunas formas de realización de la presente invención, se prefiere la configuración S del resto de 2-aminometil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxano. Algunos de los compuestos de esta invención (es decir, m no es igual a n) contienen dos centros estereogénicos y así pueden existir como diastereoisómeros. Esta invención se refiere a ambos diastereoisómeros, así como a las mezclas de diastereoisómeros.

10 Para algunos de los compuestos de la invención (es decir, X e Y forman un imidazol), pueden existir formas tautoméricas. Esta solicitud comprende, así, todas las formas tautoméricas de compuestos de la presente invención.

[0017] Cuando se prefiere un estereoisómero, en algunas formas de realización se puede proporcionar sustancialmente libre del correspondiente enantiómero. De esta manera, un enantiómero sustancialmente libre del correspondiente enantiómero se refiere a un compuesto que se aísla o se separa por medio de técnicas de separación o que se prepara sin el correspondiente enantiómero. Tal como se usa en la presente, "sustancialmente libre" significa que el compuesto se prepara en una proporción significativamente mayor de un estereoisómero. En formas preferidas de realización, el compuesto se compone de al menos aproximadamente el 90 % en peso de un estereoisómero preferido.

25 En otras formas de realización de la invención, el compuesto se compone de al menos aproximadamente el 99 % en peso de un estereoisómero preferido. Los estereoisómeros preferidos pueden

y cristalización de sales quirales o preparados por medio de métodos descritos en la presente. Véase, por ejemplo, Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., et al., *Tetrahedron* 5 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry de 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).

[0018] "Alquilo", tal como se usa en la presente, se refiere a 10 una cadena hidrocarbonada alifática e incluye cadenas lineales y ramificadas tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neo-pentilo, n-hexilo e isohexilo. Alquilo inferior se refiere a alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono.

15 [0019] "Alcanamido", tal como se usa en la presente, se refiere al grupo $R-C(=O)-NH-$, en donde R es un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono.

[0020] "Alcanoílo", tal como se usa en la presente, se refiere 20 al grupo $R-C(=O)-$, donde R es un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono.

[0021] "Alcanoiloxi", tal como se usa en la presente, se refiere al grupo $R-C(=O)-O-$, donde R es un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono.

25 [0022] "Alcansulfonamido", tal como se usa en la presente, se refiere al grupo $R-S(O)_2-NH$, donde R es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

[0024] "Alcoxi", tal como se usa en la presente, se refiere al grupo R-O-, donde R es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

[0025] "Carboxamido," tal como se usa en la presente, se
5 refiere al grupo $\text{NH}_2\text{-C(=O)-}$.

[0026] "Carboalcoxi", tal como se usa en la presente, se refiere al grupo R-O-C(=O)-, donde R es un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono.

[0027] "Halógeno" (o "halo"), tal como se usa en la presente,
10 se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo.

[0028] Sales farmacéuticamente aceptables son aquéllas derivadas de estos ácidos orgánicos e inorgánicos: acético, láctico, cítrico, cinámico, tartárico, succínico, fumárico, maleico, malónico, mandélico, málico, oxálico, propiónico,
15 clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, glicólico, pirúvico, metansulfónico, etansulfónico, toluensulfónico, salicílico, benzoico y ácidos aceptables que se conocen de modo similar.

[0029] Ejemplos específicos de compuestos de la fórmula I son:
20 2-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-azetidin-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina;
2-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-piperidin-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina;
2-[3-(6-Fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-piperidin-1-ilmetil]-8-metil
25 -2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina;
2-[3-(1H-indol-3-ilmetil)-azetidin-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina;

2-({4-[(6-Fluoro-1H-indol-1-il)metil]piperidin-1-il}-8-metil-2,
3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina;

2-({4-[(6-Fluoro-1H-indol-1-il)metil]piperidin-1-il}-8-etil-2,
3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina;

5 1-[(1-{[8-Metil-2,3-dihidro[1,4]-dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]me
til}piperidin-4-il)-1H-indol-6-carbonitrilo;

2-[3-(6-Fluoro-indol-1-ilmetil)-azetidin-1-ilmetil]-8-metil-2,3
-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina;

2-{3-[2-(

10 6-Fluoro-indol-1-il)-etil]-azetidin-1-ilmetil)-8-metil-2,3-dihi
dro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina;

1-{2-[1-(8-Metil-2,3-dihidro[1,4]-dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilme
til)-azetidin-3-il]etil)-1H-indol-6-carbonitrilo; y

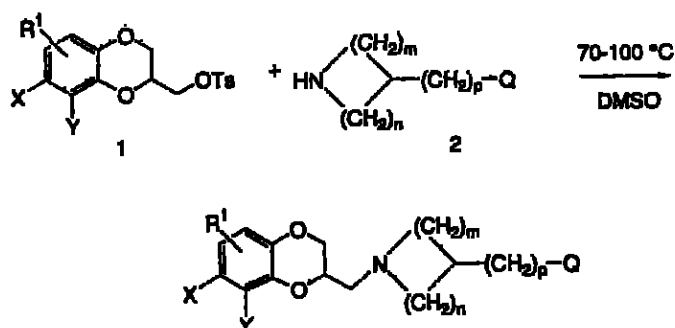
8-Metil-2-[3-(5-metil-1H-indol-3-ilmetil)-azetidin-1-ilmetil]-2

15 ,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina.

[0030] Los compuestos de la presente invención se preparan
adecuadamente de acuerdo con la siguiente descripción general y
ejemplos específicos. Las variables usadas son como se definen
para la fórmula I, salvo que se indique lo contrario.

20 Específicamente (Esquema 1), el azaheterociclo (2)
apropiadamente sustituido se combina con un
benzodioxanmetiltosilato o bromuro (1) apropiadamente
sustituido en un solvente tal como dimetilsulfóxido y se
calienta hasta una temperatura de 70-100° C durante varias
25 horas tal como se ilustra más abajo. De modo alternativo, el
azaheterociclo apropiadamente sustituido se puede acilar con un
cloruro de ácido benzodioxancarboxílico apropiadamente

combinar con un benzodioxancarboxaldehído apropiadamente sustituido en presencia de un agente de reducción tal como cianoborhidruro de sodio.



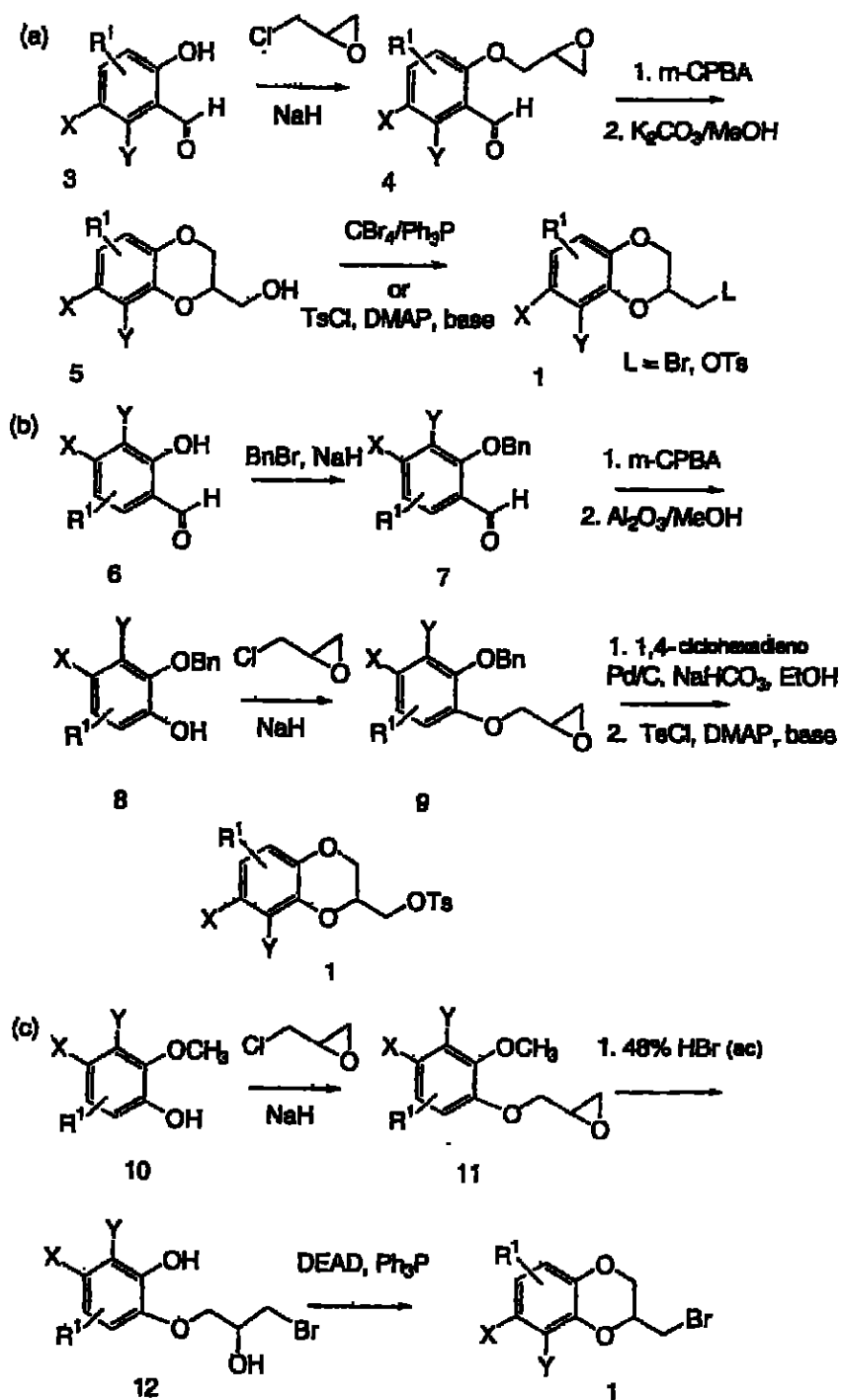
5

Esquema 1

[0031] Los metiltosilatos y haluros de benzodioxano (1) son compuestos conocidos o se pueden preparar a partir de los salicilaldehídos apropiadamente sustituidos por medio del método (a) descrito en el Esquema 2 que figura a continuación.

10 El salicilaldehído (3) se alquila con una epihalohidrina o glicidilarilsulfonato en presencia de una base apropiada. El resto de aldehído se convierte luego en un fenol por medio de un procedimiento de Baeyer-Villager y ciclación en el benzodioxanmetanol (5) realizado por tratamiento con una base
15 tal como carbonato de potasio. El alcohol se elabora en un tosilato (1) por tratamiento con cloruro de p-toluensulfonilo y una base de amina terciaria o en un bromuro por tratamiento. De modo alternativo (b), el salicilaldehído (6) sustituido puede ser protegido con un grupo de protección apropiado tal como
20 bencilo y el aldehído (7) puede ser convertido en un fenol (8) tal como se describió con anterioridad. Siguiendo la elaboración del fenol en el éter de glicidilo (9) por

presencia de bicarbonato de sodio. El bromuro o tosilato se prepara tal como se describió con anterioridad. O bien el bromuro de benzodioxanmetilo se puede preparar a partir de un guayacol (10) apropiadamente sustituido por medio del procedimiento (e) indicado más arriba. El guayacol se alquila con un glicidilarilsulfonato o una epihalohidrina tal como se describió precedentemente. El éter metílico (11) se cliva luego por tratamiento con 48 % de HBr; esto también convierte el epóxido en una bromohidrina (12). La ciclación directamente en el bromuro de benzodioxanmetilo (1) se lleva a cabo por medio del procedimiento de Mitsunobu.



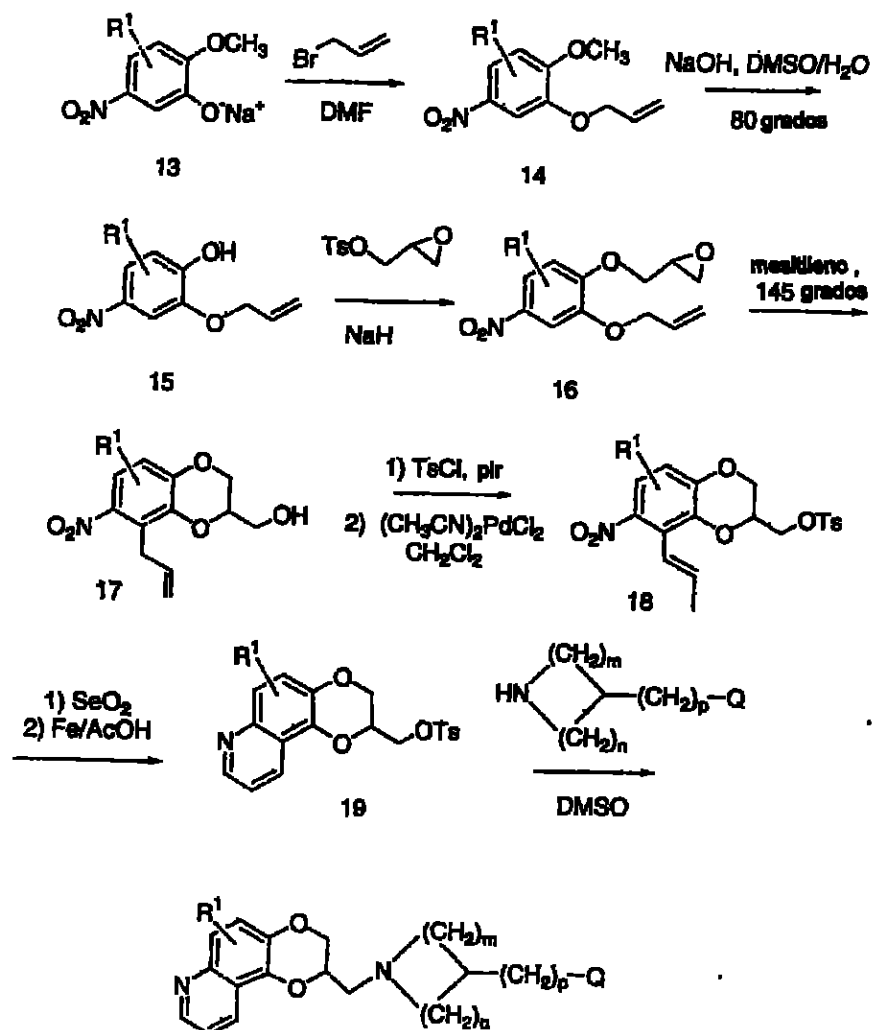
Esquema 2

[0032]

Las

2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetilaminas de la
 5 invención, en donde R¹ es H, se preparan de modo alternativo
 tal como se ilustra en el Esquema 3 que figura más abajo

con un reactivo tal como hidróxido de sodio. El 4-nitro-2--
aliloxifenol (15) resultante se alquila luego con
glicidiltosilato o una epihalohidrina en presencia de una base
tal como hidruro de sodio y se calienta en un solvente de alto
5 punto de ebullición tal como mesitileno o xileno para efectuar
tanto el reordenamiento del grupo alilo como la ciclación del
anillo dioxano. El alcohol primario (17) resultante se
convierte en el tosilato por reacción con cloruro de
p-toluensulfonilo en presencia de una amina terciaria o
10 piridina, o de modo alternativo en un haluro por reacción con
tetrabromuro de carbono o tetracloruro de carbono en
combinación con trifenilfosfina. La cadena lateral del alilo se
isomeriza luego por tratamiento con cloruro de
bis-acetonitrilopaladio (11) catalítico en cloruro de metileno
15 o benceno calentado a reflujo. La oxidación alílica de 18 con
dióxido de selenio en dioxano/agua en reflujo da el
o-nitrocinaamaldehído, el cual, bajo reducción con hierro en
ácido acético, cicla en el
2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolina-2-metiltosilato (19) o
20 haluro. El reemplazo del tosilato o haluro con los
azaheterociclos apropiadamente sustituidos en algún solvente de
alto punto de ebullición tal como dimetilsulfóxido da los
compuestos del título de la invención.



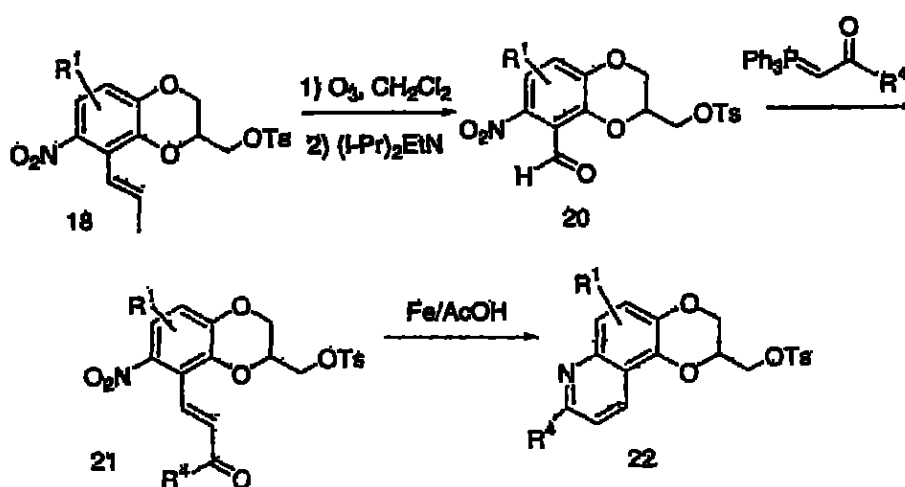
Esquema 3

[0033]

Las

2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetilaminas de la
 5 invención, en donde R¹ es alquilo, se pueden preparar a partir
 de la nitroolefina descrita con anterioridad de la siguiente
 manera (Esquema 4). La olefina reordenada (18) se trata de
 manera secuencial con ozono y una amina terciaria o con
 tetróxido de osmio y peryodato de sodio para dar el
 10 o-nitrobenzaldehído (20). La condensación con la
 trifenilfosforilidencetona apropiada bajo condiciones de Wittig

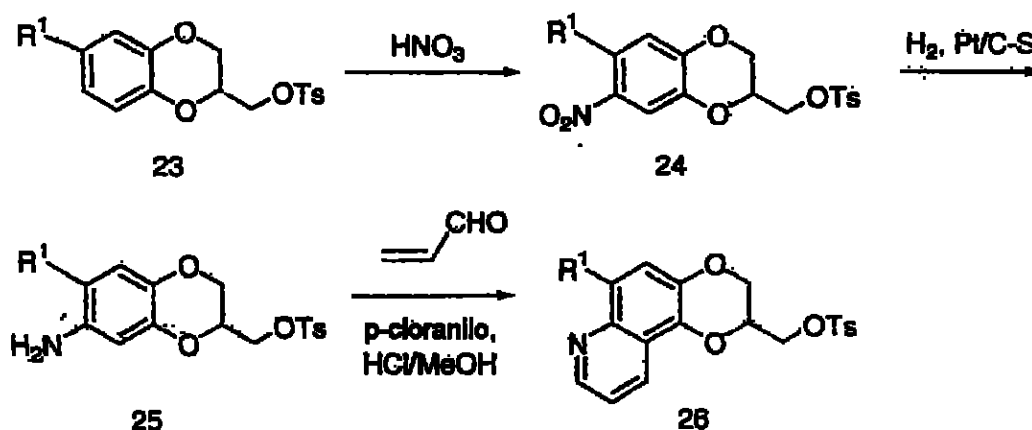
sustituídos tal como se indicó con anterioridad da los compuestos del título de la invención. La sustitución del trimetilfosfonoacetato por la trifenilfosforilidencetona en el procedimiento de Wittig anterior, seguido por la reducción del grupo nitro con cloruro de estaño (II) y la ciclación en ácido da los compuestos de la invención, en donde R⁴ es hidroxí. El tratamiento del derivado de hidroxí con un cloruro de ácido inorgánico tal como cloruro o bromuro de fosforilo da los compuestos de la invención, en donde R⁴ es halo. La sustitución del dietilcianometilfosfonato por la trifenilfosforilidencetona en el procedimiento de Wittig anterior, seguido por la reducción del grupo nitro con cloruro de estaño (II) y la ciclación en ácido da los compuestos de la invención, en donde R⁴ es amino.



Esquema 4

[0034] Los compuestos de la invención en donde R¹ está unido a la posición 6 de las 2,3--dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetilaminas se pueden preparar de modo alternativo por medio de una variación de la

ácido nítrico en un solvente tal como dicloroetano y el compuesto nitro resultante (24) se reduce por tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como platino o sulfuro de carbono. El tratamiento de la anilina (25) resultante con acroleína en presencia de cloruro de hidrógeno y un oxidante tal como p-cloranilo o naftoquinona da la correspondiente 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolina (26). El reemplazo del tosilato por los azaheterociclos apropiadamente sustituidos tal como se indicó con anterioridad da los compuestos del título de la invención.



Esquema 5

[0035]

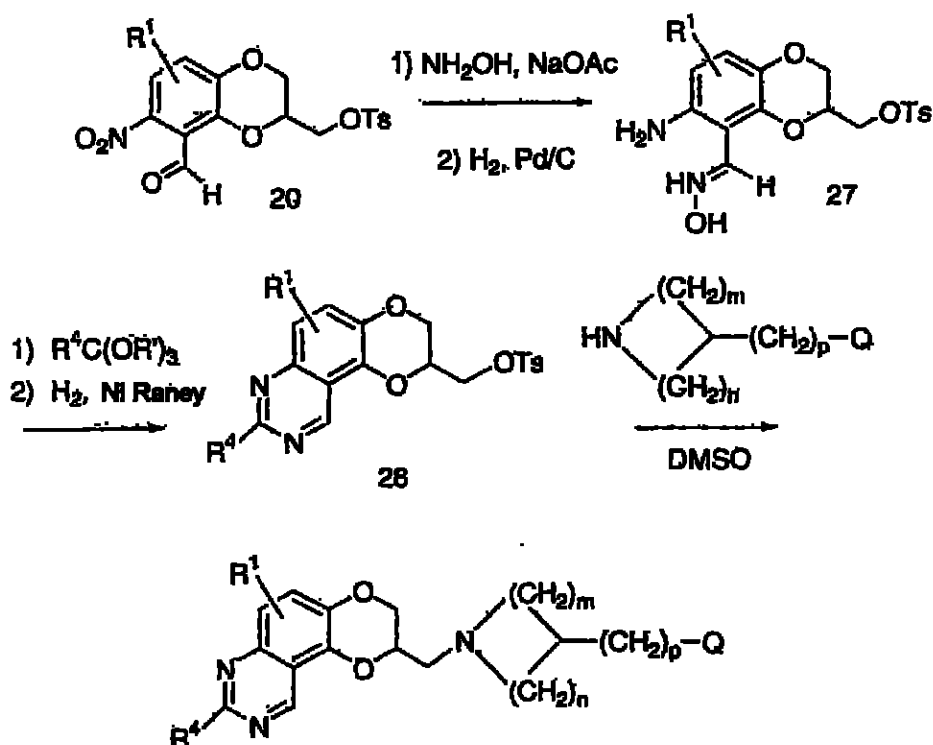
Las

2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinazolin-2-ilmetilaminas de la invención se preparan tal como se ilustra más abajo (Esquema 6). El o-nitrobenzaldehído (20) descrito precedentemente se convierte en la oxima (27) por tratamiento con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base apropiada tal como acetato de sodio y el grupo nitro se reduce en la amina por hidrogenación sobre paladio en carbón. La ciclación en el

por medio de un agente de reducción apropiado tal como hidrógeno sobre níquel Raney. De modo alternativo, un período prolongado de reflujo en el orto-éster da la quinazolina reducida directamente por reacción de desproporcionación y el

5 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinazolin-2-metiltosilato o haluro se puede aislar por cromatografía en columna. El reemplazo del tosilato o haluro con los azaheterociclos apropiadamente sustituidos en algunos solventes de alto punto de ebullición tal como dimetilsulfóxido da los compuestos del

10 título de la invención.



Esquema 6

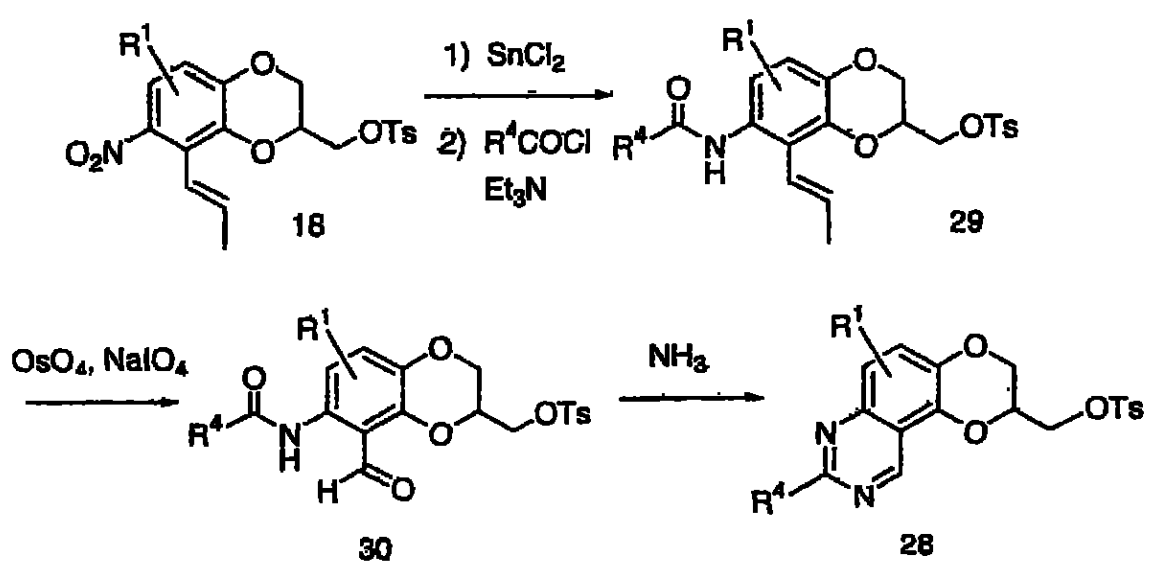
[0036]

Las

2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinazolin-2-ilmetilaminas de la

15 invención se pueden preparar de modo alternativo a partir de la olefina reordenada descrita con anterioridad por medio del

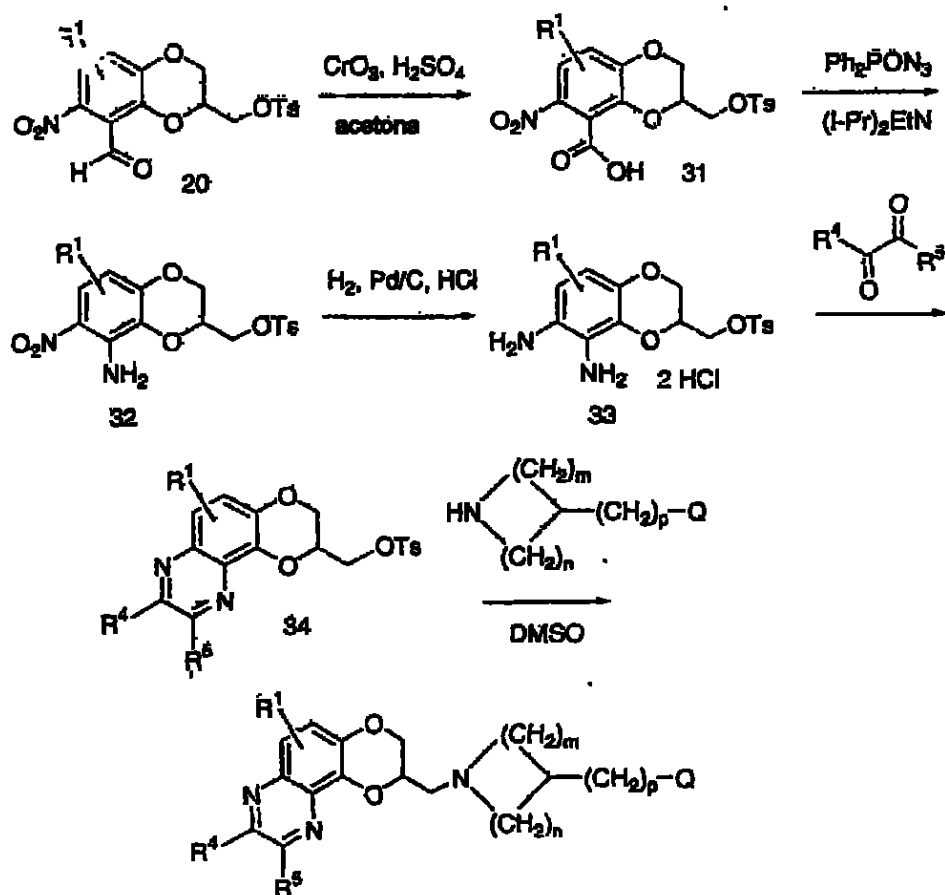
cloruro estañoso dihidratado en acetato de etilo en reflujo y la amina resultante se acila con el haluro o anhídrido de acilo apropiado. La olefina (29) se convierte luego en el aldehído (30) por clivaje con tetróxido de osmio catalítico en presencia de peryodato de sodio en exceso. La ciclación directamente en el 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3- f]quinazolin-2-metiltosilato (28) o haluro se lleva a cabo por tratamiento del amidoaldehído (30) con amoníaco y reemplazo del tosilato o haluro por los azaheterociclos apropiadamente sustituidos en algunos solventes de alto punto de ebullición tal como dimetilsulfóxido tal como se describió con anterioridad da los compuestos del título de la invención.



Esquema 7

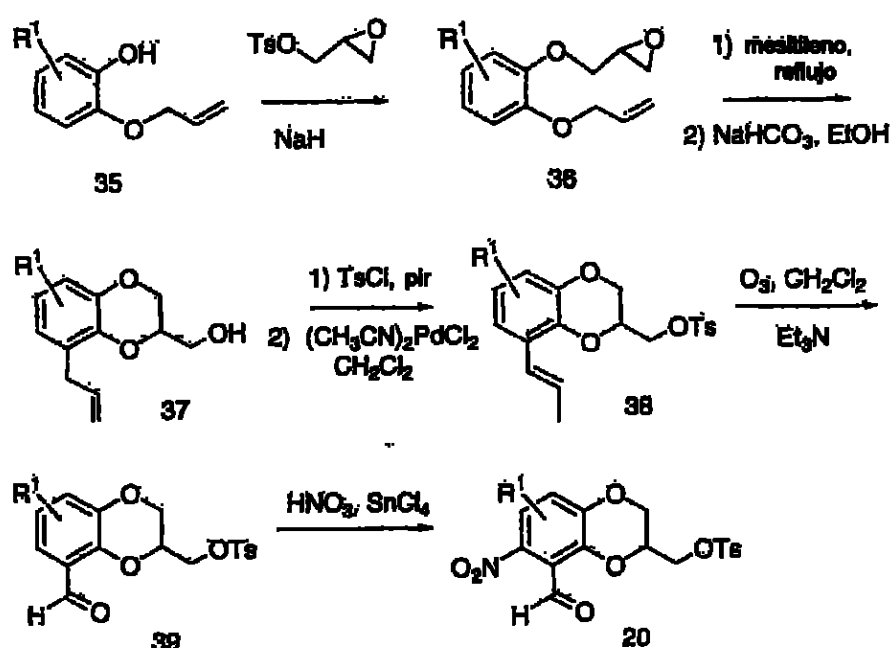
Las 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinoxalin-2-ilmetilaminas de la invención se preparan tal como se ilustra en el Esquema 8 que figura más abajo. El o-nitrobenzaldehído (20) descrito con anterioridad se oxida en el ácido o-nitrobenzoico (31) por

difenilfosforilo (DPPA) en presencia de una base terciaria tal como diisopropiletilamina. La reducción de la nitroanilina resultante en la diamina (33) con hidrógeno y paladio sobre carbón y la ciclación por tratamiento con el compuesto de 5 dicarbonilo apropiado (por ejemplo, glioxal, 2,3-butanodiona, 3,4-hexanodiona) da el 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinoxalin-2-metiltosilato (34) o haluro. El reemplazo del tosilato o haluro por los azaheterociclos apropiadamente sustituidos en algún solvente de alto punto de ebullición tal 10 como dimetilsulfóxido da los compuestos del título de la invención.



Esquema 8

como ya se describió con anterioridad y se reordena en mesitileno en reflujo. La ciclación en benzodioxanmetanol (37) se lleva a cabo por tratamiento con bicarbonato de sodio en etanol y el alcohol se convierte en el tosilato (38) o haluro tal como se describió con anterioridad. Después del reordenamiento del doble enlace por tratamiento con cloruro de bis-acetonitrilopaladio (II) catalítico cloruro de metileno en reflujo y clivaje con ozono o tetróxido de osmio/peryodato de sodio tal como se describió con anterioridad, el aldehído (39) resultante se nitra regioselectivamente con una combinación de ácido nítrico y cloruro de estaño (IV).



Esquema 9

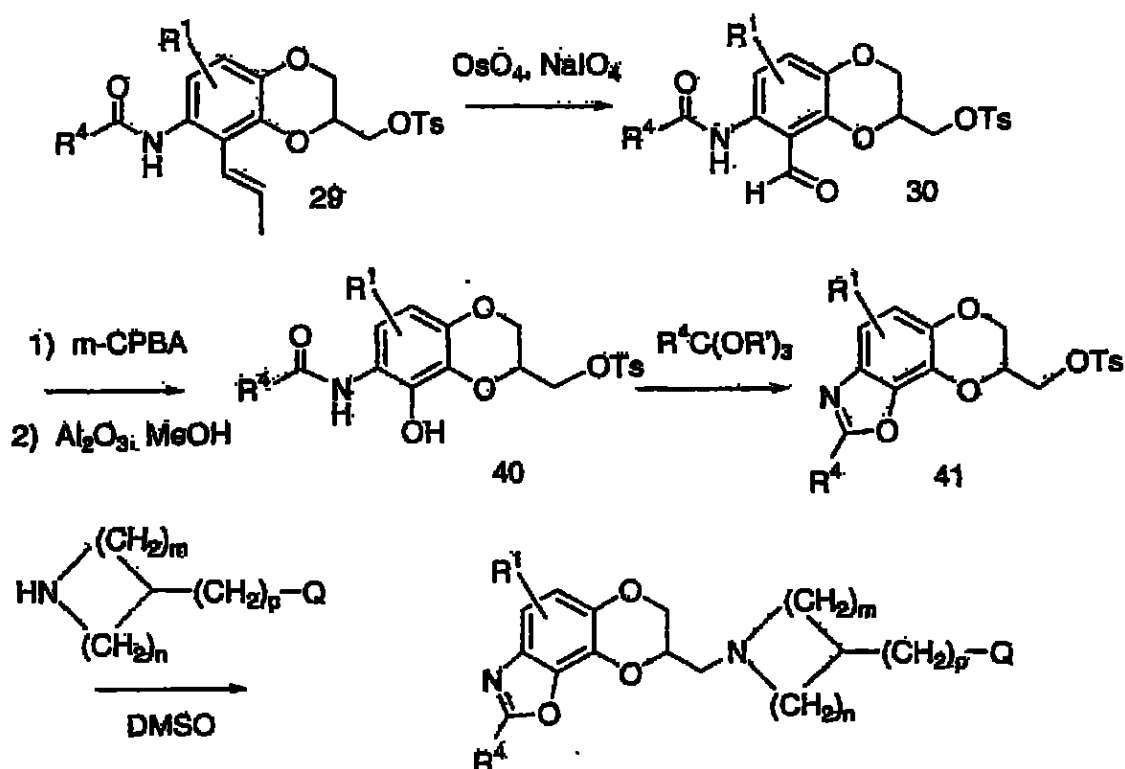
[0039]

Las

15 7,8-dihidro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-ilmetilaminas de la invención se preparan tal como se ilustra en el Esquema 10 que figura más abajo. La amidoolefina (29) descrita en el

24

una reacción de Baeyer-Villager y la ciclación en el 7,8--
 dihidro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol (41) se lleva a cabo
 por tratamiento a reflujo con un agente deshidratante apropiado
 tal como un orto-éster o un catalizador ácido tal como ácido
 5 p-toluensulfónico. El reemplazo del tosilato o haluro con los
 azaheterociclos apropiadamente sustituidos en algún solvente de
 alto punto de ebullición tal como dimetilsulfóxido da los
 compuestos del título de la invención.

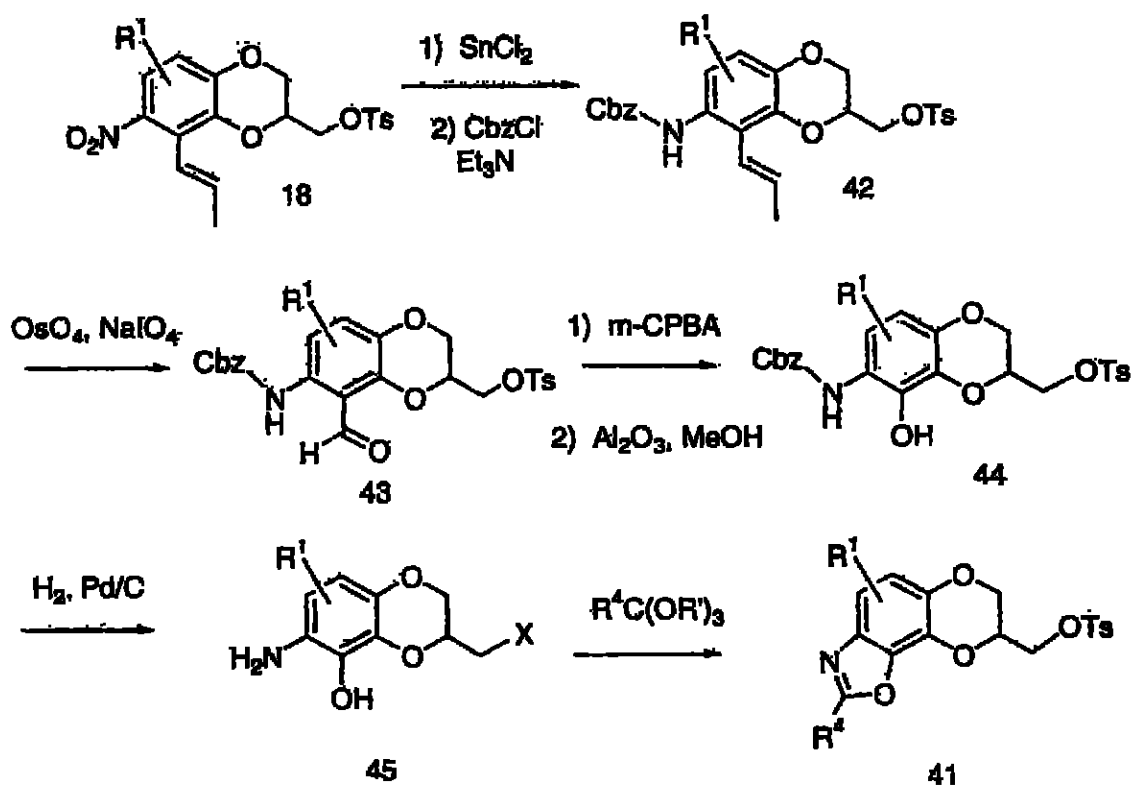


10

Esquema 10

[0040] De modo alternativo (Esquema 11), la nitroolefina (18)
 se puede reducir con cloruro de estaño (II) tal como se
 describe en el Esquema 7 anterior y se puede proteger con un
 15 grupo de protección apropiado tal como carbobenzoxi (Cbz) antes

Baeyer-Villager. La desprotección por tratamiento con hidrógeno sobre paladio en carbón da el o-aminofenol, (45) que se cicla en el 7,8-dihidro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol (41) por tratamiento con el orto-éster apropiado, ácido carboxílico o anhidrido. El tratamiento del o-aminofenol con bromuro o cloruro de cianógeno o un cloruro de carbamoilo apropiadamente sustituido conduce a compuestos de la invención, en donde R¹ es amino. El tratamiento del o-aminofenol con carbonildiimidazol da la oxazolona que lleva a los compuestos de la invención, en 10 R¹ es halo, por medio del tratamiento con un anhidrido inorgánico tal como cloruro o bromuro de fosforilo. El reemplazo del tosilato con los azaheterociclos apropiadamente sustituidos tal como se indica con anterioridad da los compuestos del título de la invención.

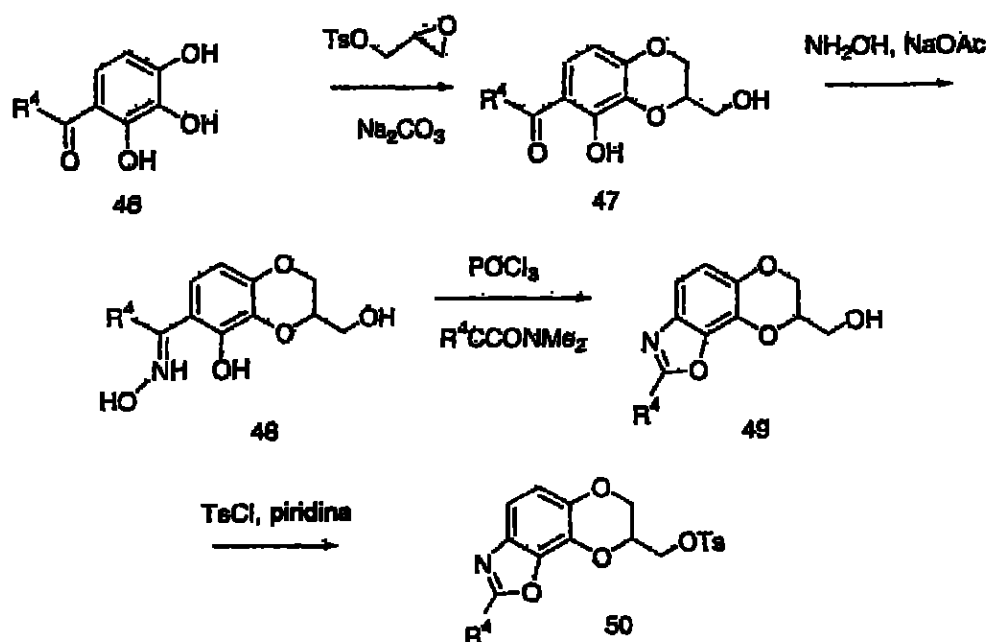


trienhidroxiacilfenona (46) apropiada se alquila regioselectivamente con glicidiltosilato o una epihalohidrina en presencia de una base tal como carbonato de sodio para dar el correspondiente 7-acil-8-hidroxibenzodioxan-2-metanol (47).

5 Después de la conversión de la cetona en la oxima (48) por reacción con clorhidrato de hidroxilamina y acetato de sodio, la ciclación en el oxazol (49) se lleva a cabo por tratamiento con cloruro de fosforilo en la amida de ácido dimetilalcanoico apropiado. El

10 7,8-dihidro-1,6,9-trioxa-3-aza-ciclopenta[a]naftalen-8-metanol resultante se convierte en el tosilato (50) por tratamiento con cloruro de p-toluensulfonilo en piridina y se combina con los azaheterociclos apropiados tal como se describen con anterioridad para dar los compuestos del título de la

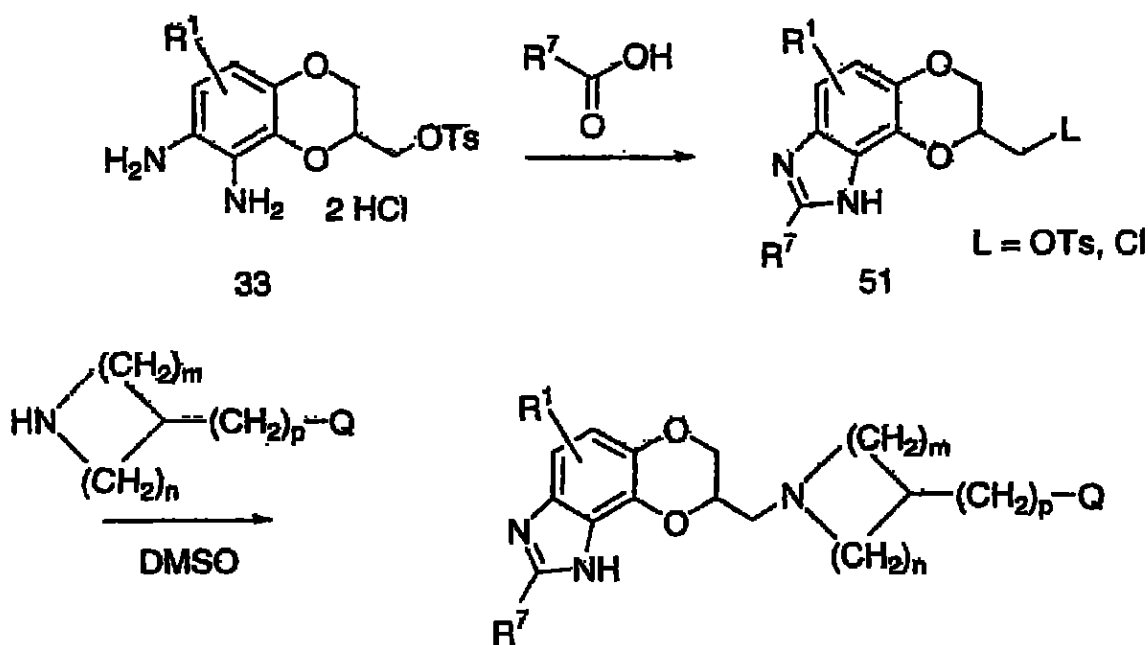
15 invención.



Esquema 12

27
27

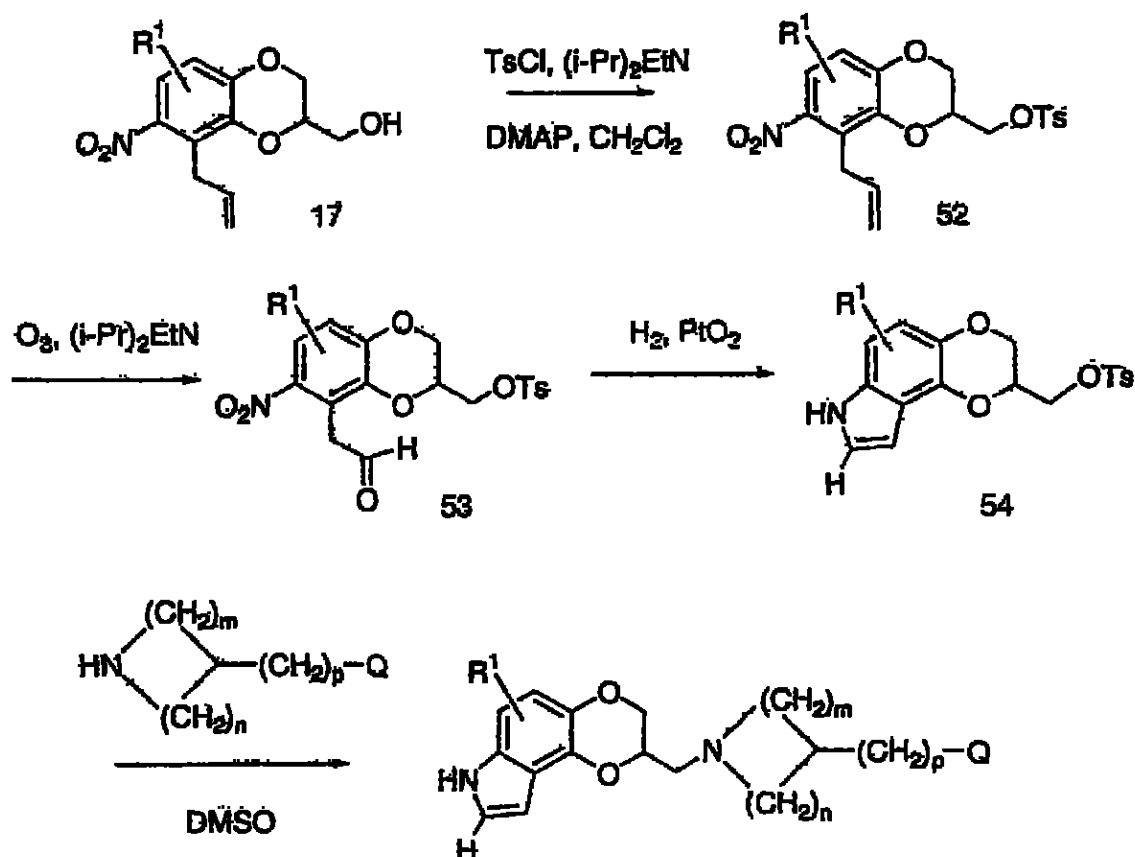
que figura más abajo. La diamina 33 descrita en el Esquema 8 se cicla por tratamiento a reflujo con el ácido carboxílico apropiado para dar el imidazol (51). Calentar a reflujo el diclorhidrato de diamina en ácidos carboxílicos de alto punto de ebullición causa ocasionalmente el reemplazo de un grupo tosilato por un cloruro. El reemplazo del tosilato o haluro con la piperidina apropiadamente sustituida en algún solvente de alto punto de ebullición tal como dimetilsulfóxido da los 7,8-dihidro-3H-6,9-dioxa-1,3-diaza-ciclopenta[a]naftalenos de la invención, en donde R^7 es hidrógeno, perfluoroalquilo o alquilo. El tratamiento de la diamina descrita con anterioridad con bromuro o cloruro de cianógeno o un cloruro de carbamoilo apropiadamente sustituido conduce a compuestos de la invención, en donde R^1 es amino. El tratamiento de la diamina con carbonildiimidazol da la imidazolona que conduce a compuestos de la invención, en donde R^7 es halo por tratamiento con un anhídrido inorgánico tal como cloruro o bromuro de fosforilo. El reemplazo del tosilato por los azaheterociclos apropiadamente sustituidos tal como se indicó con anterioridad da los compuestos del título de la invención.



Esquema 13

[0043] Los 2,3-dihidro-7H-[1,4]dioxino[2,3-e]indoles de la invención se preparan tal como se ilustra en el Esquema 14 que figura más abajo. Específicamente, el alcohol primario (17) del reordenamiento de Claisen descrito en el Esquema 3 se convierte en el tosilato (52) por reacción con cloruro de p-toluensulfonilo en presencia de una amina terciaria o piridina, o alternativamente en un haluro por reacción con tetrabromuro de carbono o tetracloruro de carbono en combinación con trifenilfosfina. La cadena lateral del alilo se cliva luego en el aldehído (53) por tratamiento con ozono a baja temperatura, seguido por elaboración con una base terciaria tal como diisopropiletilamina o trietilamina, o por tratamiento con tetróxido de osmio catalítico y peryodato de sodio. La reducción del grupo nitro con hidrógeno sobre óxido de platino conduce directamente a la formación del indol (54),

cesio, luego se oxida en una cetona con un oxidante apropiado tal como clorocromato de piridinio (PCC) o el reactivo de Swern y se reduce con hidrógeno sobre óxido de platino para dar los indoles, en donde R^0 es alquilo o trifluorometilo. El reemplazo
5 del tosilato o haluro por los azaheterociclos apropiadamente sustituidos en algún solvente de alto punto de ebullición tal como dimetilsulfóxido da los compuestos del título de la invención.

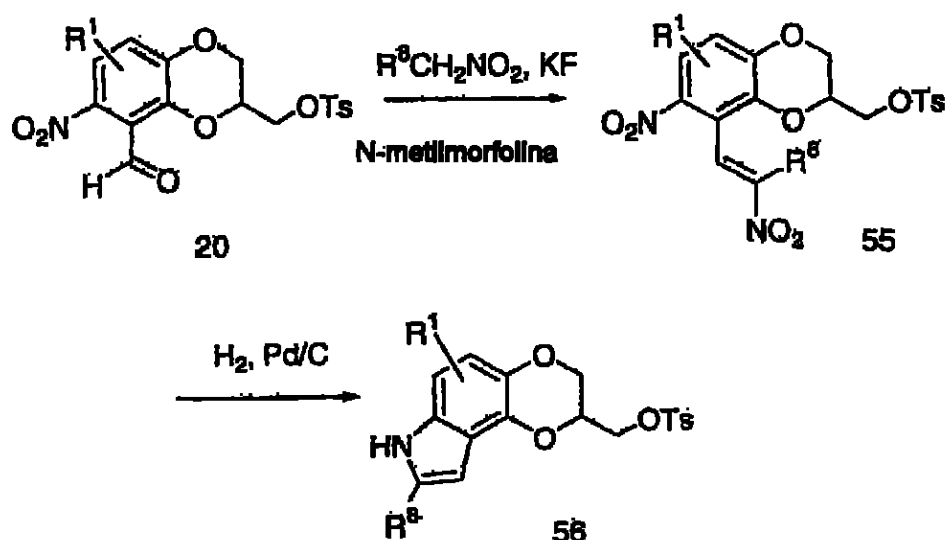


10

Esquema 14

[0044] Los 2,3-dihidro-7H-[1,4]dioxino[2,3-e]indoles de la invención pueden prepararse alternativamente a partir de nitroaldehído 20 por medio del siguiente procedimiento (Esquema 15). El o-nitrobenzaldehído (20) se condensa con el nitroalcano

carbón está acompañada por la ciclación para formar el indol (56). El reemplazo del tosilato con los azaheterociclos apropiadamente sustituidos tal como se indicó con anterioridad da los compuestos del título de la invención.



5

Esquema 15

[0045] Los compuestos de la invención se pueden resolver en sus enantiómeros por métodos convencionales o, con preferencia, los enantiómeros individuales pueden ser preparados directamente por sustitución de (2R)-(-)-glicidil-3-nitrobencen-sulfonato o tosilato (para la S benzodioxanmetanamina) o (2S)-(+)-glicidil-3-nitrobencen-sulfonato o tosilato (para el enantiómero R) en lugar de epihalohidrina o glicidiltosilato racémico en los procedimientos anteriores. En otro método más, los benzodioxanos condensados con heterociclos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 16. La síntesis del compuesto I está compuesta por etapas que comienzan con la halogenación de 57, en donde R' es alquilo de

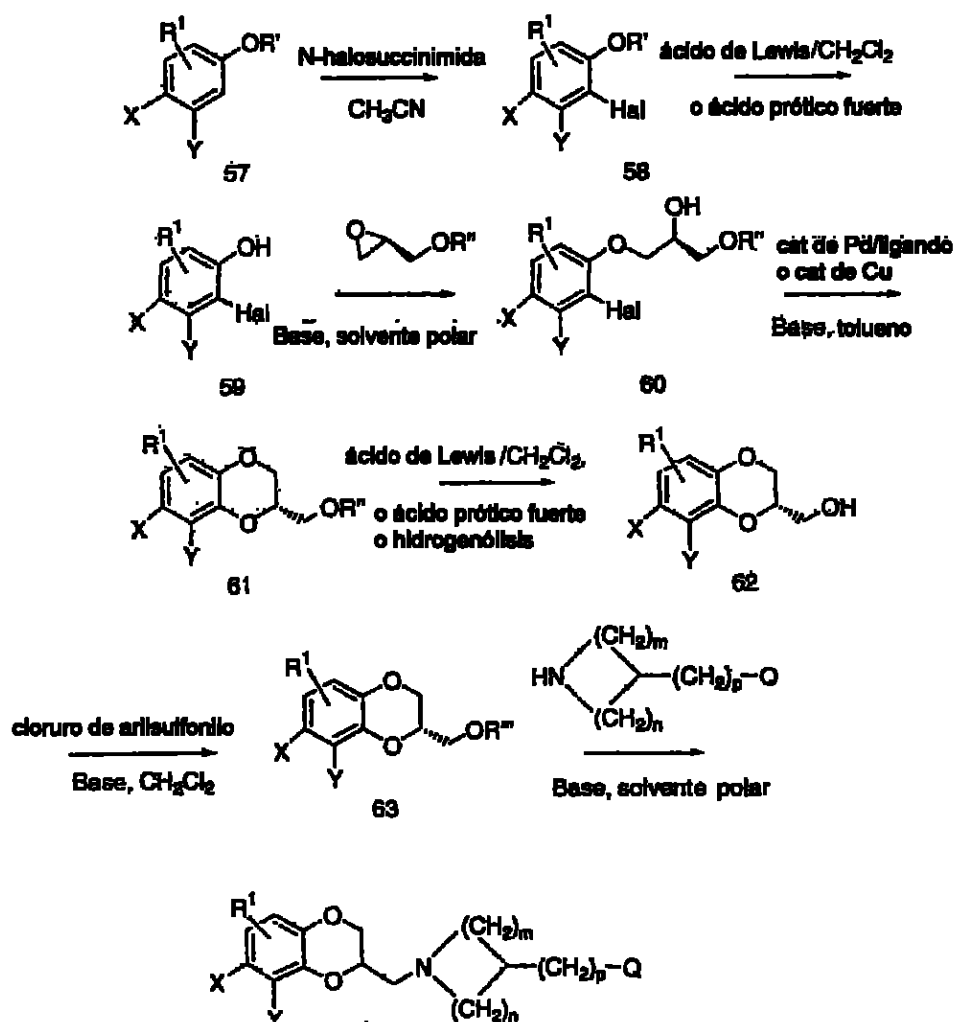
15

boro, tricloruro de aluminio, cloruro férrico o trimetilsililyoduro en un solvente apropiado tal como cloruro de metileno, o con ácidos próticos fuertes tales como HBr y HCl da la sal 59. La base libre 59 puede obtenerse por
5 neutralización con una suspensión de resina de Amberlyst A-21 en solventes polares tales como etanol o metanol.

[0046] La alquilación de 59, ya sea como base libre o como sal, con bencilo o glicidiléteres protegidos con bencilo sustituido



(, en donde R'' es bencilo, bencilo sustituido tal como
10 4-bromobencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2- o 4-nitrobencilo o 4-metoxibencilo) en solventes polares apropiados tales como DMSO, DMF o DMA en presencia de bases tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio o trietilamina da 60. 60 se cicló luego utilizando catalizadores de paladio tales como
15 tris(dibencilidenacetona)dipaladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio o acetato de paladio con ligandos del grupo que consiste en (±) BINAP y sus enantiómeros separados, (±) Tol-BINAP y sus enantiómeros separados; 1-1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 1,3-bis(difenilfosfino)propano y
20 1,2-bis(difenil-fosfino)etano en presencia de bases tales como NaH, LiH, KH, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de titanio, carbonato de cesio, t-butóxido de potasio o fosfato tribásico de potasio en solvente apropiado tal como tolueno, o alternativamente con un catalizador de cobre tal
25 como yoduro de cobre en presencia de bases tales como NaH, LiH,



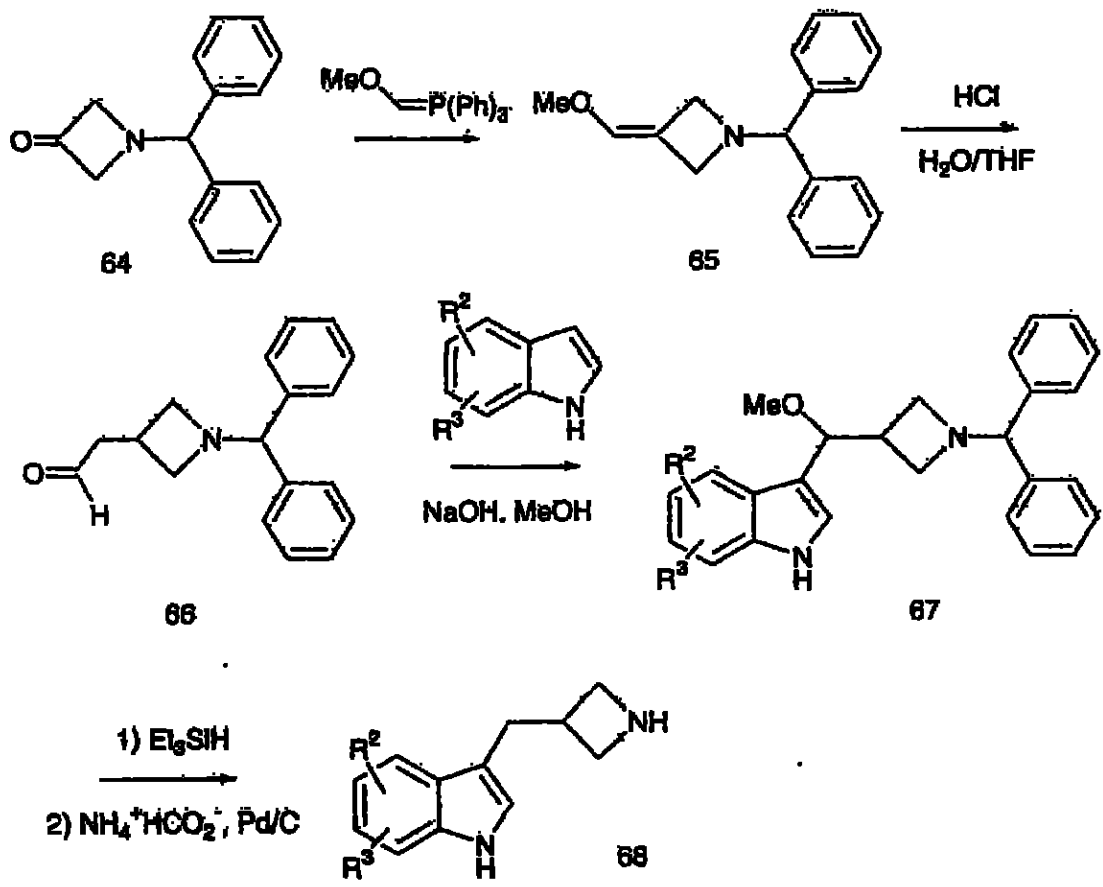
Esquema 16

[0047] La desprotección de la quinolina 61 con ácidos de Lewis tales como tribromuro de boro, tricloruro de boro, tricloruro de aluminio, cloruro férrico, trimetilsililyoduro en un solvente apropiado tal como cloruro de metileno, o con ácidos próticos fuertes tales como HBr y HCl o bajo condiciones de clivaje reductivo utilizando catalizador de Pd y reactivos de transferencia de hidrógeno tales como hidrógeno, ciclohexeno, ciclohexeno de metilo o formato de amonio da el benzodioxanmetanol 62 condensado con heterociclo. El resto de hidroxilo de 62 puede ser activado con un cloruro de aril o

en presencia de bases tales como trietilamina o piridina en solventes apropiados tales como cloruro de metileno, THF o tolueno para obtener 65, en donde R''' es un sulfonato tales como p-toluensulfonato, metansulfonato, 2-, 3- o 4-nitrobencensulfonato o 2- o 4-bromobencensulfonato. El acoplamiento final de 63 con azaheterociclos apropiados de la invención, en presencia de bases tales como base de Hünig (diisopropiletilamina), carbonato de potasio o carbonato de sodio en solventes polares tales como THF, dioxano, DMSO, DMF o DMA da como resultado los compuestos de la invención I.

[0048] Los fenoles, guayacoles, catecoles, 2',3',4'-trienhidroxiacilfenonas y benzodioxanmetiltosilatos apropiados para la química anterior son compuestos conocidos o se pueden preparar por un especialista en la técnica. Los azaheterociclos son compuestos conocidos o pueden ser preparados fácilmente por un especialista en la técnica, utilizando los procedimientos subrayados por Baker et al. en el documento WO 94/02477, Gil et al. en el documento WO 94/24125 o Arora et al. en el documento WO 00/38677. Los azaheterociclos en donde Q es a) y m, n y p son 1 pueden prepararse alternativamente de acuerdo con el método destacado en el Esquema 17. La azetidinona (64) apropiadamente protegida se convierte en el aldehído (66) homólogo por un procedimiento en dos etapas que comprenden la reacción de Wittig de 64 con la betaina generada a partir de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio e hidruro de sodio, seguido por hidrogenólisis del éter enólico (65) resultante con ácido

(67). La reducción con trietilsilano, seguido por desprotección por hidrogenación de transferencia da la indolmetilazetidina (68) útil para preparar ciertos compuestos de la invención.



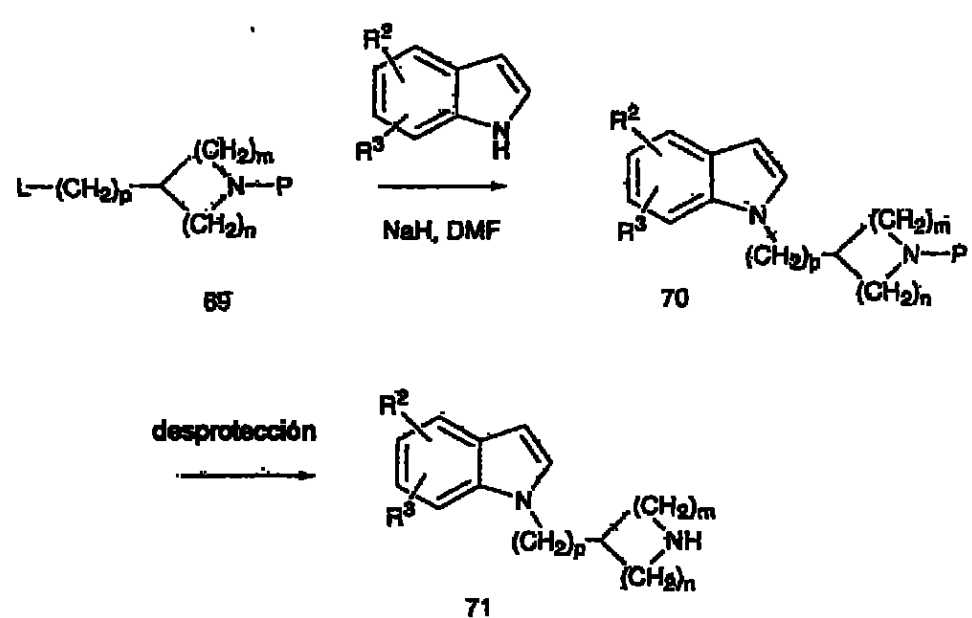
5

Esquema 17

[0049] Los azaheterociclos, en donde Q es b), se pueden preparar alternativamente de acuerdo con el método subrayado en el Esquema 18. El heterociclicilalquilhaluro, tosilato o metansulfonato 69 apropiadamente sustituido (P representa un grupo de protección tal como carbobenciloxi, t-butoxicarbonilo, benzhidrilo, bencilo, etc.), en donde L representa el grupo saliente, se combina con el indol apropiadamente sustituido y se calienta hasta 40-100° C en presencia de una base tal como

10

ejemplo hidrogenólisis sobre paladio en carbón carbobenciloxi, bencilo o benzhidrilo o tratamiento con ácido para t-butoxicarbonilo, para dar los azaheterociclos útiles para la preparación de algunos de los compuestos de la invención.



Esquema 18

[0050] Se empleó un protocolo similar al utilizado por Cheetham et al. (Neuropharmacol. 32:737, 1993) para determinar la afinidad de los compuestos de la invención por el transportador de la serotonina. La capacidad del compuesto para desplazar la ³H-paroxetina de las membranas corticales frontales de la rata macho se determinó utilizando un dispositivo de filtración Tom Tech para separar la ³H-paroxetina unida de la libre y un contador Wallac 1205 Beta Plate® para cuantificar la radiactividad unida. K_is determinados de esta manera para antidepresivos clínicos estándar son 1,96 nM para fluoxetina, 14,2 nM para imipramina y 67,6 nM para zimelidina. Se halló una fuerte correlación entre la unión de ³H-paroxetina en la

[0051] Se estableció una gran afinidad por el receptor de serotonina 5-HT_{1A} ensayando la capacidad del compuesto reivindicado para desplazar [³H] 8-OHDPAT (dipropilaminotetralina) del receptor de serotonina 5-HT_{1A} siguiendo una modificación al procedimiento de Hall et al., J. Neurochem. 44, 1685 (1985) que utiliza células CHO establemente transfectadas con receptores humanos de 5-HT_{1A}. Las afinidades de 5-HT_{1A} por los compuestos de la invención se informan más abajo como K_is.

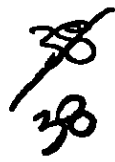
10 [0052] La actividad antagonista en los receptores 5-HT_{1A} se estableció utilizando un ensayo de unión de ³⁵S-GTPγS similar al usado por Lazareno y Birdsall (Br. J. Pharmacol. 109: 1120, 1993), en donde se determinó la capacidad del compuesto de ensayo para afectar la unión de ³⁵S-GTPγS con membranas que
15 contienen receptores humanos clonados 5-HT_{1A}. Los agonistas producen un incremento en el enlace, mientras que los antagonistas no producen un incremento pero más bien invierten los efectos del agonista estándar 8-OHDPAT. El efecto inhibidor máximo del compuesto de ensayo está representado como I_{máx},
20 mientras que su potencia se define por la IC₅₀.

[0053] Los resultados de los tres procedimientos de ensayo experimentales estándar en los tres párrafos precedentes fueron los siguientes:

	Afinidad del	Afinidad del
	transportador de 5-HT	receptor 5-HT _{1A}
Función de		
5-HT _{1A}		

Ejemplo 4	9,20	0,56	37,2 (76,4)
Ejemplo 5	16,70	0,72	34,5 (96,3)
Ejemplo 6	9,55	1,01	241,8 (88,5)
Ejemplo 7	15,18	1,61	208,1 (81,5)
Ejemplo 8	6,56	0,60	243,2 (100)
Ejemplo 9	55,00	0,11	
Ejemplo 10	1,90	4,26	342,8 (80,0)
Ejemplo 11	1,52	2,86	250,9 (85,0)
Ejemplo 12		1,04	38,6 (89,5)

25 [0054] Como los antidepresivos fluoxetina, paroxetina y
 sertralina, los compuestos de esta invención tienen la
 capacidad de bloquear potentemente la recaptación de la
 serotonina de los neurotransmisores cerebrales. De esta manera,
 son útiles para el tratamiento de enfermedades comúnmente
 30 tratadas por la administración de antidepresivos inhibidores
 selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), tales como
 depresión (incluyendo pero sin estar limitados a ellos
 trastorno depresivo mayor, depresión infantil y distimia),
 ansiedad, trastorno de pánico, trastorno de estrés
 35 post-traumático, trastorno disfórico premenstrual (también
 conocido como síndrome premenstrual), trastorno de falta de
 atención (con y sin hiperactividad), trastorno obsesivo
 compulsivo (incluyendo pero sin estar limitado a
 tricotilomanía), trastornos espectrales obsesivos compulsivos
 40 (incluyendo pero sin estar limitado al autismo), trastorno de
 ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada, obesidad,
 trastornos alimenticios tal como anorexia nervosa, bulimia
 nervosa, trastornos del flujo vasomotor, adicción a la cocaína



urgente, incontinencia excesiva, incontinencia pasiva, incontinencia refleja, incontinencia urinaria por estrés, incontinencia urinaria por esfuerzo e incontinencia urinaria) y dolor (incluyendo pero sin estar limitado a migraña, dolor de espalda crónico, dolor en miembro fantasma, dolor neuropático tal como neuropatía diabética y neuropatía post-herpética) y enfermedades relacionadas. Más aún, los compuestos de esta invención tienen una potente afinidad por y una actividad antagonista en los receptores de serotonina 5HT_{1A} cerebrales.

10 Recientes ensayos clínicos que usan mezclas de fármacos (por ejemplo fluoxetina y pindolol) demostraron un rápido inicio de la eficacia antidepresiva para un tratamiento que combina la actividad de SSRI y el antagonismo de 5HT_{1A} (Blier y Bergeron, 1995; F. Artigas et al., 1996; M. B. Tome et al., 1997). De

15 esta manera, los compuestos de la invención son más que interesantes y útiles para el tratamiento de enfermedades depresivas.

[0055] Así, la presente invención proporciona métodos para tratar, prevenir, inhibir o aliviar cada una de las

20 enfermedades enumeradas con anterioridad en un mamífero, preferentemente un ser humano, métodos que comprenden proporcionar una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de esta invención al mamífero que lo necesita.

[0056] También están incluidas en la presente invención las

25 composiciones farmacéuticas para tratar o controlar condiciones o estados patológicos del sistema nervioso central, que comprende al menos un compuesto de la fórmula I, sus mezclas

se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edición, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985). Portadores farmacéuticamente aceptables son aquellos que son compatibles con los otros ingredientes en la formulación y que son biológicamente aceptables.

[0057] Los compuestos de esta invención pueden ser administrados por vía oral o parenteral, puros o en combinación con portadores farmacéuticos convencionales. Portadores sólidos aplicables pueden incluir una o más sustancias que también pueden actuar como saborizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, rellenos, lubricantes, auxiliares de compresión, aglutinantes o agentes desintegrantes de comprimidos o un material para encapsulación. En polvos, el portador es un sólido finamente dividido que está en mezcla con el ingrediente activo finamente dividido. En comprimidos, el ingrediente activo está mezclado con un portador que tiene las propiedades de compresión necesarias en proporciones adecuadas y que está compactado en la forma y el tamaño deseados. Los polvos y los comprimidos contienen preferentemente hasta el 99 % del ingrediente activo. Portadores sólidos apropiados incluyen, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidina, ceras de bajo punto de fusión y resinas de intercambio iónico.

[0058] Portadores líquidos pueden usarse para preparar soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires. El

aceites o grasa farmacéuticamente aceptables. El portador líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados tales como solubilizantes, emulsionantes, buffers, conservantes, endulzantes, saborizantes, agentes de suspensión, 5 espesantes, colorantes, reguladores de la viscosidad, estabilizantes u osmorreguladores. Ejemplos apropiados de portadores líquidos para la administración oral y parenteral incluyen agua (que contiene en particular aditivos como los anteriores, por ejemplo derivados de celulosa, preferentemente 10 solución de carboximetilcelulosa sódica), alcoholes (incluyendo alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos, por ejemplo glicoles) y sus derivados y aceites (por ejemplo aceite de coco fraccionada y aceite de arachís). Para la administración parenteral, el portador también puede ser un éster oleoso tal 15 como oleato de etilo y miristato de isopropilo. Portadores líquidos estériles se usan en composiciones de forma líquida estéril para la administración parenteral.

[0059] Las composiciones farmacéuticas líquidas que son soluciones o suspensiones estériles se pueden administrar, por 20 ejemplo, por inyección intramuscular, intraperitoneal o subcutánea. Las soluciones estériles también se pueden administrar por vía intravenosa. La administración oral puede ser en forma de una composición líquida o sólida.

[0060] Con preferencia, la composición farmacéutica está en una 25 forma de unidad de dosis, por ejemplo como comprimidos, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos o supositorios. En una forma tal, la composición está

envasados, viales, ampollas, jeringas prellenadas o sachets que contienen líquidos. La forma de unidad de dosis puede ser, por ejemplo, una cápsula o un comprimido en sí, o puede ser la cantidad apropiada de cada una de tales composiciones en forma
5 envasada.

[0061] La cantidad proporcionada al paciente variará depende del producto administrado, la finalidad de la administración tal como prevención o terapia, y el estado del paciente, la forma de administración y similares. En aplicaciones
10 terapéuticas, los compuestos de la presente invención se proporcionan a un paciente que está sufriendo de una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos aliviar parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para lograr esto se
15 define como una "cantidad terapéuticamente efectiva". La dosis que se debe usar en el tratamiento de un caso específico debe ser subjetivamente determinada por el médico tratante. Las variables involucradas incluyen el estado patológico específico y el tamaño, la edad y el patrón de reacción del paciente. En
20 general, una dosis inicial es de aproximadamente 5 mg por día con un incremento gradual en la dosis diaria hasta aproximadamente 150 mg por día, para proporcionar el nivel de dosis deseado en el ser humano.

[0062] Proporcionar, tal como se usa en la presente, significa
25 administrar directamente un compuesto o composición de la presente invención, o administrar un profármaco, derivado o análogo que formará una cantidad equivalente del compuesto o

presente, significa un compuesto que es convertible *in vivo* por medios metabólicos (por ejemplo por hidrólisis) en un compuesto de la fórmula I. Se conocen varias formas de profármacos en la técnica, por ejemplo tal como se comenta en Bundgaard, (ed.),
5 Design of Prodrugs, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.), Methods in Enzymology, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al., (ed). "Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, capítulo 5, 113-191 (1991), Bundgaard, et al., Journal of Drug Deliver
10 Reviews, 8:1-38(1992), Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 et seq. (1988); y Higuchi y Stella (eds.) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975).

[0064] Los siguientes ejemplos ilustran la producción de
15 compuestos representativos de esta invención.

INTERMEDIARIO 1

3-Aliloxi-4-metoxinitrobencono

[0065] Se disolvieron 97,5 g (0,51 moles) de sal sódica de
20 5-nitroguayacol en un litro de DMF y se añadieron 1,5 equivalentes de bromuro de alilo. La reacción se calentó hasta 65° C durante dos horas, tras lo cual se había aflojado mucha cantidad del color oscuro y la ccd (1:1 CH₂Cl₂/hexano) indicó pérdida del material de partida. El solvente se concentró al
25 vacío y el residuo se lavó con agua. El producto se aisló por filtración y se secó al vacío. Esto proporcionó 112 g de un sólido de color amarillo oscuro. Una muestra recristalizada de

2-Aliloxi-4-nitrofenol

[0066] A un litro de dimetilsulfóxido se añadieron 750 ml de hidróxido de sodio acuoso 2 N y la mezcla se calentó hasta 65° C. El sólido de color amarillo pálido 3-aliloxi-4-
5 metoxinitrobenzeno preparado con anterioridad se añadieron en porciones durante un período de 30 minutos y luego se elevó la temperatura hasta 95° C y se mantuvo durante 3 horas, tras lo cual se había consumido el material de partida. Se dejó enfriar la mezcla y se vertió en una mezcla de 1 l de hielo y 1 l de
10 HCl 2 N. Se aislaron 73 gramos del producto deseado crudo pero homogéneo (por ccd 1:1 CH₂Cl₂/hexano) en forma de un sólido de color marrón claro. Este material se disolvió posteriormente en 1:1 hexano/cloruro de metileno y se filtró a través de gel de sílice para dar 68 g de un sólido de color amarillo oscuro que,
15 cuando se recristalizó de etilo/acetato/hexano, dio p. f. 61-62° C. Las aguas madres acuosas de la cristalización inicial anterior se extrajeron con 2 l de acetato de etilo. Esto se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para dar un aceite oscuro. La cromatografía en columna en gel de sílice con
20 1:1 CH₂Cl₂/hexano dio 12 g adicionales del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. La elución con 2 % MeOH en CHCl₃ dio 12 g de un aceite oscuro que se cristalizó lentamente al vacío. Esto probó ser el producto de Claisen, 3-alil-4-nitrocatecol.

25

INTERMEDIARIO 3

2-(2-Aliloxi-4-nitrofenoximetil)-oxirano

- del 2-aliloxi-4-nitrofenol preparado en la etapa anterior. La adición del fenol se realizó en porciones bajo argón. Tras agitar la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente bajo argón, se añadieron 108 g (0,48 moles) de tosilato de (R)-glicidilo y la mezcla se calentó a 70-75° C bajo nitrógeno durante toda la noche. Después de enfriar, la DMF se eliminó al vacío y se reemplazó con un litro de cloruro de metileno. Se lavó con porciones de 500 ml de HCl 2 N, bicarbonato de sodio saturado y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio.
- 10 La mezcla se filtró, se concentró hasta un aceite al vacío y se cromatografió en columna de gel de sílice usando 1: 1 hexano/cloruro de metileno como eluyente. Esto dio 43 g de producto contaminado con trazas de los dos materiales de partida, seguido de 21 g de producto puro en forma de un sólido
- 15 de color amarillo pálido. El material impuro se recrystalizó en 1,2 l de acetato de etilo 10 %/hexano para dar 34 g (homogéneo en ccd de gel de sílice con 1:1 hexano/cloruro de metileno) de (R)-2-(2-aliloxi-4-nitrofenoximetil)-oxirano puro (p. f. 64° C).
- 20 **Análisis elemental para: $C_{12}H_{13}NO_5$**
Calculado: C, 57,37; H, 5,21; N, 5,58
Experimental: C, 57,50; H, 5,21; N, 5,43

INTERMEDIARIO 4

- 25 (8-Alil-7-nitro-2,3-dihidro-benzo(1,4)-dioxin-2-il)-metanol
[0068] Se calentó (R)-2-(2-aliloxi-4-nitrofenoximetil)-oxirano (20 g, 80 mmoles) preparado como con anterioridad a 155° C en

cromatografía en columna de gel de sílice con cloruro de metileno como eluyente dio 10 g de material de partida recuperado y 7,5 g del (S)-(8-alil-7-nitro-2,3-dihidro-benzo(1,4)dioxin-2-il)-metanol

5 reordenado deseado, que se cristalizó lentamente reposando al vacío (p. f. 67° C). El rendimiento basado en el material de partida recuperado es del 75 %.

Análisis elemental para: $C_{12}H_{11}NO_3$

Calculado: C, 57,37; H, 5,21; N, 5,58

10 Experimental: C, 57,26; H, 5,20; N, 5,35

INTERMEDIARIO 5

Éster 8-alil-7-nitro-2,3-dihidro-benzo(1,4)dioxin-2-ilmetílico del ácido toluen-4-sulfónico

15 [0069] Se disolvieron 9,55 g (38,0 mmoles) de (S)-(8-alil-7-nitro-2,3-dihidro-benzo(1,4)dioxin-2-il)-metanol en 465 ml de piridina, se añadieron 29,0 g (152 mmoles) de cloruro de p- toluensulfonilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche. Luego se
20 añadió agua para neutralizar el exceso de cloruro de tosilo y el solvente se eliminó al vacío y se reemplazó con cloruro de metileno. Esta solución se lavó con HCl 2 N, con bicarbonato de sodio saturado y con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. La filtración, la evaporación al vacío y la
25 cromatografía en columna de gel de sílice con 1:1 hexano/cloruro de metileno como eluyente dieron 12,6 g (92 %) de éster (R)-alil-7-nitro-2,3-benzo(1,4)dioxin-2-ilmetílico del

Calculado: C, 56,29; H, 4,72; N, 3,45

Experimental: C, 56,13; H, 4,58; N, 3,44

INTERMEDIARIO 6

5 4-Metilbencensulfonato de
{7-nitro-8-[1-propenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il}-metil
o

[0070] A una solución de 10,0 g (24,0 mmoles) de
4-metilbencensulfonato de (R)-[8-alil-7-nitro-2,3-dihidro-1,4-
10 benzodioxin-2-il]metilo en 700 ml de benceno se añadieron 1,03
g de bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II) y la mezcla se
calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 48 horas. El
catalizador se eliminó luego por filtración y el filtrado se
concentró al vacío en un aceite de color marrón. La
15 cromatografía en columna en gel de sílice con cloruro de
metileno como eluyente dio 7,2 g del compuesto del título en
forma de una mezcla de isómeros E y Z. Se obtuvo una muestra de
4-metilbencensulfonato de
{(2R)-7-nitro-8[(E)-1-propenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-i
20 l}metilo en forma de un sólido amarillo (p. f. 105-106° C) por
evaporación de una fracción que contenía el isómero E puro.

Análisis elemental para: $C_{15}H_{11}NO_7S$

Calculado: C, 56,29; H, 4,72; N, 3,45

Experimental: C, 56,12; H, 4,64; N, 3,39

25

INTERMEDIARIO 7

4-Metilbencensulfonato de

[0071] Se disolvió 4-metilbencensulfonato de
{(2R)-7-nitro-8-[1-propenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il}m
etilo (6,15 g, 15,2 mmoles) en 180 ml de dioxano. Luego se
añadió dióxido de selenio (4,20 g, 37,9 mmoles), seguido de
5 0,70 ml de agua. La mezcla heterogénea se calentó a reflujo
bajo nitrógeno durante 5 horas. Después de enfriar, la reacción
se filtró y se concentró al vacío para obtener un sólido de
color amarillo oscuro. Esto se disolvió en mínima cantidad de
acetato de etilo y se cromatografió en columna de gel de sílice
10 usando 30 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para
dar 5,75 g del enantiómero (R) del compuesto del título en
forma de un sólido de color amarillo claro (p. f. 138-140° C).
Análisis elemental para: C₁₉H₁₇NO₆S
Calculado: C, 54,41; H, 4,09; N, 3,34
15 Experimental: C, 54,10; H, 3,85; N, 3,31

INTERMEDIARIO 8

4-Metilbencensulfonato de
2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetilo

20 [0072] A una solución de 4-metilbencensulfonato de
{(2R)-7-nitro-8-[3-oxo-1-propenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-
2-il}metilo (3,50 g, 8,35 mmoles) en 200 ml de ácido
acético/etanol (1:1) se añadieron 2,35 g (42,1 mmoles) de
hierro en polvo y la mezcla se calentó a reflujo bajo nitrógeno
25 durante 8 horas. Después de completar la reacción, se añadieron
150 ml de agua y la mezcla se filtró a través de una
almohadilla de celite. El filtrado se neutralizó con

de gel de sílice usando una elución de gradiente comenzando con 20 % de acetato de etilo/hexano y finalizando con 70 % de acetato de etilo/hexano para dar 1,85 g del enantiómero (R) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. ^1H -RMN (CDCl₃): doblete 8,8 δ (1 H); doblete 8,2 δ (1 H); doblete 7,8 δ (2 H); doblete 7,6 δ (1 H); 7,35 δ (1 H); multiplete 7,25 δ (3 H); multiplete 4,6 δ (1 H); multiplete 4,3-4,4 δ (3 H); multiplete 4,2 δ (1 H); singulete 2,4 δ (3 H).

10 INTERMEDIARIO 9

4-Metilbencensulfonato de (8-formil-7-nitro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metilo

[0073] Se trató el 4-metilbencensulfonato de ((2R)-7-nitro-8-[1-propenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)m

15 etilo (10,5 g, 25,9 μmoles) disuelto en 400 ml de cloruro de metileno con ozono en exceso a -78°C . Después se añadió diisopropiletilamina (11,5 ml, 66,0 μmoles) gota a gota durante 30 minutos y la mezcla se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche bajo una atmósfera de nitrógeno.

20 La mezcla se diluyó luego hasta 600 ml con cloruro de metileno, se lavó tres veces con porciones de 100 ml de HCl 2 N (ac), dos veces con porciones de 200 ml de bicarbonato de sodio saturado acuoso y con 200 ml de salmuera saturada. La solución se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío
25 para dar un aceite marrón crudo, que se cromatografió en columna de gel de sílice con 10 % de hexano/cloruro de metileno

49

H); multiplete 4,4-4,6 δ (2 H); multiplete 4,2 δ (3 H);
singulete 2,4 δ (3 H).

INTERMEDIARIO 10

5 4-Metilbencensulfonato de
{7-nitro-8-[(E)-3-oxo-1-butenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-
il}metilo

[0074] A una solución de 3,00 g (7,37 mmoles) de
4-metilbencensulfonato de

10 [(2R)-8-formil-7-nitro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metilo
en 250 ml de tolueno se añadieron 2,90 g (9,10 mmoles) de
1-trifenilfosforiliden-2-propanona. La mezcla se agitó a
temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 5 horas,
precipitándose poca cantidad de producto de la solución. El
15 solvente se eliminó al vacío y el residuo crudo se
cromatografió en columna de gel de sílice con cloruro de
metileno como eluyente para dar 3,0 g del enantiómero (R) del
compuesto del título en forma de un sólido amarillo. $^1\text{H-RMN}$
(CDCl_3): doblete 7,8 δ (2 H); doblete 7,6 δ (1 H); doblete 7,5 δ
20 (2 H); doblete 7,4 δ (2 H); doblete 6,95 δ (1 H); doblete 6,6 δ
(1 H); multiplete 4,5 δ (1 H); doblete de dobletes 4,0 δ (1 H);
multiplete 4,2 δ (3 H); singulete 2,45 δ (3 H); singulete 2,4 δ
(3 H).

25 INTERMEDIARIO 11

4-Metilbencensulfonato de

in-2-il]metilo (3,40 g, 7,83 mmoles) en 200 ml de ácido acético/etanol (3:2) se añadieron 2,25 g (40,2 mmoles) de hierro en polvo y la mezcla se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 8 horas. Después de completar la reacción, se añadieron
5 150 ml de agua y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se cromatografió en
10 columna de gel de sílice con una elución de gradiente comenzando con 20 % de acetato de etilo/hexano y finalizando con 70 % de acetato de etilo/hexano para dar 2,5 g del enantiómero (R) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃): doblete 8,1 δ (1 H); doblete 7,6 δ (2
15 H); doblete 7,45 δ (1 H); multiplete 7,2 δ (4 H); multiplete 4,6 δ (1 H); multiplete 4,3 δ (3 H); multiplete 4,1 δ (1 H); singulete 2,5 δ (3H); singulete 2,4 δ (3 H).

INTERMEDIARIO 12

20 4-Metilbencensulfonato de
[7-nitro-8-(2-oxoetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metilo
[0076] Una solución de 4,2 g (10 mmoles) de éster (2R)-8-alil-7-nitro-2,3-dihidro-benzo(1,4)dioxin-2-ilmetílico del ácido toluen-4-sulfónico en 400 ml de cloruro de metileno
25 se enfrió en un baño de hielo seco/isopropanol y se saturó con ozono. Luego se purgó con oxígeno y se añadieron 2,6 g (20

agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar 3,8 g del enantiómero (R) del compuesto del título en forma de un $\frac{1}{4}$ hidrato sólido blanco, p. f. 116-120° C.

5 Análisis elemental para: $C_{10}H_7NO_3S \cdot 0,25 H_2O$

Calculado: C, 52,49; H, 4,28; N, 3,40

Experimental: C, 52,33; H, 3,92; N, 3,36

INTERMEDIARIO 13

10 4-Metilbencensulfonato de
2,3-dihidro-7H-[1,4]dioxino[2,3-e]indol-2-ilmetilo
[0077] Una mezcla de 3,75 g (9,2 mmoles) de
4-metilbencensulfonato de
[(2R)-7-nitro-8-(2-oxoetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]me
15 tilo y 3,0 g de óxido de platino en 50 ml de acetato de etilo
se trató con 45 psi de hidrógeno en un equipo de hidrogenación
Parr durante 6 horas. La mezcla se filtró luego a través de
celite y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió en
columna de gel de sílice primero con 10 % de hexano/cloruro de
20 metileno, luego 1 % de metanol/cloruro de metileno y finalmente
2 % de metanol/cloruro de metileno para dar 1,50 g del
enantiómero (R) del compuesto del título en forma de un $\frac{1}{4}$
hidrato sólido blanco, p. f. 145° C.

Análisis elemental para: $C_{10}H_7NO_3S \cdot 0,25 H_2O$

25 Calculado: C, 59,41; H, 4,85; N, 3,85

Experimental: C, 59,41; H, 4,57; N, 3,72

- [0078] A una solución de 2',3',4'-trihidroxiacetofenona (10,6 g, 63,0 mmole) en DMF (75 ml) se añadieron carbonato de potasio (17,4 g, 126 mmole). Al cabo de 5 minutos se añadió tosilato de (R)-glicidilo (9,67 g, 42,3 mmole), luego se
- 5 calentó la mezcla heterogénea hasta 70° C durante 3 horas. tras eliminar el solvente al vacío, el residuo se recogió en agua (800 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (4 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad al vacío.
- 10 El aceite marrón crudo obtenido de esta manera se cromatografió en columna de gel de sílice con 40 % de hexano/acetato de etilo como eluyente para dar el enantiómero (S) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo que solidifica en reposo (7,5 g, 78 %). MS (ESI) m/z 223 (M-H)-.
- 15 Análisis elemental para: C₁₁H₁₂OS₃ · 0,10 H₂O
 Calculado: C, 58,46; H, 5,44
 Experimental: C, 58,02; H, 5,09

INTERMEDIARIO 15

- 20 Oxima de
- 1-[5-hidroxi-3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]
-1-etanona
- [0079] Una solución de clorhidrato de hidroxilamina (2,38 g, 34,2 mmole) en 1:1 etanol/piridina (100 ml) se añadió a una
- 25 solución de 1-[(3S)-5-hidroxi-3--(hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]-1-etanona (1,92 g, 8,57 mmole) en etanol (200 ml). Luego se calentó a

(100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío para dar 1,89 g (93 %) del enantiómero (S) del compuesto del título en forma de sólido color gris, p. f. 162° C. MS (ESI) m/z 240 (M+H)+.

5 Análisis elemental para: $C_{11}H_{13}NO_5 \cdot 0,35 H_2O$

Calculado: C, 53,81; H, 5,62; N, 5,71

Experimental: C, 53,51; H, 5,30; N, 5,58

INTERMEDIARIO 16

10 [2-Metil-7,8-dihidro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-il]metanol

[0080] Se disolvieron 3,03 g (12,6 mmoles) de oxima de 1-[(3S)-5-hidroxi-3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]-1-etanona en una mezcla de 1:3 N,N-
15 dimetilacetamida/acetonitrilo (100 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo/agua y se añadió una solución de oxicloruro de fósforo (1,26 ml, 35 mmoles) en 1:3 N,N-dimetilacetamida/acetonitrilo (30 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante un periodo de 48 horas. Luego se
20 añadió a una solución saturada helada de acetato de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío. El aceite crudo resultante se cromatografió en columna de gel de sílice con 60 % de hexano/acetato de etilo para eliminar impurezas y el
25 producto se eluyó con 40 % de hexano/acetato de etilo. Después de evaporar el solvente al vacío, se obtuvieron 2,08 g (75 %) del enantiómero (S) del compuesto del título en forma de sólido

Experimental: C, 58,93; H, 4,91; N, 6,14

INTERMEDIARIO 17

4-Metilbencensulfonato de

5 [2-metil-7,8-dihidro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-il]metilo

[0081] A una solución de

[(8S)-2-metil-7,8-dihidro[1,4]dioxino[2,3

g][1,3]benzoxazol-8-il]metanol (1,80 g, 8,14 mmoles) en cloruro

10 de metileno (100 ml) se añadió cloruro de p-toluensulfonilo

(3,90 g, 20,4 mmoles). La mezcla se enfrió en un baño de hielo

y se añadió gota a gota una solución de diisopropiletilamina

(3,55 ml, 20,4 mmoles) en cloruro de metileno (20 ml), seguido

de 4-dimetilaminopiridina (0,65 g, 5,30 mmoles). Se dejó

15 calentar la solución hasta temperatura ambiente y se agitó bajo

nitrógeno durante toda la noche. La reacción se diluyó hasta

600 ml en volumen con cloruro de metileno, luego se lavó con

HCl acuoso 2 N (200 ml), con bicarbonato de sodio saturado

acuoso (200 ml) y con salmuera (150 ml), se secó sobre sulfato

20 de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío hasta dar un

aceite amarillo. El aceite crudo se cromatografió en columna de

gel de sílice usando cloruro de metileno para eliminar

impurezas y 3 % de metanol/cloruro de metileno para eluir el

enantiómero (R) del compuesto del título, que se transforma en

25 un sólido blanco al vacío (2,66 g, 84 %), p. f. 123° C. MS

(ESI) m/z 376 (M+H)+.

Análisis elemental para: C₁₈H₁₇NO₆S · 0,20 H₂O

INTERMEDIARIO 185-Bromo-6-metoxi-2-metoxiquinolína

[0082] Una solución de 6-metoxi-2-metilquinolina (177 g, 1,02 moles) en acetonitrilo (1,77 l) se enfrió hasta 0-3° C seguido
5 por la adición gota a gota de N-bromosuccinimidilo (200 g, 1,12 moles) durante un período de 30 minutos manteniéndola a la misma temperatura. La suspensión marrón resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 6 h adicionales. La reacción se neutralizó luego con una solución al 10 % de
10 NaHSO₃ (211 ml). La mezcla de reacción se concentró hasta un volumen de 600 ml, luego se vertió lentamente en NaOH 0,1 N (2,6 l). La suspensión (pH = 9) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se filtró, se lavó con agua (2 x 1 l) y se secó en un horno de vacío para dar 253 g (98,6 %) del compuesto
15 del título en forma de sólido marrón. $R_f = 0,39$ (3:7)

EtOAc:heptano; ¹H RMN (DMSO) δ 8,30 (d, J=6,5 Hz, 1 H), 7,98 (d, J=6,9 Hz, 1 H), 7,70 (d, J=7,0 Hz, 1 H), 7,47 (d, J=6,5 Hz, 1 H), 4,02 (s, 3H), 2,66 (s, 3H).

Análisis elemental para: C₁₁H₁₀NOBr

20 Calculado: C 52,40 H 3,97 N 5,66

Experimental: C 52,13 H 3,94 N 5,61

INTERMEDIARIO 195-Bromo-2-metil-6-quinolinol

25 [0083] Una mezcla de 5-bromo-2-metil-6-metoxiquinolína (30 g, 0,12 moles) en 48 % de HBr (135 ml) se calentó hasta reflujo durante 7 h, luego se enfrió hasta 5° C en 1 hora para dar una

bromhidrato del compuesto del título en forma de sólido marrón.

^1H RMN (DMSO) δ 8,26 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 2,64 (s, 3H).

Se agitó una suspensión de la sal de bromhidrato de
5 5-bromo-2-metil-6-quinolinol (3,4 g, 10,5 mmoles) y resina de intercambio iónico Amberlyst A-21 (1,7 g, prelavada con MeOH, luego secada en horno) en MeOH (35 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla luego se filtró y se concentró al vacío para dar 2,5 g (100 %) de un sólido amarillo. $R_f = 0,36$ (1:1)

10 EtOAc:heptano; ^1H RMN (DMSO) δ 8,26 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,82 (d, $J=9,3$ Hz, 1 H), 7,47 (t, $J=9,1$ Hz, 2H), 2,66 (s, 3H).

INTERMEDIARIO 20

(2S)-1-(Benciloxi)-3-[(5-bromo-2-metil-6-quinolinil)oxil]-2-prop

15 anol

[0084] Una solución de 5-bromo-2-metil-6-quinolinol (30,1 g, 126 mmoles), éter de (R)-bencilglicidilo (24,9 g, 152 mmoles) y trietilamina (17,4 g, 172 mmoles) en DMA (200 ml) se calentó en un baño de aceite a 95-98° C durante 2 días. La solución se
20 enfrió y se vertió en agua (300 ml) mientras se agitaba. El precipitado tostado formado se filtró, se lavó con agua (100 ml) y se secó en un horno de vacío para dar 37 g (73 %) del compuesto del título en forma de un sólido tostado. $R_f = 0,35$

(EtOAc); ^1H RMN (DMSO) δ 8,31 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 7,96 (d, $J=9,2$ Hz, 1 H), 7,72 (d, $J=9,3$ Hz, 1 H), 7,74 (d, $J=8,7$ Hz, 1 H), 7,257,36 (m, 5H), 5,28 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 4,56 (s, 2H),

57
57

Experimental: C 59,43 H 4,97 N 3,55

INTERMEDIARIO 21

(2S)-2[(Benciloxi)metil-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]q

5 uinolina

[0085] A una mezcla de
(2S)-1-(benciloxi)-3-[5-bromo-2-metil-6-quinolinil)oxi]-2-propa
nol (100 g, 0,249 moles) y yoduro de cobre (I) (47,4 g, 0,249
moles) en tolueno (2 L) se añadió NaH (10,9 g, 0,45 moles) en
10 porciones a 30-35° C durante 20 min. La mezcla de reacción se
mantuvo a 35° C durante 30 min, luego se calentó lentamente
hasta 110° C. Al cabo de 30 min, la reacción se enfrió hasta
60° C, se añadió NaH adicional (10,9 g, 0,45 moles). Esto se
calentó hasta 110° C durante 2 horas adicionales, luego se
15 enfrió hasta temperatura ambiente antes de añadir agua (200
ml). Tras agitar durante 15 min, la mezcla se filtró a través
de un lecho de celite, luego se lavó con tolueno (3 x 50 ml) y
agua (50 ml). Las dos capas se separaron. La capa orgánica se
extrajo con agua (100 ml), NH₄OH (100 ml), 25 % de NaCl (100
20 ml) y se concentró al vacío para dar 387,6 g de producto crudo
en forma de jarabe marrón. El producto crudo se pasó por una
etapa de desbencilación previo a purificar.

INTERMEDIARIO 22

25 [(2R)-8-Metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metan
ol

[0086] A una solución de

La mezcla se calentó a reflujo bajo N₂ durante 18 h, luego se enfrió y se filtró. El catalizador se enjuagó con metanol y el filtrado se concentró al vacío para obtener 0,113 g (98 %) del alcohol del título en forma de un sólido blanquecino.

5 ¹H RMN (CD₃OD) δ 8,46 (m, 1 H), 7,47 (m, 1 H), 7,38-7,31 (m, 2H), 4,40 (m, 1 H), 4,36 (m, 1 H), 4,18 (m, 1 H), 3,91 (m, 2H), 2,68 (s, 3H).

INTERMEDIARIO 23

10 4-Bromobencensulfonato de
(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metilo
 [0087] Una solución de
 [(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metanol (4,0 g, 17,3 mmoles), cloruro de brosilol (4,86 g, 19,0
 15 mmoles), dimetilaminopiridina (20 mg, 0,16 mmoles) y trietilamina (3,62 ml, 25,8 mmoles) en tolueno (40 ml) se agitó a 60° C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se añadió agua (20 ml). Al cabo de 30 min, se separaron las dos capas. La capa orgánica se extrajo
 20 con 8 % de NaHCO₃ (20 ml) y H₂O (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El sólido obtenido se disolvió en alcohol isopropílico (50 ml) y tolueno (10 ml) a 80° C, se enfrió hasta temperatura ambiente durante 1 h, luego se filtró, se lavó con (5:1) IPA:tolueno (2 x 5 ml) y se secó en horno de
 25 vacío para dar 5,99 g (76,9 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. ¹³C RMN (CDCl₃) 0157,9, 144,3, 138,1, 134,7, 132,9, 129,7, 129,6, 129,0, 122,4, 121,7, 121,3,

INTERMEDIARIO 241-Benzhidril-azetiin-3-ona

[0088] Se añadió trietilamina (11,6 ml, 42 mmoles) a una solución de 1-benzhidrilazetidin-3-ilo (2,0 g, 4,2 mmoles) en 5 dimetilsulfóxido (60 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se enfrió hasta 10° C, luego se introdujo trióxido de piridina y azufre (8,64 g, 33,6 mmoles) en dimetilsulfóxido. La mezcla se agitó a 10° C durante 1 hora y luego durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió 10 en agua (100 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 150 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El aceite crudo se cromatografió en columna de gel de sílice (30 % de acetato de etilo-hexano). Las fracciones que 15 contenían el producto se concentraron al vacío para dar 1,7 g (86 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo, p. f. 52-54° C.

INTERMEDIARIO 2520 1-Benzhidril-3-metoximetilen-azetidina

[0089] A una suspensión de hidruro de sodio (60 % de dispersión de aceite mineral, 0,10 g, 2,3 mmoles) en tetrahydrofurano anhidro (30 ml) se añadieron cloruro de (metioximetil)trifenilfosfonio (0,80 g, 2,3 mmoles) a 0° C. La 25 mezcla se agitó a 0° C durante 40 minutos, luego se introdujo una solución de 1-benzhidril-azetiin-3-ona (0,50 g, 2,1 mmoles) en tetrahydrofurano a 0° C. La mezcla resultante se calentó a

sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El aceite
crudo se cromatografió en columna de gel de sílice (20 % de
acetato de etilo-hexano). Las fracciones que contienen el
producto se concentraron al vacío para dar 0,29 g (52 %) del
5 compuesto del título en forma de sólido de color amarillo
claro, p. f. 56-58° C.

Análisis elemental para: $C_{19}H_{19}NO$

Calculado: C, 81,48 H, 7,22 N, 5,28

Experimental: C, 81,03 H, 7,24 N, 5,19

10

INTERMEDIARIO 26

(1-Benzhidril-azetidín-3-il)-acetaldehído

[0090] Una solución de 1-benzhidril-3-metoximetilen-azetidina
(0,19 g, 0,88 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) y 1 N de
15 cloruro de hidrógeno (10 ml) se calentó a reflujo durante toda
la noche. La mezcla se neutralizó con bicarbonato de sodio
saturado y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml). Los
extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 50 ml),
se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se
20 concentraron al vacío para obtener 0,17 g del compuesto del
título en forma de un aceite de color amarillo claro. ^1H RMN
(400 MHz, DMSO- D_6): δ 3,2 (br, 4H), 4,42 (s, 1H), 7,13-7,18 (m,
2H), 7,237,27 (m, 4H), 7,37-7,40 (m, 4H).

25 INTERMEDIARIO 27

1-[(1-Benzhidril-azetidín-3-il)-metoxi-metil]-5-fluoro-1H-indol

[0091] Una solución de

horas. La reacción se neutralizó con agua y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 80 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El aceite crudo se
 5 cromatografió en columna de gel de sílice (30-40 % de acetato de etilo/hexano). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío para dar 0,27 g (56 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2,62 (t, $J = 6,4$ Hz, 1 H), 2,90-2,95 (m, 2H), 3,02 (t, $J = 6,1$ Hz, 1 H), 3,09 (s, 3H), 3,26-3,31 (m, 1 H), 4,40 (br, 1 H), 4,58 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 6,89 (m, 1 H), 7,13-7,18 (m, 2H), 7,22-7,27 (m, 4H), 7,31-7,39 (m, 7H), 11,10 (br, 1 H).

15 INTERMEDIARIO 28

1-[(1-Benzhidril-azetidín-3-il)-metoxi-metil]-1H-indol

[0092] Este compuesto se preparó tal como se describió para el Intermediario 27, utilizando (1--benzhidril-azetidín-3-il)-acetaldehído (0,3 g, 1,2 mmoles) e
 20 indol (0,7 g, 6,0 mmoles), para obtener 0,23 g del compuesto del título en forma de un aceite claro. ^1H RMN (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 2,62 (t, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 2,89 (t, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 2,98 (m, 1 H), 3,03 (t, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 3,09 (s, 3H), 3,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 4,39 (br, 1H), 4,60 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,04-7,07 (m, 1H), 7,12-7,17 (m, 2H), 7,22-7,29 (m, 5H), 7,33 (m, 1H), 7,37-7,41 (m, 4H), 7,61 (m, 1H), 10,99 (br, 1H)

[0093] Una solución de 1-[(1-benzhidril-azetidin-3-il)-metoxi-metil]-5-fluoro-1H-indol (0,34 g, 0,84 mmoles), trietilsilano (2,7 ml, 17 mmoles) y ácido trifluoroacético (3,2 ml, 42 mmoles) en cloruro de metileno (20 ml) se calentó a reflujo durante toda la noche. La reacción se vertió en hielo y se neutralizó con hidróxido de amonio concentrado. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 80 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite crudo resultante se cromatografió en columna de gel de sílice (40 % de acetato de etilo/hexano). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío para dar 0,32 g (100 %) del compuesto del título en forma de un aceite claro. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-D₆): δ 2,70-2,78 (m, 3H), 2,88 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 3,22 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 4,40 (br, 1 H), 6,86-6,90 (m, 1H), 7,15-7,18 (m, 3H), 7,22-7,31 (m, 6H), 7,40-7,42 (m, 4H), 10,85 (br, 1H).

20 INTERMEDIARIO 30

3-[(1-Benzhidril-3-azetidin-3-ilmetil]-1H-indol

[0094] Este compuesto se preparó tal como se describió para el Intermediario 29, utilizando 1-[(1-benzhidril-azetidin-3-il)-metoxi-metil]-1H-indol (1,39 g, 3,6 mmoles), trietilsilano (11,6 ml, 72 mmoles) y ácido trifluoroacético (13,7 ml, 0,18 moles), para obtener 0,66 g del compuesto del título en forma de un aceite de color marrón

(m, 1H), 7,02-7,05 (m, 2H), 7,14-7,17 (m, 2H), 7,24-7,31 (m, 5H), 7,41-7,42 (m, 4H), 7,48 (m 1H), 10,74 (br, 1H).

INTERMEDIARIO 31

5 3-Azetidin-3-ilmetil-5-fluoro-1H-indol

[0095] Una mezcla de 3-[(1-benzhidril-3-azetidin-3-ilmetil]-5-fluoro-1H-indol (0,47 g, 1,3 mmoles), paladio sobre carbón (10 %, ~0,1 g) y formato de amonio (0,16 g, 2,6 mmoles) en etanol (20 ml) se calentó a 10 reflujo durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de celite y el solvente se eliminó al vacío. Se eliminó el difenilmetano triturando el residuo con éter, cloruro de metileno y se decantó. El producto residual se secó al vacío para dar 0,19 g del compuesto del título.

15

INTERMEDIARIO 32

3-Azetidin-3-ilmetil-1H-indol

[0096] Este compuesto se preparó tal como se describió para el Intermediario 31, utilizando 3 20 [(1-benzhidril-3-azetidin-3-ilmetil]-1H-indol (0,66 g, 1,9 mmoles), paladio sobre carbón (10 %, ~0,1 g) y formato de amonio (0,35 g, 5,7 mmoles), para obtener 0,22 g del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino, p. f. 146-147,5° C. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-D₆): δ 2,90-2,95 (m, 3H), 3,25 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 6,96 (m, 1H), 7,04-7,07 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H),

25

[0097] A una suspensión de hidruro de sodio (60 % de dispersión de aceite mineral, 0,04 g, 1,0 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra (20 ml) se añadió 3-azetidín-3-ilmetil-5-fluoro-1H-indol en DMF a -10° C. La mezcla resultante se agitó durante 20 min a -10° C, luego se introdujo yoduro de metilo (0,06 ml, 1,0 mmoles). La mezcla se agitó durante otra 0,5 hora a -10° C y luego se neutralizó con agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 80 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El aceite crudo se cromatografió en columna de gel de sílice (20 % de acetato de etilo-hexano/hexano). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío para dar 0,32 g del compuesto del título en forma de un aceite claro. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-D₆): δ 2,62-2,73 (m, 3H), 2,82 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 4,35 (br, 1H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,07-7,13 (m, 3H), 7,13-7,23 (m, 5H), 7,28-7,31 (m, 1 H), 7,35-7,37 (m, 4H).

20 INTERMEDIARIO 34

3-Azetidin-3-ilmetil-5-fluoro-1-metil-1H-indol

[0098] Este compuesto se preparó tal como se describió para el Intermediario 31, utilizando 3-(1-benzhidril-azetidín-3-ilmetil)-5-fluoro-1-metil-1H-indol (0,37 g, 0,94 mmoles), paladio sobre carbón (10 %, ~0,1 g) y formato de amonio (0,24 g, 2,8 mmoles), para obtener 0,18 g del compuesto del título en forma de un aceite claro. El oxalato se

Calculado: C, 58,38; H, 5,55; N, 9,08

Experimental: C, 58,44; H, 5,45; N, 9,04

EJEMPLO 1

5 2-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-azetidín-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

[0099] Una solución de éster 8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolín-2-ilmetílico del ácido (2R)-4-bromobencensulfónico (0,35 g, 0,80 mmoles),
10 3-azetidín-3-ilmetil-5-fluoro-1H-indol (0,19 g, 0,96 mmoles) y trietilamina (0,16 ml, 1,2 mmoles) en dimetilsulfóxido (20 ml) se calentó a 90° C bajo nitrógeno durante toda la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con hidróxido de sodio 1 N y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 80 ml). La capa
15 orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El aceite crudo resultante se cromatografió en columna de gel de sílice (3 % de metanol-acetato de etilo). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío para dar 0,090 g del
20 enantiómero (S) del compuesto del título en forma de un aceite marrón. La sal de diclorhidrato se preparó en acetato de etilo y se recogió en forma de 0,068 g de un sólido amarillo, p. f. 125° C (desc).

Análisis elemental para: $C_{25}H_{24}FN_3O_2 \cdot 2 HCl \cdot 3 H_2O$

25 Calculado: C, 55,15; H, 5,92; N, 7,72

Experimental: C, 55,20; H, 5,73; N, 7,68

[0100] Una solución de éster 8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetílico del ácido (2R)-4-bromobencensulfónico (0,090 g, 0,24 mmoles), 5-fluoro-3-piperidin-3-ilmetil-1H-indol (0,56 g, 0,24 mmoles) y 5 trietilamina (0,042 ml, 0,36 mmoles) en dimetilsulfóxido (10 ml) se calentó a 90° C bajo nitrógeno durante toda la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con hidróxido de sodio 1 N y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de 10 sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El aceite crudo se cromatografió en columna de gel de sílice (5 % de metanol - 75 % de acetato de etilo - 20 % de hexano). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío para dar 0,048 g (53 %) del enantiómero (S) del compuesto del 15 título en forma de un aceite marrón. La sal de diclorhidrato se preparó en acetato de etilo y se recogió en forma de 0,037 g de un sólido amarillo, p. f. 68° C (desc).

Análisis elemental para: $C_{27}H_{28}FN_3O_2 \cdot 2 HCl \cdot 2 H_2O \cdot 0,5 EtOAc$

Calculado: C, 58,19; H, 6,40; N, 7,02

20 Experimental: C, 58,12; H, 6,28; N, 6,90

EJEMPLO 3

2-[3-(6-Fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-piperidin-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

25 [0101] Este compuesto se preparó tal como se describió para el Ejemplo 2, utilizando éster 8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetílico

del título en forma de un aceite de color marrón claro. La sal de clorhidrato se preparó en acetato de etilo y se recogió en forma de 0,12 g de un sólido amarillo, p. f. 50° C (desc).

Análisis elemental para: $C_{27}H_{28}FN_3O_2 \cdot 2 HCl \cdot 3,5 H_2O$

5 Calculado: C, 55,77; H, 6,41; N, 7,23

Experimental: C, 55,46; H, 6,21; N, 6,89

EJEMPLO 4

2-[3-(1H-Indol-3-ilmetil)-azetidin-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihid

10 ro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

[0102] Este compuesto se preparó tal como se describió para el

Ejemplo 1, utilizando éster

8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetílico

del ácido (2R)-4bromobencensulfónico (0,26 g, 0,59 mmoles),

15 3-azetidin-3-ilmetil-1H-indol (0,11 g, 0,59 mmoles), para

obtener 0,035 g del enantiómero (S) del compuesto del título en

forma de una espuma en forma de una espuma marrón clara. ^1H RMN

(500 MHz, DMSO- D_6): δ 2,74-2,82 (m, 3H), 2,90 (d, J = 7,5 Hz,

2H), 2,96 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,51

20 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,08 (m, 1 H),

4,30-4,32 (m, 1 H), 4,37 (m, 1 H), 6,94-6,97 (m, 1 H), 7,04-

-7,08 (m, 2H), 7,30-7,36 (m, 3H), 7,42 (d, J = 9,1 Hz, 1H),

7,48 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

25 EJEMPLO 5

2-[3-(5-Fluoro-1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-azetidin-1-ilmetil]-

8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina [0103] Este

del ácido (2R)-4-bromobencensulfónico (0,24 g, 0,53 mmoles),
3-azetidin-3-ilmetil-5-fluoro-1-metil-1H-indol (0,12 g, 0,53
mmoles), para obtener 0,65 g del enantiómero (S) del compuesto
del título en forma de un aceite de color marrón claro. El
5 oxalato se preparó en metanol y se recogió en forma de 0,047 g
de un sólido amarillo, p. f. 193-195° C.

Análisis elemental para: $C_{26}H_{26}FN_3O_2 \cdot 2 C_2H_2O_4 \cdot 1,25 H_2O$

Calculado: C, 56,83; H, 5,17; N, 6,63

Experimental: C, 56,56; H, 4,76; N, 6,52

10

INTERMEDIARIO 35

6-Fluoro-1-piperidin-4-ilmetil-1H-indol

[0104] A 6-fluoroindol (1,35 g, 10,0 mmoles) en
N,N-dimetilformamida (100 ml) se añadió una dispersión de 60 %
15 de aceite mineral de hidruro de sodio (0,44 g, 11 mmoles). La
mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante
30 min, luego se añadió 4--
tosiloximetil-N-carbobenciloxipiperidina (4,0 g, 10 mmoles) y
la mezcla se calentó a 70° C bajo nitrógeno durante 16 horas.
20 El solvente se eliminó al vacío y se reemplazó por cloruro de
metileno (350 ml). La solución se lavó con porciones de 250 ml
de ácido clorhídrico acuoso 2 N, bicarbonato de sodio saturado
acuoso y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. La
filtración, la concentración al vacío y la cromatografía en
25 columna de gel de sílice con cloruro de metileno como eluyente
dieron 3,7 g de éster bencílico del ácido
4-(6-fluoro-indol-1-ilmetil)-piperidin-1-carboxílico. Este

2 horas. La filtración a través de celite, seguida por concentración al vacío dieron 2,1 g del compuesto del título en forma de sólido blanco. ^1H -RMN (CDCl_3): doblete de dobletes 7,5 δ (1 H); doblete 7,0 δ (1 H); doblete de dobletes 6,95 δ (1 H); triplete de dobletes 6,82 δ (1 H); doblete 6,42 δ (1 H); doblete 3,9 δ (2 H); doblete 3,02 δ (1 H); triplete 2,5 δ (2 H); doblete 1,5 δ (2 H); multiplete 1,2 δ (2 H).

EJEMPLO 6

10 2-({4-[(6-Fluoro-1H-indol-1-il)metil]piperidin-1-il}-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

[0105] Se combinaron 4'-bromobencensulfonato de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil o (0,90 g, 2,0 mmoles) y 15 6-fluoro-1-piperidin-4-ilmetil-1H-indol (0,70 g, 3,0 mmoles) en DMSO (10 ml) y se calentó a 80° C bajo nitrógeno durante 6 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (400 ml) y se lavó con porciones de 300 ml de bicarbonato de sodio saturado acuoso, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de 20 sodio, se filtró y se concentró al vacío para dar una goma amarilla. La cromatografía en columna en gel de sílice con 1 % de metanol/cloroformo y recristalización en etanol con adición de ácido fumárico dieron 0,41 g del fumarato del enantiómero (S) del compuesto del título en forma de un sólido blanco, p. 25 f. 140-142° C.

Análisis elemental para: $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{FN}_3\text{O}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot 1,5 \text{H}_2\text{O}$

EJEMPLO 72-((4-((6-Fluoro-1H-indol-1-il)metil)piperidin-1-il)-8-etil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

[0106] Se combinaron 4-metilbencensulfonato de
 5 [(2R)-8-etil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metilo
 (0,50 g, 1,2 mmoles) y 6-fluoro-1-piperidin-4-ilmetil-1H-indol
 (0,70 g, 3,0 mmoles) en DMSO (10 ml) y se calentó a 80° C bajo
 nitrógeno durante 6 horas. La mezcla se diluyó con acetato de
 etilo (400 ml) y se lavó con porciones de 300 ml de bicarbonato
 10 de sodio saturado acuoso, agua y salmuera saturada, se secó
 sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para
 formar una goma amarilla. La cromatografía en columna en gel de
 sílice con 1 % de metanol/cloroformo y recristalización en
 isopropanol con adición de HCl en exceso dieron 0,16 g de
 15 diclorhidrato del enantiómero (S) del compuesto del título en
 forma de un sólido dorado, p. f. >250° C.

Análisis elemental para: $C_{28}H_{30}FN_3O_2 \cdot 2 HCl \cdot 1,5 H_2O$

Calculado: C, 60,11; H, 6,31; N, 7,51

Experimental: C, 60,45; H, 6,38; N, 7,15

20

INTERMEDIARIO 361-Piperidin-4-ilmetil-1H-indol-6-carbonitrilo

[0107] A 6-cianoindol (1,7 g, 12 mmoles) en
 N,N-dimetilformamida (100 ml) se añadió una dispersión de 60 %
 25 de aceite mineral de hidruro de sodio (0,48 g, 12 mmoles). La
 mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante
 30 min, luego se añadió 4--

metileno (400 ml). La solución se lavó con porciones de 350 ml de agua, bicarbonato de sodio saturado acuoso y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. La filtración, la concentración al vacío y la cromatografía en columna de gel de sílice con cloruro de metileno como eluyente dieron 4,4 g de éster bencílico del ácido 4-(6-ciano-indol-1-ilmetil)-piperidin-1-carboxílico. Este material se disolvió en acetato de etilo (100 ml), 10 % de Pd sobre carbón (0,50 g) y ciclohexeno (3,2 g, 40 mmoles), y la mezcla se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 15 horas. La filtración a través de celite, seguida por la concentración al vacío dieron 1,9 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ^1H -RMN (CDCl_3): doblete 7,6 δ (1 H); singulete 7,55 δ (1 H); doblete 7,2 δ (1 H); singulete 7,13 δ (1 H); singulete 6,25 δ (1 H); doblete 3,9 δ (2 H); doblete 3,02 δ (1 H); triplete 2,45 δ (2 H); doblete 1,45 δ (2 H); multiplete 1,18 δ (2 H).

EJEMPLO 8

20 1-[(1-[(8-Metil-2,3-dihidro[1,4]-dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil)piperidin-4-il]-1H-indol-6-carbonitrilo

[0108] Se combinaron 4-bromobencensulfonato de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-t]quinolin-2-il]metil o (0,90 g, 2,0 mmoles) y 1-piperidin-4-ilmetil-1H-indol-6-carbonitrilo (0,72 g, 3,0 mmoles) en DMSO (10 ml) y se calentó a 80° C bajo nitrógeno durante 6 horas. La mezcla se diluyó con

vacío para formar una goma amarilla. La cromatografía en columna en gel de sílice con 1 % metanol/cloroformo y recristalización en etanol con adición de ácido fumárico dieron 0,40 g del fumarato del enantiómero (S) del compuesto del título en forma de un sólido blanco, p. f. 178-180° C.

Análisis elemental para: $C_{28}H_{28}N_4O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,65 H_2O$

Calculado: C, 66,23; H, 5,78; N, 9,65

Experimental: C, 65,89; H, 5,66; N, 9,91

10 INTERMEDIARIO 37

1-(1-Benzhidril-azetidin-3-ilmetil)-6-fluoro-1H-indol

[0109] A una suspensión de hidruro de sodio (dispersión de 60 % de aceite mineral, 0,19 g, 4,6 mmoles) en DMF anhidra (20 ml) se añadió 6-fluoroindol (0,65 g, 2,6 mmoles) a 0° C. La mezcla se agitó a 0° C durante 30 minutos, luego se introdujo una solución de éster 1-benzhidril-azetidin-3-ilmetílico del ácido metansulfónico (0,78 g, 2,3 mmoles) en DMF a 0° C. La mezcla resultante se calentó a 60° C durante 16 horas. La reacción se neutralizó con agua y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El aceite crudo se cromatografió en columna de gel de sílice (10-30 % de acetato de etilo-hexano). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío para dar 0,60 g (52 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color marrón claro. MS ES m/e 371 (M + H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-D₆): 2,76-2,79 δ (m, 3H), 3,05-3,07 δ (m, 2H),

7,09-7,13 δ (m, 2H), 7,18-7,22 δ (m, 4H), 7,31-7,35 δ (m, 6H),
7,46 δ (m, 1 H).

INTERMEDIARIO 38

5 1-Azetidin-3-ilmetil-6-fluoro-1H-indol

[0110] Una mezcla de
1-(1-benzhidril-azetidin-3-ilmetil)-6-fluoro-1H-indol (0,6 g,
1,6 mmoles), paladio sobre carbón (10 %, cantidad cat.) y
formato de amonio (0,2 g, 3,2 mmoles) en etanol (20 ml) se
10 calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla se filtró a través
de celite y el solvente se eliminó al vacío. El difenilmetano
se eliminó triturando el residuo con éter, cloruro de metileno
y decantando. El producto residual se secó al vacío. El
material crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin
15 posterior purificación.

EJEMPLO 9

2-[3-(6-Fluoro-indol-1-ilmetil)-azetidin-1-ilmetil]-8-metil-2,3
-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

20 [0111] Una solución de éster 8-metil-2,3-dihidro-
[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetílico del ácido
(2R)-4-bromobencensulfónico (0,4 g, 0,93 mmoles),
1-azetidin-3-ilmetil-6-fluoro-1H-indol (0,19 g, 0,93 mmoles) y
triethylamina (0,19 ml, 1,4 mmoles) en dimetilsulfóxido (20 ml)
25 se calentó a 90° C bajo nitrógeno durante toda la noche. La
mezcla de reacción se neutralizó con hidróxido de sodio 1 N y
se extrajo con cloruro de metileno (3 x 80 ml). La capa

de metanol-acetato de etilo). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío para dar 0,1 g del enantiómero (S) del compuesto del título en forma de aceite marrón. La sal de cloruro de hidrógeno se preparó en acetato de etilo y se recogió en forma de un sólido amarillo: p. f.: 138° C (desc).

Análisis elemental para: $C_{25}H_{24}FN_3O_2 \cdot 2 HCl \cdot 2,25 H_2O$

Calculado: C, 56,56; H, 5,79; N, 7,91

Experimental: C, 56,59; H, 5,87; N, 7,83

10

INTERMEDIARIO 39

Éster ter-butílico del ácido 3-[2-(6-fluoro-indol-1-il-etil)etil]-azetidín-1-carboxílico

[0112] A una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60 % de aceite mineral, 0,42 g, 10,5 mmoles) en DMF anhidra (40 ml) se añadió 6-fluoroindol (1,28 g, 5,0 mmoles) a 0° C. La mezcla se agitó a 0° C durante 30 minutos, luego se introdujo una solución de éster ter-butílico del ácido 3-[2-(toluen--4-sulfoniloxi)-etil]-azetidín-1-carboxílico (1,51 g, 4,2 mmoles) en DMF a 0° C. La mezcla resultante se calentó a 60° C durante la noche. La reacción se neutralizó con agua y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El aceite crudo se cromatografió en columna de gel de sílice (20 % de acetato de etilo-hexano). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío para dar 0,89 g (66 %) del

3,73 δ (br, 2H), 4,08 δ (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 6,39-6,40 δ (m, 1 H), 6,82 δ (m, 1 H), 7,32 δ (m, 2H), 7,48 δ (dd, $J = 5,5, 8,7$ Hz, 1 H).

5 INTERMEDIARIO 40

1-(2-Azetidin-3-il-etil)-6-fluoro-1H-indol (4)

[0113] Una solución de éster ter-butilico del ácido 3-[2-(6-fluoro-indol-1-il)-etil]etil]-azetidin-1-carboxílico (43 mg, 0,14 mmoles) y ácido clorhídrico etéreo (0,27 ml, 0,26 10 mmoles) en metanol (10 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío y el aceite crudo se lavó con bicarbonato de sodio saturado. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3 x 80 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, 15 se filtró y el solvente se eliminó al vacío para dar 29 mg de producto en forma de un aceite marrón. La sal de cloruro de hidrógeno se preparó utilizando ácido clorhídrico etéreo en exceso para obtener 20 mg del compuesto del título en forma de un clorhidrato sólido amarillo, p. f., 120-123° C.

20 **Análisis elemental para: $C_{13}H_{15}FN_2 \cdot HCl \cdot 0,4 H_2O$**

Calculado: C, 59,61; H, 6,46; N, 10,69

Experimental: C, 59,67; H, 6,36; N, 10,59

EJEMPLO 10

25 2-(3-[2-(6-Fluoro-indolil-1-il)-etil]-azetidin-1-ilmetil)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

[0114] Una solución de éster 8-metil-2,3-dihidro-

y trietilamina (0,2 ml, 1,4 mmoles) en dimetilsulfóxido (20 ml) se calentó a 90° C bajo nitrógeno durante toda la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con hidróxido de sodio 1 N y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 80 ml). La capa
 5 orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El aceite crudo se cromatografió en columna de gel de sílice (10 % de metanolacetato de etilo). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío para dar 0,3 g del
 10 enantiómero (S) del compuesto del título en forma de un aceite de color marrón. La sal de clorhidrato se preparó en acetato de etilo y se recogió en forma de un sólido amarillo: p. f. 115° C (desc).

Análisis elemental para: $C_{26}H_{26}FN_3O_2 \cdot 2 HCl \cdot 2 H_2O$

15 Calculado: C, 57,78; H, 5,97; N, 7,77

Experimental: C, 57,48; H, 5,92; N, 7,60

EJEMPLO 11

1-{2-[1-(8-Metil-2,3-dihidro-[1,4]-dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-azetidin-3-il]-etil}-1H-indol-6-carbonitrilo
 20

[0115] Una solución de éster 8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetílico del ácido (2R)-4-bromobencensulfónico (0,21 g, 0,45 mmoles), 1-(2-azetidin-3-ilet)-1H-indol-6-carbonitrilo (0,11 g, 0,52
 25 mmoles), que se preparó en dos etapas a partir de 6-cianoindol de acuerdo con los procedimientos descritos para los Intermediarios 40 y 41, y trietilamina (0,14 ml, 1 mmoles) en

- x 80 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El aceite crudo se cromatografió en columna de gel de sílice (10 % de metanol-acetato de etilo). Las
- 5 fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío para dar 0,08 g del enantiómero (S) del compuesto del título en forma de un aceite marrón. La sal de clorhidrato se preparó en acetato de etilo y se recogió en forma de un sólido amarillo: sólido amarillo, p. f. 144° C (desc).
- 10 **Análisis elemental para: $C_{27}H_{26}FN_4O_2 \cdot 2 HCl \cdot 2,5 H_2O$**
Calculado: C, 58,28; H, 5,98; N, 10,07
Experimental: C, 58,27; H, 5,69; N, 10,00

INTERMEDIARIO 41

- 15 3-[1-Benzhidril-azetidín-3-il)-metoxi-metil]-1H-indol-S-carbonitrilo
- [0116] Una solución de 1-benzhidril-3-azetidín-3-carbaldehído (1,0 g, 4,0 mmoles), 5-cianoindol (2,8 g, 20 mmoles) e hidróxido de sodio (0,19 g, 4,8 mmoles) en metanol (40 ml) se
- 20 calentó a reflujo durante 6 horas. La reacción se neutralizó con agua y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 80 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El aceite crudo se cromatografió en Biotage (30-40 % de
- 25 acetato de etilo-hexano/hexano). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío para dar 0,7 g (43 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo

7,07-7,21 δ (m, 5H), 7,23-7,38 δ (m, 6H), 7,47 δ (m, 2H), 8,07 δ (m, 1 H), 11,54 δ (br, 1 H).

INTERMEDIARIO 42

5 3-(1-Benzhidril-azetidin-3-ilmetil)-1H-indol-5-carbonitrilo

[0117] Una solución de 3-[(1-benzhidril-azetidin-3-il)-metoxi-metil]-1H-indol-5-carbonitrilo, trietilsilano (5,5 ml, 34 mmoles) y ácido trifluoroacético (6,6 ml, 86 mmoles) en cloruro de metileno (40 ml) se calentó a reflujo durante toda la noche. La reacción se vertió en hielo y se neutralizó con hidróxido de amonio concentrado. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 80 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El aceite crudo se cromatografía en columna sobre un Biotage (40 % de acetato de etilo-hexano/hexano). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío para dar 0,56 g (86 %) del compuesto del título en forma de un aceite claro. MS ES m/e 378 (M + H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-D₆):

20 2,74-2,78 δ (M, 3H), 2,96 δ (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,21 δ (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,4 δ (s, 1H), 7,15-7,17 δ (m, 2H), 7,24-7,29 δ (m, 5H), 7,38-7,418 δ (m, 5H), 7,47 δ (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,07 δ (s, 1 H), 11,37 δ (br, 1 H).

25 INTERMEDIARIO 43

3-Azetidin-3-ilmetil-5-metil-1H-indol

formato de amonio (0,37 g, 5,9 mmoles) en etanol (20 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de celite y el solvente se eliminó al vacío. Se eliminó el difenilmetano triturando el residuo con éter, cloruro de metileno y decantando. El producto residual se secó al vacío. El material crudo se usó directamente en la siguiente etapa. MS ES m/e 200 (M + H)⁺.

EJEMPLO 12

10 8-Metil-2-[3-(5-metil-1H-indol-3-ilmetil)-azetidin-1-ilmetil]-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

[0119] Este compuesto se preparó tal como se describió para el Ejemplo 10, utilizando éster 8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetílico del ácido (2R)-4-bromobencensulfónico (0,4 g, 0,9 mmoles), 3-azetidin-3-ilmetil-5-metil-1H-indol (0,19 g, 0,9 mmoles), para obtener 0,15 g del enantiómero (S) del compuesto del título en forma de un aceite de color marrón claro. La sal de clorhidrato se preparó en acetato de etilo y se recogió en forma de un sólido amarillo, p. f. 150° C (desc).

Análisis elemental para: C₂₆H₂₄N₄O₂ · 2 HCl · 2,5 H₂O

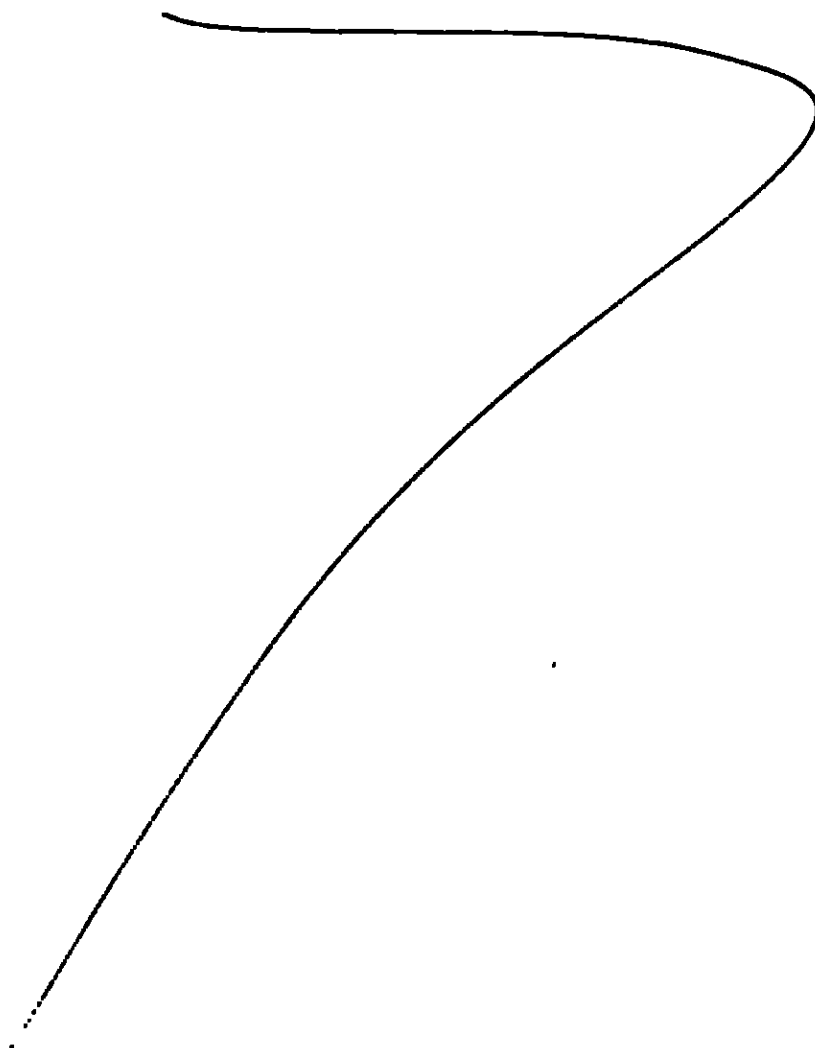
Calculado: C, 58,76; H, 6,45; N, 7,95

Experimental: C, 58,82; H, 6,23; N, 7,77

[0120] Cuando en la presente se usan rangos para las propiedades físicas, tal como peso molecular, o propiedades químicas, tales como fórmulas químicas, se pretende incluir todas las combinaciones y subcombinaciones de rangos de formas

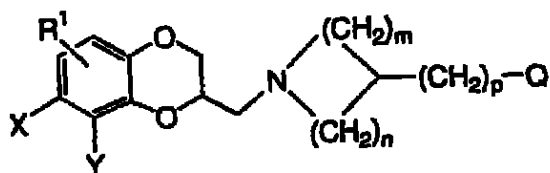
[0121] Las descripciones de cada patente, solicitud de patente y publicación citadas o descritas en este documento están incorporadas en la presente por referencia en su totalidad.

[0122] Los especialistas en el arte apreciarán que se pueden
5 hacer numerosas cambios y modificaciones a las formas de
realización preferidas de la invención y que tales cambios y
modificaciones se puede hacer sin apartarse del espíritu de la
invención. En consecuencia, se pretende que las
reivindicaciones cubran todas las variaciones equivalentes que
10 entren dentro del espíritu y el alcance de la invención.



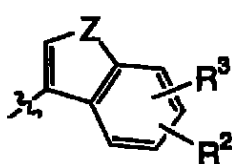
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:

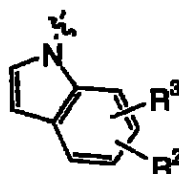


en donde

5 Q es



a



b

o

R¹, R² y R³ son, de modo independiente, hidrógeno, hidroxí, halo, ciano, carboxamido, carboalcoxi de dos a seis átomos de carbono, trifluorometilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alcanóilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcanoiloxi de 2 a 6 átomos de carbono, amino, mono- o di-alquilamino en donde cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono, alcanamido de 2 a 6 átomos de carbono, alcansulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcansulfonamido de 1 a 6 átomos de carbono;

X e Y son, de modo independiente, hidrógeno, hidroxí, halo, ciano, carboxamido, carboalcoxi de dos a seis átomos de carbono, trifluorometilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alcanóilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcanoiloxi de 2 a 6 átomos de

carbono o alcansulfonamido de 1 a 6 átomos de carbono, o X e Y juntos forman $-N=C(R^4)-C(R^5)=N-$, $-N=C(R^4)-C(R^6)=CH-$, $-N=C(R^4)-N=CH-$, $-N=C(R^4)-O-$, $-NH-C(R^7)=N-$ o $-NH-C(R^8)=CH-$;

R⁴ y R⁵ son, de modo independiente, hidrógeno, halo, amino, mono- o di-alquilamino en donde cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R⁶ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R⁷ es hidrógeno, halo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, amino, mono- o dialquilamino en donde cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R⁸ es hidrógeno, halo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

Z es O, S o NR⁹, en donde R⁹ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

n es un número entero 0, 1 o 2;

m es un número entero de 1 a 4, con la condición de que $m + n \leq 4$ y cuando $m = n = 2$, y Q es b, entonces X e Y no sean

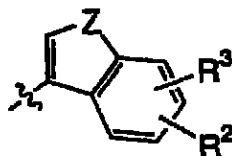
NH-C(R⁸)=CH-;

p es un número entero de 1 a 3, con la condición de que $p + n$ sea 2 o 3;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X e Y juntos forman $-N=C(R^4)-C(R^6)=CH-$ o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en

**a**

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde Z es NR^5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en donde n es 0 o 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en donde m es 1 a 3 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en donde p es 1 o 2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R^1 es hidrógeno, halo, ciano, trifluorometilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R^2 y R^3 están seleccionados, de modo independiente, de hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, carboxamido, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

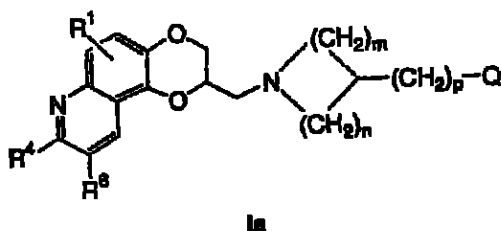
84

independiente, hidrógeno, amino o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

11. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R^7 y R^8 están seleccionados, de modo independiente, de hidrógeno, trifluorometilo, pentafluoroetilo o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

12. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R^6 es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, Z es NR^9 en donde R^9 es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, n es 0 o 1, m es 1 a 3 y p es 1 o 2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

13. Un compuesto de la fórmula Ia:



15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 2-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-azetidín-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 2-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-piperidín-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 2-[3-(1H-indol-3-ilmetil)-azetidín-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 2-[3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-azetidín-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 2-((4-[(6-fluoro-1H-indol-1-il)metil]piperidín-1-il)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 2-((4-[(6-fluoro-1H-indol-1-il)metil]piperidín-1-il)-8-etil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 1-[(1-{[8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil}piperidín-4-il)-1H-indol-6-carbonitrilo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 2-[3-(6-fluoro-indol-1-ilmetil)-azetidín-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 2-{3-[2-(6-fluoro-indol-1-il)-etil]-azetidín-1-ilmetil}-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una de sus sales

til)-azetinin-3-il]-etil)-1H-indol-6-carbonitrilo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 8-metil-2-[3-(5-metil-1H-indol-3-ilmetil)-azetidín-1-ilmetil]-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

26. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 25 que es el enantiómero S en el resto de 2-aminometil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxano, sustancialmente libre del enantiómero R de dicho compuesto.

27. Un método para tratar a un sujeto que padece de un estado patológico seleccionado de depresión, ansiedad, trastorno de pánico, trastorno de estrés post-traumático, trastorno disfórico premenstrual, trastorno de falta de atención, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada, obesidad, trastornos alimenticios, trastornos del flujo vasomotor, adicción a la cocaína y al alcohol y disfunción sexual, que comprende las etapas de:

20 administrar a dicho sujeto que padece de dicho estado patológico una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25.

28. El método de acuerdo con la reivindicación 27, en 25 donde el estado patológico es depresión.

29. El método de acuerdo con la reivindicación 27, en donde el estado patológico está seleccionado del grupo que

30. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 31. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 para usar como medicamento.

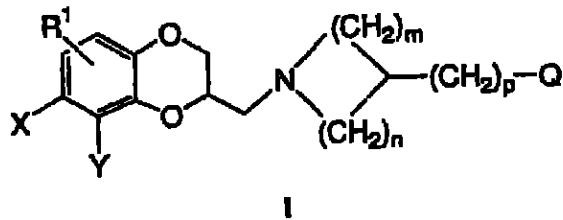
32. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 en un procedimiento para preparar un medicamento para el tratamiento de depresión, ansiedad,
10 trastorno de pánico, trastorno de estrés post-traumático, trastorno disfórico premenstrual, trastorno de falta de atención, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada, obesidad, trastornos alimenticios, trastornos del flujo vasomotor,
15 adicción a la cocaína y al alcohol y disfunción sexual.

33. Uso de acuerdo con la reivindicación 32, en donde el estado patológico es depresión.

34. Uso de acuerdo con la reivindicación 32, en donde el estado patológico está seleccionado del grupo que consiste en
20 trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de ansiedad social.

RESUMEN

Los compuestos de la fórmula I:



son útiles para el tratamiento de la depresión (incluyendo,
 5 pero sin estar limitados al trastorno de depresión mayor,
 depresión infantil y distimia), ansiedad, trastorno de pánico,
 trastorno de estrés post-traumático, trastorno disfórico
 premenstrual (también conocido como síndrome premenstrual),
 trastorno de falta de atención (con y sin hiperactividad),
 10 trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad social,
 trastorno de ansiedad generalizada, obesidad, trastornos
 alimenticios tales como anorexia nerviosa y bulimia nerviosa,
 trastornos del flujo vasomotor, adicción a la cocaína y al
 alcohol, disfunción sexual y enfermedades relacionadas.

89 89

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()

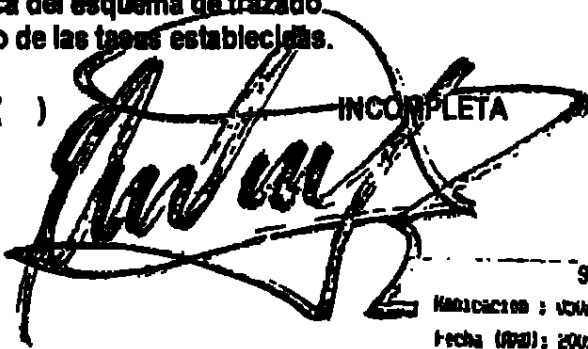
COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable:



Fecha:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00022409 00000000 folios: de
Fecha (ARM): 2002-03-10 16:58:29
Trámite : 011 PCI-PATENT 379 Fase: NCI 411 PRESENTAL
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS INVENCIONES

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
25 March 2004 (25.03.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/024730 A1

(51) International Patent Classification: C07D 491/04,
A61K 31/47 // (C07D 491/04, 319:00, 221:00)

(21) International Application Number:
PCT/US2003/028413

(22) International Filing Date:
11 September 2003 (11.09.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/410,168 12 September 2002 (12.09.2002) US
10/659,167 10 September 2003 (10.09.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH
[US/US]: A Corporation of the State of Delaware, USA,
Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874 (US).

(72) Inventors; and

(73) Inventor/Applicants (for US only): ZHOU, Dahui
[US/US]: 27 Christian Drive, East Brunswick, NJ 08816
(US). STACK, Gary, Paul [US/US]: 525 Brookfield Lane,
Ambler, PA 19002 (US).

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

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

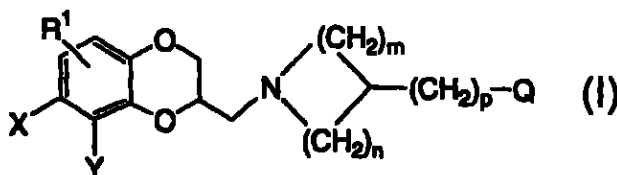
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KI, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IL, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CI, CG, CL, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, 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: ANTIDEPRESSANT AZAHETEROCYCLYMETHYL DERIVATIVES OF HETEROCYCLIC-FUSED BENZODI-
OXANS



(57) Abstract: Compounds of the Formula: are
useful for the treatment of depression (including
but not limited to major depressive disorder,
childhood depression and dysthymia), anxiety,
panic disorder, post-traumatic stress disorder,
premenstrual dysphoric disorder (also known as
premenstrual syndrome), attention deficit disorder
(with and without hyperactivity), obsessive
compulsive disorder, social anxiety disorder,

generalized anxiety disorder, obesity, eating disorders such as anorexia nervosa and bulimia nervosa, vasomotor flushing, cocaine
and alcohol addiction, sexual dysfunction and related illnesses.

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor(a)
CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ

Oficio N° 12858

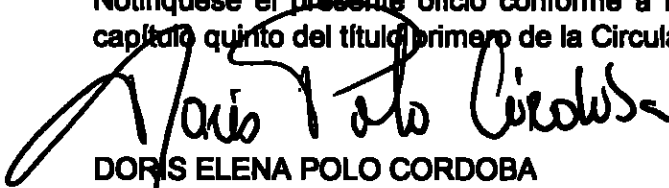
ASUNTO:	Radicación N°	05-22409
	Solicitud internacional	PCT/US2003/028413
	Fecha límite inicio fase nacional	12/04/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).
- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante.
- Para efectos de entendimiento, y posterior digitalización de la solicitud es importante que los documentos aportados se encuentren completos, por lo tanto se sugiere enviar un nuevo capítulo reivindicatorio, ya que el presentado con la solicitud contiene defectos en la numeración
- Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte del examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe de la División de Nuevas Creaciones. (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 27 nov 2005

202027

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Commutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@ic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia