

TM TAMAYO & ASOCIADOS
INTERNATIONAL PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Trademark Patents Health Permit Software Commercial Name
Marcas Patentes Registros Sanitarios Soporte Lógico Nombres Comerciales
SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 05022409 00000005

Folios: 117

Señor

**JEFE DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**
E. S. D.

Fecha (AMD): 2005-07-25 16:39:33

Traite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**REF: EXPEDIENTE : 05-22409
PATENTE PCT : "DERIVADOS DE
AZAHETEROCICLILMETILO DE BENZODIOXANOS
FUSIONADOS CON HETEROCICLOS ANTIDEPRESIVOS"
ACTUACION : RESPUESTA EXAMEN DE FORMA**

Estimados señores:

CARLOS ORLANDO MAYA RODRÍGUEZ, mayor de edad, vecino de esta ciudad, identificado con la Cédula de Ciudadanía No. 17.117.818 expedida en Bogotá, Abogado titulado en ejercicio y portador de la Tarjeta Profesional No. 17.402 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **WYETH**, según Poder debidamente conferido y legalizado, adjunto a las diligencias administrativas de la referencia, encontrándome dentro del término legal comparezco para responder el oficio de Requerimiento No. 12858 del Examen de Forma, emanado de esa Oficina, y con fundamento en el 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 y la Decisión 486 de 2.000 de C.A.N, en los siguientes términos:

1.- Para dar cumplimiento a los requerimientos de su despacho, de acuerdo con los artículos 26 literales f y k de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, presentamos:

1.1. Documentos de Cesión debidamente legalizados por Apostilla para la prioridad reivindicada en la solicitud internacional No. 60/410.168 de los inventores para la patente de la referencia a la sociedad **WYETH**.

1.2. Copia simple del memorial debidamente radicado ante su Despacho el día 06 de mayo del año en curso con el cual aportamos el documento de cesión debidamente legalizado por Apostilla para la prioridad reivindicada No. 10/659.167 de los

Carrera 13 A No. 28-38 Mz 2 Bufete 245 Parque Central Bavaria
Tel. (57 1) 341 9841 - FAX (57 1) 336 8592 - Cel. (315) 317 1181
E-mails: tmcarios@etb.net.co , trademarks1@hotmail.com
Bogotá D.C., COLOMBIA, S.A.

inventores invocada en la patente internacional para la patente de la referencia a la sociedad WYETH.

1.3- Copia simple del memorial debidamente radicado ante su despacho el día 26 de abril del año en curso, con el cual aportamos el poder debidamente legalizado hasta por Apostilla que concede la sociedad WYETH al doctor Daniel Goytia, donde a su vez consta la existencia y representación legal de ésta sociedad y la copia auténtica del poder que nos otorga el doctor Daniel Goytia en representación de la sociedad WYETH.

1.4 Presentamos Copia auténtica del acta constitutiva de la sociedad WYETH.

2.- Presentamos nuevamente el capítulo descriptivo y el reivindicatorio, ya que el presentado con la solicitud presenta una inconsistencia, donde los últimos renglones de cada hoja no quedaron impresos, por lo que agradecemos tener en cuenta estos nuevos documentos donde aparece completa y sin errores de numeración.

3.- Informamos que no tiene anexos el examen preliminar internacional.

De acuerdo con lo anterior solicito dar por subsanado dicho requerimiento y de igual forma, se me reconozca Personería para este caso específico, ordenando lo pertinente con el fin de que el expediente en mención siga su curso normal.

NOTIFICACIONES

Mi poderdante y yo recibiremos notificaciones en la Secretaría de su Despacho o en mi Oficina de Abogado ubicada en la Carrera 13A No. 28- 38 Bufete 245 MZ.2 Parque Central Bavaria de la ciudad de Bogotá D.C.

Del señor Jefe,


CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ
No.17.117.818 expedida en Bogotá,
T.P No. 17.402 del C.S.J.

14223³

MSB

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*

This public document

2. has been signed by H. L. Jackson

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

6. the twenty-fifth of May, 2005

7. by *Assistant Authentication Officer, United States Department of State*

8. No. 05020433-2

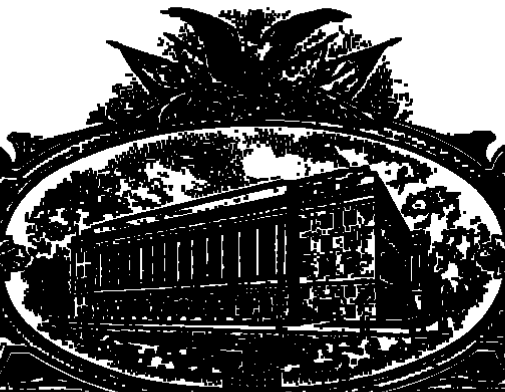
9. Seal/Stamp:

10. Signature:

Joan C. Hampton

Joan C. Hampton

A 1324898



THE UNITED STATES OF AMERICA

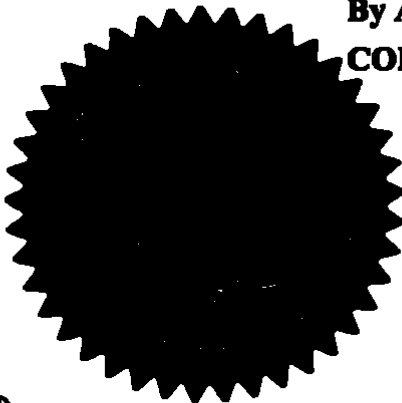
TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office

May 24, 2005

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
March 13, 2003

By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS



H. L. Jackson
H. L. JACKSON
Certifying Officer

360

03-19-2003

Docket No: AM101206
Patent



102394063

Recordation Form Cover Sheet
Patents Only

U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE
PATENT AND TRADEMARK OFFICE

To the Commissioner for Patents: Please record the attached original documents or copy thereof.

1. Submission Type

- ☒ New
☐ Resubmission (Non-Recordation)
Document ID #
☐ Correction of PTO Error
Reel # Frame #
☐ Corrective Document
Reel # Frame #

3 13-03

2. Conveyance Type:

- ☒ Assignment ☐ License ☐ Security Agreement
☐ Other ☐ Change of Name ☐ Merger

3. Conveying party(ies):

Dahui ZHOU
Gary Paul STACK

Additional name(s) of conveying party(ies) attached:

- ☐ Yes
☒ No

Execution Date: Dahui ZHOU -- October 2, 2002
Gary Paul STACK -- October 14, 2002

4. Receiving party(ies):

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940

Additional name(s) and address(es) attached:

- ☐ Yes
☒ No

5. Correspondent address:

Rebecca R. Barrett
Wyeth
Patent Law Department
Five Giralda Farms
Madison, NJ 07940
Tel. No. (610) 902-2646

RECORDS
OCT 13 AM 4 02
FINANCIAL SECTION

03/19/2003 UNRECORDED 00000179 014425 00410160

01 FEB 2003

40.00 EX

Assignments/Recordation/USPTO - Rev. 1/03

Page 1 of 2

Recordation Form Cover Sheet

PATENT
REEL: 013849 FRAME: 0866

261 6

Docket No: AM100206
Patent

6. Application number(s) or patent number(s):
If this document is being filed together with a new application, the execution date of the application is
A. Patent Application Number(s): 60/410,168, filed on September 12, 2002
B. Patent Number(s):
C. Patent Cooperation Treaty (PCT) Application Number(s) (only if a U.S. Application Number has not been assigned):
Additional numbers attached:
☐ Yes
☒ No
7. Pages: Enter the total number of pages of the attached conveyance document including any attachments: 3
8. Total number of properties involved: 1
9. Total Fee (37 CFR 3.41): \$40.00
☐ Enclosed
☒ Authorized to be charged to deposit account.
10. Deposit Account Number: 01-1425
Authorization is given to charge any additional fees to deposit account.
(Attach duplicate copy of this page if paying by deposit account).
11. Statement and Signature:
To the best of my knowledge and belief, the foregoing information is true and correct and any attached copy is a true copy of the original document. Charges to deposit account are authorized, as indicated herein.

March 13, 2003
Date

Rebecca R. Barrett
Rebecca R. Barrett
Attorney for Applicants
Reg. No. 35,152

CERTIFICATE OF MAILING 37 CFR §1.10

I hereby certify that this paper and the documents referred to or enclosed therein are being deposited with the United States Postal Service on the date written below in an envelope as "Express Mail Plus (Office to Addressee)" Mailing Label Number EV212372673US addressed to the Commissioner for Patents, Washington, DC 20231

March 13, 2003
Date

Judith A. Johnston
Judith A. Johnston

7
362

Docket No: AM101206 L1
Patent

For: ☒ U.S. and/or ☒ Foreign Rights
For: ☒ U.S. Application or ☐ U.S. Patent

Assignment of Invention

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged,
ASSIGNOR:

(1) Full Name of Inventor: Dahui ZHOU
Residence: 27 Christian Drive, East Brunswick, NJ 08816
Citizenship: USA

(2) Full Name of Inventor: Gary Paul STACK
Residence: 525 Bronkfield Lane, Ambler, PA 19002
Citizenship: USA

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940-0874

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE the entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries, including all rights to claim priority, in and to the invention entitled:

**ANTIDEPRESSANT AZAHETEROCYCLYLMETHYL DERIVATIVES OF
HETEROCYCLE-FUSED BENZODIOXANS**

and invented by ASSIGNOR and the following additional inventors, if any:

and which is found in

[check and complete (a), (b), (c), (d) or (e)]

- (a) ☐ U.S. patent application executed on even date herewith.
(b) ☐ U.S. patent application executed on:
(c) ☐ U.S. provisional application, not yet filed, naming the above inventor(s) for the above-entitled invention
☐ Express mail label no.:
(d) ☒ U.S. application Serial No. 60/410,168 filed on: September 12, 2002
(e) ☐ U.S. Patent No. issued on:

[also check (f) if foreign application(s) is(are) also being assigned]

(f) ☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country.

including the right to claim priority, including any and all improvements disclosed therein, and in and to all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any

368

Docket No: AM101206 L1
Patent

subsequently filed provisional, nonprovisional, continuation, divisional, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any reissue or re-examination thereof.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

ASSIGNOR authorizes ASSIGNEE to make applications for and to receive Letters patent for said invention in any of said countries in its own name, or in ASSIGNOR's name, at its election.

ASSIGNOR covenants and agrees to execute or procure any further necessary assurance of the title to said invention and any Letters Patent which may issue therefor and to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE deliver any testimony in any interference, litigation or proceeding related thereto and execute all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to said invention or any Letters Patent which may be granted therefor in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, and that to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE execute any continuation, continuation-in-part, divisional, renewal or substitute thereof, and as to Letters Patent and reissue or re-examination thereof, or any other additional applications of Letters Patent for said invention or any part thereof, all of which applications and any Letters Patent issuing thereon are hereby assigned to ASSIGNEE, and will make all rightful oaths or declarations, and do all lawful acts requisite for procuring the same therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives.

9/104

Docket No: AM101206 L1
Patent

ASSIGNOR authorizes and requests the Commissioner of Patents to issue any and all Letters Patent of the United States for said invention, resulting from any of the aforesaid applications to its ASSIGNEE.

Dahui Zhou Oct. 2nd. 2002
Dahui ZHOU L.S. Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey)
County of Middlesex) ss: Monmouth Junction

On the 2nd day of October 2002, Dahui ZHOU personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

ELIZABETH BACKER MELICK
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
MY COMMISSION EXPIRES APRIL 2, 2006

Elizabeth Backer Melick
Notary Public

Gary Paul Stack 10/14/02
Gary Paul STACK L.S. Date

ACKNOWLEDGMENT

State of New Jersey)
County of Middlesex) ss: Monmouth Junction

On the 14th day of Oct. 2002, Gary Paul STACK personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

ELIZABETH BACKER MELICK
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
MY COMMISSION EXPIRES APRIL 2, 2006

Elizabeth Backer Melick
Notary Public

H
365

TRADUCCIÓN PÚBLICA-----
APOSTILLA (Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961.)---
1. País: Estados Unidos de América-----
Este documento público-----
2. ha sido firmado por H. L. JACKSON-----
3. actuando en su carácter del Funcionario Certificador-----
4. lleva el sello/timbre de la Oficina de Patentes y Marcas---
CERTIFICADO-----
5. en Washington, DC-----
6. a los once veinticinco del mes de mayo del año 2005-----
7. por el Subsecretario de Autenticaciones, Departamento de
Estado de Estados Unidos-----
8. N° 05020433-2-----
9. Sello/Timbre: [Aparece un sello que reza:] Departamento de
Estado. Estados Unidos de América-----
10. Firma: [Aparece una firma ilegible y una aclaración de
firma que reza:] Joan C. Hampton-----
LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA-----
A TODOS AQUELLOS ANTE QUIENES SE PRESENTE LA PRESENTE:-----
DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE ESTADOS UNIDOS-----
Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos-----
24 de mayo de 2005-----
Por la presente certifico que la adjunta es copia fiel del
archivo que obra en esta oficina de un documento inscripto el
13 de marzo de 2005,-----
En representación del COMISARIO DE PATENTES Y MARCAS-----

[Aparece una firma ilegible y una aclaración de firma que reza:] H.L. JACKSON, Funcionario Certificador-----

[Aparece un sello que reza:] Oficina de Patentes y Marcas, Estados Unidos de América-----

[En la página siguiente aparece un sello que reza:] 19-03-2003. 102394063-----

Archivo N° AM101206 Patente-----

Carátula de Formulario de Inscripción. Exclusivamente Patentes DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE ESTADOS UNIDOS. OFICINA DE PATENTES Y MARCAS-----

Al Comisario de Patentes: Rogamos inscribir los documentos originales o copias de ellos que se adjuntan a la presente.---

1. Tipo de Presentación: [Aparece un casillero con una "X" y a continuación reza:] Nueva. [Aparece un casillero en blanco y a continuación reza:] Nueva Presentación (No Inscripción) Identificación del Documento N° [en blanco]. [Aparece un casillero en blanco y a continuación reza:] Corrección de Error de la Oficina de Patentes y Marcas. Rodillo N° [en blanco], Casillero N° [en blanco]. [Aparece un casillero en blanco y a continuación reza:] Documento de Corrección. Rodillo N° [en blanco], Casillero N° [en blanco]-----

2. Tipo de Transferencia: [Aparece un casillero con una "X" y a continuación reza:] Cesión. [Aparece un casillero en blanco y a continuación reza:] Licencia. [Aparece un casillero en blanco y a continuación reza:] Contrato de Garantía Real. [Aparece un casillero en blanco y a continuación reza:] Otro.

13
367

[Aparece un casillero en blanco y a continuación reza:] Cambio de Nombre. [Aparece un casillero en blanco y a continuación reza:] Fusión-----

3. Parte(s) Transferente: Dahui ZHOU. Gary Paul STACK. Se adjuntan nombres adicionales de partes transferentes: [Aparece un casillero en blanco y a continuación reza:] Sí. [Aparece un casillero con una "X" y a continuación reza:] No-----

Fecha de Otorgamiento: Dahui ZHOU - 2 de octubre de 2002. Gary Paul STACK - 14 de octubre de 2002.-----

4. Parte Cesionaria: Wyeth. Five Giralda Farms. Madison, New Jersey 07940. Se adjuntan nombres adicionales de partes cesionarias: [Aparece un casillero en blanco y a continuación reza:] Sí. [Aparece un casillero con una "X" y a continuación reza:] No-----

5. Domicilio para Correspondencia: Rebecca R. Barrett, Wyeth, Departamento Legal de Patentes. Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940. Tel. N° (610) 902-2646-----

Página 1 de 2. Carátula de Formulario de Inscripción-----

PATENTE. RODILLO: 013849. CASILLERO: 0866-----

Archivo N° AM100206. Patente-----

6. Solicitud(es) Número o Patente(s) número: Si el presente documento se presenta junto con una solicitud de patente nueva, la fecha de otorgamiento de la solicitud de patente es

A. Solicitud de Patente Número(s): 60/410.168, presentada el 12 de septiembre de 2002. B. Patente Número: [en blanco]. C. Solicitud de Patente conforme al Tratado de Cooperación en

14
268

Materia de Patentes (PCT) Número (solamente si la Solicitud de Patente Estadounidense Número no se ha cedido): [en blanco].

Se adjuntan números adicionales: [Aparece un casillero en blanco y a continuación reza:] Sí. [Aparece un casillero con una "X" y a continuación reza:] No-----

7. Páginas: Ingrese el número total de páginas del documento de transferencia adjunto incluyendo todos los documentos adjuntos: 3-----

8. Número total de propiedades involucradas: 1-----

9. Arancel Total (Título 37, artículo 3.41 del Código de Normas de Procedimientos en el Fuero Federal): \$40,00.

[Aparece un casillero en blanco y a continuación reza:] Adjuntos. [Aparece un casillero con una "X" y a continuación reza:] Se autoriza el débito de cuenta de depósito-----

10. Cuenta de Depósito Número: 01-1425. Se da autorización para debitar todos los aranceles adicionales de cuenta de depósito. (Adjunte una copia por duplicado de esta página si abona por cuenta de depósito)-----

11. Declaración Jurada y Firma: A mi leal saber y entender, la información precedente es la verdad y todas las copias adjuntas son copia fiel del documento original. Se autorizan los débitos de cuenta de depósito, como se indica en la presente.-----

Fecha: 13 de marzo de 2003. [Aparece una firma ilegible y una aclaración de firma que reza:] Rebecca R. Barrett. Apoderado de los Solicitantes. Matrícula N° 35.152-----

369

CERTIFICADO DE REMISIÓN POR CORREO CONFORME AL TÍTULO 37,
ARTÍCULO 1.10 DEL CÓDIGO DE NORMAS DE PROCEDIMIENTOS EN EL
FUERO FEDERAL-----

Por la presente certifico que este documento y los documentos
que se dice que se adjuntan a él se depositan en el Servicio
Postal de Estados Unidos en la fecha escrita al pie en un
sobre como "Correo Expreso Dirigido al Destinatario", Etiqueta
de Correo Número EV212532673US, dirigido al Comisario de
Patentes, Washington, DC 20231.-----

Fecha: 13 de marzo de 2003. [Aparece una firma ilegible y una
aclaración de firma que reza:] Judith A. Johnston-----

Página 2 de 2. Carátula de Formulario de Inscripción-----

PATENTE. RODILLO: 013849. CASILLERO: 0867-----

Para: [Aparece un casillero con una "X" y a continuación
reza:] Estados Unidos y/o [Aparece un casillero con una "X" y
a continuación reza:] Derechos Extranjeros-----

Para: [Aparece un casillero con una "X" y a continuación
reza:] Solicitud de Patente Estadounidense o [Aparece un
casillero en blanco y a continuación reza:] Patente
Estadounidense-----

Cesión de Invención-----

En contraprestación por el pago por la CESIONARIA a la CEDENTE
de una contraprestación valiosa susceptible de valor
pecuniario, de la cual se acusa recibo por la presente,-----

El CEDENTE:-----

76
578

(1) Nombre Completo del Inventor: Dahui ZHOU. Domicilio: 27 Christian Drive, East Brunswick, NJ 08816. Nacionalidad: Estadounidense-----

(2) Nombre Completo del Inventor: Gary Paul STACK. Domicilio: 525 Brookfield Lane, Ambler, Pennsylvania 19425. Nacionalidad: Estadounidense-----

por la presente vende, cede y transfiere a favor de la CESIONARIA: Wyeth, Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940-0874-----

y a los sucesores, derechohabientes y representantes legales de la CESIONARIA, la totalidad de los derechos reales y personales para Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en todos los países extranjeros, que incluyen todos los derechos de reivindicar prioridad, sobre la invención titulada:-----

DERIVADOS DE AZAHETEROCICLILMETILO DE BENZODIOXANOS FUSIONADOS CON HETEROCICLOS ANTIDEPRESIVOS-----

e inventada por el CEDENTE y los siguientes inventores adicionales, si hubiera: [en blanco]-----

y que se halla en [marque y complete (a), (b), (c), (d) o (e)]

(a) [Aparece un casillero en blanco y a continuación reza:] solicitud de patente estadounidense otorgada en la misma fecha que la presente.-----

(b) [Aparece un casillero en blanco y a continuación reza:] solicitud de estadounidense otorgada el: [en blanco]-----

142

(c) [Aparece un casillero en blanco y a continuación reza:] solicitud de patente provisoria estadounidense, aún no presentada, que nombra al inventor(es) precedente para la invención titulada anteriormente. [Aparece un casillero en blanco y a continuación reza:] Etiqueta de Correo Expreso N°: [en blanco]-----

(d) [Aparece un casillero con una "X" y a continuación reza:] Solicitud de Patente Estadounidense Acta N° 60/410.168 presentada el 12 de septiembre de 2002-----

(e) [Aparece un casillero en blanco y a continuación reza:] Patente N° [en blanco] concedida el [en blanco]-----
[también marque (f) si también se ceden solicitudes de patente extranjeras]-----

(f) [Aparece un casillero con una "X" y a continuación reza:] todos los equivalentes legales de ella en un país extranjero, que incluye el derecho de reivindicar prioridad, que incluye todas y cada una de las mejoras reveladas en ella, y de todas las Patentes que se concedan para la invención mencionada a la solicitud de patente precedente y todas solicitudes provisionales, no provisionales, continuaciones, divisionales, renovaciones o sustitutos de ellas presentadas con posterioridad, y en cuanto a las Patentes todas las reemisiones o nuevas revisiones de ellas.-----

Página 1 de 3. Cesión de Invención-----

PATENTE. RODILLO: 013849. CASILLERO: 0868-----

El CEDENTE por la presente declara que no se celebró ni se celebrará ninguna cesión, venta, contrato o gravamen que esté en conflicto con la presente cesión.-----

El CEDENTE autoriza a la CESIONARIA a hacer solicitudes de patente y a recibir Patentes para la invención mencionada en cualquiera de los países mencionados a su propio nombre, o a nombre de la CESIONARIA, según cuál sea su elección.-----

El CEDENTE declara y acuerda que otorgará o procurará todas las garantías necesarias del derecho sobre la invención y todas las Patentes que se concedan para ella y, en cualquier momento, a pedido y a expensas del CESIONARIO, prestará testimonio en todos los procedimientos de interferencia, controversia o procedimientos relacionados con ellos y otorgará todos los documentos que sea necesario o deseable para obtener los derechos sobre la invención mencionada o sobre todas las Patentes que se concedan para ella para la CESIONARIA, sus sucesores, derechohabientes u otros representantes legales, y que, en cualquier momento, a pedido y a expensas de la CESIONARIA, otorgará todas las continuaciones, continuaciones en parte, divisionales, renovaciones o sustitutos de ellas, y en cuanto a las Patentes y reemisiones o nuevos exámenes de ellas, o todas las otras solicitudes de patente adicionales para esa invención, o cualquier parte de ellas, la totalidad de cuyas solicitudes de patente y Patentes que se conceden en ellas por la presente se ceden a la CESIONARIA, y prestará todos los juramentos o

15
37B

declaraciones legítimas y realizará todos los actos lícitos requeridos para procurarlos en ellas, sin nueva retribución, pero a expensas de la CESIONARIA, sus sucesores, derechohabientes o representantes legales.-----

Página 2 de 3. Cesión de Invención-----

PATENTE. RODILLO: 013849. CASILLERO: 0869-----

La CEDENTE autoriza y solicita al Comisario de Patentes que conceda todas y cada una de las Patentes Estadounidenses para la invención mencionada, surgidas de todas las solicitudes de patente mencionadas a favor de su CESIONARIA.-----

[Aparece una firma ilegible y una aclaración de firma que reza:] Dahui ZHOU Lugar para sello. Fecha: 2 de octubre de 2002-----

CERTIFICACIÓN-----

Estado de Nueva Jersey. Condado de Middlesex. A saber-----

A los 2 días del mes de octubre del año 2002, Dahui ZHOU compareció personalmente por ante mí, a quien reconozco como la misma persona descrita y que otorgó el documento precedente, y certificó que otorgó el mismo, libremente y para los propósitos expuestos.-----

[Aparece una firma ilegible y debajo reza:] Escribano Público.

[Aparece un sello que reza:] Elizabeth Backer Melick, Escribano Público de Nueva Jersey. Mi Mandato vence el 4 de abril de 2006-----

[Aparece una firma ilegible y una aclaración de firma que reza:] Gary Paul STACK. Lugar para sello. Fecha: 14-10-02-----

20
374

CERTIFICACIÓN-----

Estado de Nueva Jersey. Condado de Middlesex. A saber-----

A los 2 días del mes de octubre del año 2002, Gary Paul STACK compareció personalmente por ante mí, a quien reconozco como la misma persona descrita y que otorgó el documento precedente, y certificó que otorgó el mismo, libremente y para los propósitos expuestos.-----

[Aparece una firma ilegible y debajo reza:] Escribano Público.

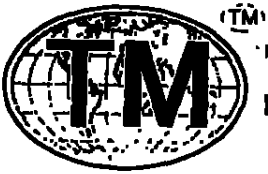
[Aparece un sello que reza:] Elizabeth Backer Melick, Escribano Público de Nueva Jersey. Mi Mandato vence el 4 de abril de 2006-----

Página 3 de 3. Cesión de Invención-----

INSCRIPTO: 13/03/2003. PATENTE. RODILLO: 013849. CASILLERO: 0870-----

CERTIFICO QUE LA QUE ANTECEDE ES TRADUCCIÓN FIEL AL ESPAÑOL DEL DOCUMENTO ORIGINAL REDACTADO EN IDIOMA INGLÉS QUE TUVE A MI VISTA Y AL CUAL ME REMITO EN BUENOS AIRES A LOS NUEVE DÍAS DEL MES DE JUNIO DEL AÑO DOS MIL CINCO-----

MARIA VICTORIA ARAUZ
ESCRIBANA PÚBLICA INGLÉS
13-01-2003 - 74.11-74.07



TM TAMAYO & ASOCIADOS
INTERNATIONAL PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Trademark
Patent
Health Permit
Software
Commercial Name
Design

Marcas
Patentes
Registros Sanitarios
Soporte Lógico
Nombres Comerciales
Diseños

Señores
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

Copia

folios: 17

REF: EXPEDIENTE: 05-022409

PATENTE PCT: "DERIVADOS DE AZAHETEROCIC

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación: 05-022409 00000003

Folios: 1

Fecha (ORD): 2005-05-06 17:03:57

Trámite: 05-022409 379 (C.A. N. 37) (C. 37) (C. 37)

Dependencia: 2820 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Estimados señores:

Damos alcance al expediente citado en referencia, con el fin de presentar los documento de Cesión (Poder) correspondientes a la prioridad 10/659.167 invocada en la patente Internacional PCT/US2003/028413, debidamente legalizado y traducido, por los dos (02) inventores, de la patente citada en la referencia, la cual fue solicitada y de acuerdo con fundamento jurídico en lo establecido en el Artículo (26) Literal (k) de la Decisión 486 de la Comunidad Andina de Naciones (CAN), previo el lleno de los requisitos allí establecidos, para lo cual anexamos dichos documentos.

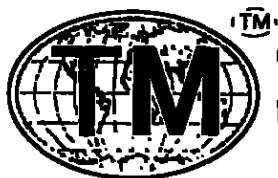
En con secuencia, ruego a usted que una vez finiquitado esta diligencia, ordenar lo pertinente para que el expediente siga su curso normal.

Atentamente,

[Signature]
CARLOS ORLANDO MAYA R.
C.C. No. 17.117.818 -Bogotá
T.P. No. 17.402. C.S.J.

Anexo.- Poderes de Cesión

Carrera 13 A No. 28-38 Mz 2 Bufette 245 Parque Central Bavaria
PBX (57 1) 341 9841 - FAX (57 1) 336 8592 - Cel. (315) 317 1181
E-mails: tncarlos@etb.net.co , trademarks1@hotmail.com
Bogotá D.C., COLOMBIA, S.A.



TM TAMAYO & ASOCIADOS
INTERNATIONAL PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Trademark
Patent
Health Permit
Software
Commercial Name
Design

37622
Marcas
Patentes
Registros Sanitarios
Soporte Lógico
Nombres Comerciales
Diseños

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
E. S.

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Solicitud: 35222409 08052302
Fecha: 2005 04-26 15:23:02
Tramite: 001 PCT PATENT 073 FASE 0002 101 PRESTAMOS
Ejecución: 0002 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

ASUNTO : **EXPEDIENTE: 05-022409**
PATENTE PCT : **"DERIVADOS DE**
AZAHETEROCICLILMETILO DE
BENZODIOXANOS FUSIONADO..."
ACTUACIÓN : **ANEXAR PODERES**

Estimados señores:

Con el presente nos permitimos dar alcance a la solicitud de patente PCT fase Nacional citada en la referencia para adjuntar copia auténtica del poder que nos otorga: El Doctor Daniel Goytia en representación de la sociedad WYETH, y el poder que otorga la sociedad WYETH al doctor Daniel Goytia, en el cual consta a su vez el lugar de constitución de la empresa, a los abogados CARLOS ORLANDO MAYA RODRÍGUEZ y/o GUSTAVO CALDERON ROSERO y/o CLARA TERESA CORTES DE RODRÍGUEZ, y/o CARMEN GRACIELA FLOREZ en su orden, identificados con las Cédulas de Ciudadanía No. 17.117.818 de Bogotá, 17.119.352 de Bogotá, 22.429.053 de Barranquilla, 63.325.304 de Bucaramanga, portadores de las Tarjetas Profesionales Nos.. 17.402, 14.557, 31-984, 97.983, del C.S.J. respectivamente.

En consecuencia, ruego a usted reconocer Personería para este caso específico y ordenar lo pertinente para que el expediente siga su curso normal.

De antemano agradezco la atención que ustedes presten al particular.

Atentamente,


CARLOS MAYA RODRÍGUEZ
C.C. 17.117.818 de Bogotá.
T.P. 17-402 del C.S.J

Anexo:- Poderes

Camera 13 A No. 28-38 Mz 2 Bufette 245 Parque Central Bavaria
PBX (57 1) 341 9841 - FAX (57 1) 336 8592 - Cel. (315) 317 1181
E-mails: tmcarios@etb.net.co , trademarks1@hotmail.com
Bogotá D.C., COLOMBIA, S.A.

14172.
327 23

Apostille

(Convention de La Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document:

2. has been signed by Harriet Smith Windsor

3. acting in the capacity of Secretary of State of Delaware

4. bears the seal/stamp of Office of Secretary of State

Certified

5. at Dover, Delaware

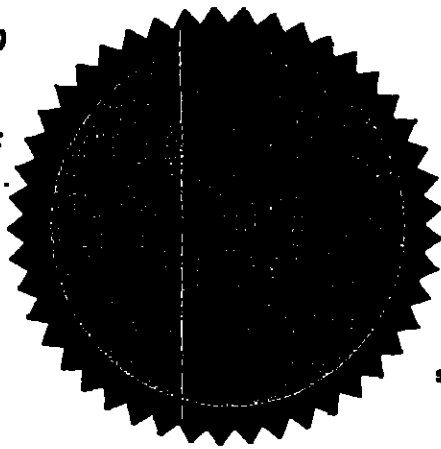
6. the twenty-eighth day of April, A.D. 2005

7. by Secretary of State, Delaware Department of State

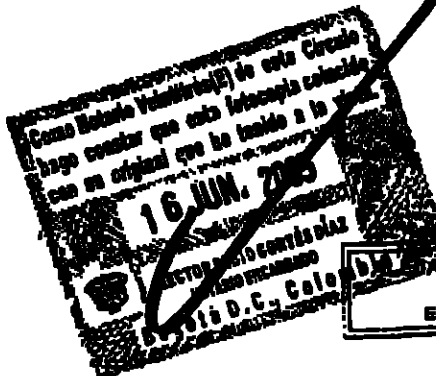
8. No. 0252450

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Harriet Smith Windsor
Secretary of State



LEGALIZACION
050523182264



029.00 11:24:28
23/05/2005

Delaware

PAGE 1

The First State

I, HARRIET SMITH WINDSOR, SECRETARY OF STATE OF THE STATE OF DELAWARE, DO HEREBY CERTIFY "WYETH" IS DULY INCORPORATED UNDER THE LAWS OF THE STATE OF DELAWARE AND IS IN GOOD STANDING AND HAS A LEGAL CORPORATE EXISTENCE SO FAR AS THE RECORDS OF THIS OFFICE SHOW, AS OF THE TWENTY-EIGHTH DAY OF APRIL, A.D. 2005.

AND I DO HEREBY FURTHER CERTIFY THAT THE SAID "WYETH" WAS INCORPORATED ON THE FOURTH DAY OF FEBRUARY, A.D. 1926.

AND I DO HEREBY FURTHER CERTIFY THAT THE FRANCHISE TAXES HAVE BEEN PAID TO DATE.

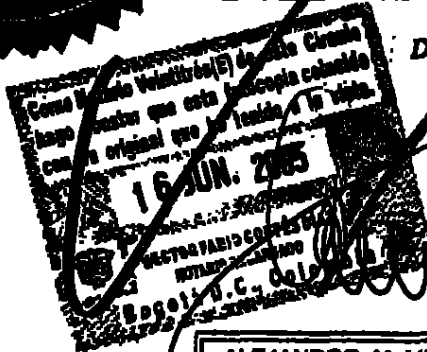
AND I DO HEREBY FURTHER CERTIFY THAT THE ANNUAL REPORTS HAVE BEEN FILED TO DATE.

0196024 8300

050345465

Harriet Smith Windsor, Secretary of State
AUTHENTICATION: 3845097

DATE: 04-28-05



ALEJANDRO M. LIPORACE
Matricula 3837
ESCRIBANO PUBLICO

25
379

TRADUCCIÓN PÚBLICA-----

APOSTILLA-----

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

1. País: Estados Unidos de América-----

Este documento público-----

2. ha sido firmado por Harriet Smith Windsor-----

3. actuando en su carácter de Secretaria de Estado de
Delaware-----

4. lleva el sello/timbre de la Oficina del Secretario de
Estado-----

CERTIFICADO-----

5. en Dover, Delaware-----

6. a los veintiocho días del mes de abril del Año del Señor
2005-----

7. por el Secretario de Estado, Departamento de Estado de
Delaware-----

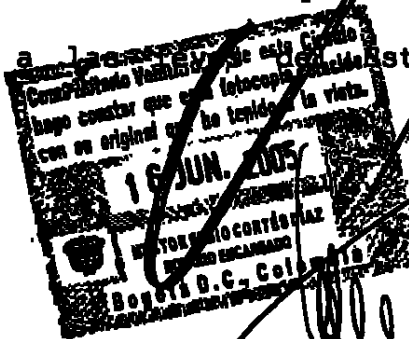
8. 0252450-----

9. Sello/Timbre: [Aparece un sello que reza:] Oficina del
Secretario - 1793 Delaware 1855-----

10. Firma: [Aparece una firma ilegible y debajo reza:]
Secretario de Estado-----

Delaware. El Primer Estado. Página 1-----

Yo, HARRIET SMITH WINDSOR, Secretaria de Estado del Estado de
Delaware, por la presente certifico que "WYETH" se constituye
debidamente conforme a la ley del Estado de Delaware y



ALEJANDRO M. LIPORACE
Matricula 3637
ESCRIBANO PÚBLICO

cumple regularmente con sus obligaciones y tiene existencia legal como sociedad anónima tal como lo demuestran los registros de esta oficina, a los veintiocho días del mes de abril del Año del Señor 2005.-----

Y por la presente certifico que la nombrada "Wyeth" se constituyó a los cuatro días del mes de febrero del Año del Señor 1926.-----

Y por la presente certifico que los impuestos de la franquicia se han abonado a la fecha.-----

Y por la presente certifico que la memoria anual se presentó a la fecha.-----

[Aparece una firma ilegible y una aclaración de firma que reza:] Harriet Smith Windsor, Secretaria de Estado-----

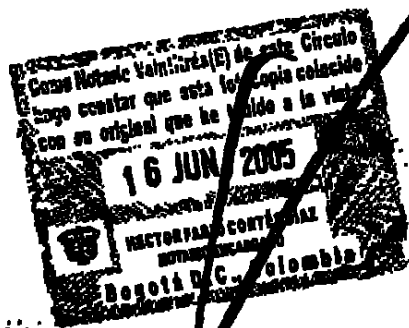
[Aparece un sello con una leyenda que reza:] Oficina del Secretario. 1793 Delaware 1855-----

0196024 8300-----

050345465-----

AUTENTICACIÓN: 3845097. FECHA: 28-04-05-----

CERTIFICO QUE LA QUE ANTECEDE ES TRADUCCIÓN FIEL AL ESPAÑOL DEL DOCUMENTO ORIGINAL REDACTADO EN IDIOMA INGLÉS QUE TUVE A MI VISTA Y AL CUAL ME REMITO EN BUENOS AIRES A LOS DIECISIETE DÍAS DEL MES DE MAYO DEL AÑO DOS MIL CINCO-----



LA VICTORIA ANAUZ
SECRETARIA FUERZA INGLIS
C. M. 100-100-100-100

ALEJANDRO M.
MARTÍNEZ
ESCRIBANO

RAU2
4022
2005

CERTIFICO EN SELLO DE ACTUA-
CION NOTARIAL Nº 1003841182
BUENOS AIRES 2015105

[Handwritten signature]

ALEJANDRO M. LIPORACE
Matricula 3837
ESCRIBANO PUBLICO

Como Notario Valido (E) de este Circulo
puedo constatar que esta fotocopia colocada
con el original que he tenido a la vista.
16 JUN. 2015
NOTARIO PUBLICO
BOGOTÁ D.C. Colombia



CERTIFICACION DE REPRODUCCIONES
LEY 404



38127

T 003841182

Buenos Aires, 20 de Mayo.- de 2005.-

En mi carácter de Escribano Titular del Registro 1331 de Capital Federal.-

CERTIFICO que la reproducción anexa, extendida en Cuatro.-

foja/s, que sello y firmo, es COPIA FIEL de su original, que tengo a la vista, doy fe.

El Autorizante deja constancia que el documento original cuyas fotocopias se certifican se encuentra redactado en idioma extranjero con su correspondiente traducción al español y consiste en una CERTIFICACION.-

ALEJANDRO M. LIPORACE
Matrícula 3837
ESCRIBANO PUBLICO

Bajo el sello y la firma de este Circulo
se encuentra el original que he tenido a la vista.
16 JUN. 2005
INSTRUMENTO PUBLICO
Bogotá, Colombia



LEGALIZACION

LEY 404



L 006506497

EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley vigente, LEGALIZA la firma y sello del escribano **ALEJANDRO MARIA LIPORACE**

obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° **050523182264/0** :

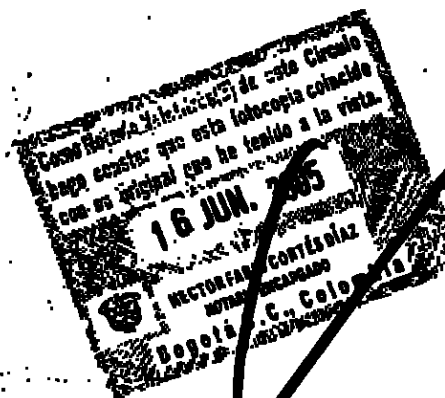
La presente legalización no juzga sobre

el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, **Lunes 23 de Mayo de 2005**



ESC. LILIANA MABEL SEREBRISTY
COLEGIO DE ESCRIBANOS
CONSEJERA



APOSTILLE
(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. PAIS _____ ARGENTINA _____

El presente documento público

2. Ha sido firmado por LILIANA M. SEREBRISKY

3. Quien actúa en calidad de CONSEJERA

4. Lleva el sello/timbre de CD. DE ESCRIB.
DE LA CIUDAD DE RS. A.

5. En _____ BUENOS AIRES _____ 6. El día 24 MAY 2005

7. Por _____ UNIDAD DE COORDINACION LEGALIZACIONES _____

MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES, COMERCIO
INTERIOR Y CULTO



94363

132

DR. NESTOR A. LOZANO
Jefe de Coordinación Legalizaciones
Ministerio de Relaciones Exteriores,
Comercio Interior y Culto

Este documento ha sido verificado por esta Ciudad
 y se declara que es auténtico y válido.
16 JUN. 2005
 SECRETARÍA DE LEGALIZACIONES
 SECRETARÍA D.C. y Com. de

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.

[0005] Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) son bien conocidos para el tratamiento de depresión y otros estados patológicos. Los SSRI trabajan bloqueando la recaptación neuronal de serotonina, aumentando la
5 concentración de serotonina en el espacio sináptico e incrementando así la activación de los receptores postsinápticos de serotonina.

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

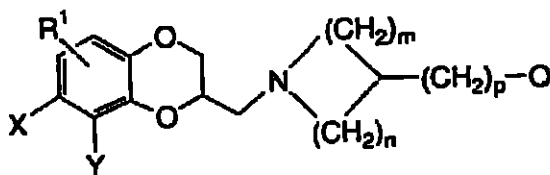
[0007] Se sugirió que los SSRI aumentan los niveles de serotonina en la vecindad de los cuerpos celulares serotoninérgicos y que el exceso de serotonina activa los
15 autorreceptores somatodendríticos, receptores de $5HT_{1A}$, causando una reducción en la liberación de la serotonina en principales áreas del cerebro anterior. Esta retroacción negativa limita el 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
(1997)). Se espera que una terapia combinatoria de este tipo acelere el efecto del inhibidor de la recaptación de la
25 serotonina.

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

Descripción de la invención

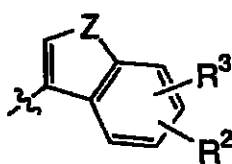
[0010] De acuerdo con esta invención, se proporciona un grupo de nuevos compuestos de la fórmula I:



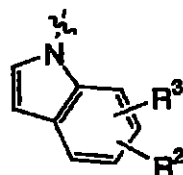
5

en donde

Q es



a



b

o

10 R^1 , R^2 y R^3 son, de modo independiente, hidrógeno, hidroxilo, 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;

15 X e Y son, de modo independiente, hidrógeno, hidroxilo, 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

20

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, 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 $-NH-C(R^8)=CH-$;

R^4 y R^5 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;

R^6 es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^7 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;

R^8 es hidrógeno, halo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

Z es O, S o NR^9 , en donde R^9 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 $NH-C(R^8)=CH-$;

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.

[0011] R^1 es preferentemente hidrógeno, halo, ciano, trifluorometilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxi de

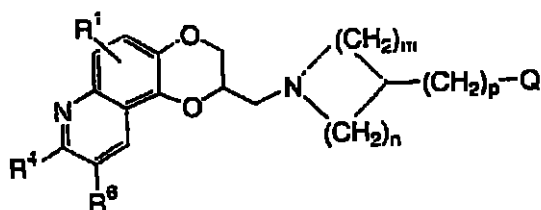
1 a 6 átomos de carbono. Con mayor preferencia, R^1 es hidrógeno, halo o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono. En formas de realización de mayor preferencia aún de la presente invención, R^1 es hidrógeno.

5 [0012] Con preferencia, 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. En formas de realización de mayor preferencia aún de la presente invención, R^2 y R^3 están seleccionados, con
10 preferencia, de hidrógeno, ciano o halógeno.

[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.

15 [0014] R^7 y R^8 están seleccionados preferentemente, de modo 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.

20 [0015] R^6 es preferentemente hidrógeno o alquilo de 1 a 3 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
25 preferidas de la invención, se proporcionan compuestos de la fórmula Ia



Ia

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

[0016] Esta invención se refiere a los estereoisómeros tanto R como S de las benzodioxanmetilaminas, así como a las mezclas de los estereoisómeros R y S. A lo largo de esta solicitud, el nombre del producto de esta invención, donde no se indica la 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. 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
5 preferidas de realización, el compuesto se compone de al menos aproximadamente el 90 % en peso de un estereoisómero preferido. 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
10 aislarse de mezclas racémicas por medio de cualquier método conocido por los especialistas en la técnica, incluyendo, la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales o preparados por medio de métodos descritos en la presente. Véase, por ejemplo, Jacques,
15 et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., et al., Tetrahedron 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
20 Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

[0018] "Alquilo", tal como se usa en la presente, se refiere a 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,
25 isopentilo, neo-pentilo, n-hexilo e isohexilo. Alquilo inferior se refiere a alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono.

[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.

5 [0020] "Alcanoílo", tal como se usa en la presente, se refiere 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
10 5 átomos de carbono.

[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.

[0023] "Alcansulfonilo", tal como se usa en la presente, se
15 refiere al grupo $R-S(O)_2-$, 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.

20 [0025] "Carboxamido," tal como se usa en la presente, se refiere al grupo $NH_2-C(=O)-$.

[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.

25 [0027] "Halógeno" (o "halo"), tal como se usa en la presente, 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, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, glicólico, pirúvico, metansulfónico, etansulfónico, 5 toluensulfónico, salicílico, benzoico y ácidos aceptables que se conocen de modo similar.

[0029] Ejemplos específicos de compuestos de la fórmula I son:

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

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

15 2-[3-(1H-indol-3-ilmetil)-azetidin-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina;

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;

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

20 2-({4-[(6-Fluoro-1H-indol-1-il)metil]piperidin-1-il}-8-etil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina;

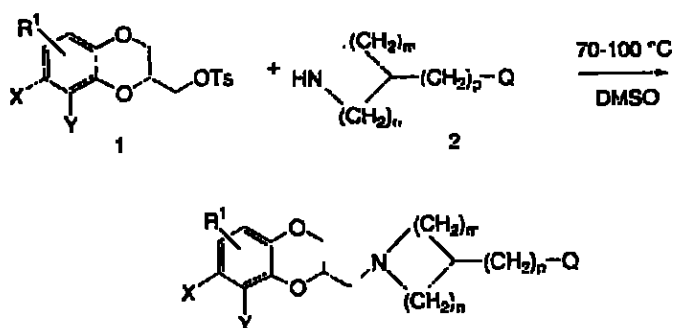
1-[(1-({8-Metil-2,3-dihidro[1,4]-dioxino[2,3-f]quinolin-2-il)metil)piperidin-4-il]-1H-indol-6-carbonitrilo;

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

1-{2-[1-(8-Metil-2,3-dihidro[1,4]-dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-azetinin-3-il]etil}-1H-indol-6-carbonitrilo; y
8-Metil-2-[3-(5-metil-1H-indol-3-ilmetil)-azetidín-1-ilmetil]-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina.

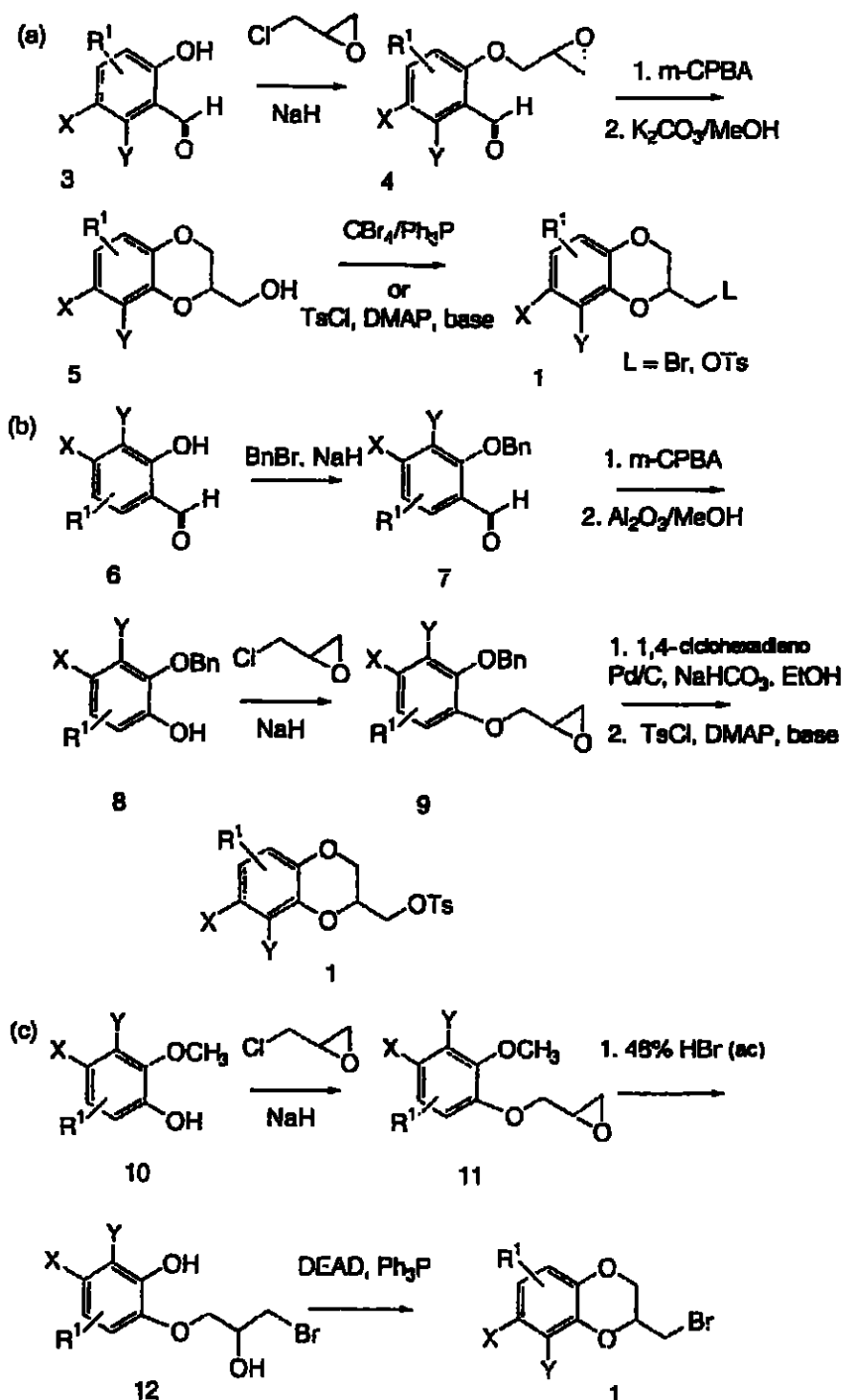
- 5 [0030] Los compuestos de la presente invención se preparan adecuadamente de acuerdo con la siguiente descripción general y ejemplos específicos. Las variables usadas son como se definen para la fórmula I, salvo que se indique lo contrario. Específicamente (Esquema 1), el azaheterociclo (2)
- 10 apropiadamente 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 horas tal como se ilustra más abajo. De modo alternativo, el
- 15 azaheterociclo apropiadamente sustituido se puede acilar con un cloruro de ácido benzodioxancarboxílico apropiadamente sustituido, y la amida resultante se puede reducir en la amina con un agente de reducción apropiado tal como hidruro de litio y aluminio o borano/THF. El azaheterociclo también se puede
- 20 combinar con un benzodioxancarboxaldehído apropiadamente sustituido en presencia de un agente de reducción tal como cianoborhidruro de sodio.



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. 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 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 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 tratamiento con una epihalohidrina o glicidilarilsulfonato, la desprotección y la ciclación se llevan a cabo en una etapa única por medio de una transferencia de hidrogenación en 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

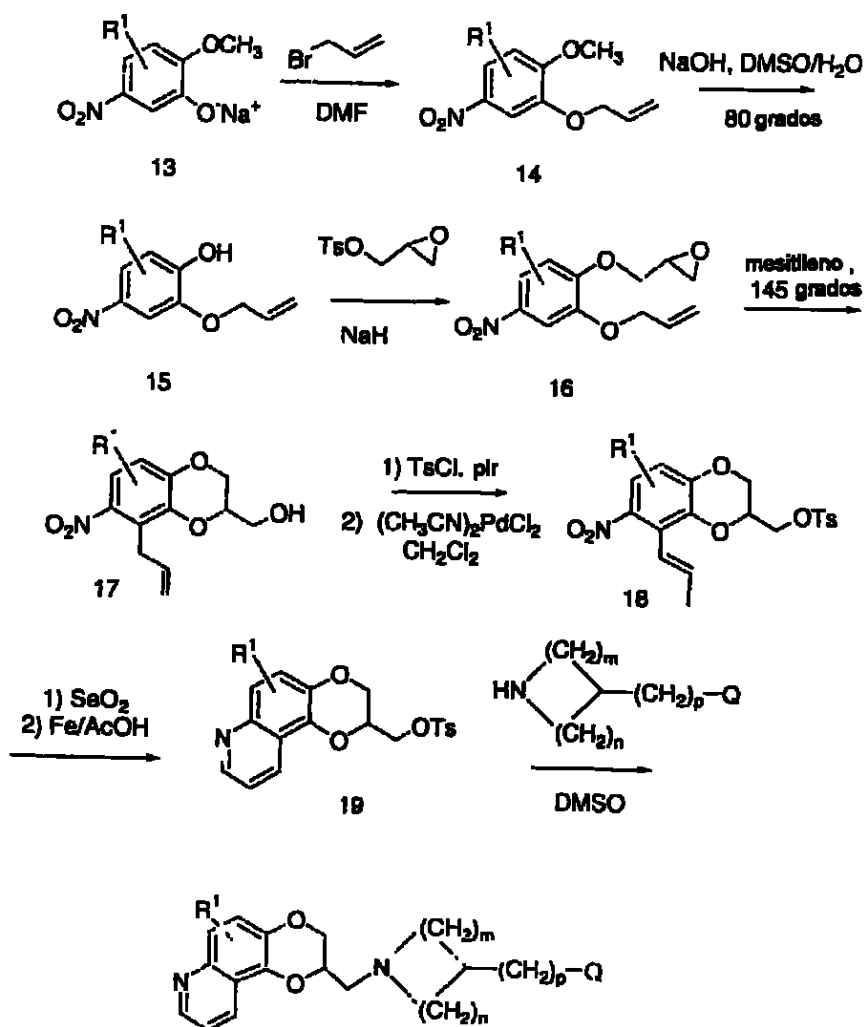
por tratamiento con 48 % de HBr; esto también convierte el epóxido en una bromohidrina (12). La ciclación directamente en el bromuro de benzodioxanmetilo (1) se lleva a cabo por medio del procedimiento de Mitsunobu.



Esquema 2

[0032] Las 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetilaminas de la invención, en donde R^4 es H, se preparan de

modo alternativo tal como se ilustra en el Esquema 3 que figura más abajo. Específicamente, el nitroguayacol (13) apropiadamente sustituido se alquila con bromuro de alilo en presencia de una base apropiada tal como hidruro de sodio y luego se desmetila 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 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 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 o benceno calentado a reflujo. La oxidación alílica de 18 con dióxido de selenio en dioxano/agua en reflujo da el o-nitrocinamaldehído, 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 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 invención, en donde R^4 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 o-nitrobenzaldehído (20). La condensación con la

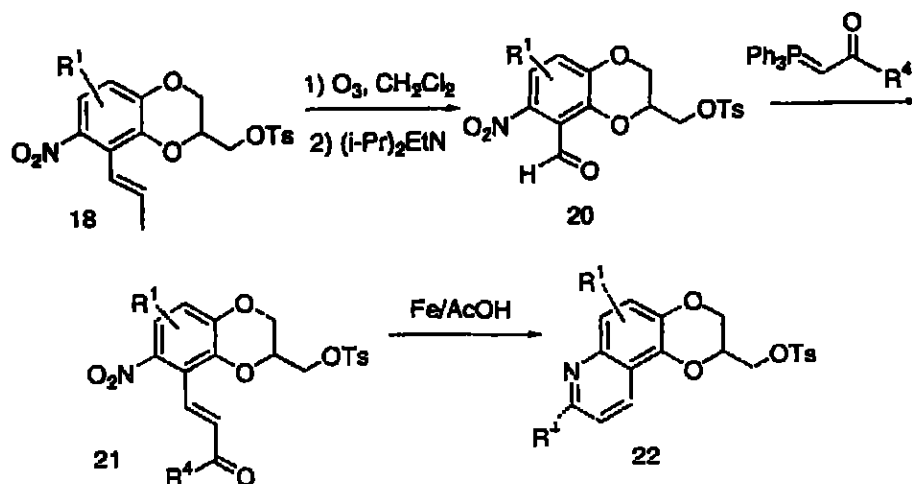
5

10

trifenilfosforilidencetona apropiada bajo condiciones de Wittig da la o-nitrocinaamilcetona (21), que bajo reducción con hierro en ácido acético cicla en el correspondiente 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolin-2-metiltosilato (22). El reemplazo del tosilato por los azaheterociclos apropiadamente sustituidos tal

43
397

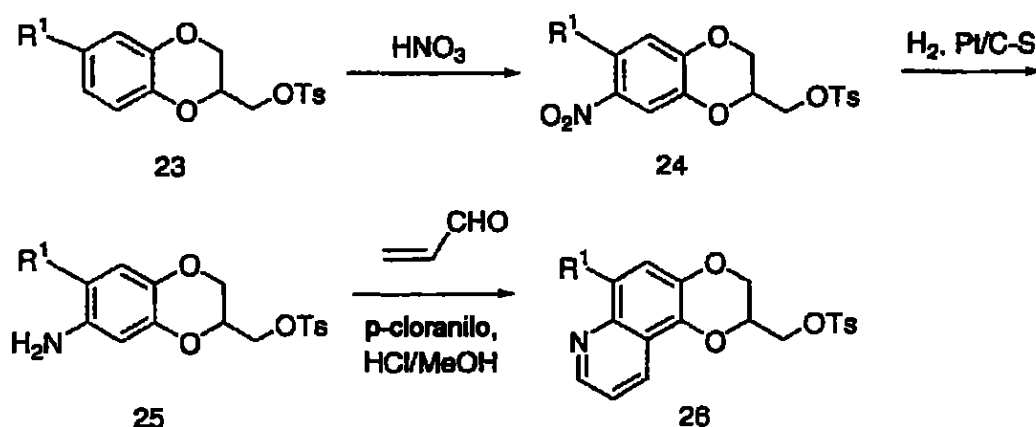
como se indicó con anterioridad da los compuestos del título de la invención. La sustitución del trimetilfosfonoacetato por la trifenilfosforilidencetona en el procedimiento de Wittig anterior, seguido por la reducción del grupo nitro con cloruro de estaño (II) y la ciclación en ácido da los compuestos de la invención, en donde R^4 es hidroxilo. El tratamiento del derivado de hidroxilo con un cloruro de ácido inorgánico tal como cloruro o bromuro de fosforilo da los compuestos de la invención, en donde R^4 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 R^4 es amino.



Esquema 4

[0034] Los compuestos de la invención en donde R^1 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 síntesis de la quinolina de Skraup de acuerdo con el Esquema 5 que figura más abajo. El benzodioxanmetiltosilato (23) apropiadamente sustituido se nitra en condiciones estándar con ácido nítrico en un solvente

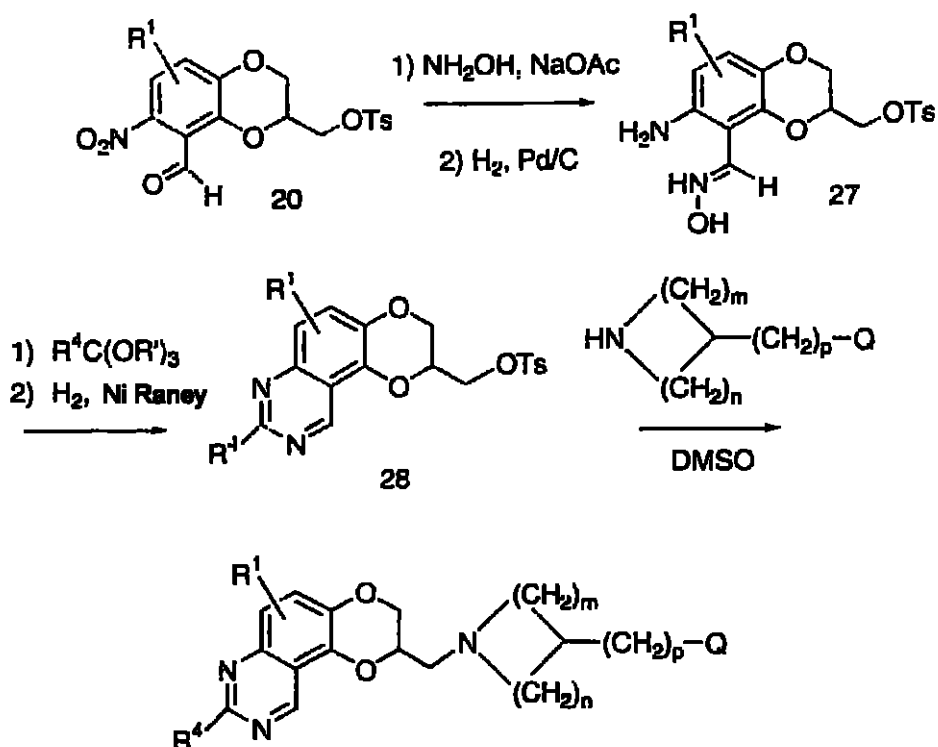
tal como dicloroetano y el compuesto nitro resultante (24) se reduce por tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como platino o sulfuro de carbono. El tratamiento de la anilina (25) resultante con acroleína en presencia de cloruro de hidrógeno y un oxidante tal como p-cloranilo o 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 N-óxido de quinazolina se lleva a cabo por tratamiento a reflujo con el orto-éster apropiado de acuerdo con el método de Ostrowski (Heterocycles, vol. 43, N° 2, pág. 389, 1996). El N-óxido de quinazolina se puede reducir en la

quinazolina (28) 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
 5 desproporcionación y el 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
 10 da los compuestos del título de la invención.

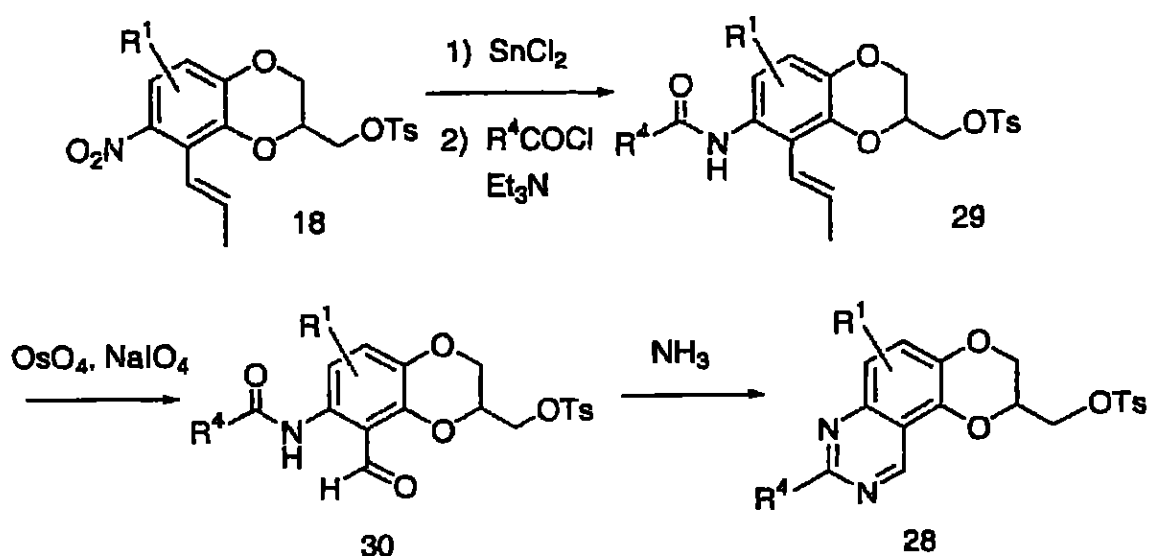


Esquema 6

[0036] Las 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinazolin-2-ilmetilaminas de la invención se pueden preparar de modo
 15 alternativo a partir de la olefina reordenada descrita con anterioridad por medio del método subrayado en el Esquema 7 que figura más abajo. La nitroolefina (18) se reduce primero en la anilina por tratamiento con un agente de reducción apropiado

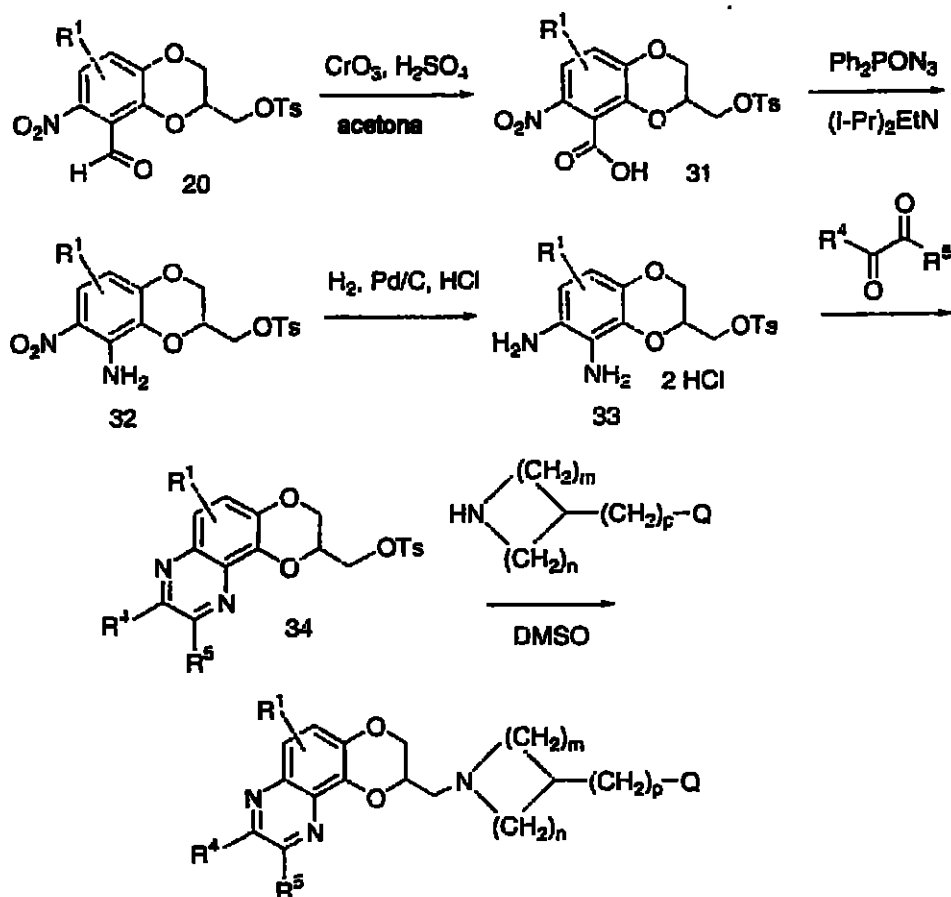
45
402

tal como cloruro estañoso dihidratado en acetato de etilo en
reflujo y la amina resultante se acila con el haluro o
anhidrido de acilo apropiado. La olefina (29) se convierte
luego en el aldehído (30) por clivaje con tetróxido de osmio
5 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
10 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.



15 [0037] 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 medio de un oxidante apropiado tal como
20 trióxido de cromo (oxidación de Jones) o clorito de sodio y te

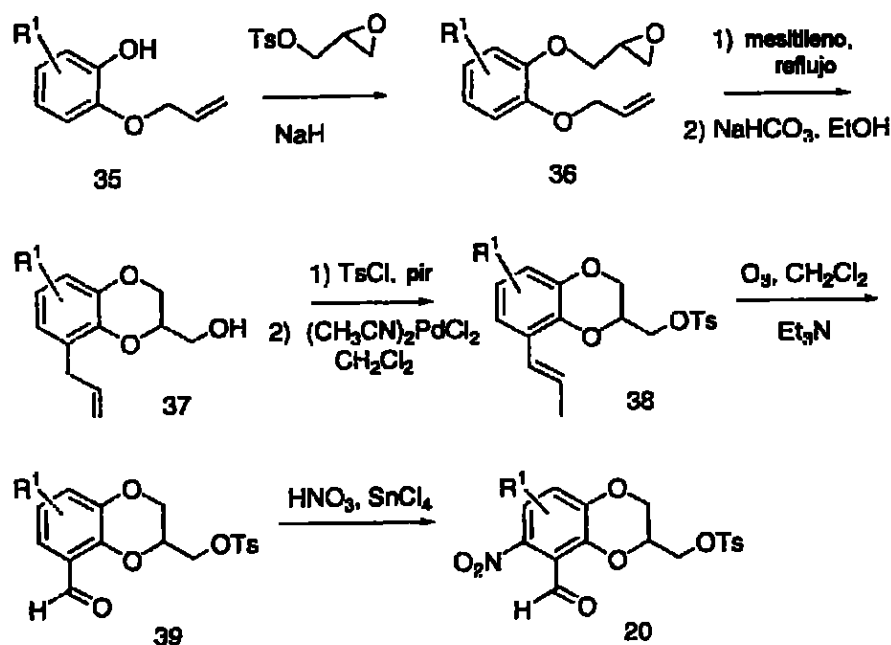
el ácido se convierte en la o-nitroanilina (32) con azida de difenilfosforilo (DPPA) en presencia de una base terciaria tal como diisopropiletilamina. La reducción de la nitroanilina resultante en la diamina (33) con hidrógeno y paladio sobre carbón y la ciclación por tratamiento con el compuesto de 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 como dimetilsulfóxido da los compuestos del título de la invención.



Esquema 8

[0038] El o-nitrobenzaldehído (20) usado en la química descrito con anterioridad se puede preparar, de modo alternativo, tal

como se indica en el Esquema 9 que figura más abajo. El catecol mono alilado (35) apropiado se elabora con glicidiltosilato tal 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).

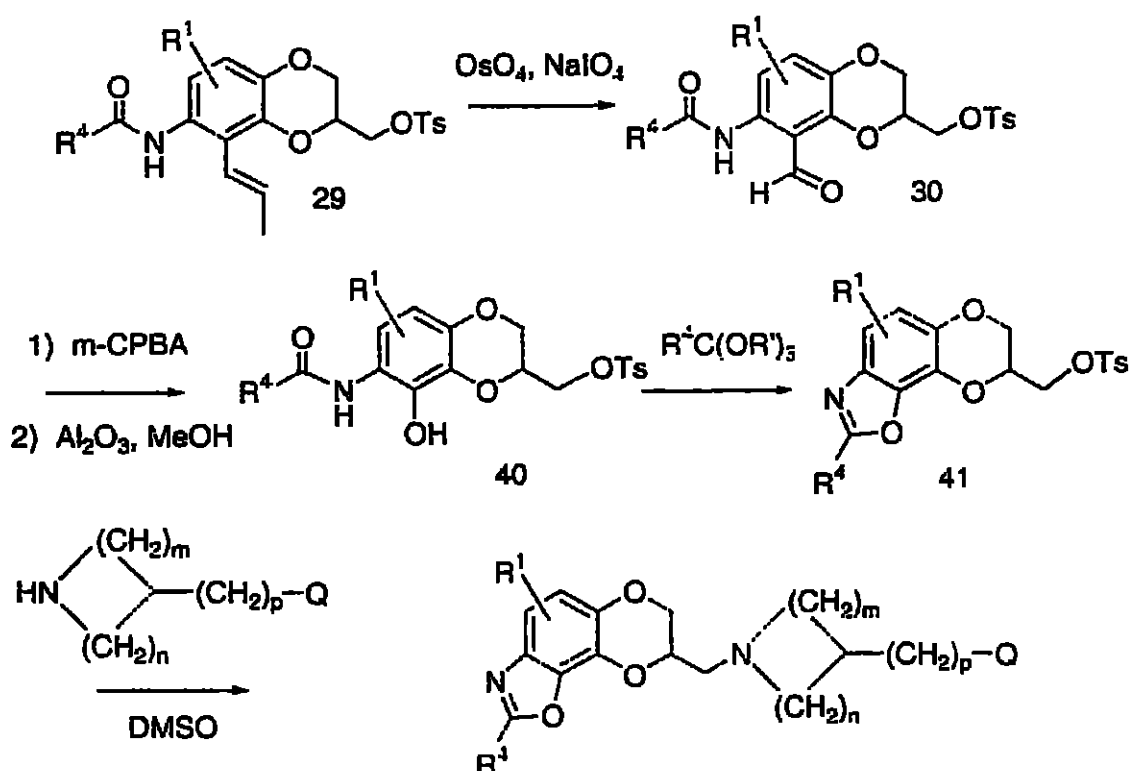


15

Esquema 9

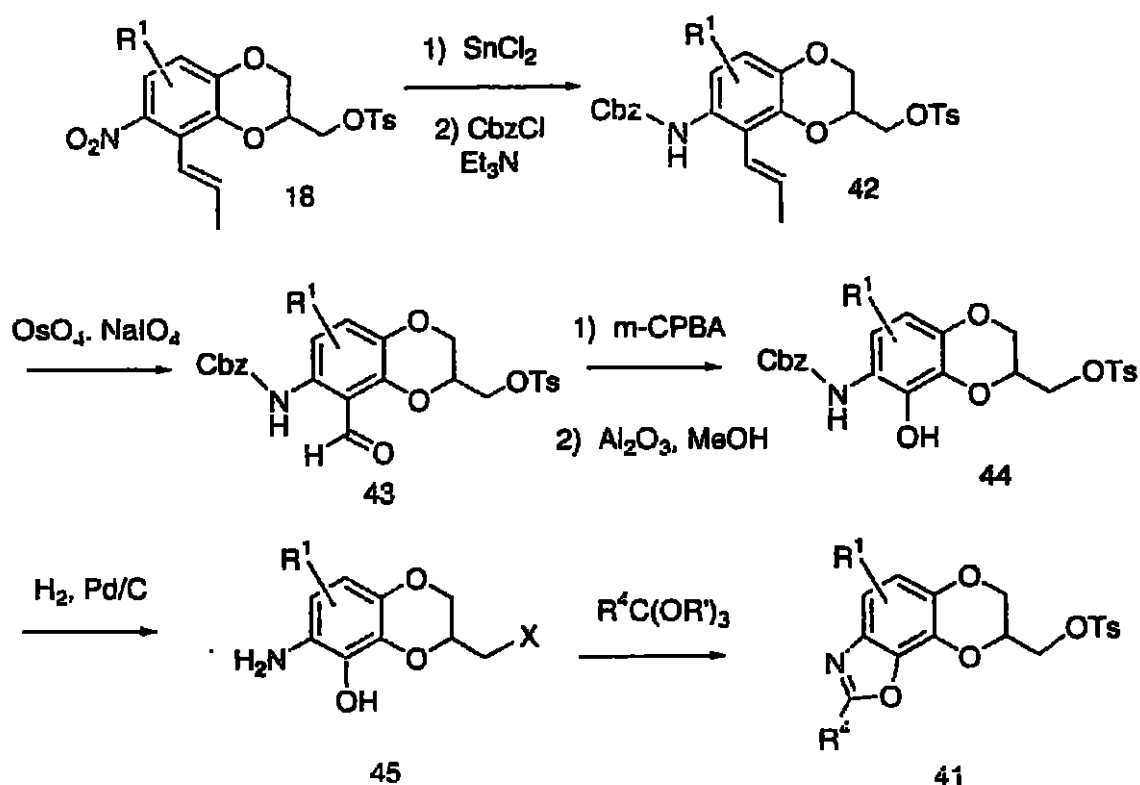
[0039] Las 7,8-dihidro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-ilmetilaminas de la invención se preparan tal como se ilustra en el Esquema 10 que figura más abajo. La amidoolefina (29) descrita en el Esquema 7 se cliva en el correspondiente o-

amidobenzaldehído (30) por tratamiento con tetróxido de osmio catalítico en presencia de peryodato de sodio. El aldehído se convierte en fenol (40) por tratamiento con ácido meta-cloroperoxibenzoico en 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 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.



[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 grupo de protección apropiado tal como carbobenzoxi (Cbz) antes de clivar la olefina en el aldehído (43) por tratamiento con tetróxido de osmio/periyodato de sodio y el aldehído se
5 convierte en un fenol (44) por medio del procedimiento de 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
10 anhídrido. 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 R⁴ es amino. El tratamiento del o-aminofenol con carbonildiimidazol da la oxazolona que lleva a los compuestos de la invención, en
15 R⁴ es halo, por medio del tratamiento con un anhídrido 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.



Esquema 11

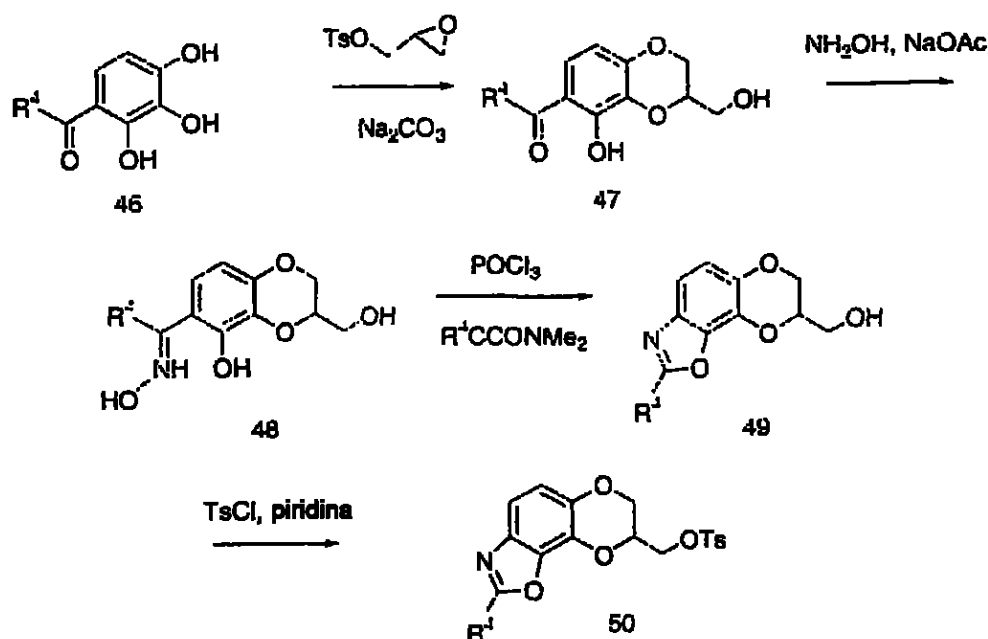
[0041] Los compuestos de la invención, en donde R^1 es hidrógeno y R^4 es alquilo, se preparan más convenientemente de acuerdo con el Esquema 12 que figura más abajo. La 2',3',4'-trienhidroxiacilfenona (46) apropiada se alquila regioselectivamente con glicidiltosilato o una epihalohidrina en presencia de una base tal como carbonato de sodio para dar el correspondiente 7-acil-8-hidroxibenzodioxan-2-metanol (47).

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 7,8-dihidro-1,6,9-trioxa-3-azaciclopenta[*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

42
406

como se describen con anterioridad para dar los compuestos del título de la invención.

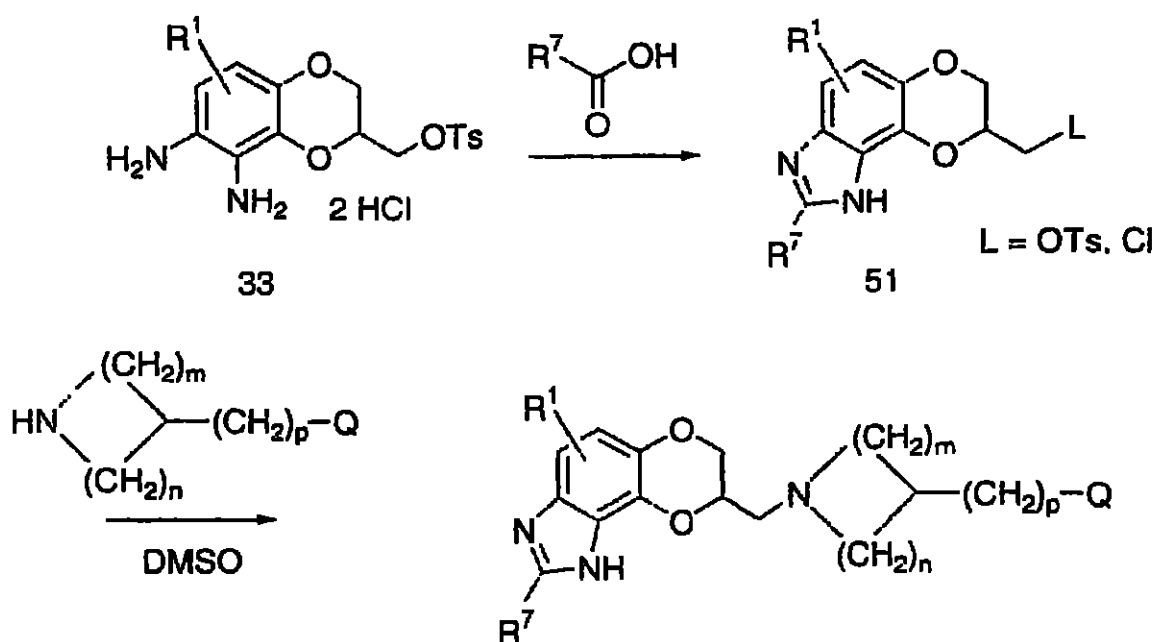


Esquema 12

- 5 [0042] Los 7,8-dihidro-3H-6,9-dioxa-1,3-diaza-ciclopenta[a]naftalenos de la invención se preparan tal como se ilustra en el Esquema 13 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).
- 10 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
- 15 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

5 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

10

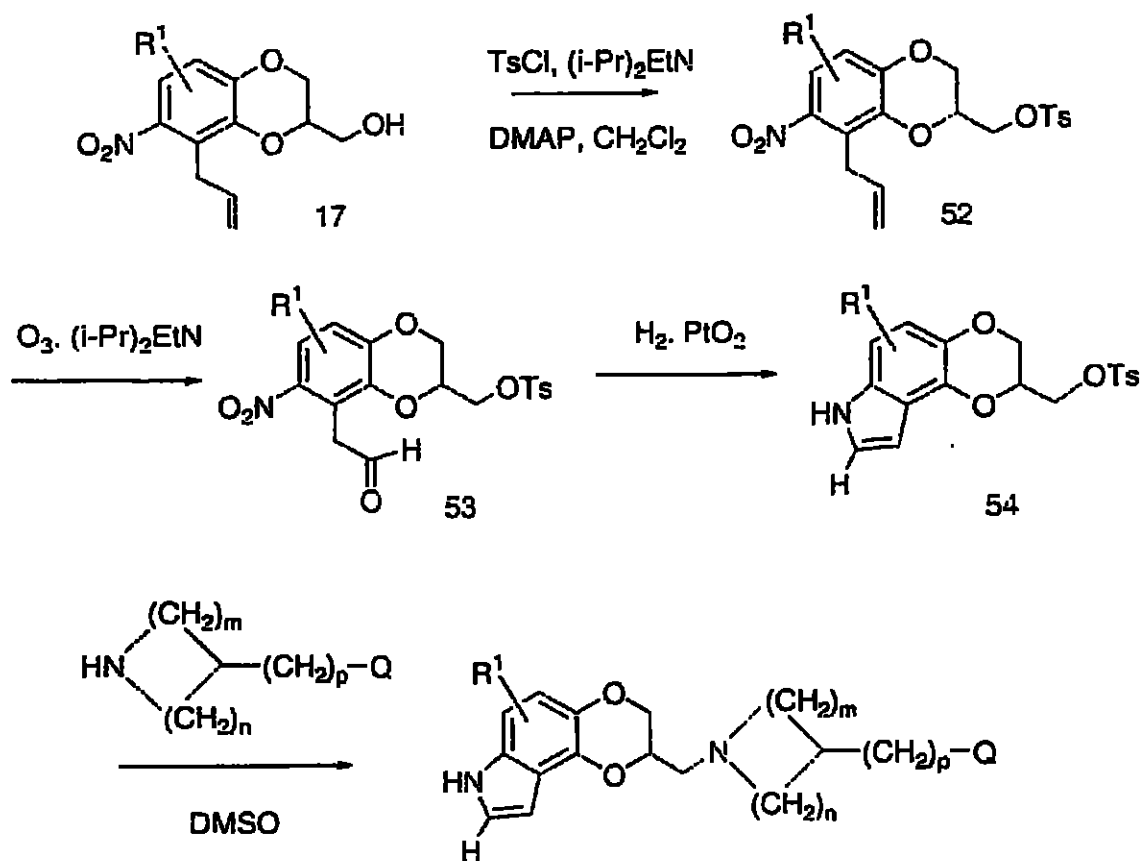
[0043] Los 2,3-dihidro-7H-[1,4]dioxino[2,3-e]indoles de la invención se preparan tal como se ilustra en el Esquema 14 que figura más abajo. Específicamente, el alcohol primario (17) del reordenamiento de Claisen descrito en el Esquema 3 se convierte

15 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

24
408

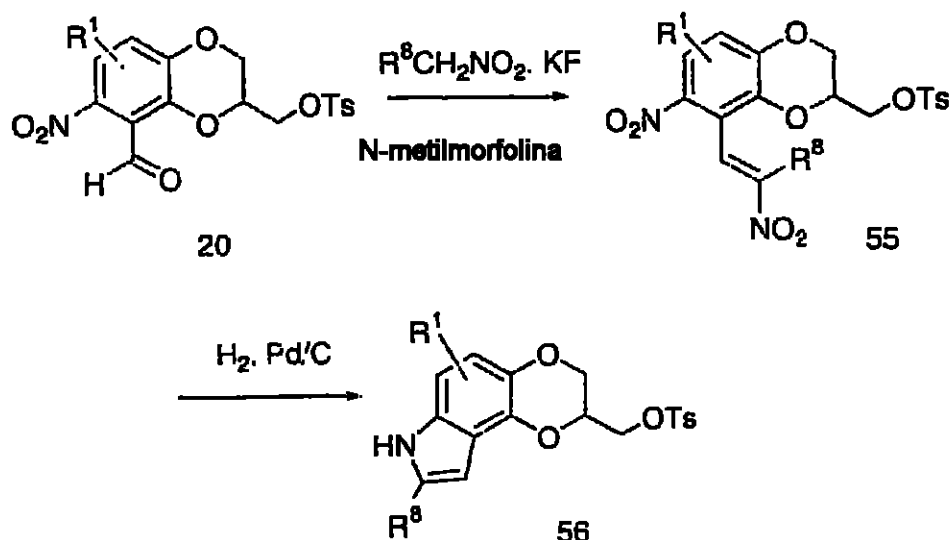
el aldehído (53) por tratamiento con ozono a baja temperatura, seguido por elaboración con una base terciaria tal como diisopropiletilamina o trietilamina, o por tratamiento con tetróxido de osmio catalítico y peryodato de sodio. La
5 reducción del grupo nitro con hidrógeno sobre óxido de platino conduce directamente a la formación del indol (54), en donde R^8 es hidrógeno. De modo alternativo, el aldehído puede tratarse con un reactivo de alquilo de Grignard apropiado o con trifluorometiltrimetilsilano en presencia de fluoruro de cesio,
10 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^8 es alquilo o trifluorometilo. El reemplazo del tosilato o haluro por los azaheterociclos apropiadamente
15 sustituidos en algún solvente de alto punto de ebullición tal como dimetilsulfóxido da los compuestos del título de la invención.

439



Esquema 14

[0044] Los 2,3-dihidro-7H-[1,4]dioxino[2,3-e]indoles de la invención pueden prepararse alternativamente a partir de 5 nitroaldehído 20 por medio del siguiente procedimiento (Esquema 15). El o-nitrobenzaldehído (20) se condensa con el nitroalcano apropiado en presencia de un catalizador base adecuado para obtener el correspondiente o,β-dinitroestireno (55). La 10 reducción de ambos grupos nitro con hidrógeno sobre paladio en 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.



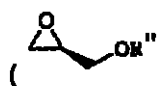
Esquema 15

[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 1-6 átomos de carbono, con reactivos tales como N-halosuccinimida en acetonitrilo para dar 58 (donde Hal es halógeno tal como Br, Cl o I). La desprotección de 58 con ácidos de Lewis tales como tribromuro de boro, tricloruro de boro, tricloruro de aluminio, cloruro férrico o trimetilsililioduro en un solvente apropiado tal como cloruro

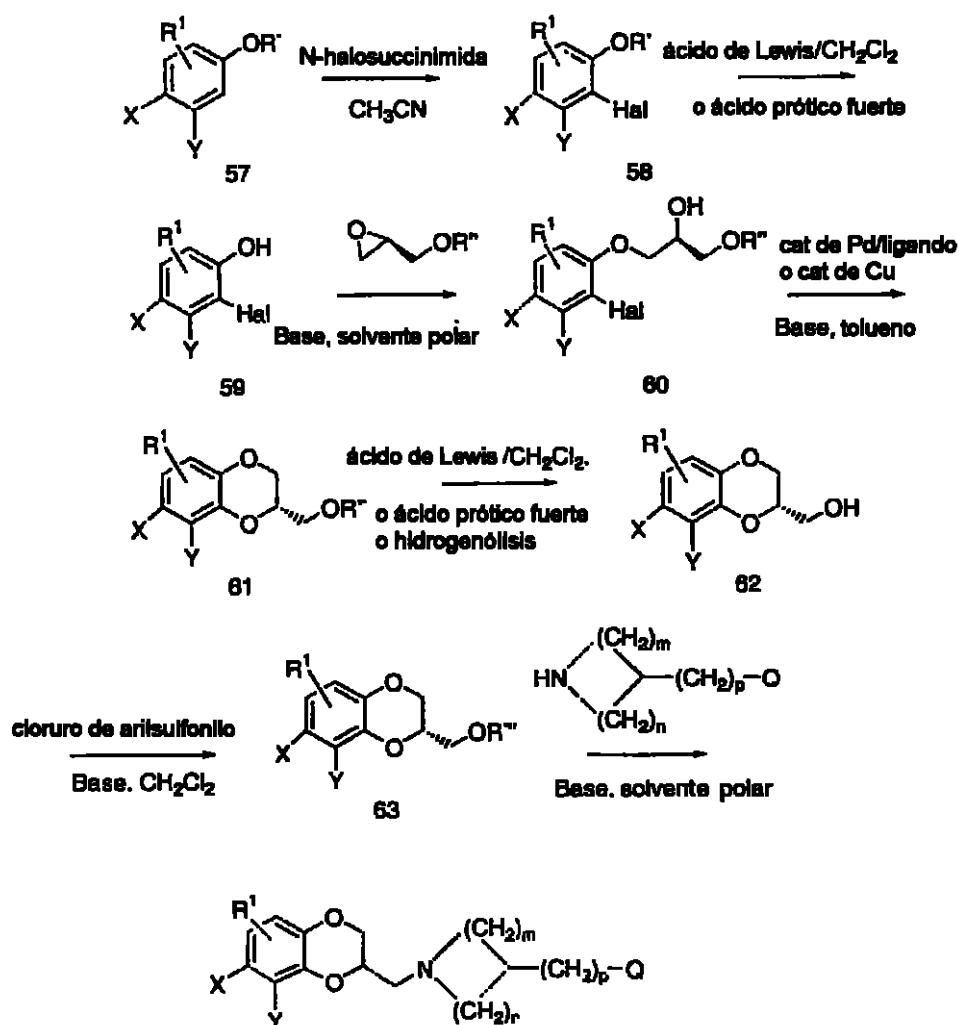
54
211

de metileno, o con ácidos próticos fuertes tales como HBr y HCl da la sal 59. La base libre 59 puede obtenerse por neutralización con una suspensión de resina de Amberlyst A-21 en solventes polares tales como etanol o metanol.

5 [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 4-bromobencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2- o 4-nitrobencilo o 4-metoxibencilo) en solventes polares apropiados tales como DMSO,
10 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 tris(dibencilidenacetona)dipaladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio o acetato de paladio con
15 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 1,2-bis(difenil-fosfino)etano en presencia de bases tales como NaH, LiH, KH, carbonato de potasio, carbonato de sodio,
20 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 como yoduro de cobre en presencia de bases tales como NaH, LiH, KH en un solvente apropiado tal como tolueno para obtener 61.



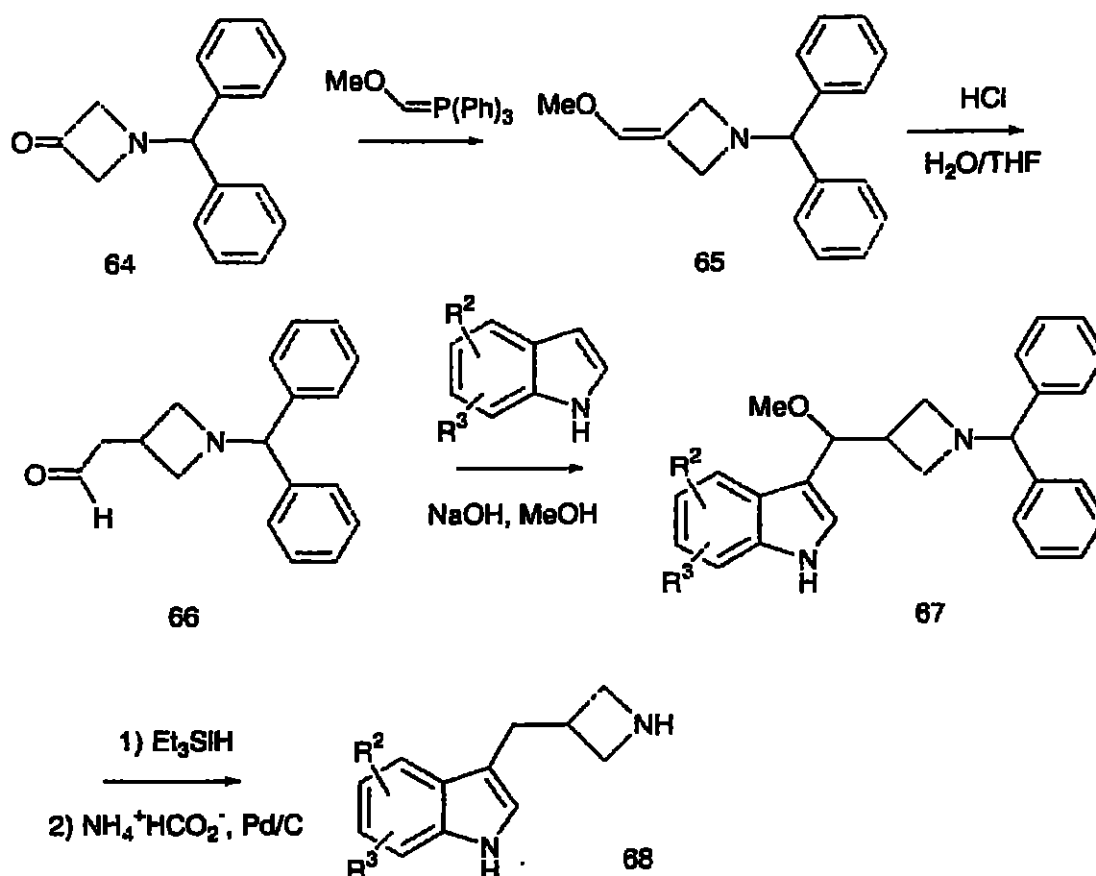
Esquema 16

[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 alquilsulfonilo tales como cloruro de p-toluensulfonilo, cloruro de metansulfonilo, cloruro de 2-, 3- o 4-

nitrobencensulfonilo o cloruro de 2- o 4-bromobencensulfonilo 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 betaína generada a partir de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio e hidruro de sodio, seguido por hidrogenólisis del éter enólico (65) resultante con ácido acuoso. El aldehído (66) se hace reaccionar con un indol

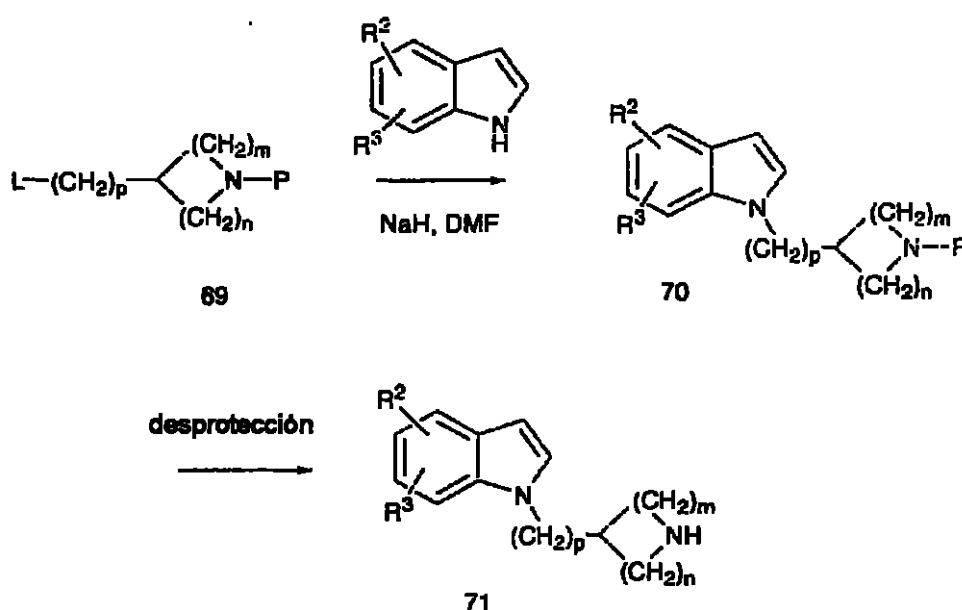
apropiadamente sustituido bajo la influencia de una base tal como hidróxido de sodio para dar el producto de condensación (67). La reducción con trietilsilano, seguido por desprotección por hidrogenación de transferencia da la indolmetilazetidina (68) útil para preparar ciertos compuestos de la invención.



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 heterociclilalquilhaluro, 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

hidruro de sodio en un solvente polar tales como N,N-dimetilformamida o metilsulfóxido. El indol alquilado resultante 70 se desprotege luego por medios apropiados, por 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 corteza frontal de rata y la inhibición de la captación de ^3H -serotonina.

[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.

[0052] La actividad antagonista en los receptores 5-HT_{1A} se estableció utilizando un ensayo de unión de ^{35}S -GTP γ S 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 ^{35}S -GTP γ S con membranas que 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 inhibitor máximo del compuesto de ensayo está representado como I_{max}, 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

63
417transportador de 5-HT receptor 5-HT_{1A}

Función de

5-HT_{1A}

Compuesto	KI (nM)	KI (nM)	IC ₅₀ (nM) (I _{max})
Ejemplo 1	2,50	1,29	59,5 (73,7)
Ejemplo 2	3,30	15,30	552,4 (100)
Ejemplo 3	3,40	15,12	666,4 (100)
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 (85,5)
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)

[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 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 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 (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 y al alcohol, disfunción sexual (incluyendo pero sin estar limitado a la eyaculación prematura), incontinencia (incluyendo pero sin estar limitado a la incontinencia fecal, incontinencia 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. 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 el. al., 1996; M. B. Tome el. al., 1997). De esta manera, los compuestos de la invención son más que interesantes y útiles para el tratamiento de enfermedades depresivas.

419-65

[0055] Así, la presente invención proporciona métodos para tratar, prevenir, inhibir o aliviar cada una de las 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 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 y/o sus sales farmacéuticas, y un portador farmacéuticamente aceptable para tal fin. Tales composiciones se preparan de acuerdo con procedimientos farmacéuticos aceptables, tal como 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

42066

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
5 % 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
10 de intercambio iónico.

[0058] Portadores líquidos pueden usarse para preparar soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires. El ingrediente activo de esta invención puede ser disuelto o suspendido en un portador líquido farmacéuticamente aceptable
15 tal como agua, un solvente orgánico, una mezcla de ambos o 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,
20 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
25 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 como oleato de etilo y miristato de isopropilo. Portadores líquidos estériles se usan en composiciones de forma líquida estéril para la administración parenteral.

5 [0059] Las composiciones farmacéuticas líquidas que son soluciones o suspensiones estériles se pueden administrar, por ejemplo, por inyección intramuscular, intraperitoneal o subcutánea. Las soluciones estériles también se pueden administrar por vía intravenosa. La administración oral puede
10 ser en forma de una composición líquida o sólida.

[0060] Con preferencia, la composición farmacéutica está en una forma de unidad de dosis, por ejemplo como comprimidos, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos o supositorios. En una forma tal, la composición está
15 subdividida en una unidad de dosis que contiene cantidades apropiadas del ingrediente activo; las formas de unidad de dosis pueden ser composiciones envasadas, por ejemplo polvos envasados, viales, ampollas, jeringas prellenadas o sachets que contienen líquidos. La forma de unidad de dosis puede ser, por
20 ejemplo, una cápsula o un comprimido en sí, o puede ser la cantidad apropiada de cada una de tales composiciones en forma envasada.

[0061] La cantidad proporcionada al paciente variará depende del producto administrado, la finalidad de la administración
25 tal como prevención o terapia, y el estado del paciente, la forma de administración y similares. En aplicaciones 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 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 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 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 sustancia activos dentro del organismo.

[0063] La presente invención incluye profármacos de compuestos de la fórmula I y Ia. "Profármaco", tal como se usa en la 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.), Design of Prodrugs, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.), Methods in Enzymology, vol. 4, Academic Press (1985); Krosgaard-Larsen, et al., (ed). "Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, capítulo 5, 113-191 (1991), Bundgaard, et al., Journal of Drug Deliver

Reviews, 8:1-38(1992), Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 et seq. (1988); y Higuchi y Stella (eds.) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975).

- 5 [0064] Los siguientes ejemplos ilustran la producción de compuestos representativos de esta invención.

INTERMEDIARIO 1

3-Aliloxi-4-metoxinitrobenzoceno

- 10 [0065] Se disolvieron 97,5 g (0,51 moles) de sal sódica de 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
- 15 pérdida del material de partida. El solvente se concentró al 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 metanol dio como resultado p. f. de 93-94° C.

20

INTERMEDIARIO 2

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°
- 25 C. El sólido de color amarillo pálido 3-aliloxi-4-metoxinitrobenzoceno preparado con anterioridad se añadieron en porciones durante un periodo 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 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, 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 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.

INTERMEDIARIO 3

20 2-(2-Aliloxi-4-nitrofenoximetil)-oxirano

[0067] Se colocaron 20 g (0,50 moles) de 60 % NaH/aceite mineral en un recipiente de dos litros y se lavaron con 500 ml de hexano. Se añadió 1 L de DMF, seguido de 77 g (0,40 moles) 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

425-AT

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.

5 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
10 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).

15 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

20 (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 mesitileno durante 24 horas bajo nitrógeno. La filtración del sólido negro formado dio como resultado 1,5 g de material muy
25 polar. La evaporación del solvente al vacío seguido por 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 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 %.

5 Análisis elemental para: $C_{12}H_{13}NO_5$

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

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

INTERMEDIARIO 5

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

[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 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 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 ácido toluen-4-sulfónico, que se cristalizó lentamente en un sólido de color tostado (p. f. 60-62° C) en reposo.

Análisis elemental para: $C_{19}H_{19}NO_7S$

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

73
4.7

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

INTERMEDIARIO 6

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

[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-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 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-il}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: C₁₉H₁₉NO₇S

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

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

INTERMEDIARIO 7

4-Metilbencensulfonato de {7-nitro-8-[3-oxo-1-propenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il}metilo

[0071] Se disolvió 4-metilbencensulfonato de {(2R)-7-nitro-8-[1-propenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il}metilo (6,15 g,

74
428

15,2 mmoles) en 180 ml de dioxano. Luego se añadió dióxido de selenio (4,20 g, 37,9 mmoles), seguido de 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 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: $C_{19}H_{17}NO_8S$

Calculado: C, 54,41; H, 4,09; N, 3,34

Experimental: C, 54,10; H, 3,85; N, 3,31

15 INTERMEDIARIO 8

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

[0072] A una solución de 4-metilbencensulfonato de ((2R)-7-nitro-S-[3-oxo-1-prapenil]-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 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 bicarbonato de sodio saturado 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 columna

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); multiplete 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)metilo (10,5 g, 25,9 mmoles) disuelto en 400 ml de cloruro de metileno con ozono en exceso a -78° C. Después se añadió diisopropiletilamina (11,5 ml, 66,0 mmoles) 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. 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 para dar un aceite marrón crudo, que se cromatografió en columna de gel de sílice con 10 % de hexano/cloruro de metileno para dar 7,52 g del enantiómero (R) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. ^1H -RMN (CDCl₃): doblete 7,8 δ (2

H); doblete 7,62 δ (1 H); doblete 7,4 δ (2 H); doblete 7,0 δ (1 H); multiplete 4,4-4,6 δ (2 H); multiplete 4,2 δ (3 H); singulete 2,4 δ (3 H).

5 INTERMEDIARIO 10

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 [(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 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. ^1H -RMN (CDCl_3): doblete 7,8 δ (2 H); doblete 7,6 δ (1 H); doblete 7,5 δ (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).

INTERMEDIARIO 11

25 4-Metilbencensulfonato de (8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il)metilo

77
431

[0075] A una solución de 4-metilbencensulfonato de ((2R)-7-nitro-8-[(E)-3-oxo-1-butenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-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 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 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 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).

20

INTERMEDIARIO 12

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 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 mmoles) de

25

432 78

diisopropiletilamina. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó bajo nitrógeno durante 24 horas. Luego se lavó con porciones de 300 ml de HCl 2 N (ac), agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se
5 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.

Análisis elemental para: $C_{18}H_{17}NO_8S \cdot 0,25 H_2O$

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

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

INTERMEDIARIO 13

4-Metilbencensulfonato de 2,3-dihidro-7H-[1,4]dioxino[2,3-e]indol-2-ilmetilo

15 [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]metilo 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
20 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 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
25 del título en forma de un $\frac{1}{4}$ hidrato sólido blanco, p. f. 145° C.

Análisis elemental para: $C_{18}H_{17}NO_5S \cdot 0,25 H_2O$

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

433
79

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

INTERMEDIARIO 14

1-[5-Hidroxi-3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]-1-etanona

[0078] A una solución de 2',3',4'-trihidroxiacetofenona (10,6 g, 63,0 mmoles) en DMF (75 ml) se añadieron carbonato de potasio (17,4 g, 126 mmoles). Al cabo de 5 minutos se añadió tosilato de (R)-glicidilo (9,67 g, 42,3 mmoles), luego se 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. 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)-.

Análisis elemental para: C₁₁H₁₂OS₅ · 0,10 H₂O

Calculado: C, 58,46; H, 5,44

Experimental: C, 58,02; H, 5,09

INTERMEDIARIO 15

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 mmoles) en 1:1 etanol/piridina (100 ml) se añadió a una

80
434

solución de 1-[(3S)-5-hidroxi-3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]-1-etanona (1,92 g, 8,57 mmoles) en etanol (200 ml). Luego se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 5 horas. Después de enfriar, el solvente se eliminó y se reemplazó por acetato de etilo. La solución se lavó luego con agua (200 ml) y con HCl acuoso 2 N (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)+.

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

15 INTERMEDIARIO 16

[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,Ndimetilacetamida/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,Ndimetilacetamida/acetonitrilo (30 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante un período de 48 horas. Luego se 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

81
435

sílice con 60 % de hexano/acetato de etilo para eliminar impurezas y el 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
5 forma de sólido blanco, p. f. 120° C. MS (ESI) m/z 222 (M+H)+.

Análisis elemental para: $C_{11}H_{11}NO_4 \cdot 0,20 H_2O$

Calculado: C, 58,77; H, 5,11; N, 6,23

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

10 INTERMEDIARIO 17

4-Metilbencensulfonato de [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,
15 8,14 mmoles) en cloruro 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,
20 5,30 mmoles). Se dejó 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
25 (150 ml), se secó sobre sulfato 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 un sólido blanco al vacío (2,66 g, 84 %), p. f. 123° C. MS (ESI) m/z 376 (M+H)+.

Análisis elemental para: $C_{18}H_{17}NO_6S \cdot 0,20 H_2O$

5 Calculado: C, 57,04; H, 4,63; N, 3,70

Experimental: C, 56,75; H, 4,62; N, 3,51.

INTERMEDIARIO 18

5-Bromo-6-metoxi-2-metoxiquinolina

10 [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 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
15 hasta temperatura ambiente y se agitó durante 6 h adicionales. La reacción se neutralizó luego con una solución al 10 % de 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
20 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 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).
25

Análisis elemental para: $C_{11}H_{10}NOBr$

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

[0083] Una mezcla de 5-bromo-2-metil-6-metoxiquinolona (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 suspensión marrón y espesa. La suspensión se agitó a 0-5° C durante 1 hora, luego se filtró, se lavó con EtOAc (2 x 50 ml) y se secó en un horno de vacío para dar 34,9 g (92 %) del 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-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) 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)oxi]-2-propanol

[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

84
433

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. $R_f = 0,35$

5 (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), 4,22-4,29 (m, 2H), 4,08-4,15 (m, 1H), 3,61-3,73 (m, 2H), 2,66 (s, 3H); rotación específica = $+6,2^\circ$ ($c = 1$, CH_3OH);

10 Análisis elemental para: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3$

Calculado: C 59,66 H 4,97 N 3,48

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

INTERMEDIARIO 21

15 (2S)-2[(Benciloxi)metil-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

[0085] A una mezcla de (2S)-1-(benciloxi)-3-[5-bromo-2-metil-6-quinolinil)oxi]-2-propanol (100 g, 0,249 moles) y yoduro de cobre (I) (47,4 g, 0,249 moles) en tolueno (2 L) se añadió NaH
20 (10,9 g, 0,45 moles) en porciones a $30-35^\circ\text{C}$ 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
25 adicionales, luego se 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), NH_4OH (100 ml), 25 % de NaCl (100 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.

5

INTERMEDIARIO 22

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

[0086] A una solución de (2S)-2[(benciloxi)metil-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina (0,16 g, 0,5 mmoles) en EtOH (1 ml) se añadieron ciclohexeno (0,5 ml), luego 10 % de Pd/C (0,016 g, 10 mol %). La mezcla se calentó a reflujo bajo N_2 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.

^1H RMN (CD_3OD) 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).

20

INTERMEDIARIO 23

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 brosilato (4,86 g, 19,0 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

86
440

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 con 8 % de NaHCO_3 (20 ml) y H_2O (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 , 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 vacío para dar 5,99 g (76,9 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. ^{13}C RMN (CDCl_3) 0157,9, 144,3, 138,1, 134,7, 132,9, 129,7, 129,6, 129,0, 122,4, 121,7, 121,3, 118,8, 70,7, 67,6, 64,5, 25,4.

INTERMEDIARIO 24

15 1-Benzhidril-azetiin-3-ona

[0088] Se añadió trietilamina (11,6 ml, 42 mmoles) a una solución de 1-benzhidrilazetidín-3-ilo (2,0 g, 4,2 mmoles) en 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 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 contenían el producto se concentraron al vacío para dar 1,7 g

87.
441

(86 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo, p. f. 52-54° C.

INTERMEDIARIO 25

5 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 tetrahidrofurano anhidro (30 ml) se añadieron cloruro de (metioximetil)trifenilfosfonio (0,80 g, 2,3 mmoles) a 0° C. La
10 mezcla se agitó a 0° C durante 40 minutos, luego se introdujo una solución de 1-benzhidril-azetidina-3-ona (0,50 g, 2,1 mmoles) en tetrahidrofurano a 0° C. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se neutralizó con agua y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 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 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
20 compuesto del título en forma de sólido de color amarillo claro, p. f. 56-58° C.

Análisis elemental para: $C_{18}H_{19}NO$

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

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

25

INTERMEDIARIO 26

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

88
442

[0090] Una solución de 1-benzhidril-3-metoximetilen-azetidina (0,19 g, 0,88 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) y 1 N de 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 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-D₆): 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).

INTERMEDIARIO 27

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

[0091] Una solución de (1-benzhidril-azetidin-3-il)-acetaldehído (0,30 g, 1,2 mmoles), 5-fluoroindol (0,8 g, 6,0 mmoles) e hidróxido de sodio (0,06 g, 1,6 mmoles) en metanol (20 ml) se 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 se concentró al vacío. El aceite crudo se 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, DMSO-D₆): 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

~~89~~
443

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).

INTERMEDIARIO 28

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

[0092] Este compuesto se preparó tal como se describió para el Intermediario 27, utilizando (1-benzhidril-azetidin-3-il)-acetaldehído (0,3 g, 1,2 mmoles) e indol (0,7 g, 6,0 mmoles), para obtener 0,23 g del compuesto del título en forma de un
10 aceite claro. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-D₆): 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-
15 7,41 (m, 4H), 7,61 (m, 1H), 10,98 (br, 1H).

INTERMEDIARIO 29

3-[1-Benzhidril-3-azetidin-3-ilmetil]-5-fluoro-1H-indol

[0093] Una solución de 1-[(1-benzhidril-azetidin-3-il)-metoxi-
20 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
25 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- D_6): δ

5 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).

INTERMEDIARIO 30

10 3-[(1-Benzhidril-3-azetidín-3-ilmetil)-1H-indol]

[0094] Este compuesto se preparó tal como se describió para el Intermediario 29, utilizando 1-[(1-benzhidril-azetidín-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

15 moles), para obtener 0,66 g del compuesto del título en forma de un aceite de color marrón claro. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- D_6): δ

2,72-2,79 (m 3H), 2,91 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,22 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,39 (br, 1 H), 6,95 (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

20 1H), 10,74 (br, 1H).

INTERMEDIARIO 31

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

[0095] Una mezcla de 3-[(1-benzhidril-3-azetidín-3-ilmetil)-5-fluoro-1H-indol (0,47 g, 1,3 mmoles), paladio sobre carbón (10

25 %, ~0,1 g) y formato de amonio (0,16 g, 2,6 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

91
445

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.

5 INTERMEDIARIO 32

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

[0096] Este compuesto se preparó tal como se describió para el Intermediario 31, utilizando 3 [(1-benzhidril-3-azetidin-3-ilmetil)-1H-indol (0,66 g, 1,9 mmoles), paladio sobre carbón
10 (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,
15 1H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 10,75 (br, 1 H).

INTERMEDIARIO 33

3-(1-Benzhidril-azetidin-3-ilmetil)-5-fluoro-1-metil-1H-indol

[0097] A una suspensión de hidruro de sodio (60 % de dispersión
20 de aceite mineral, 0,04 g, 1,0 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra (20 ml) se añadió 3-azetidin-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
25 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- D_6): 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).

10 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-azetidin-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 preparó en etanol y se recogió en forma de un sólido blanco, p. f. 155-156° C.

Análisis elemental para: $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{FN}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$

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

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

EJEMPLO 1

25 2-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-azetidin-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]quinolin-2-ilmetílico del ácido (2R)-4-bromobencensulfónico (0,35 g, 0,80 mmoles), 3-azetidin-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 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 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: $C_{25}H_{24}FN_3O_2 \cdot 2 HCl \cdot 3 H_2O$

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

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

EJEMPLO 2

2-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-piperidin-1-ilmetil]-8-

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

[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 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 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 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).

- 10 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
 Experimental: C, 58,12; H, 6,28; N, 6,90

EJEMPLO 3

- 15 2-[3-(6-Fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-piperidin-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

[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 ácido (2R)-4-bromobencensulfónico (0,22 g, 4,9 mmoles), 6-fluoro-3-piperidin-3-ilmetil-1H-indol (0,13 g, 5,9 mmoles), para obtener 0,11 g (50 %) 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 0,12 g de un sólido amarillo, p. f. 50° C (desc).

Análisis elemental para: $C_{27}H_{28}FN_3O_2 \cdot 2 HCl \cdot 3,5 H_2O$
 Calculado: C, 55,77; H, 6,41; N, 7,23
 Experimental: C, 55,46; H, 6,21; N, 6,89

95
449EJEMPLO 42-[3-(1H-Indol-3-ilmetil)-azetidin-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

5 [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)-4-
bromobencensulfónico (0,26 g, 0,59 mmoles), 3-azetidin-3-
ilmetil-1H-indol (0,11 g, 0,59 mmoles), para obtener 0,035 g
10 del enantiómero (S) del compuesto del título en forma de una
espuma en forma de una espuma marrón clara. ¹H RMN (500 MHz,
DMSO-D₆): 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 (t, J = 6,8
Hz, 2H), 3,42 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,08 (m, 1 H), 4,30-4,32 (m,
15 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).

EJEMPLO 5

20 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
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 ácido (2R)-4-bromobencensulfónico
25 (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 oxalato se preparó en metanol y se

- 96
450

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

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

INTERMEDIARIO 35

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

[0104] A 6-fluoroindol (1,35 g, 10,0 mmoles) en N,N-
10 dimetilformamida (100 ml) se añadió una dispersión de 60 % 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
15 calentó a 70° C bajo nitrógeno durante 16 horas. 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
20 filtración, la concentración al vacío y la cromatografía en
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 material se disolvió en
acetato de etilo (100 ml), se añadieron 10 % de Pd sobre carbón
25 (0,50 g) y ciclohexeno (3,2 g, 40 mmoles) y la mezcla se
calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 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);
5 multiplete 1,2 δ (2 H).

EJEMPLO 6

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

10 [0105] Se combinaron 4'-bromobencensulfonato de [(2R)-8-metil-
2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metilo (0,90 g, 2,0
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
15 ml) y se lavó con porciones de 300 ml de bicarbonato de sodio
saturado acuoso, agua y salmuera saturada, se secó sobre
sulfato de 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
20 adición de ácido fumárico dieron 0,41 g del fumarato del
enantiómero (S) del compuesto del título en forma de un sólido
blanco, p. f. 140-142° C.

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

Calculado: C, 63,26; H, 5,99; N, 7,14

25 Experimental: C, 63,58; H, 5,84; N, 7,17

45²
98

EJEMPLO 7

2-({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 [(2R)-8-etil-
5 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 de sodio
10 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 diclorhidrato del
15 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 36

1-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 % de
25 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-tosiloximetil-N-
carbobenciloxipiperidina (4,8 g, 12 mmoles) y la mezcla se

calentó a 80° C bajo nitrógeno durante 15 horas. El solvente se eliminó al vacío y reemplazó por cloruro de metileno (400 ml). La solución se lavó con porciones de 350 ml de agua, bicarbonato de sodio saturado acuoso y salmuera saturada y se
5 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
10 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 (CDCl₃): doblete 7,6 δ (1
15 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).

20 EJEMPLO 8

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]metilo (0,90 g, 2,0
25 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 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 sodio, se filtró y se concentró al 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

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

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), 4,29-4,31 δ (m, 3H), 6,37 δ (m, 1H), 6,78-6,83 δ (m, 1H), 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).

5

INTERMEDIARIO 38

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
10 %, cantidad cat.) y formato de amonio (0,2 g, 3,2 mmoles) en etanol (20 ml) se 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
15 al vacío. El material crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin posterior purificación.

EJEMPLO 9

2-[3-(6-Fluoro-indol-1-ilmetil)-azetidin-1-ilmetil]-8-metil-

20 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

[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 trietilamina
25 (0,19 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 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 (3 % 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: $C_{25}H_{24}FN_3O_2 \cdot 2 HCl \cdot 2,25 H_2O$

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

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

INTERMEDIARIO 39

15 Éster ter-butílico del ácido 3-[2-(6-fluoro-indol-1-il-etil)etil]-azetidin-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]-azetidin-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 compuesto del título en forma de un aceite de color marrón claro. MS ES m/e 637 (2M + H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-D₆): 1,29 δ (s, 9H), 1,92-1,97 δ (m, 2H), 2,33 δ (m, 1 H), 3,3 δ (br, 2H), 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).

INTERMEDIARIO 40

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

10 [0113] Una solución de éster ter-butílico 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 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
15 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, 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
20 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.

Análisis elemental para: C₁₃H₁₅FN₂ · HCl · 0,4 H₂O

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

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

EJEMPLO 10

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-
 5 [1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetílico del ácido (2R)-4-
 bromobencensulfónico (0,43 g, 0,79 mmoles), 1-(2-azetidin-3-il-
 etil)-6-fluoro-1H-indol (0,25 g, 0,95 mmoles) 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
 10 reacción se neutralizó con hidróxido de sodio 1 N y 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,
 se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El aceite crudo se
 cromatografió en columna de gel de sílice (10 % de metanol-
 15 acetato de etilo). Las fracciones que contenían el producto se
 concentraron al vacío para dar 0,3 g del 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).

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

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

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

EJEMPLO 11

25 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

[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-azetidín-3-il-etil)-1H-indol-6-carbonitrilo (0,11 g, 0,52 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 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 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 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).

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

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 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 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 claro. MS ES m/e 406 (M - H)⁻; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-D₆): 2,42 δ (M, 1 H), 2,58 δ (m, 1 H), 2,85 δ (m, 1H), 2,91-2,99 δ (m, 2H), 3,05 δ (s, 3H), 4,35 δ (br, 1H), 4,62 δ (d, J = 8,8 Hz, 1 H), 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

3-(1-Benzhidril-azetidín-3-ilmetil)-1H-indol-5-carbonitrilo
[0117] Una solución de 3-[(1-benzhidril-azetidín-3-il)-metoximetil]-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): 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).

5

INTERMEDIARIO 43

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

[0118] Una mezcla de 3-(1-benzhidril-azetidin-3-ilmetil)-1H-indol-5-carbonitrilo (8) (0,56 g, 1,5 mmoles), paladio sobre carbón (10 %, 0,1 g) y 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

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: $C_{26}H_{24}N_4O_2 \cdot 2 HCl \cdot 2,5 H_2O$

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

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

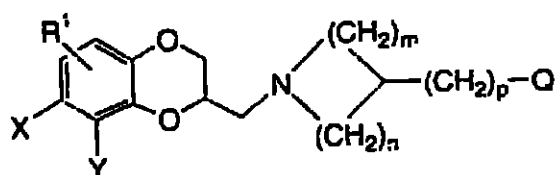
[0120] Cuando en la presente se usan rangos para las
propiedades físicas, tal como peso molecular, o propiedades
químicas, tales como fórmulas químicas, se pretende incluir
todas las combinaciones y subcombinaciones de rangos de formas
10 de realización de la presente.

[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
15 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
20 entren dentro del espíritu y el alcance de la invención.

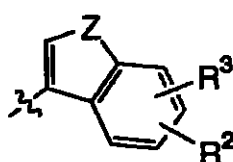
463 ~~109~~ ~~461~~REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:

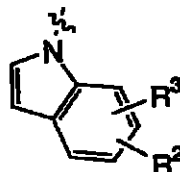


en donde

5 Q es



a



b

o

10 R¹, R² y R³ son, de modo independiente, hidrógeno, hidroxilo, 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;

15 X e Y son, de modo independiente, hidrógeno, hidroxilo, 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

464 70 465

2 a 6 átomos de carbono, alcansulfonilo de 1 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 $-NH-C(R^8)=CH-$;

5 R^4 y R^5 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;

R^6 es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

10 R^7 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;

15 R^8 es hidrógeno, halo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

Z es O, S o NR^9 , en donde R^9 es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

n es un número entero 0, 1 o 2;

20 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 $NH-C(R^8)=CH-$;

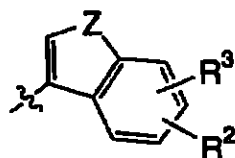
p es un número entero de 1 a 3, con la condición de que $p + n$ sea 2 o 3;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 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.

465
47
468

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



a

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5 4. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde Z es NR⁹ 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
10 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
15 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 R¹ es hidrógeno, halo, ciano, trifluorometilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 6 átomos de
20 carbono o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R² y R³ están seleccionados, de modo independiente, de hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, carboxamido,

466
466
466

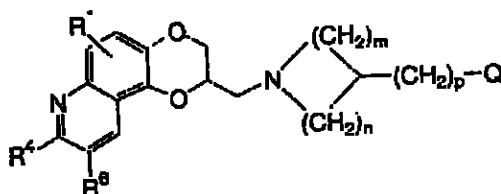
alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^4 y R^5 son, de modo 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:



Ia

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.

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 2-[3-(6-fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-piperidin-1-ilmetil]-8-

5 metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 2-[3-(1H-indol-3-ilmetil)-azetidin-1-ilmetil]-8-metil-2,3-

10 dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 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 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 2-((4-[(6-fluoro-1H-indol-1-il)metil]piperidin-1-il)-8-metil-

2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

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

20 2-((4-[(6-fluoro-1H-indol-1-il)metil]piperidin-1-il)-8-etil-

2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

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-

25 il)metil)piperidin-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)-azetidin-1-ilmetil]-8-metil-

168
H
169

2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 2-{3-[2-(6-fluoro-indol-1-il)-etil]-azetidin-1-ilmetil}-8-

5 metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 1-{2-[1-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-

10 ilmetil)-azetidin-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)-azetidin-1-ilmetil]-

2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 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.

20 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,
25 trastornos alimenticios, trastornos del flujo vasomotor, adicción a la cocaína y al alcohol y disfunción sexual, que comprende las etapas de:

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.

5 28. El método de acuerdo con la reivindicación 27, en 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 consiste en trastorno obsesivo-compulsivo, ataques de pánico, 10 trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de ansiedad social.

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 15 farmacéuticamente aceptable.

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 20 medicamento para el tratamiento 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, 25 trastornos alimenticios, trastornos del flujo vasomotor, adicción a la cocaína y al alcohol y disfunción sexual.

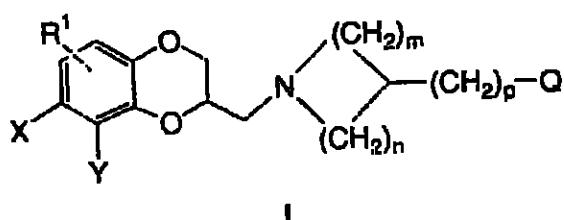
33. Uso de acuerdo con la reivindicación 32, en donde el estado patológico es depresión.

47016
4711

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

471
472RESUMEN

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.

472

Folio 471

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

2020
Bogotá D.C.,

Doctor(a)
MAYA RODRIGUEZ CARLOS ORLANDO
Apoderado(a) y/o Representante de
WYETH

REFERENCIA	Radicación No.	05 22409
	Solicitud internacional	PCT/US2003/028413
	Fecha inicio fase nacional	12/04/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	416
	Oficio No.	1782
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

17 NOV. 2005

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa10