



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT.

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. 05-22412

54. TÍTULO Antidepresivos Derivados de piperidina de
benzodioxanas de heterociclo fusionado.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL COD. 49/04

71. SOLICITANTE w+eth

DOMICILIO Madison, New Jersey, EE.UU.

74. APODERADO Carlos Orlando Maya R.

22. BOGOTÁ, D. C., 10 marzo - 2005.

PETITORIO																	
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	ADMINISTRACIÓN Y DOCUMENTACIÓN Folios: 98 INDICACION: CONSULTA DOCUMENTOS FECHA SOLIC: 2005-03-10 17:00:10 Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NAL 411 PRESENTAR Dependencias: SECO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES																
FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL																	
12-04-2005																	
1. SOLICITUD DE: ☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad																	
☐ Capítulo I ☒ Capítulo II																	
2. SOLICITANTE (71)	Nombre: WYETH Dirección: Five Giralda Farms, Madison. Nueva Jersey 07940-0874 Nacionalidad o Domicilio: Nueva Jersey 07940-0874, EE.UU. Lugar de Constitución: DELAWARE, EE.UU. Teléfono Fax: E-mail:	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número: _____															
3. REPRESENTANTE APODERADO	Nombre: CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ Dirección: Cr. 13 A No 28-38, Mz 2 Bufete 245. Parque Central Bavaria Teléfono 3419841 Fax: 3368592 E-mail: tmcarios@petb.net.co	IDENTIFICACION C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número: 17.117.818 TP: 17.402															
4. INVENTOR(ES) (72)	Nombres: 1.- WEBB, Michael Byron. 2.- STACK, Gary Paul OTROS INVENTORES EN HOJA ANEXA Dirección 1.- Apartment 2401, 9071 Mill Creek, Road, Levittown, Pennsylvania 19054 2.- 525 Brookfield Lane, Ambler, Pennsylvania 19002. EE.UU. Nacionalidad o Domicilio: CIUDADANOS DE EE.UU.																
5. PCT (86) Solicitud Internacional No. PCT/US2003/028523 Fecha: 11/09/2003 Publicación Internacional No. WO 2004/024733 A1 Fecha: 28/03/2004																	
6. Título (84) ANTIDEPRESIVOS DERIVADOS DE PIPERIDINA DE BENZODIOXANOS DE HETEROCICLO FUSIONADO																	
7. Clasificación Internacional (81) A61K 31/343																	
8. Prioridad SI ☒ No ☐	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">(33) País de Origen</th> <th style="width: 30%;">(32) Fecha</th> <th style="width: 40%;">(31) Número de Solicitud</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>EE.UU</td> <td>12/09/2002</td> <td>60/410.033</td> </tr> <tr> <td>EE.UU</td> <td>10/09/2003</td> <td>10/659.160</td> </tr> <tr> <td>INTERNACIONAL</td> <td>11/09/2003</td> <td>PCT/US2003/028523</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>		(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud	EE.UU	12/09/2002	60/410.033	EE.UU	10/09/2003	10/659.160	INTERNACIONAL	11/09/2003	PCT/US2003/028523			
(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud															
EE.UU	12/09/2002	60/410.033															
EE.UU	10/09/2003	10/659.160															
INTERNACIONAL	11/09/2003	PCT/US2003/028523															
9. Comprobante de pago No. 05-18,000 Fecha MARZO 09 DE 2005																	

CONTINUACION INVENTORES

3- Asselin, Magda. Domicilio:
64 Ackerman Drive, Mahwah, Nueva Jersey 07430.
Ciudadana de EE.UU.

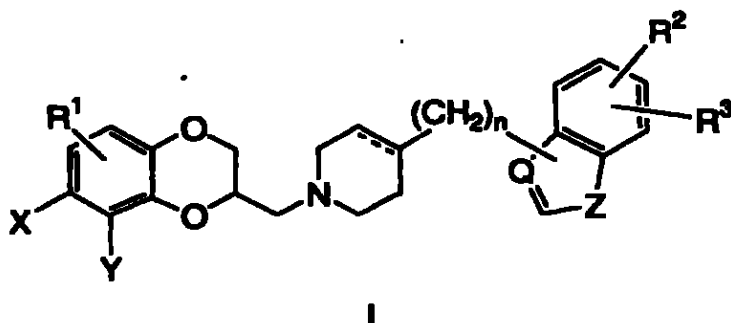
4- Evrard, Deborah Ann.
Domicilio: 12 Cranbrook Road, Hamilton Square, Nueva Jersey 08690.
Ciudadana de EE.UU.

10.

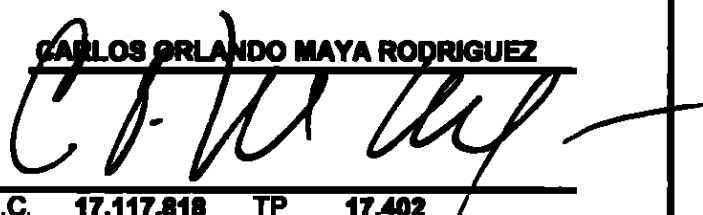
Anexos

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

11. FIGURA CARACTERISTICA



12. Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZFIRMA: 

C.C. 17.117.818 TP 17.402

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radication : 05022412 00000000 Folios: 98
Fecha (AHI): 2005-03-10 17:00:10
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 18,060
FECHA : MARZO 9 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No PAGO	FECHA PGO	Vr PAGO
CARLOS TAMAYO Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	32112619	09/03/2005	2,944 000 00

***** CONCEPTO *****

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL DE PATENTE DE IN	443,000 00
		TOTAL	\$ 443 000 00

SON CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No _____

**ANTIDEPRESIVOS DERIVADOS DE PIPERIDINA DE BENZODIOXANOS DE
HETEROCICLO FUSIONADO**

Referencia Cruzada a Solicitudes Relacionadas

5

Esta solicitud reivindica prioridad de la Solicitud de Patente Estadounidense N° 60/410.033, que se presentó el 12 de septiembre de 2002, cuya invención se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

10

Antecedentes de la Invención

La depresión mayor es un problema de salud grave que afecta a más del 5% de la población, con una prevalencia de por vida del 15%-20%.

Los inhibidores de la asimilación de serotonina selectivos han tenido éxito en el tratamiento de la depresión y enfermedades relacionadas y han llegado a estar entre las drogas más recetadas. Sin embargo tienen un inicio de acción lento, que con frecuencia toma semanas para producir su efecto terapéutico completo. Además, son eficaces en menos de dos tercios de los pacientes.

Los inhibidores de la asimilación selectiva de serotonina (SSRI) son conocidos para el tratamiento de la depresión y otras condiciones. Los SSRI funcionan mediante el bloqueo de la asimilación neuronal de la serotonina, aumentando así la

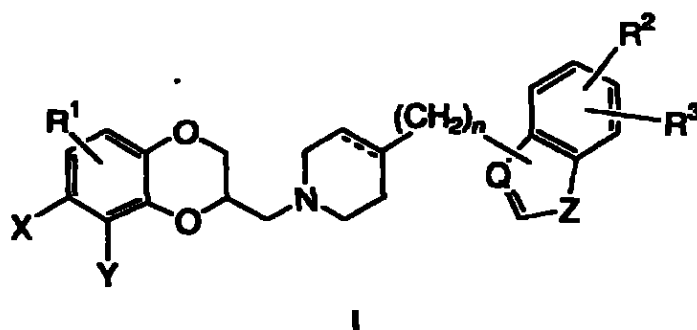
concentración de la serotonina en el espacio sináptico, y por lo tanto aumentando la activación de los receptores de serotonina postsináptica.

- 5 Sin embargo, aunque una sola dosis de un SSRI puede inhibir el transportador de serotonina neuronal que se esperaría que aumente la serotonina sináptica, se requiere un tratamiento prolongado antes de lograr una mejora clínica.
- 10 Se ha sugerido que los SSRI aumentan los niveles de serotonina en la cercanía de los cuerpos celulares serotoninérgicos y que el exceso de serotonina activa los autoreceptores somatodendríticos, los receptores de $5HT_{1A}$, produciendo una disminución en la liberación de serotonina en
- 15 las principales áreas del cerebro anterior. Esta retroalimentación negativa limita el incremento de la serotonina sináptica que puede ser inducido por antidepresivos.
- 20 Un antagonista de $5HT_{1A}$ limitaría la retroalimentación negativa y deberá mejorar la eficacia del mecanismo de asimilación de serotonina (Pérez, V. et al, The Lancet, 349:1594-1597 (1997)). Se esperaría que esa terapia de combinación acelere el efecto del inhibidor de la asimilación
- 25 de serotonina.

Por lo tanto, es altamente deseable proporcionar compuestos mejorados que inhiban la asimilación de serotonina y que sean antagonistas del receptor de 5HT_{1A}.

5 Descripción de la Invención

De acuerdo con esta invención, se proporciona un grupo de compuestos novedosos de la Fórmula I:



10 en donde:

R¹, R² y R³ son, independientemente, 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, alcanoilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcanoiloxi de 2 a 6 átomos de carbono, amino, mono o dialquilamino en donde cada grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alcanamido de 2 a 6 átomos de carbono, alcanosulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcanosulfonamido de 1 a 6 átomos de carbono;

X e Y son, independientemente, 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, alcanoilo

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 de 1 a 6 átomos de carbono, alcanamido de 2 a 6 átomos de carbono, alcanosulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcanosulfonamido de 1 a 6 átomos de carbono, o X e Y, tomados juntos, forman -
5 $N=C(R^4)-C(R^5)=N-$, $-N=C(R^4)-C(R^6)=CH$, $-N=C(R^4)-N=CH-$,
 $N=C(R^4)-O-$, $-NH-C(R^7)=N-$ o $-NH-C(R^6)=CH$;
 R^4 y R^5 son, independientemente, hidrógeno, halo, amino,
10 mono o di-alquilamino en donde cada grupo alquilo tiene de 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,
15 pentafluorometilo, amino, mono o di-alquilamino en donde cada grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
 R^0 es hidrógeno, halo, trifluorometilo, pentafluorometilo o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
20 la línea de puntos representa un enlace doble opcional;
Z es oxígeno o azufre;
Q es carbono o nitrógeno;
n es 0 o 1;
o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos.

25

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. Más preferentemente, R^1 es

hidrógeno, halo o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono. En aún más realizaciones preferidas de la presente invención, R^1 es hidrógeno.

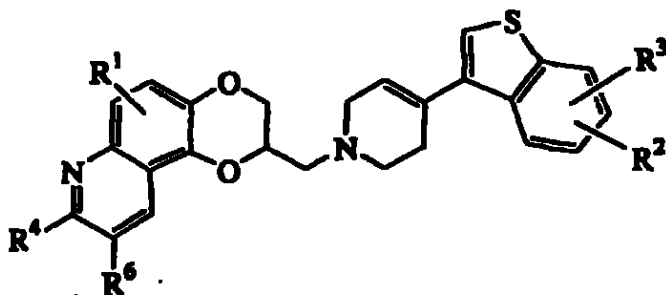
5 R^2 y R^3 preferentemente se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, carboxamido, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono. En aún otras realizaciones preferidas de la presente invención, R^2 y R^3 preferentemente se seleccionan independientemente de
10 hidrógeno, ciano o halógeno.

R^4 y R^5 preferentemente se seleccionan independientemente de hidrógeno, amino o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Más preferentemente, R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno o
15 alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

R^7 y R^8 preferentemente se seleccionan independientemente de hidrógeno, trifluorometilo, pentafluorometilo o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Más preferentemente, R^7 y R^8 son
20 independientemente hidrógeno, trifluorometilo o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

R^6 es preferentemente hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, Z es preferentemente azufre, Q es preferentemente
25 carbono, n es preferentemente 0 y la línea punteada representa un enlace doble.

En otras realizaciones preferidas de la invención se proporcionan compuestos de la Fórmula Ia.

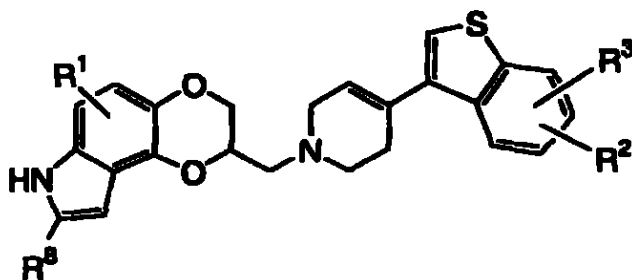


Ia.

en donde R¹, R², R³, R⁴ y R⁶ son los descritos anteriormente.

5

En aún otras realizaciones preferidas de la invención se proporcionan compuestos de la Fórmula Ib



Ib

10 en donde R¹, R², R³ y R⁸ son los descritos anteriormente.

Esta invención se relaciona con los estereoisómeros R y S de las benzodioxano metilaminas así como con las mezclas de estereoisómeros R y S. En toda esta solicitud, el nombre del producto de esta invención, cuando no se indica la configuración absoluta de los compuestos de la invención, se desea abarcar los enantiómeros R y S individuales así como las mezclas de ambos. En algunas realizaciones de la presente invención se prefiere el enantiómero S. Para ciertos

compuestos de la invención (es decir, X e Y forman un imidazol), pueden existir formas tautoméricas. Esta solicitud entonces abarca todas las formas tautoméricas de los compuestos de la presente invención.

5

Cuando se prefiere un estereoisómero, éste puede, en algunas realizaciones proveerse sustancialmente libre del enantiómero correspondiente. Por lo tanto, un enantiómero sustancialmente libre del enantiómero correspondiente se refiere a un compuesto que se aísla o se separa mediante técnicas de separación o se prepara libre del enantiómero correspondiente. "Sustancialmente libre", como se utiliza aquí, significa que el compuesto está compuesto por una proporción significativamente mayor de un estereoisómero. En realizaciones preferidas, el compuesto está formado por al menos un 90% en peso de un estereoisómero preferido. En otras realizaciones de la invención, el compuesto está formado por al menos un 99% en peso de un estereoisómero preferido. Los estereoisómeros preferidos pueden aislarse de mezclas racémicas mediante un método conocido para los expertos en el arte, que incluyen cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y la formación y la cristalización de las sales quirales o se preparan mediante métodos descritos aquí. Véase, por ejemplo, Jacques et al, *Enantiómeros, Racematos y Resoluciones* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S.H. et al, *Tetrahedro* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Composición Estereoquímica de los Compuestos Carbono* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. *Tablas de Agentes de Resolución*

10

15

20

25

y *Resoluciones Ópticas*, página 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. De Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

5 "Alquilo", como se usa aquí, se refiere a una cadena de hidrocarburo alifático e incluye cadenas rectas y ramificadas tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neo-pentilo, n-hexilo, e isohexilo. Alquilo inferior se refiere a alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

10

"Alcanamido", como se utiliza aquí, se refiere al grupo $R-C(=)NH-$ en donde R es un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono.

15 "Alcanoilo", como se utiliza aquí, se refiere a un grupo $R-C(=O)-$ donde R es un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono.

20 "Alcanoiloxi", como se utiliza aquí, se refiere al grupo $R-C(=)O-$ donde R es un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono.

"Alcanosulfonamido", como se utiliza aquí, se refiere al grupo $R-S(O)_2NH-$ donde R es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos
25 de carbono.

"Alcanosulfonilo", como se utiliza aquí, se refiere al grupo $R-S(O)_2-$ donde R es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

5 "Alcoxi", como se utiliza aquí, se refiere al grupo $R-O-$ donde R es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

"Carboxamido", como se utiliza aquí, se refiere al grupo $NH_2-C(=O)-$.

10 "Carboalcoxi", como se utiliza aquí, se refiere a un grupo $R-O-C(=O)-$ donde R es un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono.

"Halógeno" (o "halo"), como se utiliza aquí, se refiere a
15 cloro, bromo, flúor, y yodo.

Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos tales como: acético, láctico, cítrico, cinámico, tartárico, fumárico, maleico,
20 malónico, mandélico, málico, oxálico, propiónico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, glicólico, pirúvico, metanosulfónico, etanosulfónico, toluenosulfónico, salicílico, benzoico, y ácidos farmacéuticamente aceptables similares.

25

Ejemplos específicos de compuestos de la Fórmula I son:

2-(4-Benzo[b]tiofen-3-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil)-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina;

2-(4-Benzo[b]tiofen-2-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil)-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina;

2-[4-(5-Fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina;

2-[4-(7-Metoxi-benzofuran-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina;

10 2-[4-(5-Fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil]-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina;

2-(4-Benzo[b]tiofen-3-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina;

15

2-(4-Benzo[b]tiofen-3-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-7H-[1,4]dioxino[2,3-e]indol;

2-[4-(5-Fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-il-metil]-2,3-dihidro-7H-[1,4]dioxino[2,3-e]indol;

20

8-(4-Benzo[b]tiofen-3-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmeti)-2-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol;

25 2-(4-Benzo[b]tiofen-7-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil)-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina;

2-(4-Benzofuran-2-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil)-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina;

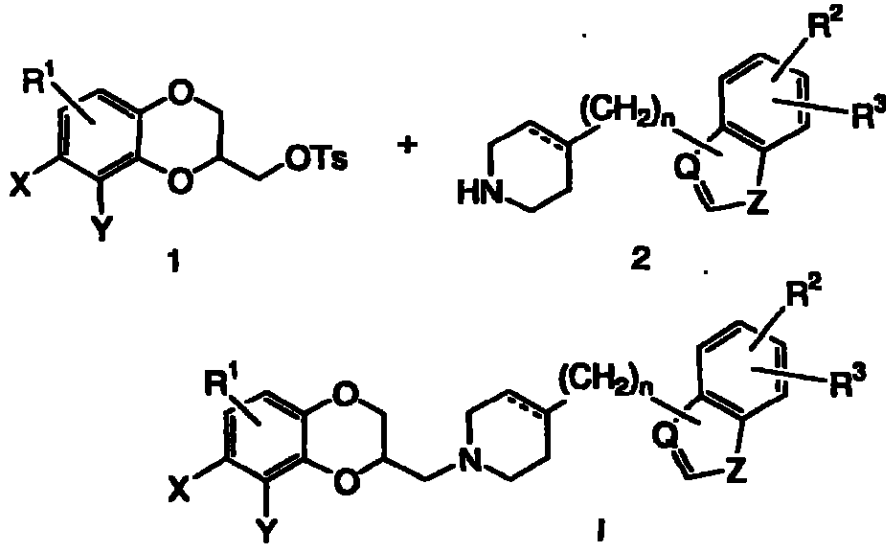
2-(4-Benzofuran-2-il-piperidin-1-ilmetil)-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina;

2-[4-(5-Cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina;

2-(4-Benzoxazol-2-il-piperidin-1-ilmetil)-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina.

Los compuestos de la presente invención se preparan de acuerdo con la siguiente descripción general y ejemplos
15 específicos. Las variables usadas son las definidas para la Fórmula I, a menos que se indique de otro modo. Específicamente (Esquema 1), la piperidina sustituida apropiadamente (2) se combina con un metiltosilato o bromuro de benzodioxano (1) sustituido adecuadamente en un solvente
20 tal como sulfóxido de dimetilo y se calienta a una temperatura de 70°C-100°C durante varias horas que se ilustra a continuación. Alternativamente, la piperina sustituida apropiadamente puede acilarse con un cloruro de ácido carboxílico de benzodioxano sustituido adecuadamente, y la
25 amida resultante se reduce a la amina con un agente de reducción adecuado tal como hidruro de litio y aluminio o borano/THF. La piperidina también puede combinarse con un benzodioxano carboxaldehído adecuadamente sustituido en la

presencia de un agente de reducción tal como cianoborohidruro de sodio.



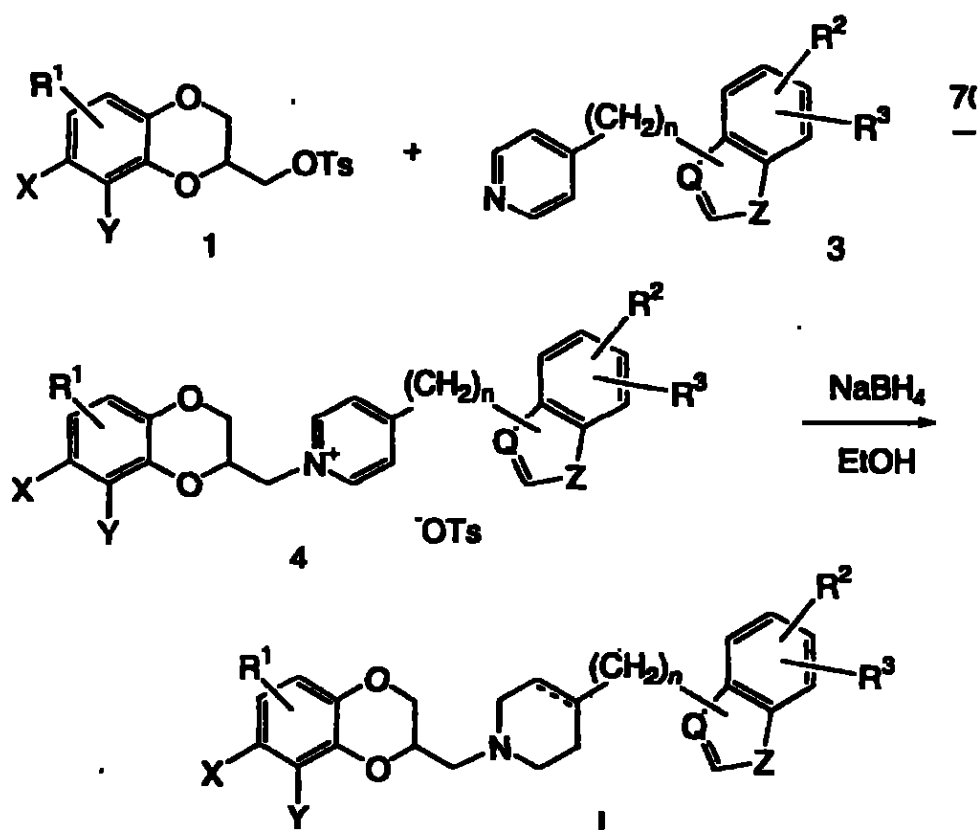
Esquema 1

5

Alternativamente (Esquema 2), una piridina (3) sustituida adecuadamente puede alquilarse con un metiltosilato o bromuro de benzodioxano sustituido adecuadamente (1) calentando la mezcla en un solvente polar de alto punto de ebullición tal como sulfóxido de dimetilo para producir el ion piridinio (4). El ion piridinio puede reducirse a la tetrahidropiridina mediante el tratamiento con un agente de reducción adecuado tal como borohidruro de sodio en etanol o directamente a la piperidina mediante el tratamiento con hidrógeno sobre un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbono.

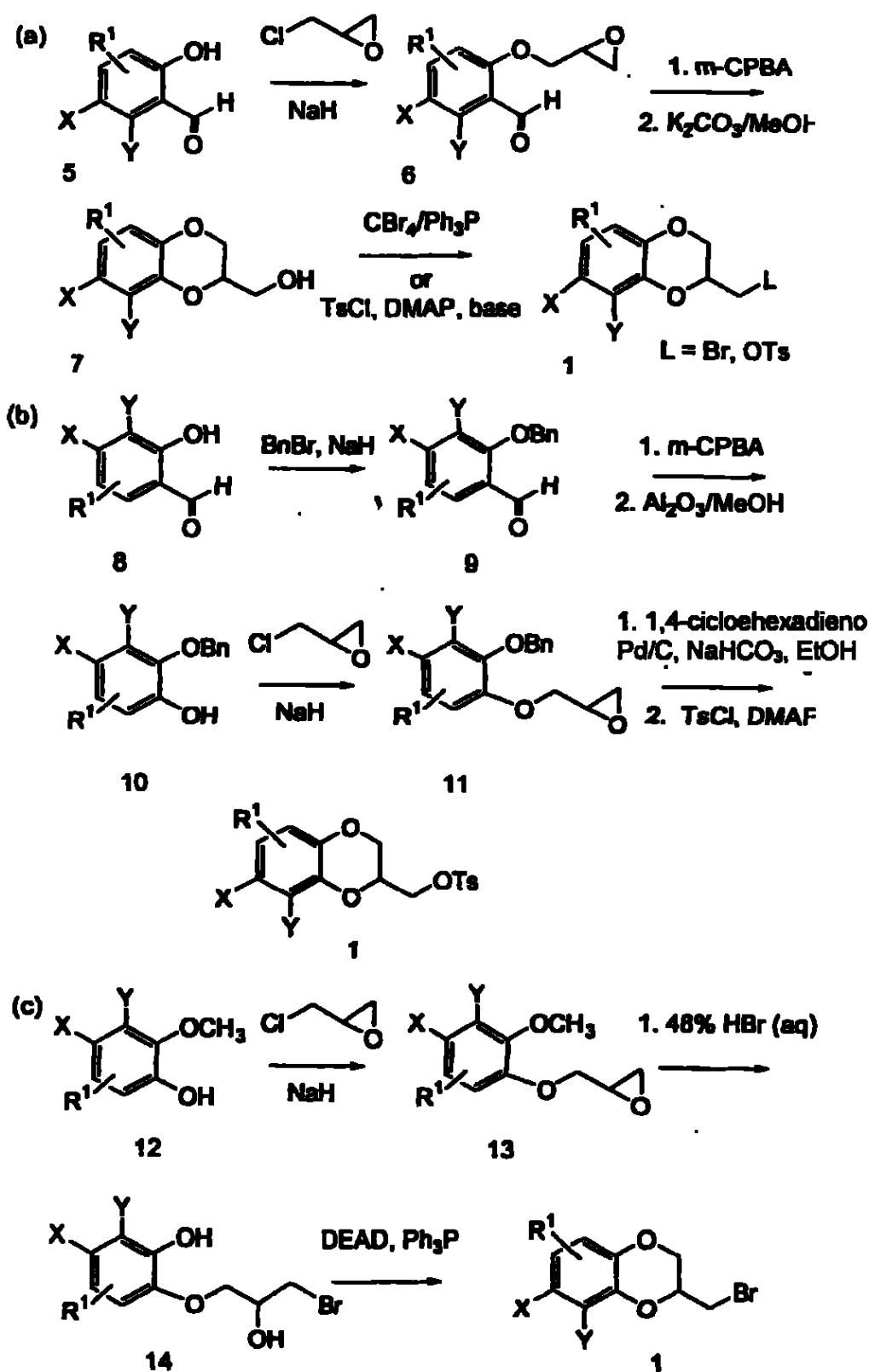
10

15



Los metiltosilatos y haluros de benzodioxano (1) son
 5 compuestos conocidos o pueden prepararse a partir de
 salicilaldehidos sustituidos apropiadamente mediante el
 método (a) descrito en el Esquema 3 a continuación. El
 salicilaldehido (5) se alquila con un arilsulfonato de
 epihalohidrina o glicidilo en la presencia de una base
 10 adecuada. El grupo aldehido luego se convierte en un fenol
 mediante el procedimiento de Baeyer-Villager y la ciclación
 hacia el metanol de benzodioxano (7) que se efectúa mediante
 el tratamiento con una base tal como carbonato de potasio. El
 alcohol se elabora hacia un tosilato (1) mediante el
 15 tratamiento con cloruro de p-toluenosulfonilo y una base de
 amina terciaria o un bromuro mediante el tratamiento.

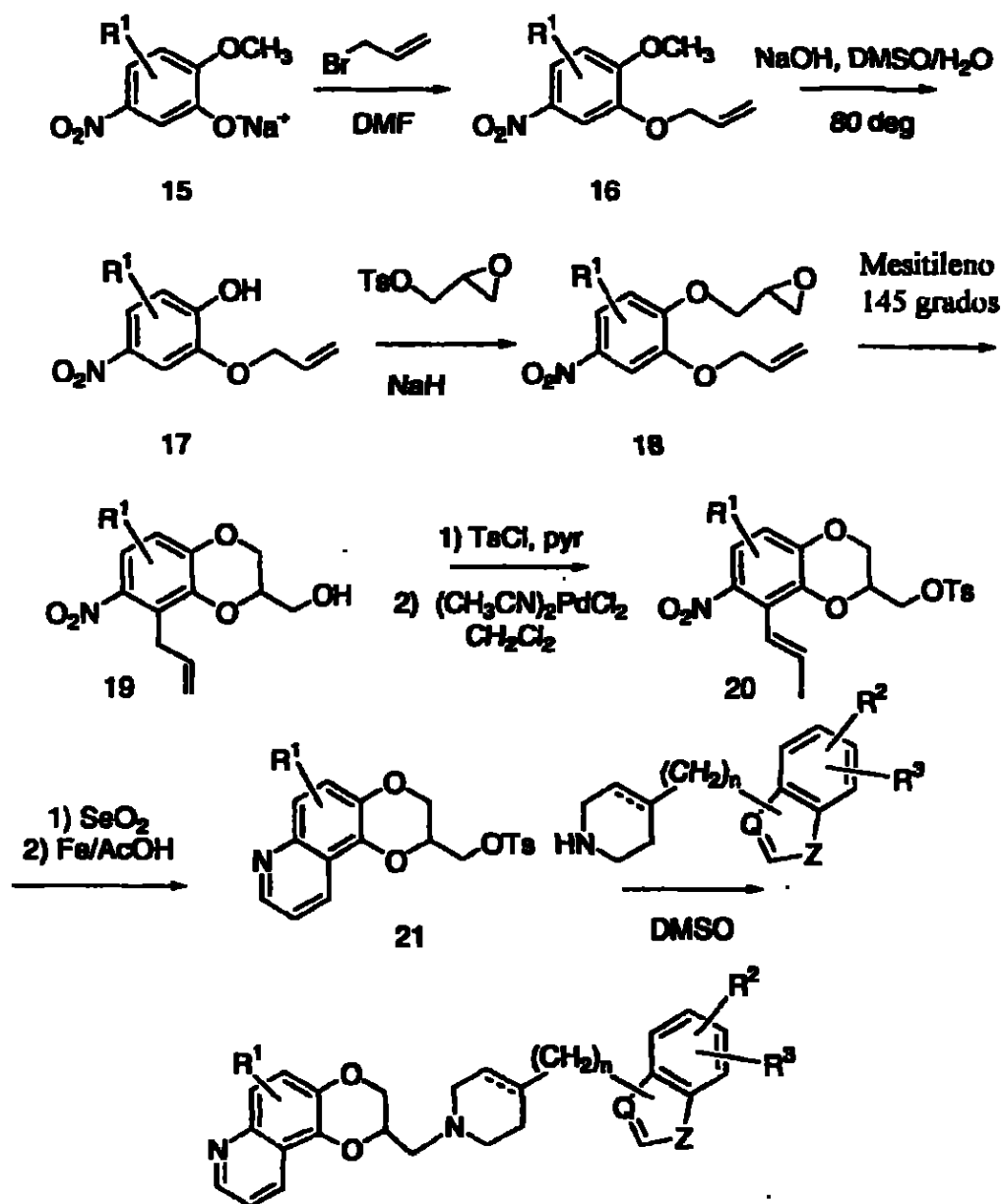
Alternativamente (b), el salicilaldehído sustituido (8) puede protegerse con un grupo protector adecuado tal como bencilo y el aldehído (9) se convierte en un fenol (10) como se describió anteriormente. Después de la elaboración del fenol
5 hacia el éter de glicidilo (11) mediante el tratamiento con un arilsulfonato de epihalohidrina o glicidilo, la desprotección o ciclación se efectúan en un solo paso mediante la hidrogenación por transferencia en la presencia de bicarbonato de sodio. El bromuro o tosilato se prepara
10 como se describió anteriormente. O el metilbromuro de benzodioxano puede prepararse a partir de un guayacol sustituido adecuadamente (12) mediante el procedimiento (c) que se mostró anteriormente. El guayacol se alquila con un arilsulfonato de glicidilo o una epihalohidrina como se
15 describió anteriormente. El éter metílico (13) luego se rompe mediante el tratamiento con un 48% de HBr; esto también convierte el epóxido en una bromohidrina (14). La ciclación directamente al metilbromuro de benzodioxano (1) se efectúa mediante el procedimiento de Mitsunobu.



Esquema 3

Las 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetilaminas de
 5 la invención en donde R^4 es H se preparan alternativamente
 como se ilustra en el Esquema 4 a continuación.

Específicamente, el nitroguayacol (15) sustituido apropiadamente se alquila con bromuro de alilo en la presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio y luego se desmetila con un reactivo tal como hidróxido de sodio. El 4-nitro-2-aliloxifenol (17) luego se alquila con tosilato de glicidilo o una epihalohidrina en la 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 y la ciclación del anillo de dioxano. El alcohol primario (19) resultante se convierte en el tosilato mediante la reacción con cloruro de p-toluenosulfonilo en la presencia de una amina terciaria o piridina, o alternativamente en un haluro mediante la reacción con tetrabromuro de carbono o tetracloruro de carbono en combinación con trifenilfosfina. La cadena lateral de alilo luego se isomeriza mediante el tratamiento con cloruro de bis-acetonitrilo paladio (II) catalítico en cloruro de metileno o benceno en reflujo. La oxidación alílica de 20 con dióxido de selenio en dioxano/agua en reflujo da el o-nitrocinaldehído, que al reducirse con hierro en ácido acético se cicla hacia el 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolina-2-metiltosilato (21) o haluro. El reemplazo del tosilato o haluro con la piperidina sustituida apropiadamente el algún solvente de alto punto de ebullición como sulfóxido de dimetilo da los compuestos del título de la invención.



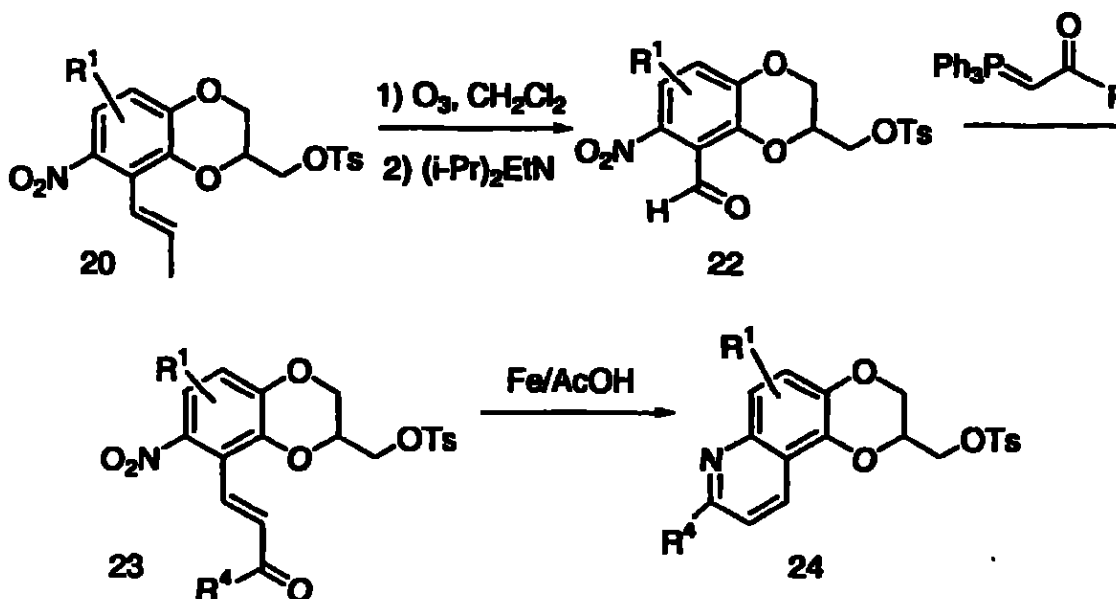
Esquema 4

5 Las 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetilaminas de la invención en donde R^1 es alquilo pueden prepararse a partir de la nitro olefina que se describió anteriormente de la siguiente manera (Esquema 5). La olefina reordenada (20) se trata consecutivamente con ozono y una amina terciaria o

10 con tetróxido de osmio y peryodato de sodio para dar el o-nitrobenzaldehído (22). La condensación con la

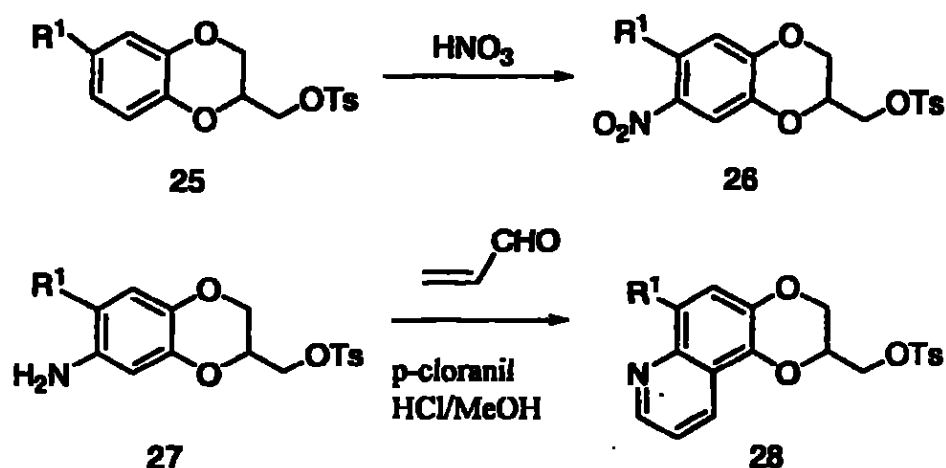
trifenilfosforilideno cetona en las condiciones de Wittig da la o-nitrocinaamil cetona (23), que con la reducción con hierro en ácido acético, cicla al 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolin-2-metiltosilato (24) correspondiente.

- 5 El reemplazo del tosilato con la piperidina sustituida apropiadamente como anteriormente da los compuestos del título de la invención. La sustitución de trimetil fosfonoacetato por la trifenilfosforilideno cetona en el procedimiento de Wittig precedente, seguido por la reducción
- 10 del grupo nitro con cloruro de estaño (II) y la ciclación en ácido da los compuestos de la invención en donde R⁴ es hidroxil. El tratamiento del derivado de hidroxil con un cloruro de ácido inorgánico tal como cloruro o bromuro de fosforilo da los compuestos de la invención en donde R⁴ es
- 15 halo. La sustitución de dietil cianometilfosfonato por la trifenilfosforilideno cetona en el procedimiento de Wittig precedente, seguida por la reducción del grupo nitro con cloruro de estaño (II) y la ciclación en ácido da los compuestos de la invención en donde R⁴ es amino.



Esquema 5

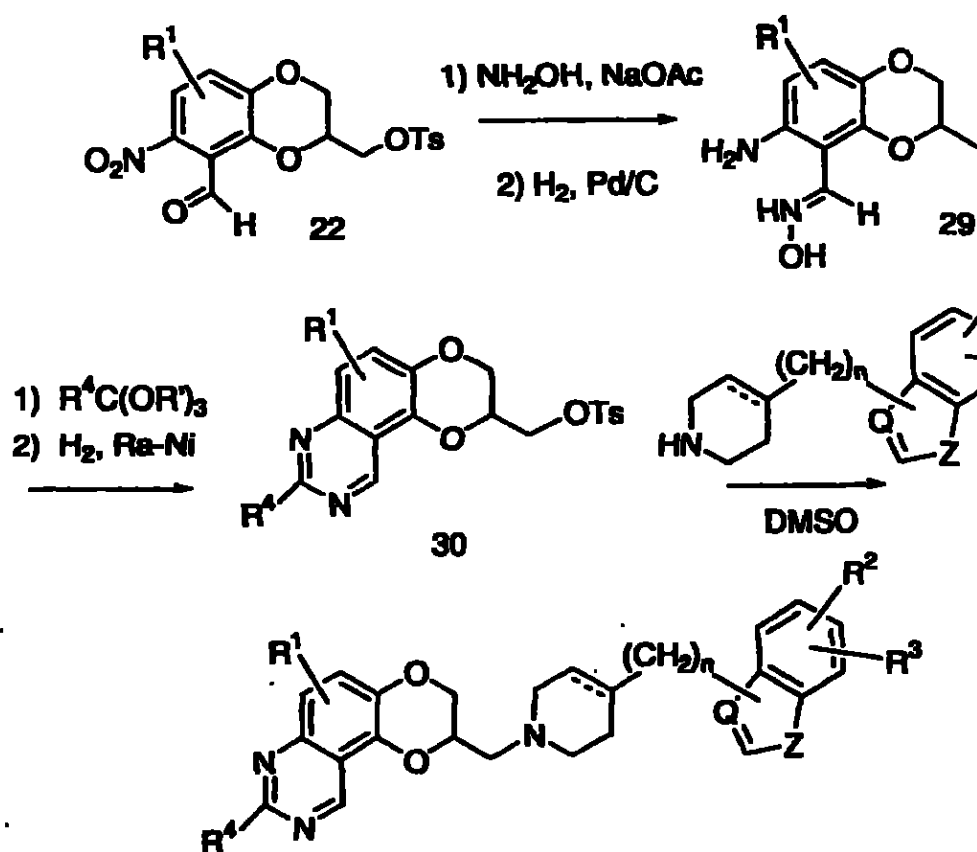
Los compuestos de la invención en donde R^1 se une a la posición 6 de las 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetilaminas puede alternativamente prepararse mediante una variación de la síntesis de quinolina de Skraup de acuerdo con el Esquema 6 siguiente. El metiltosilato de benzodioxano sustituido apropiadamente (25) se nitra en condiciones comunes con ácido nítrico en un solvente tal como dicloroetano y el compuesto nitro (26) resultante se redujo mediante el tratamiento con hidrógeno en la presencia de un catalizador tal como platino sobre sulfuro de carbono. El tratamiento de la anilina (27) resultante con acroleína en la presencia de cloruro de hidrógeno y un oxidante tal como p-cloranil o naftoquinona da la 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolina (28) correspondiente. El reemplazo del tosilato con la piperidina sustituida apropiadamente como se describió anteriormente da los compuestos del título de la invención.



Esquema 6

Las 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinazolin-2-ilmetilaminas
 5 de la invención se preparan como se ilustra a continuación
 (Esquema 7). El o-nitrobenzaldehído (22) descrito
 anteriormente se convierte en la oxima (29) mediante el
 tratamiento con cloruro de hidroxilamina en la presencia de
 una base adecuada tal como acetato de sodio y el grupo nitro
 10 se reduce a la amina mediante hidrogenación sobre paladio
 sobre carbono. La ciclación hacia el N-óxido de quinazolina
 se efectúa mediante el tratamiento a reflujo con el orto
 éster apropiado de acuerdo con el método de Ostrowski
 (Heterociclos, volumen 43, N° 2, página 389, 1996). El N-
 15 óxido de quinazolina puede reducirse a la quinazolina (30)
 con un agente de reducción adecuado tal como hidrógeno sobre
 níquel de Raney. Alternativamente, un período prolongado de
 reflujo en el orto éster da la quinazolina reducida
 directamente a través de la reacción de desproporciónación y
 20 el 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinazolin-2-metiltosilato o
 haluro puede aislarse mediante cromatografía de columna. El
 reemplazo del tosilato o haluro con la piperidina sustituida

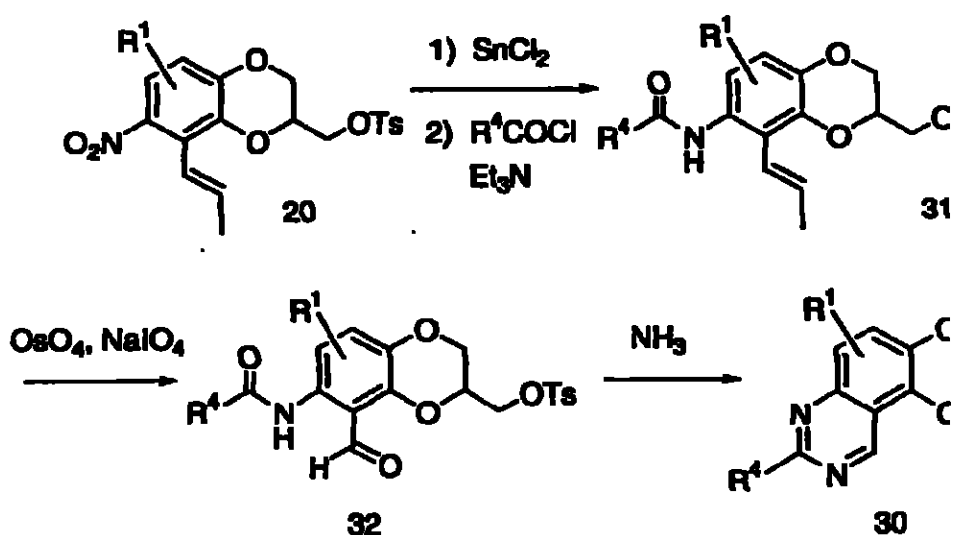
apropiadamente en algún solvente de alto punto de ebullición tal como sulfóxido de dimetilo da los compuestos del título de la invención.



Esquema 7

Las 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinazolin-2-ilmetilaminas de la invención pueden prepararse alternativamente a partir la olefina reordenada descrita anteriormente mediante el método descrito en el Esquema 8 a continuación. La nitro olefina (20) primero se reduce a la anilina mediante el tratamiento con un agente de reducción adecuado tal como cloruro estañoso dihidratado en acetato de etilo en reflujo y la amina resultante se acila con el haluro de acilo o anhídrido apropiado. La olefina (31) luego se convierte en el

aldehído (32) mediante la ruptura con tetróxido de osmio catalítico en la presencia de peryodato de sodio en exceso. La ciclación directamente hacia la 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinazolin-2-metiltosilato (30) o haluro se efectúa mediante el tratamiento del amido aldehído (32) con amoniaco o el reemplazo del tosilato o haluro con la piperidina sustituida apropiadamente en algún solvente de alto punto de ebullición tal como sulfóxido de dimetilo como se describió anteriormente da los compuestos del título de la invención.

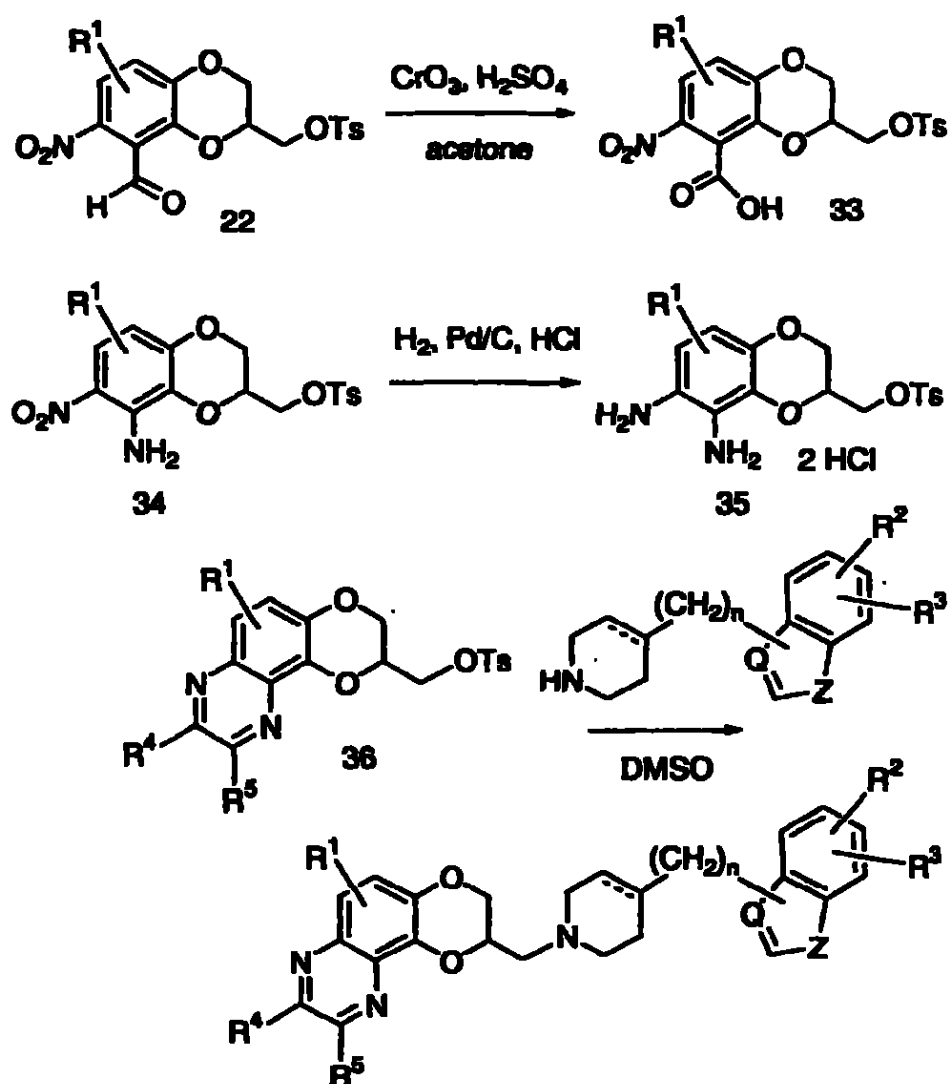


Esquema 8

Las 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinazolin-2-ilmetilaminas de la invención se preparan como se ilustra en el Esquema 9 a continuación. El o-nitrobenzaldehído (22) descrito anteriormente se oxida al ácido o-nitrobenzoico (33) con un oxidante adecuado tal como trióxido de cromo (oxidación de Jones) o cloruro de sodio y el ácido se convierte en la o-nitroanilina (34) con difenilfosforil azida (DPPA) en la presencia de una base terciaria tal como

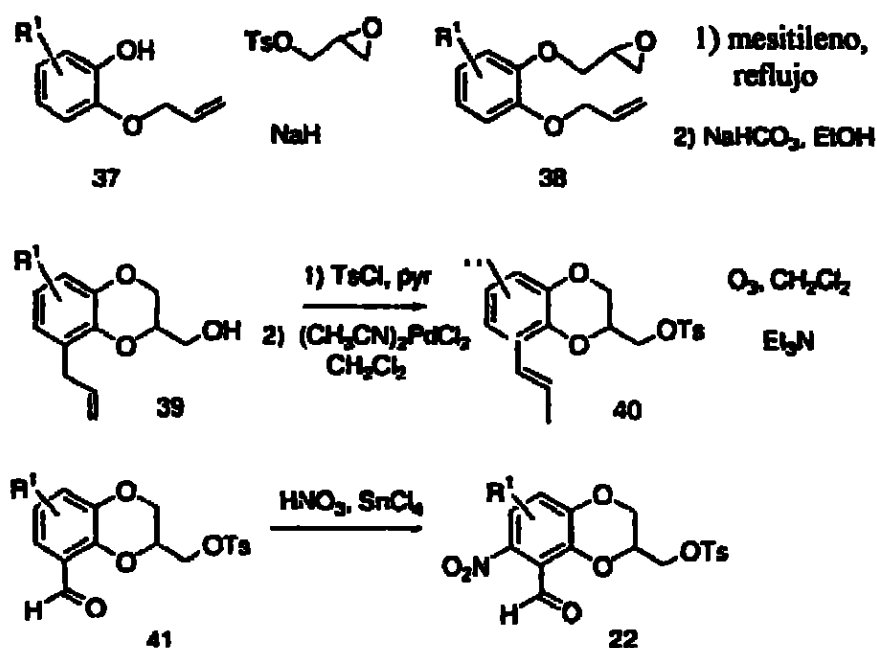
diisopropiletilamina. La reducción de la nitroanilina resultante a la diamina (35) con hidrógeno y paladio sobre carbono y la ciclación mediante el tratamiento con el compuesto dicarbonilo apropiado (por ejemplo, glioxal, 2,3-butanodiona, 3,4-hexanodiona) da el 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinoxalin-2-metiltosilato (36) o haluro. El reemplazo del tosilato o haluro con la piperidina sustituida apropiadamente en algún solvente de alto punto de ebullición tal como sulfóxido de dimetilo da los compuestos del título

10 de la invención.



Esquema 9

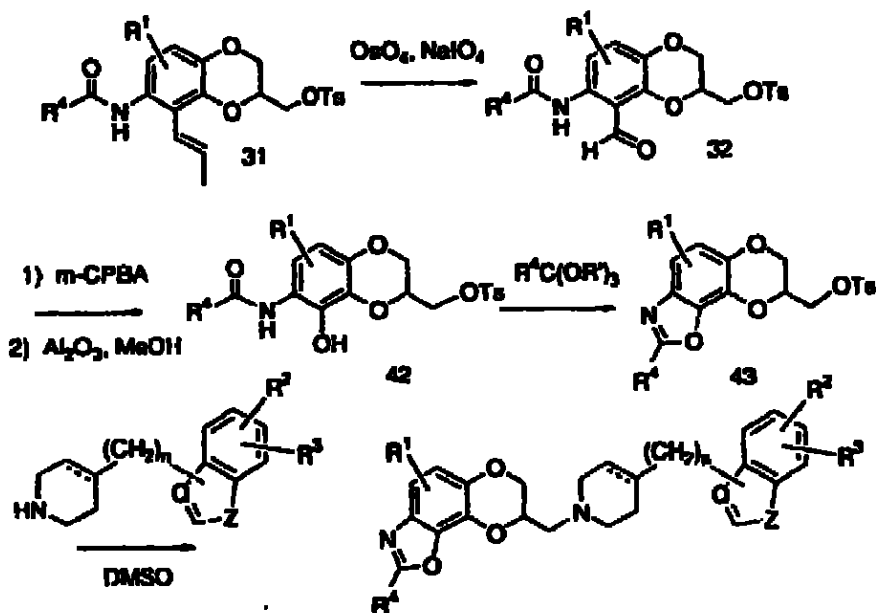
El o-nitrobenzaldehído (22) usado en la composición química descrita anteriormente puede alternativamente prepararse como se muestra en el Esquema 10 a continuación. El catecol monoalquilado (37) apropiado se elabora con tosilato de glicidilo como se describió anteriormente y se reordena en mesitileno en reflujo. La ciclación hacia el metanol de benzodioxano (39) se efectúa mediante el tratamiento con bicarbonato de sodio en etanol y el alcohol se convierte en el tosiilato (40) o haluro como se describió anteriormente. Después del reordenamiento del enlace doble mediante el tratamiento con cloruro de bis-acetonitrilo paladio (II) catalítico en cloruro de metileno en reflujo y la ruptura con ozono o tetróxido de osmio/peryodato de sodio como se describió anteriormente, el aldehído (41) resultante se nitra en forma regioselectiva con una combinación de ácido nítrico y cloruro de estaño (IV).



Esquema 10

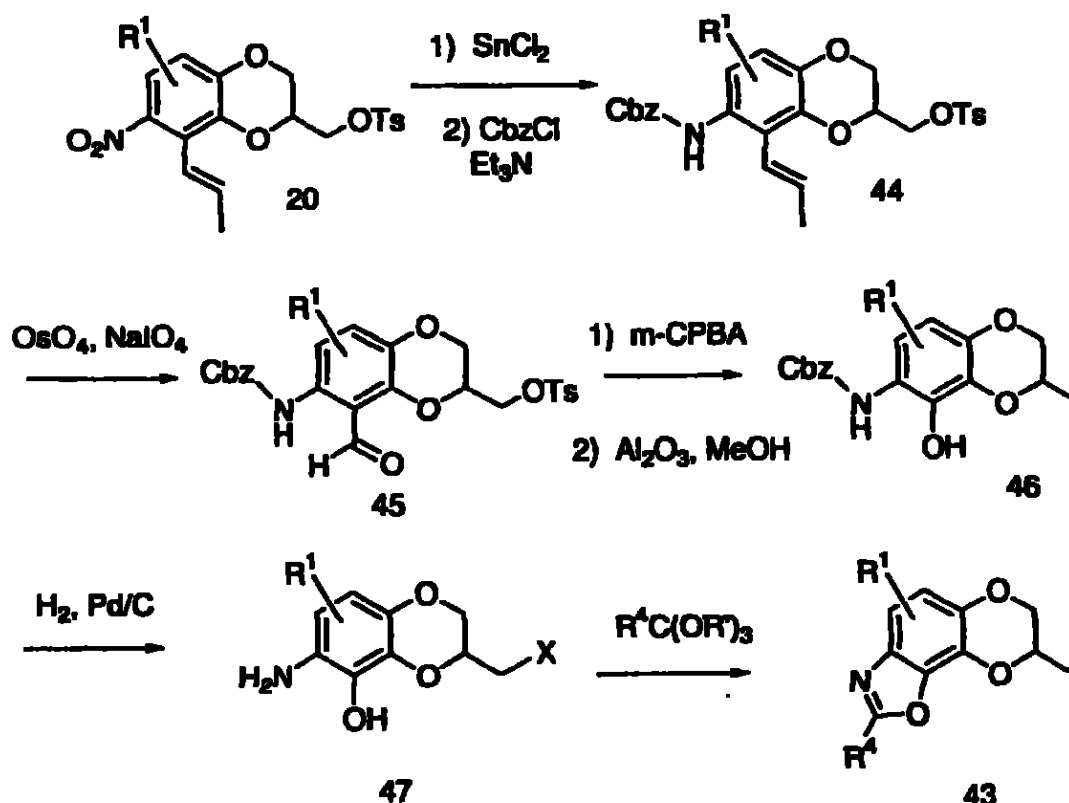


Las 7,8-dihidro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-ilmetilaminas de la invención se preparan como se ilustra en el Esquema 8 a continuación. La amido olefina (31) descrita en el Esquema 8 se rompe en la o-amidobenzaldehído (32) correspondiente mediante el tratamiento con tetróxido de osmio catalítico en la presencia de peryodato de sodio. El aldehído se convierte en el fenol (42) mediante el tratamiento con ácido metacloroperoxibenzoico en una reacción de Baeyer-Villager y la ciclación hacia el 7,8-dihidro[1,4]dioxino[2,3-g]benzoxazol (43) se efectúa mediante el tratamiento a reflujo con un agente de deshidratación apropiado tal como un orto éster o un catalizador de ácido tal como ácido p-toluenosulfónico. El reemplazo del tosilato o haluro con la piperidina sustituida apropiadamente en algún solvente de alto punto de ebullición tal como sulfóxido de dimetilo da los compuestos del título de la invención.



Esquema 11

Alternativamente (Esquema 12), la nitro olefina (20) puede reducirse con cloruro de estaño (II) como se describió en el Esquema 8 anterior y protegerse con un grupo protector adecuado tal como carbobenzoxi (Cbz) antes de que la olefina se rompa hacia el aldehído (45) mediante el tratamiento con tetróxido de osmio/periyodato de sodio y el aldehído se convierte en un fenol (46) mediante el procedimiento de Baeyer-Villager. La desprotección mediante el tratamiento con hidrógeno sobre paladio sobre carbono da el o-aminofenol (47) que se cicla hacia el 7,8-dihidro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol (43) mediante el tratamiento con el orto éster, ácido carboxílico o anhídrido apropiado. El tratamiento del o-aminofenol con bromuro o cloruro de cianógeno o un cloruro de carbamoilo sustituido adecuadamente lleva a los compuestos de la invención en donde R⁴ es amino. El tratamiento del o-aminofenol con carbonil diimidazol da la oxazolona que lleva a los compuestos de la invención en donde R⁴ es halo mediante el tratamiento con un anhídrido inorgánico tal como cloruro o bromuro de fosforilo. El reemplazo del tosilato con la piperidina sustituida apropiadamente como anteriormente da los compuestos del título de la invención.

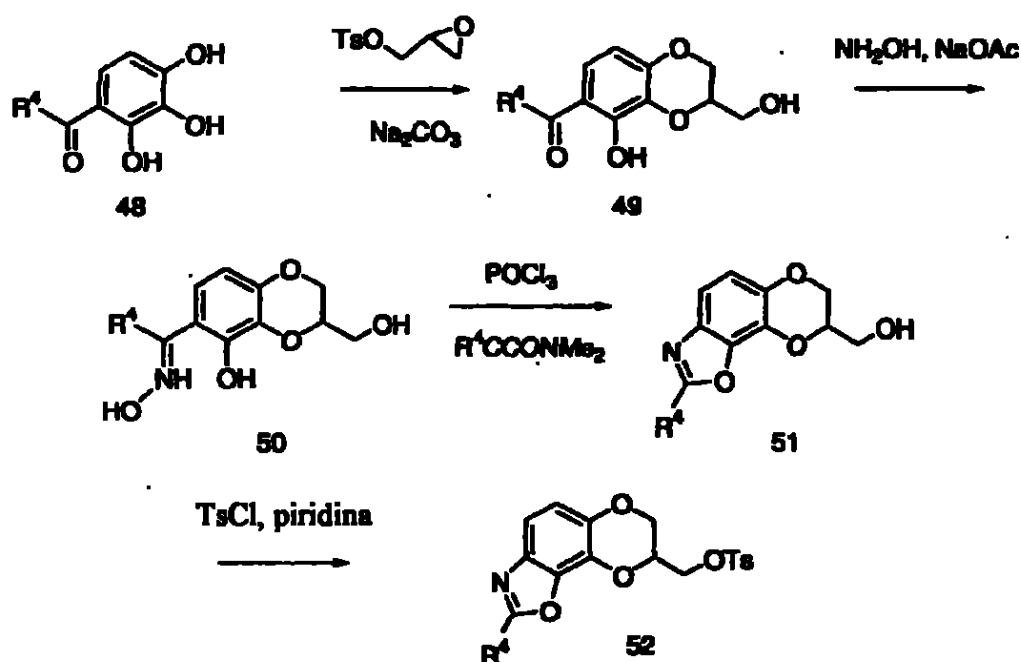


Esquema 12

Los compuestos de la invención en donde R^1 es hidrógeno y R^4 es alquilo se preparan más preferentemente de acuerdo con el esquema 13 siguiente. La 2',3',4'-trihidroxiacilfenona (48) se alquila en forma regioselectiva con tosilato de glicidilo o una epihalohidrina en la presencia de una base tal como carbonato de sodio para dar el 7-acil-8-hidroxibenzodioxan-2-metanol (49) correspondiente. Después de la conversión de la cetona en la oxima (50) mediante la reacción con clorhidrato de hidroxilamina y acetato de sodio, la ciclación hacia el oxazol (51) se efectúa mediante el tratamiento con cloruro de fosforilo en la amida del ácido dimetilalcanoico apropiada.

El 7,8-dihidro-1,6,9-trioxa-3-aza-ciclopenta[a]naftalen-8-metanol resultante se convierte en el tosilato (52) mediante el tratamiento con cloruro de p-toluenosulfonilo en piridina

y se combina con la piperidina apropiada como se describió anteriormente para dar los compuestos del título de la invención.



5

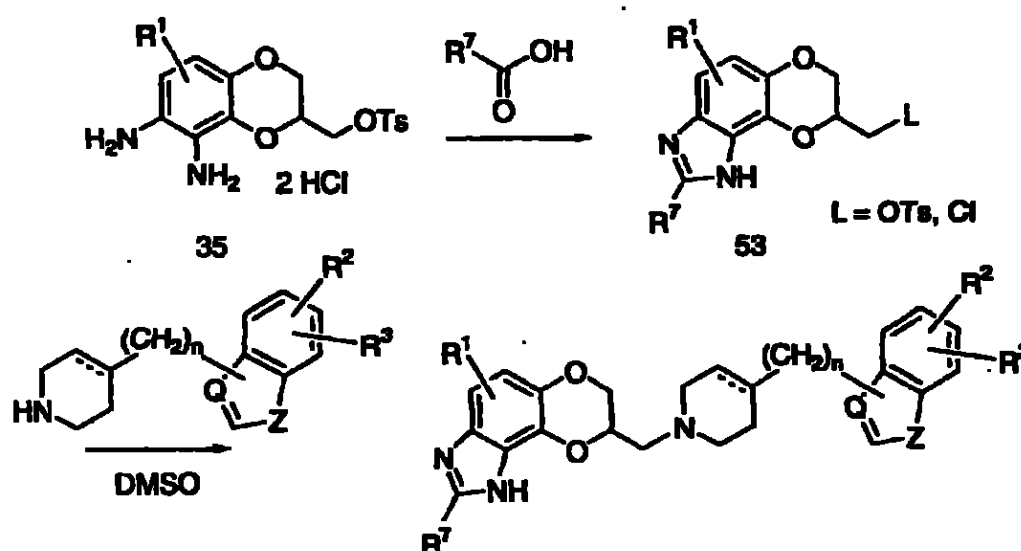
Esquema 13

Los 7,8-dihidro-3H-6,9-dioxa-1,3-diaza-ciclopenta[a]naftalenos de la invención se preparan como se ilustra en el Esquema 14 a continuación. La diamina 35 descrita en el Esquema 9 se cicla mediante el tratamiento a reflujo con el ácido carboxílico para dar el imidazol (53). El reflujo del diclorhidrato de diamina en ácidos carboxílicos de punto de ebullición más alto ocasionalmente produce el reemplazo de un grupo tosilato con un cloruro. El reemplazo del tosilato o haluro con la piperidina sustituida apropiadamente en algún solvente de alto punto de ebullición tal como sulfóxido de dimetilo da 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 anteriormente con bromuro o cloruro de cianógeno o un cloruro de carbamoilo sustituido adecuadamente lleva a los compuestos de la invención en donde R^7 es amino.

5 El tratamiento de la diamina con carbonil diimidazol da la imidazolona que lleva a compuestos de la invención en donde R^7 es halo mediante el tratamiento con un anhídrido inorgánico tal como cloruro o bromuro de fosforilo. El reemplazo del tosilato con la piperidina sustituida

10 apropiadamente como anteriormente da los compuestos del título de la invención.



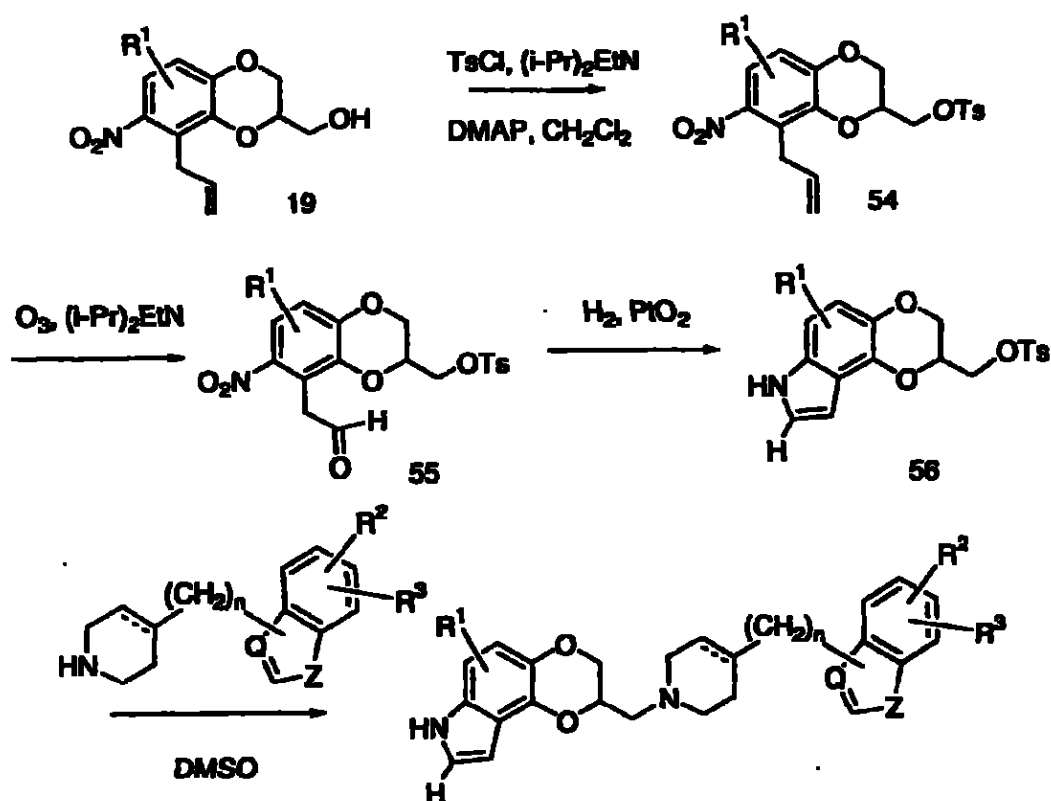
15

Esquema 14

Los 2,3-dihidro-7H-[1,4]dioxo[2,3-e]indoles de la invención se preparan como se ilustra en el Esquema 15 a continuación. Específicamente, el alcohol primario (19) a partir del

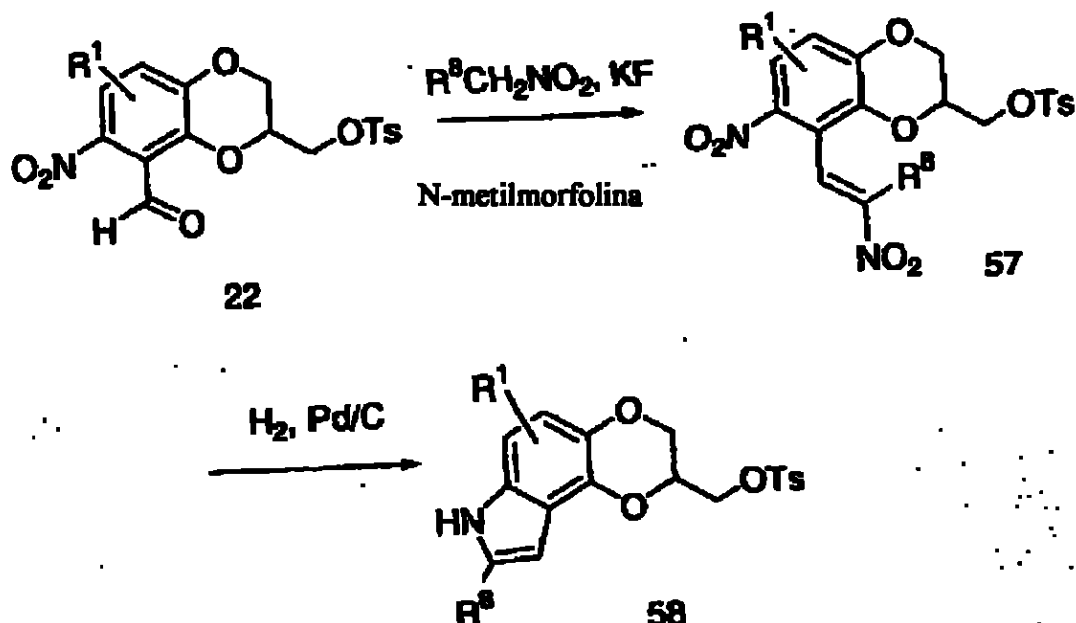
20 reordenamiento de Claisen descrito en el Esquema 4 es

convierte en el tosilato (54) mediante la reacción con cloruro de p-toluenosulfonilo en la presencia de una amina terciaria o piridina, o alternativamente en un haluro mediante la reacción con tetrabromuro de carbono o 5 tetracloruro de carbono en combinación con trifenilfosfina. La cadena lateral de alilo luego se rompe hacia el aldehído (55) mediante el tratamiento con ozono a baja temperatura, seguido por la elaboración con una base terciaria tal como diisopropiletilamina o trietilamina, o mediante el 10 tratamiento con tetróxido de osmio y peryodato de sodio. La reducción del grupo nitro con hidrógeno sobre óxido de platino lleva directamente a la formación del indol (56) en donde R⁸ es hidrógeno. Alternativamente, el aldehído puede tratarse con un reactivo de Grignard de alquilo apropiado o 15 con trifluorometil trimetilsilano en la presencia de fluoruro de cesio, luego se oxida hacia una cetona con un oxidante adecuado 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 R⁸ es alquilo o 20 trifluorometilo. El reemplazo del tosilato o haluro con la piperidina sustituida apropiadamente en algún solvente de alto punto de ebullición tal como sulfóxido de dimetilo da los compuestos del título de la invención.



Esquema 15

Los 2,3-dihidro-7H-[1,4]dioxino[2,3-e]indoles de la invención
 5 pueden alternativamente prepararse a partir del nitroaldehído
 21 mediante el siguiente procedimiento (Esquema 16). El o-
 nitrobenzaldehído (22) se condensa con el nitroalcano
 apropiado en la presencia de un catalizador de base adecuado
 para dar el α,β -dinitroestireno (57). La reducción de ambos
 10 grupos nitro con hidrógeno sobre paladio sobre carbono está
 acompañada por la ciclación para formar el indol (58). El
 reemplazo del tosilato con la piperidina sustituida
 apropiadamente como anteriormente da los compuestos del
 título de la invención.



- 5 Los compuestos de la invención pueden resolverse en sus enantiómeros mediante métodos convencionales, o preferentemente, los enantiómeros individuales pueden prepararse directamente mediante la sustitución del (2R)-(-)-glicidil 3-nitrobenceno-sulfonato o tosilato (para la S
- 10 benzodioxano metanamina) o (2S)-(+)-glicidil 3-nitrobenceno-sulfonato o tosilato (para el enantiómero R) en lugar de la epihalohidrina o el tosilato de glicidilo racémico en los procedimientos precedentes.
- 15 En aún otro método, los benzodioxanos de heterociclo-fusionado de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 17. La síntesis del compuesto I está compuesto por los pasos que comienzan con la halogenación de 59 donde R' es alquilo de 1-6 átomos de carbono, con
- 20 reactivos tales como N-halosuccinamida en acetonitrilo para

dar 60 (donde Hal es halógeno tal como Br, Cl o I). La desprotonación de 60 con ácidos de Lewis tales como tribromuro de boro, tricloruro de boro, tricloruro de aluminio, cloruro de férrico, o yoduro de trimetilsililo en un solvente adecuado tal como cloruro de metileno, o con ácidos próticos fuertes tales como HBr y HCl da la sal 61. La base libre 61 puede obtenerse mediante la neutralización con una suspensión de resina Amberlyst A-21 en solventes polares tales como etanol o metanol.

10

La alquilación de 61, ya sea como la base libre o como la sal, con éteres de glicidilo protegidos con bencilo o bencilo

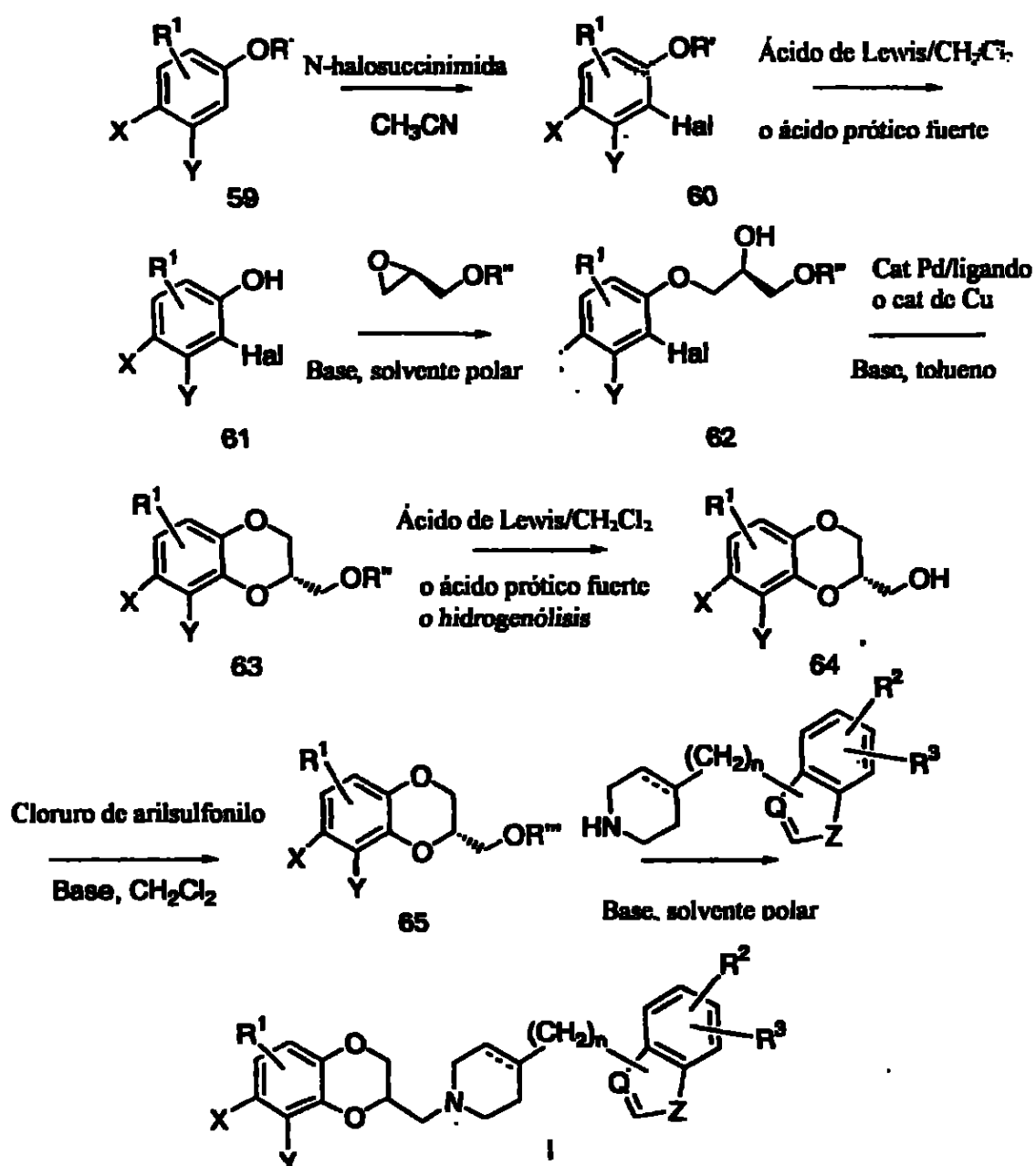


sustituido tal como 4-bromobencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2- o 4-nitrobencilo, o 4-metoxibencilo) en solventes polares adecuados tales como DMSO, DMF o DMA en la presencia de bases tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, o trietilamina da 62. 62 luego se cicló usando catalizadores de paladio tales como tris(dibencilidenacetona)dipaladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, o acetato de paladio con ligandos del grupo formado por (±) BINAP y enantiómeros separados de ellos, (±) Tol-BINAP y enantiómeros de él; 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 1,3-bis(difenilfosfino)propano, y 1,2 bis(difenil-fosfino)etano en la presencia de bases tales como NaH, LiH, KH, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de titanio, carbonato de cesio, t-butóxido de potasio o fosfato de

25

potasio tribásico en un solvente adecuado tal como tolueno, o alternativamente, con un catalizador de cobre tal como yoduro de cobre en la presencia de bases tales como NaH, LiH, KH en un solvente adecuado tal como tolueno para dar 63.

5



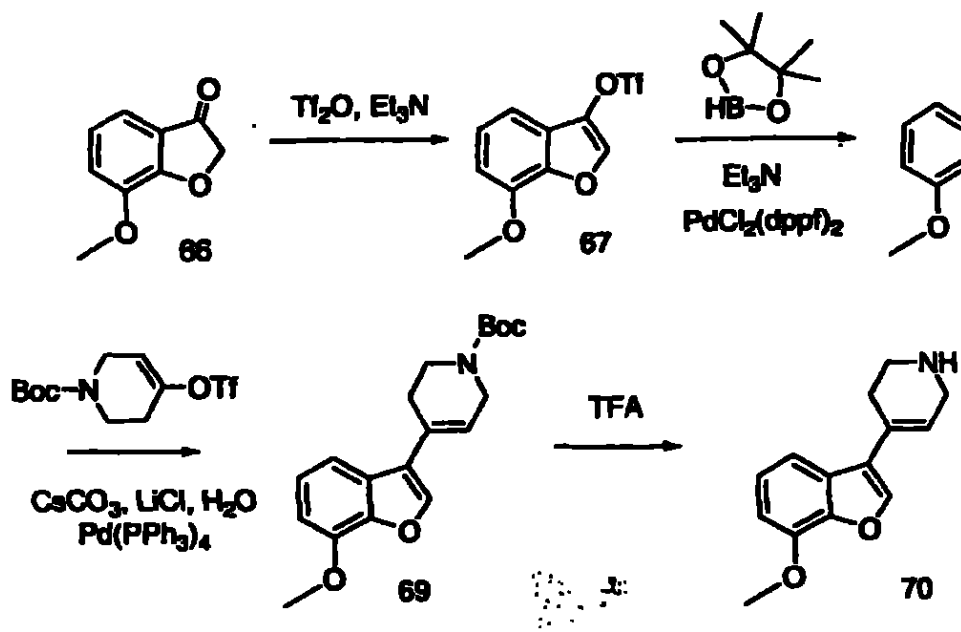
Esquema 17

La desprotección de la quinolina 63 con ácidos de Lewis tales como tribromuro de boro, tricloruro de boro, tricloruro de aluminio, cloruro férrico, yoduro de trimetilsililo en un solvente adecuado tal como cloruro de metileno, o con ácidos
5 próticos fuertes tales como HBr y HCl o en condiciones de ruptura reductiva usando el catalizador Pd y reactivos de transferencia de hidrógeno tales como hidrógeno, ciclohexano, metil ciclohexano, o formato de amonio da el benzodioxanometanol de heterociclo fusionado 64. El grupo
10 hidroxilo 64 puede activarse con un cloruro de arilo o arilsulfonilo tal como cloruro de p-toluenosulfonilo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de 2-, 3- o 4-nitrobencenosulfonilo, o cloruro de 2- o 4-bromobencenosulfonilo en la presencia de bases tales como
15 trietilamina o piridina en solventes adecuados tales como cloruro de metileno, THF, o tolueno para dar 65 en donde R'' es un sulfonato adecuado tal como p-toluenosulfonato, metanosulfonato, 2-, 3- o 4-nitrobencenosulfonato, o 2- o 4-bromobencenosulfonato. El acoplamiento final de 65 con
20 piperidinas apropiado para la invención, en la presencia de bases tales como la base de Hünig (diisopropiletilamina), carbonato de potasio, o carbonato de sodio en solventes polares tales como THF, dioxano, DMSO, DMF, o DMA da los compuestos de la invención I.

25

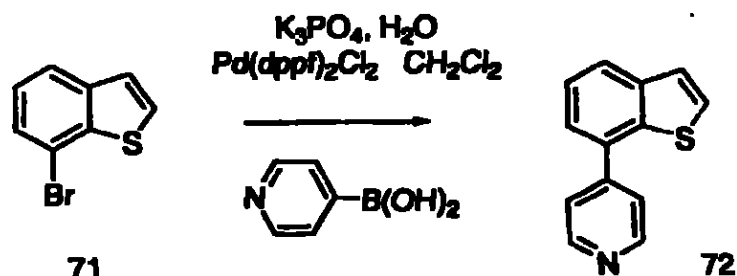
Los fenoles, gluayacoles, catecoles, 2',3',4'-trihidroxicilfenonas y metiltosilatos de benzodioxano apropiados para la composición química precedente son

compuestos conocidos o pueden ser preparados por un experto en el arte. Las piperidinas y tetrahidropiridinas sustituidas apropiadamente son compuestos conocidos o pueden ser preparadas fácilmente por un experto en el arte, por ejemplo como se ilustra en el Esquema 18 a continuación para 4-(7-metoxibenzofuran-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina. La benzofuranona sustituida apropiadamente (66) se convierte en el triflato (67) mediante el tratamiento con anhídrido triflico y una base terciaria tal como trietilamina. La conversión en el dioxaborolano (68) se efectúa mediante el tratamiento con 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en la presencia de una base terciaria y un catalizador de paladio adecuado tal como cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II). El dioxaborolano (68) se acopla con el triflato azaheterocíclico protegido apropiado en las condiciones de Suzuki que consisten en un catalizador de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) para dar (69), que después de la desprotección da la tetrahidropiridina sustituida (70) adecuada para la producción de ciertos compuestos de la invención. La reducción del enlace adecuado 70 mediante la hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono da la piperidina sustituida, que se necesita para la producción de aún otros compuestos de la invención.



Esquema 18

Las piridinas sustituidas apropiadas para el Esquema 2 son
 5 compuestos conocidos o pueden ser preparadas por un experto
 en el arte mediante el método ilustrado para la 4-
 benzo[b]tiofen-7-il-piridina del Esquema 19 a continuación.
 El bromobenzotiofeno o bromobenzofurano (71) puede acoplarse
 con ácido piridina-4-borónico en condiciones de Suzuki que
 10 consisten en un catalizador de paladio tal como cloruro de
 [1,1'-bis(difeneilfosfino)ferroceno]paladio (II) para dar los
 compuestos intermedios (72) útiles para la producción de los
 compuestos de la invención.



Esquema 19

Un protocolo similar al usado por Cheetham et al
 5 (Neuropharmacol. 32:737, 1993) se usó para determinar la
 afinidad de los compuestos de la invención para el
 transportador de serotonina. La capacidad de los compuestos
 de desplazar ^3H -paroxetina de membranas de la corteza frontal
 de ratas machos se determinó usando un dispositivo de
 10 filtración de Tom Tech para separar la unión de ^3H -paroxetina
 libre y un contador Wallac 1205 Beta Plate® para la
 radioactividad unida cuantitativa. K_i así determinadas para
 antidepresivos clínicos comunes son 1,96 nM para fluoxetina,
 14,2 nM para imipramina y 67,6 nM para zimelidina. Se halló
 15 una correlación fuerte entre la unión de ^3H -paroxetina en la
 corteza frontal de rata y la inhibición de la asimilación de
 ^3H -serotonina.

La alta afinidad para el receptor de 5-HT_{1A} de serotonina se
 20 estableció ensayando la capacidad del compuesto reivindicado
 de desplazar [^3H] 8-OHDPAT (dipropilaminotetralina) del
 receptor de serotonina de 5-HT_{1A} después de una modificación
 del procedimiento de Hall et al, J. Neurochem. 44, 1685
 (1985) que utiliza células CHO transfectadas establemente con

receptores de 5-HT_{1A} humanos. Las afinidades de 5-HT_{1A} para los compuestos de la invención se informan a continuación como K_i.

5 La actividad antagonista en receptores de 5-HT_{1A} se estableció usando un ensayo de unión de ³⁵S-GTPγS similar al usado por Lazareno y Birdsall (Br. J. Pharmacol. 109: 1120, 1993), en donde se determinó la capacidad del compuesto del ensayo de efectuar la unión de ³⁵S-GTPγS a las membranas que contienen
10 receptores de 5-HT_{1A} humanos clonados. Los antagonistas producen un aumento en la unión mientras que los antagonistas no producen ningún aumento sino que en cambio revierten los efectos del agonista común 8-OHDPAT. El efecto inhibitor máximo del compuesto del ensayo está representado como el
15 I_{max}, mientras que su potencia se define con la IC₅₀.

Los resultados de los tres procedimientos de ensayo experimental comunes descritos en los tres párrafos precedentes son los siguientes:

20

	Afinidad del Transportador de 5-HT	Afinidad del Receptor de 5- HT _{1A}	Función de 5- HT _{1A}
<u>Compuesto</u>	<u>K_i (nM)</u>	<u>K_i (nM)</u>	<u>IC₅₀ (nM) (I_{max})</u>
Ejemplo 1	9,25	4,89	498,5 (100)

Ejemplo 2	78,00	21,59	
Ejemplo 3	18,50	15,88	436,6 (87,4)
Ejemplo 4	70,00	2,66	167,3 (91,0)
Ejemplo 5	35,00	23,43	1000,0 (30,0)
Ejemplo 6	8,50	14,53	145,5 (100)
Ejemplo 7	2,48	4,74	25,8 (100)
Ejemplo 8	33,00	3,45	146,9 (100)
Ejemplo 9	13,00	20,20	1978,0 (50,0)
Ejemplo 10	10,00	34,87	391,9 (40,5)
Ejemplo 11	213,00	15,71	15530,0 (70,0)
Ejemplo 12	109,00	8,67	589,6 (100)
Ejemplo 13	94,00	134,90	2516,0 (100)
Ejemplo 14	17,00	19,75	166,8 (100)

Como los antidepresivos fluoxetina, paroxetina y sertralina, los compuestos de esta invención tienen la capacidad de bloquear potencialmente la asimilación del neurotransmisor cerebral serotonina. Por lo tanto son útiles para el tratamiento de enfermedades comúnmente tratadas mediante la administración de antidepresivos de inhibidor de asimilación selectiva de serotonina (SSRI), tales como depresión (que incluye en forma no taxativa el trastorno depresivo mayor, depresión infantil y distimia), ansiedad, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático, trastorno disfórico premenstrual (también llamado síndrome premenstrual), trastorno de déficit de atención (con y sin hiperactividad), trastornos obsesivos compulsivos (que incluyen en forma no taxativa tricotilomanía), trastornos del

espectro obsesivo compulsivo (que incluyen en forma no taxativa el autismo), trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada, obesidad, trastornos alimentarios tales como anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, 5 acaloramiento vasomotor, adicción a la cocaína y al alcohol, disfunción sexual (que incluye en forma no taxativa eyaculación precoz), incontinencia (que incluye, en forma no taxativa, incontinencia fecal, incontinencia por impulso, incontinencia de desborde, incontinencia pasiva, 10 incontinencia refleja, incontinencia urinaria por estrés, incontinencia por esfuerzo e incontinencia urinaria), y enfermedades relacionadas. Además, los compuestos de esta invención tienen potente afinidad y actividad antagonista en los receptores de serotonina de 5HT_{1A} cerebral. Recientes 15 ensayos clínicos que emplean mezclas de drogas (por ejemplo, fluoxetina y pindolol) han demostrado un inicio más rápido de la eficacia de los antidepresivos para el tratamiento que combina la actividad de SSRI y el antagonismo de 5HT_{1A} (Blier y Bergeron, 1995; F. Artigas et al, 1996; M. B. Tome et al, 20 1997). Los compuestos de la invención son entonces muy interesantes y útiles para tratar enfermedades depresivas.

Por lo tanto la invención proporciona métodos de tratamiento, prevención, inhibición o alivio de cada una de las 25 enfermedades enumeradas anteriormente en un mamífero, preferentemente un humano, los métodos comprenden proporcionar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención al mamífero que lo necesita.

También están abarcadas por la presente invención las composiciones farmacéuticas para tratar o controlar estados de enfermedad o condiciones del sistema nervioso central que comprenden al menos un compuesto de la Fórmula I, mezclas de ellos, y/o sales farmacéuticas de ellos, y un portador farmacéuticamente aceptable para ellos. Esas composiciones se preparan de acuerdo con procedimientos farmacéuticos aceptables, tales como los que se describen en Ciencias Farmacéuticas de Remington, 17ª edición, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985). Los portadores farmacéuticamente aceptables son aquellos que son compatibles con los demás ingredientes en la formulación y biológicamente aceptables.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse oral o parenteralmente, puros o en combinación con portadores farmacéuticos convencionales. Los portadores sólidos aplicables pueden incluir una o más sustancias que también pueden actuar como agentes saborizantes, lubricantes, solubilizadores, agentes de suspensión, rellenos, deslizantes, auxiliares de compresión, ligantes o agentes desintegradores de tabletas o un material de encapsulación. En los polvos, el portador es un sólido finamente dividido que está mezclado con el ingrediente activo finamente dividido. En las tabletas, el ingrediente activo se mezcla con un portador que tiene las propiedades de compresión necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y el tamaño deseados. Los polvos y las tabletas

preferentemente contienen hasta el 99% del ingrediente activo. Los portadores sólidos adecuados incluyen, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metil celulosa, carboximetil celulosa de sodio, polivinilpirrolidona, ceras de bajo punto de fusión y resinas de intercambio de iones.

Se pueden usar portadores líquidos en la preparación de soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires. El ingrediente activo de esta invención puede disolverse o suspenderse en un portador líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, un solvente orgánico, una mezcla de aceites o grasa farmacéuticamente aceptables. El portador líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados tales como solubilizadores, emulsionadores, tampones, conservantes, edulcorantes, agentes saborizantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, colorantes, reguladores de la viscosidad, estabilizadores u osmo-reguladores. Ejemplos adecuados de portadores líquidos para la administración oral y parenteral incluyen agua (particularmente que contienen los aditivos precedentes, por ejemplo derivados de celulosa, preferentemente una solución de carboximetil celulosa de sodio), alcoholes (que incluyen alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos, por ejemplo, glicoles) y sus derivados, y aceites (por ejemplo, aceite de coco y aceite de arachis fraccionado). Para la administración parenteral el portador puede también ser un éster aceitoso tal como oleato

de etilo y miristato de isopropilo. Se usan portadores líquidos estériles en composiciones en la forma líquida estéril para la administración parenteral.

- 5 Las composiciones farmacéuticas líquidas que son soluciones o suspensiones estériles pueden administrarse por ejemplo, mediante inyección intramuscular, intraperitoneal o subcutánea. Las soluciones estériles también pueden administrarse en forma intravenosa. La administración oral
10 puede estar en forma de composición líquida o sólida.

Preferentemente, la composición farmacéutica está en forma de dosificación oral, por ejemplo tabletas, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos o
15 supositorios. En esa forma, la composición se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del ingrediente activo; las formas de dosificación unitarias pueden ser composiciones empaquetadas, por ejemplo polvos empaquetados, tubos, ampollas, jeringas prellenadas o sachets
20 que contienen líquidos. La forma de dosificación unitaria puede ser, por ejemplo, una cápsula o tableta, o puede ser el número apropiado de cualquiera de esas composiciones en forma de paquete.

- 25 La cantidad provista al paciente varía según qué se está administrando, el propósito de la administración, tal como profilaxis o terapia, y el estado del paciente, al forma de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, los

compuestos de la presente invención se proporcionan a un paciente que ya está sufriendo una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos mejorar parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Una cantidad
5 adecuada para lograr esto se define como una "cantidad terapéuticamente eficaz". La dosificación que se debe usar en el tratamiento de un caso específico debe ser determinada subjetivamente por el médico que lo trata. Las variables involucradas incluyen la condición específica y el tamaño, la
10 edad y el patrón de respuesta del paciente. Generalmente, una dosis inicial de 5 mg por día con un aumento gradual en la dosis diaria hasta 150 mg por día, para proporcionar el nivel de dosificación deseado en el humano.

15 Proporcionar, como se usa aquí, significa administrar directamente un compuesto o una composición de la presente invención, o administrar una prodroga, un derivado o un análogo que forma una cantidad equivalente del compuesto o la sustancia activa dentro del cuerpo.

20

La presente invención incluye prodrogas de compuestos de la Fórmula I, Ia y Ib. La prodroga, como se utiliza aquí, significa un compuesto que puede convertirse in vivo por medios metabólicos (por ejemplo, hidrólisis) en un compuesto
25 de la Fórmula I. Diferentes formas de prodrogas son conocidas en el arte, por ejemplo, como se discute en Bundgaard, (ed.), Diseño de Prodrogas, Elsevier (1985); Widder, et al (ed.), Métodos de Enzimología, volumen 4, Academic Press (1985);



Krogsgaard-Larsen, et al, (ed.), "Diseño y Aplicación de Prodrogas, Manual de Diseño y Desarrollo de Drogas, Capítulo 5, 113-191 (1991), Bundgaard, et al, Revista de Revisiones de Administración de Drogas, 8.1-38 (1992), Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 y siguientes (1988); y Higuchi y Stella (eds.) Prodrogas como Sistemas de Administración de Drogas Novedosos, Sociedad Química Estadounidense (1975).

10 Los siguientes ejemplos ilustran la producción de compuestos representativos de esta invención.

COMPUESTO INTERMEDIO 1

3-Aliloxi-4-metoxinitrobenzenceno

15

97,5 g (0,51 mol) de la sal de sodio de 5-nitroguayacol se disolvieron en un litro de DMF y se agregaron 1,5 equivalentes de bromuro de alilo. La reacción se calentó a 65°C durante dos horas, después de cuyo tiempo la mayor parte del color oscuro se había descargado y tlc (1:1 CH₂Cl₂/hexano) indicó la pérdida del material inicial. El solvente se concentró en vacío y el residuo se lavó con agua. El producto se aisló mediante filtración y se secó en un vacío. Esto dio 112 g de sólido amarillo pálido. Una muestra recristalizada a partir de metanol, dio un punto de fusión de 93°C-94°C.

20

25

COMPUESTO INTERMEDIO 2

2-Aliloxi-4-nitrofenol

A un litro de sulfóxido de dimetilo se agregaron 750 ml de hidróxido de sodio acuoso 2 N y la mezcla se calentó a 65°C. El sólido amarillo pálido 3-aliloxi-4-metoxinitrobencono preparado anteriormente se agregó en porciones durante un período de 30 minutos y luego la temperatura se elevó a 95°C y se mantuvo durante 3 horas, después de cuyo tiempo el material inicial se había consumido. Se dejó enfriar la mezcla y se vertió en una mezcla de 1 L de hielo y 1 L de HCl 2 N. 73 gramos del producto deseado crudo pero homogéneo (mediante tlc 1:1 CH₂Cl₂/hexano) se aisló como un sólido marrón claro mediante filtración. 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 amarillo pálido que, cuando se recristalizó a partir de etilo/acetato/hexano, dio punto de fusión de 61°C-62°C. El líquido madre acuoso a partir de la cristalización inicial precedente se extrajeron con 2 L de acetato de etilo. Esto se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hacia un aceite oscuro. La cromatografía de columna sobre sílice con 1:1 CH₂Cl₂/hexano dio 12 g adicionales del compuesto del título como un sólido amarillo pálido. La elución con 2% MeOH en CHCl₃ dio 12 g de un aceite oscuro que se cristalizó lentamente en vacío. Esto demostró que era el producto de Claisen, 3-alil-4-nitrocatecol.

25

COMPUESTO INTERMEDIO 3

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

52

20 g (0,50 mol) de 60% NaH/aceite mineral se colocó en un
matraz de dos litros y se lavó con 500 ml de hexano. Se
agregó 1 L de DMF, seguido por 77 g (0,40 mol) del 2-aliloxi-
5 4-nitrofenol preparado en el paso previo. El agregado del
fenol se realizó en porciones bajo argón. Después de agitar
la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente bajo
argón, se agregaron 108 g (0,48 mol) de (R)-glicidil tosilato
y la mezcla se calentó a 70°C-75°C bajo nitrógeno toda la
10 noche. Al enfriar, la DMF se removi6 en vacio y se reemplaz6
con un litro de cloruro de metileno. Esto se lav6 con
porciones de 500 ml de HCl 2 N, bicarbonato de sodio saturado
y soluci6n salina saturada y se sec6 sobre sulfato de sodio.
La mezcla se filtr6, se concentr6 hacia un aceite en vacio y
15 se realiz6 la cromatografia de columna sobre gel de sili-
ce usando 1:1 hexano/cloruro de metileno como eluyente. Esto dio
43 g del producto contaminado con vestigios de los dos
materiales iniciales, seguido por 21 g del producto puro como
un s6lido amarillo p6lido. El material impuro se recrystaliz6
20 a partir de 1,2 L de 10% de acetato de etilo/hexano para dar
34 g de (R)-(2-aliloxi-4-nitrofenoximetil)-oxirano puro
(homog6neo en tlc de gel de sili-
ce con 1:1 hexano/cloruro de
metileno) (punto de fusi6n de 64°C).

An6lisis Elemental para: C₁₂H₁₃NO₅

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

Hallado: c, 57,50; H, 5,21; N, 5,43

COMPUESTO INTERMEDIO 4(8-Alil-7-nitro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metanol

(R)-2-(2-Aliloxi-4-nitrofenoximetil)-oxirano (20 g, 80
5 mmoles) preparado como se describió anteriormente se calentó
a 155°C en mesitileno durante 24 horas bajo nitrógeno. La
filtración del sólido negro que se formó dio 1,5 g de un
material muy polar. La evaporación del solvente en vacío
seguido por la cromatografía de columna sobre gel de sílice
10 con cloruro de metileno como eluyente dio 10 g del material
inicial 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 en reposo en vacío (punto de
fusión 67°C). El rendimiento basado en el material inicial
15 recuperado es del 75%.

Análisis Elemental para: $C_{12}H_{13}NO_5$

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

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

20

COMPUESTO INTERMEDIO 5Éster de 8-alil-7-nitro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-
ilmetilo del ácido tolueno-4-sulfónico

25

9,55 g (38,0 mmol) de (S)-(8-alil-7-nitro-2,3-dihidro-
benzo[1,4]dioxin-2-il)-metanol se disolvió en 465 ml de
piridina, se agregaron 29,0 g (152 mmol) de cloruro de p-

toluenosulfonilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno toda la noche. Luego se agregó agua para enfriar el cloruro de tosilo en exceso y el solvente se removi6 en vacio y se reemplaz6 con cloruro de metileno. Esta
 5 soluci6n se lav6 con HCl 2 N, con bicarbonato de sodio saturado, y con soluci6n salina saturada, y se sec6 sobre sulfato de magnesio. La filtraci6n, evaporaci6n en vacio y la cromatografía de columna sobre gel de sílice con 1:1 hexano/cloruro de metileno como eluyente dio 12,6 g (92%) de
 10 éster de (R)-alil-7-nitro-2,3-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetilo del ácido tolueno-4-sulfónico, que se cristalizó lentamente a un sólido tostado (punto de fusi6n de 60°C-62°C) en reposo.

Análisis Elemental para: C₁₉H₁₉NO₇S

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

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

COMPUESTO INTERMEDIO 6

20 {7-Nitro-8-[1-propenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato

A una soluci6n de 10,0 g (24,0 mmol) de (R)-[8-alil-7-nitro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metil
 4-
 25 metilbencenosulfonato en 700 ml de benceno se agregó a 1,03 g de bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II) y la mezcla se refluý6 bajo nitr6geno durante 48 horas. El catalizador luego se removi6 mediante filtraci6n y el filtrado se concentr6 en

vacio hacia un aceite marrón. La cromatografía de columna sobre gel de sílice con cloruro de metileno como eluyente dio 7,2 g del compuesto del título como una mezcla de isómeros E y Z. Una muestra de {(2R)-7-nitro-8[(E)-1-propenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato se obtuvo como un sólido amarillo (punto de fusión de 105°C-106°C) mediante la evaporación de una fracción que contiene el isómero E puro.

10 Análisis Elemental para: C₁₉H₁₉NO₇S

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

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

15

COMPUESTO INTERMEDIO 7

{7-Nitro-8-[3-oxo-1-propenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato

20 {(2R)-7-nitro-8-[1-propenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxan-2-il)metil 4-metil bencenosulfonato (6,15 g, 15,2 mmol) se disolvió en 180 ml de dioxano. Luego se agregó dióxido de selenio (4,20 g, 37,9 mmol), seguido por 0,70 ml de agua. La mezcla heterogénea se calentó a reflujo bajo nitrógeno
25 durante 5 horas. Al enfriarse, la reacción se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido amarillo oscuro. Esto se disolvió en acetato de etilo mínimo y se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 30%

acetato de etilo en hexano como eluyente para dar 5,75 g del (R)-enantiómero del compuesto del título como un sólido amarillo claro (punto de fusión de 138°C-140°C).

5 Análisis Elemental para: C₁₉H₁₇NO₆S

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

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

COMPUESTO INTERMEDIO 8

10 2,3-Dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil 4-
metilbencenosulfonato

A una solución de ((2R)-7-nitro-8-[3-oxo-1-propenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil 4-entilbencenosulfonato
15 (3,50 g, 8,35 mmole) en 200 ml de ácido acético/etanol (1:1) se agregó 2,35 g (42,1 mmol) de polvo de hierro y la mezcla se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 8 horas. Después de que la reacción se completó, se agregaron 150 ml de agua y la mezcla se filtró a través de un tapón de celita. El
20 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 en vacío. El residuo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice usando una elución de gradiente que comienza con 20%
25 de acetato de etilo/hexano y terminó con 70% de acetato de etilo/hexano para dar 1,85 g del (R)-enantiómero del compuesto del título como un aceite amarillo. ¹H-NMR (CDCl₃): doblete 8.8 δ (1 H); doblete 8.2 δ (1 H); doblete 7.8 δ (2

57

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).

5

COMPUESTO INTERMEDIO 9

(8-Formil-7-nitro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil 4-
metilbencenosulfonato

{(2R)-7-nitro-8-[1-propenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxan-2-
10 il}metil 4-metil bencenosulfonato (10,5 g, 25,9 mmol)
disuelto en 400 ml de cloruro de metileno se trató con ozono
en exceso a -78°C . Diisopropiletilamina (11,5 ml, 66,0 mmol)
se agrego luego gota a gota durante 30 minutos y la mezcla se
dejó llegar a temperatura ambiente y agitar durante toda la
15 noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla luego se
diluyó a 600 ml con cloruro de metileno, se lavó tres veces
con porciones de 100 ml de HCl (acuoso) 2N, dos veces con
porciones de 200 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado y
con 200 ml de solución salina saturada. La solución se secó
20 sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en vacío
hacia un aceite marrón crudo, que se sometió a cromatografía
de columna sobre gel de sílice con 10% hexano/cloruro de
metileno para dar 7,52 g del (R)-enantiómero del compuesto
del título como un sólido amarillo. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): doblete
25 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).

COMPUESTO INTERMEDIO 10{7-Nitro-8-[(E)-3-oxo-1-butenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il}metil 4-metilbencenosulfonato

5 A una solución de 3,00 g (7,37 mmol) de [(2R)-8-formil-7-nitro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato en 250 ml de tolueno se agregó 2,90 g (9,10 mmol) de 1-trifenilfosforilideno-2-propanona. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 5
10 horas, durante cuyo tiempo algo de producto precipitó a partir de la solución. El solvente se removió en vacío y el residuo crudo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice con cloruro de metileno como eluyente para dar 3,0 g del (R)-enantiómero del compuesto del título como un sólido
15 amarillo. ¹H-NMR (CDCl₃): 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).

20

COMPUESTO INTERMEDIO 11(8-Metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3]quinolin-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato

25

A una solución de {(2R)-7-nitro-8-[(E)-3-oxo-1-butenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxan-2-il}metil 4-metilbencenosulfonato (3,40 g, 7,83 mmol) en 200 ml de ácido acético/etanol (3:2)

se agregó 2,25 g (40,2 mmol) de polvo de hierro y la mezcla se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 8 horas. Después de que la reacción fue completa, 150 ml de agua se agregaron y la mezcla se filtró a través de un tapón de celita. El
5 filtrado se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó en vacío. El residuo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice usando una elución de gradiente que comienza
10 con 20% de acetato de etilo/hexano y termina con 70% de acetato de etilo/hexano para dar 2,5 g del (R)-enantiómero del compuesto del título como un sólido amarillo. ¹H-NMR (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);
15 multiplete 4,3 δ (3 H); multiplete 4,1 δ (1 H); singulete 2,5 δ (3H); singulete 2,4 δ (3H).

COMPUESTO INTERMEDIO 12

[7-Nitro-8-(2-oxoetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metil
20 4-metilbencenosulfonato

Una solución de 4,2 g (10 mmol) de éster de (2R)-8-alil-7-nitro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetilo del ácido
25 tolueno-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 agregaron 2,6 g (20 mmol) de diisopropiletilamina. La mezcla se dejó llegar a

temperatura ambiente y se agitó bajo nitrógeno durante 24 horas. Luego se lavó con porciones de 300 ml de HCl (acuoso) 2 N, agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en vacío para dar 3,8 g del (R)-enantiómero del compuesto del título como un cuarto sólido blanco hidratado, punto de fusión de 116°C-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 Hallado: C, 52,33; H, 3,92; N, 3,36

COMPUESTO INTERMEDIO 13

2,3-Dihidro-7H-[1,4]dioxino[2,3-e]indol-2-ilmetil 4-metilbencenosulfonato

15

Una mezcla de 3,75 g (9,2 mmol) de [(2R)-7-nitro-8-(2-oxoetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato y 3,0 g de óxido de platino en 50 ml de acetato de etilo se trató con 45 psi de hidrógeno sobre un aparato de hidrogenación de Parr durante 6 horas. La mezcla luego se filtró a través de celita y se concentró en vacío. El residuo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice primero con 10% de hexano/cloruro de metileno, luego con 1% de metanol/cloruro de metileno y finalmente 2% de metanol/cloruro de metileno para da 1,50 g del (R)-enantiómero del compuesto del título como un cuarto sólido blanco hidratado, punto de fusión de 145°C.

20

25

Análisis Elemental para: $C_{18}H_{17}NO_7S \cdot 0,25 H_2O$

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

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

5

COMPUESTO INTERMEDIO 14

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

A una solución de 2',3',4'-trihidroxiacetofenona (10,6 g, 63,0 mmol) en DMF (75 ml) se agregó carbonato de potasio (17,4 g, 126 mol). Después de 5 minutos se agregó (R)-glicidil tosilato (9,67 g, 42,3 mmol), luego la mezcla heterogénea se calentó a 70°C durante 3 horas. Después de la remoción del solvente en vacío, el residuo se tomó 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 secarse en vacío. El aceite marrón crudo así obtenido se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice con 40% hexano/acetato de etilo como eluyente para dar el (S)-enantiómero del compuesto del título como un aceite amarillo que se solidifica al estar en reposo (7,5 g, 78%). MS (ESI) m/z 223 (M-H).

25 Análisis Elemental para: $C_{11}H_{12}O_5 \cdot 0,10 H_2O$

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

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

COMPUESTO INTERMEDIO 151-[5-Hidroxi-3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]-1-etanona oxima

5 Una solución de clorhidrato de hidroxilamina (2,38 g, 34,2 mmol) en 1:1 etanol/piridina (100 ml) se agregó a una solución de 1-[(3S)-5-hidroxi-3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]-1-etanona (1,92 g, 8,57 mmol) en etanol (200 ml). Luego se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 5
10 horas. Al enfriar, el solvente se removió y se reemplazó con acetato de etilo. La solución luego se lavó con agua (200 ml) y con HCl 2 N acuoso (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó en vacío para dar 1,89 g (93%) del (S)-enantiómero del compuesto del título como un
15 sólido gris, punto de fusión 162°C. MS (ESI) m/z 240 (M+H)+.

Análisis Elemental para: C₁₁H₁₃NO₅·0,35 H₂O

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

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

20

COMPUESTO INTERMEDIO 16[2-Metil-7,8-dihidro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-il]metanol

25 3,03 g (12,6 mmol) de 1-[(3S)-5-hidroxi-3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]-1-etanona oxima se disolvió en una mezcla de 1:3 N,N-dimetilacetamida/acetonitrilo (100 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo/agua y se agregó

una solución de oxicloruro de fósforo (1,26 ml, 35 mmol) en 1:3 N,N-dimetilacetamida/acetonitrilo (30 ml). La mezcla de la reacción se agitó bajo nitrógeno durante un periodo de 48 horas. Luego se agregó a una solución fría con hielo, saturada de acetato de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó en vacío. El aceite crudo resultante se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice con 60% hexano/acetato de etilo para remover impurezas y el producto se eluyó con 40% hexano/acetato de etilo. Después de la evaporación del solvente en vacío, 2,08 g (75%) del (S)-enantiómero del compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, punto de fusión 120°C. MS (ESI) m/z 222 (M+H)+.

Análisis Elemental para: C₁₁H₁₁NO₄·0,20 H₂O

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

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

COMPUESTO INTERMEDIO 17

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

A una solución de [(8S)-2-metil-7,8-dihidro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-il]metanol (1,80 g, 8,14 mmol) en cloruro de metileno (100 ml) se agregó cloruro de p-toluenosulfonilo (3,90 g, 20,4 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y una solución de diisopropiletilamina (3,55 ml, 20,4 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) luego se agregó gota a gota,

64

seguido por 4-dimetilaminopiridina (0,65 g, 5,30 mmol). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó bajo nitrógeno toda la noche. La reacción se diluyó a 500 ml en volumen con cloruro de metileno, luego se lavó con HCl 2 N acuoso (200 ml), con bicarbonato de sodio acuoso saturado (200 ml) y con solución salina (150 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó en vacío a un aceite amarillo. El aceite crudo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando cloruro de metileno para remover impurezas y 3% de metanol/cloruro de metileno para eluir el (R)-enantiómero del compuesto del título, que se hace un sólido blanco bajo vacío (2,56 g, 84%), punto de fusión de 123°C. MS (ESI) m/z 376 (M+H)+.

15 Análisis Elemental para: C₁₈H₁₇NO₆O

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

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

COMPUESTO INTERMEDIO 18

20 5-Bromo-6-metoxi-2-metilquinolina

Una solución de 6-metoxi-2-metilquinolina (177 g, 1,02 mol en acetonitrilo (1,77 L) se enfrió a 0°C-3°C seguido por el agregado en porciones de N-bromo-succinimida (200 g, 1,12 mol) durante un periodo de 30 minutos mientras se mantenía la misma temperatura. La suspensión marrón resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante otras 6 horas. La reacción luego se enfrió con una solución de NaHSO₃ al 10%

(211 ml). La mezcla de la reacción se concentró a un volumen de 600 ml y luego se vertió lentamente en NaOH 0,1 N (2,5 L). La suspensión (pH=9) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, 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 como un sólido marrón. $R_f = 0,39$ (3:7) EtOAc/heptano; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ 8,30 (d, $J=6,5$ Hz, 1H), 7,98 (d, $J=6,9$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J=6,5$ Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,66 (s, 3H).

10

Análisis Elemental para: $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NOBr}$

Calculado: C, 52,40; H, 3,97; N, 5,56

Hallado: C, 52,13; H, 3,94; N, 5,61

15

COMPUESTO INTERMEDIO 19

5-Bromo-2-metil-6-quinolinol

Una mezcla de 5-bromo-2-metil-6-metoxiquinolona (30 g, 0,12 mol) en 48% HBr (135 ml) se calentó a reflujo durante 7 horas luego se enfrió a 5°C durante 1 hora para dar una suspensión marrón y espesa. La suspensión se agitó a 0°C-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 como un sólido marrón. $^1\text{H-NMR}$ (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), 7,54 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 2,54 (s, 3H). Una suspensión de la sal de bromhidrato de 5-bromo-2-metil-6-quinolinol (3,4 g, 10,5 mmol) y una resina de intercambio de

25

66

iones Amberlyst A-21 (1,7 g, prelavado con MeOH luego se secó en un horno) en MeOH (35 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla luego se filtró y se concentró en vacío para dar 2,5 g (100%) de un sólido amarillo. $R_f = 0,36$
 5 (1:1) EtOAc:heptano; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ 8,26 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 7,47 (t, $J=9,1$ Hz, 2H), 2,66 (s, 3H).

COMPUESTO INTERMEDIO 20

(2S)-1-(Benciloxi)-3-[(5-bromo-2-metil-6-quinolinil)oxi]-2-
 10 propanol

Una solución de 5-bromo-2-metil-6-quinolinol (30,1 g, 126 mmol), (R)-bencil-glicidil éter (24,9 g, 152 mmol) y trietilamina (17,4 g, 172 mmol) en DMA (200 ml) se calentó en
 15 un baño de aceite a 95°C - 98°C durante 2 días. La solución se 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 como un sólido tostado. $R_f = 0,35$
 20 (EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ 8,31 (d, $J=8,8$ Hz, 1H); 7,96 (d, $J=9,2$ Hz, 1H); 7,72 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,25-7,36 (m, 5H), 5,28 (d, $J=5,1$ Hz, 1H), 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).

25

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

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

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

COMPUESTO INTERMEDIO 21

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

5 A una mezcla de (2S)-1-(benciloxi)-3-[5-bromo-2-metil-6-quinolinil)oxi]-2-propanol (100 g, 0,249 mol) y yoduro de cobre (I) (47,4 g, 0,249 mol) en tolueno (2 L), se agregó NaH (10,9 g, 0,45 mol) en porciones a 30°C-35°C durante 20 minutos. La mezcla de la reacción se mantuvo a 35°C durante 10 30 minutos luego se calentó a 110°C lentamente. Después de 30 minutos, la reacción se enfrió a 60°C, se agregó NaH adicional (10,9 g, 0,45 mol). Esto se calentó a 110°C durante otras 2 horas luego se enfrió a temperatura ambiente antes del agregado gota a gota de agua (200 ml). Después de agitar 15 durante 15 minutos, la mezcla se filtró a través de un lecho de celita luego se lavó con tolueno (3 x 50 ml) y agua (50 ml), NH₄OH (100 ml), 25% NaCl (100 ml) y se concentró en vacío para dar 387,6 g del producto crudo como un jarabe marrón. El producto crudo se transportó al paso de 20 desbencilación antes de la purificación.

COMPUESTO INTERMEDIO 22

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

25

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 mmol) en EtOH (1 ml) se agregó ciclohexeno (0,5 ml) y luego 10% Pd/C

68 ~~63~~

(0,016 g, 10% en moles). La mezcla se calentó a reflujo bajo N₂ durante 18 horas y luego se enfrió y se filtró. El catalizador se enjuagó con metanol y el filtrado se concentró en vacío para dar 0,113 g (98%) del alcohol del título como un sólido blancuzco.

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

10

COMPUESTO INTERMEDIO 23

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

Una solución de [(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]-metanol (4,0 g, 17,3 mmol), cloruro de brosilol (4,86 g, 19,0 mmol), dimetilamino piridina (20 mg, 0,16 mmol) y trietilamina (3,62 ml, 25,8 mmol) en tolueno (40 ml) se agitó a 60°C durante 6 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente luego se agregó agua (20 ml). Después de 30 minutos, las dos capas se separaron. La capa orgánica se extrajo con 8% NaHCO₃ (20 ml) y H₂O (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró en vacío. El sólido obtenido se disolvió en alcohol isopropílico (50 ml) y tolueno (10 ml) a 80°C, se enfrió a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se filtró, se lavó con (5:1) IPA:tolueno (2 x 5 ml) y se secó en un horno de vacío para dar 5,99 g (76,9%) del compuesto del título como un sólido blancuzco. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 157,9, 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.

EJEMPLO 1

5 2-(4-benzo[b]tiofen-3-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil)-8-
metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

A una mezcla de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-toluenosulfonato (0,87 g, 2,3 mmol) y
10 4-benzo[b]tiofen-3-il-1,2,3,6-tetrahidro-piridina (0,48 g, 2,2 mmol) se agregaron 3 ml de sulfóxido de dimetilo. La mezcla se agitó a 97°C durante 18 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se repartió entre 500 ml cada uno de cloruro de metileno y bicarbonato de sodio
15 acuoso saturado. La capa de cloruro de metileno se lavó una vez con 500 ml de agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y la concentración en vacío dio 0,91 g de aceite. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo y hexano. Las
20 fracciones del producto se recogieron para dar 0,059 g de la base libre como un aceite amarillo puro. Esto se disolvió en etanol y se calentó. Se agregó ácido oxálico dihidratado (0,0125 g, 0,0991 mmol) en etanol. Después de que la mezcla se había enfriado, la filtración dio 0,0619 g del S
25 enantiómero del compuesto del título como una sal de oxalato naranja, punto de fusión 129°C-133°C.

Análisis Elemental para: $C_{26}H_{24}N_2O_2S \cdot C_2H_2O_4 \cdot 2/3 H_2O$

70

Calculado: C, 63,38; H, 5,19; N, 5,28

Hallado: C, 63,48; H, 4,97; N, 5,08

EJEMPLO 2

5 2-(4-Benzo[b]tiofen-2-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil)-8-
metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

A una mezcla de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-3-il]metil 4-toluenosulfonato (0,638 g, 1,66 mmol)
10 y 4-benzo[b]tiofen-2-il-1,2,3,6-tetrahidro-piridina (0,46 g, 2,1 mmol) se agregaron 12 ml de sulfóxido de dimetilo. La mezcla se agitó a 90°C durante 18 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se repartió entre
500 ml cada uno de cloruro de metileno y bicarbonato de sodio
15 acuoso saturado. La capa de cloruro de metileno se lavó con agua dos veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La evaporación del solvente dio 0,98 g de aceite. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo y hexano. Las fracciones del producto se
20 recogió y se concentró en vacío para dar 0,39 g del compuesto del título como un aceite amarillo claro, casi puro. Esto se trituro con etanol para dar 0,2563 g del enantiómero S del compuesto del título como un sólido amarillo claro, punto de fusión 174°C-176°C.

25

Análisis Elemental para: C₂₆H₂₄N₂O₂S·1/4 H₂O

Calculado: C, 72,11; H, 5,70; N, 6,47

Hallado: C, 72,01; H, 5,42; N, 6,32

EJEMPLO 32-[4-(5-Fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

5

A una solución de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-toluenosulfonato (0,50 g, 1,1 mmol), 4-(5-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (0,35 g, 1,5 mmol), 21 ml de THF y 21 ml de DMF se agregó
10 NaHCO₃ (0,45 g, 5,4 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 18 horas. El solvente se removió en vacío y el residuo se repartió entre 500 ml cada uno de cloruro de metileno y agua. La capa de cloruro de metileno se lavó con agua 3 veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La
15 filtración y la concentración en vacío dio 0,62 g de un aceite oscuro. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo y hexano para dar 0,12 g de la base libre como un aceite amarillo claro puro. El aceite se disolvió en etanol y se agregó a una solución de
20 ácido oxálico dihidratado (0,0400 g, 0,317 mmol) en etanol. La filtración dio 0,0871 g del enantiómero S del compuesto del título como un oxalato amarillo, punto de fusión 197°C-201°C.

25 Análisis Elemental para: C₂₆H₂₃FN₂O₂S·C₂H₂O₄·2 H₂O

Calculado: C, 58,73; H, 5,10; N, 4,89

Hallado: C, 58,78; H, 4,46; N, 4,63

COMPUESTO INTERMEDIO 24Éster de 7-metoxi-benzofuran-3-ilo del ácido trifluoro-
metanosulfónico.

5 A una solución fría (-20°C) de 3,3 g (20 mmol) de 7-metoxi-benzofuranona en 30 ml de cloruro de metileno se agregaron 8,3 ml (6,0 mmol) de trietilamina. A la mezcla fría, se agregó gota a gota una solución de 8,5 g (30 mmol) de anhídrido triflico en 20 ml de cloruro de metileno. La
10 temperatura se mantuvo a -20°C durante 1 hora. La reacción luego se enfrió con 100 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con cloruro de metileno (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron en vacío para dar 5,6 g del
15 producto deseado. MS (ES) m/z (intensidad relativa): 265 (M+H, 100).

COMPUESTO INTERMEDIO 252-(7-Metoxibenzo[b]furan-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-
[1,2]oxaborolano

20 A una mezcla de éster de 7-metoxi-benzofuran-3-ilo del ácido trifluoro-metanosulfónico (0,660 g, 2,23 mmol) en trietilamina (1 ml) se agregó primero 3,75 ml (3,75 mmol) de
25 1 N pinacolborano en THF seguido por 0,10 g de cloruro de un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) / cloruro de metileno 1:1. La reacción se calentó a 150°C durante 3 minutos en el microondas. El solvente se removió

bajo vacío. El residuo se recogió en 300 ml de agua y se extrajo con éter (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el solvente se removió en vacío. El residuo se filtró a
5 través de 50 ml de gel de sílice usando 10% acetato de etilo/hexano para dar 0,350 g del compuesto del título. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3); δ 1,36 (s, 12H), 4,01 (s, 3H), 6,81 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,95 (s, 1H).

10

COMPUESTO INTERMEDIO 26

terc-Butil éster del ácido 4-(7-metoxi-benzofuran-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico

15 A una solución de 2-(7-metoxibenzo[b]furan-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,2]oxaborolano (1,10 g, 4,0 mmol) en dimetoxietano (1 ml) se agregó CsCO_3 (0,650 g, 2,0 mmol), H_2O (1 ml), terc-butil éster del ácido 4-trifluorometanosulfonilo-3,6-dihidro-2H-piridina-1-
20 carboxílico (0,480 g, 1,45 mmol), LiCl (0,10 g, 2,4 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,06 g, 0,05 mmol). La reacción se calentó en el microondas durante 5 minutos a 150°C . El solvente se removió en vacío, el residuo se recogió en 300 ml de cloruro de metileno, se lavó con porciones de
25 200 ml de carbonato de sodio acuoso saturado y 1N NH_4OH (acuoso), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se filtró a través de 150 ml de gel de sílice con 15% de acetato de etilo/hexano como

eluyente para dar 0,50 g del compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃); δ 1,5 (s, 9H), 2,51 (t, 2H), 3,66 (t, 2H), 4,04 (s, 3H), 4,12 (dd, 2H), 6,24 (br s, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), MS (ES) m/z (intensidad relativa): 330 (M+H, 100).

COMPUESTO INTERMEDIO 27

4-(7-Metoxi-benzofuran-3-il)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina

10

A una solución de terc-butil éster del ácido 4-(7-metoxi-benzofuran-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (0,50 g, 1,5 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se agregó gota a gota una solución de TFA (1 ml) en cloruro de metileno (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora, luego se diluyó con 250 ml de cloruro de metileno, se lavó con 1N NaOH (100 ml) y con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en vacío para dar 0,30 g del compuesto del título. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃); δ 2,5 (t, 2H), 3,19 (t, 2H), 3,64 (dd, 2H), 4,01 (s, 3H), 6,30 (br s, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,64 (s, 1H); MS (ES) m/z (intensidad relativa): 230 (M+H, 100).

25

EJEMPLO 4

2-[4-(7-Metoxi-benzofuran-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]metil]-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

Una mezcla de éster de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobenzenosulfonato (0,173 g, 0,38 mmol), 4-(7-metoxibenzofuran-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (0,10 g, 0,44 mmol) y carbonato de potasio (0,145 g, 1,0 mmol) en 2 ml de N,N-dimetilformamida se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 días y luego a 60°C durante 6 horas. Se agregó agua y el precipitado resultante se filtró, se secó y se sometió a cromatografía de columna sobre 100 ml de gel de sílice usando primero un 50% de acetato de etilo en hexano y luego 75% de acetato de etilo/hexano como eluyente. La combinación y concentración de las fracciones del producto dio 0,015 g del enantiómero S del compuesto del título como un sólido amarillo.

MS (ESI) m/z 443 (M+H)+.

EJEMPLO 3

2-[4-(5-Fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il]metil]-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

20

A una solución de 4-toluenosulfonato de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metilo (0,51 g, 1,4 mmol), 4-(5-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (0,39 g, 1,7 mmol), 24 ml de THF y 24 ml de DMF se agregó NaHCO₃ (0,50 g, 5,9 mmol). La mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 18 horas. Los solventes se evaporaron en vacío y el residuo se repartió entre porciones de 500 ml de acetato de etilo y agua. La capa de acetato de

25

etilo se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y la concentración en vacío dio 0,731 g de aceite. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo y hexano. Se combinaron solamente las fracciones suficientemente limpias para usar. Estas se concentraron para dar 0,13 g de la base libre como un aceite. Esto se disolvió en etanol. Se agregó una solución de ácido oxálico dihidratado (0,0410 g, 0,325 mmol) en etanol. La filtración dio 0,11 g del enantiómero S del compuesto del título como un oxalato amarillo claro, punto de fusión de 183°C-185°C.

Análisis Elemental para: $C_{25}H_{21}FN_2O_2S \cdot C_2H_2O_4 \cdot H_2O$

Calculado: C, 59,99, H, 4,69, N, 5,18

Hallado: C, 60,05, H, 4,39, N, 4,97

15

EJEMPLO 6

2-(4-Benzo[b]tiofen-3-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil)- 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

20 A una solución de [(2R)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil toluenosulfonato (0,43 g, 1,2 mmol), 4-benzo[b]tiofen-3-il-1,2,3,6-tetrahidro-piridina (0,31 g, 1,4 mmol), 21 ml de THF y 21 ml de DMF se agregó $NaHCO_3$ (0,43 g, 5,1 mmol). La mezcla se agitó y se calentó a 60°C durante 2 días y luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante un día. El solvente se evaporó en vacío. El residuo se repartió entre 500 ml cada uno de acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua cuatro veces y

25

77
77

luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y la concentración en vacío dieron 0,24 g de aceite. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo y hexano para dar 0,06 g de la base libre como un aceite. Esto se disolvió en etanol y se agregó a una solución de ácido oxálico dihidratado (0,021 g, 0,17 mmol) en etanol. La filtración dio 0,042 g del S-enantiómero del compuesto del título como un oxalato amarillo, punto de fusión 178°C-180°C.

10

Análisis Elemental para: $C_{25}H_{22}N_2O_2S \cdot C_2H_2O_4 \cdot 1,6 H_2O$

Calculado: C, 60,80; H, 5,14; N, 5,25

Hallado: C, 60,59; H, 4,79; N, 5,00

15

EJEMPLO 7

2-(4-Benzo[b]tiofen-3-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil)-
2,3-dihidro-7H-1,4]dioxino[2,3-e]indol

A una solución de [(2R)-7,8-dihidro-3H-6,9-dioxa-3-azaciclopenta[a]naftalen-8-il]metil tolueno-4-sulfonato (0,6 g, 2 mmol), 4-benzo[b]tiofen-3-il-1,2,3,6-tetrahidropiridina (0,04 g, 0,2 mmol), 30 ml de THF y 25 ml de DMF se agregó $NaHCO_3$ (0,6 g, 7 mmol). La mezcla se agitó y se calentó a 70°C durante 1 día y luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 días. El solvente se evaporó en vacío. El residuo se repartió entre 500 ml cada de acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua cuatro veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La

filtración y la concentración en vacío dio 0,86 g de aceite. Esto se sometió cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo y hexano para dar 0,25 g de la base libre como un aceite tostado muy claro. Esto se disolvió en etanol. Se agregó una solución de ácido oxálico dihidratado (0,0851 g, 0,675 mmol) en etanol. La filtración dio 0,1436 g del enantiómero S del compuesto del título como un oxalato amorfo de color crema claro.

10 Análisis Elemental para: $C_{24}H_{22}N_2O_7S \cdot C_2H_2O_4$

Calculado: C, 63,36, H, 4,91, N, 5,68

Hallado: C, 63,22, H, 4,86, N, 5,50

EJEMPLO 8

15 2-[4-(5-Fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil]-2,3-dihidro-7H-[1,4]dioxino[2,3-e]indol

A una mezcla de [(2R)-7,8-dihidro-3H-3,6-dioxa-3-azaciclopenta[a]naftalen-8-il]metil 4-toluenosulfonato (0,67 g, 1,9 mmol), 4-(5-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina (0,48 g, 2,1 mmol) y Na_2CO (0,80 g, 7,5 mmol) se agregaron 21 ml de sulfóxido de dimetilo. La mezcla se agitó y se calentó a 70°C durante 18 horas. La TLC sobre gel de sílice mostró que mucho tosilato quedó sin reaccionar. La agitación y el calentamiento a 80°C se continuó durante 18 horas. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre porciones de 500 ml de acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó cinco veces con

agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y la concentración en vacío dio 0,86 g de aceite oscuro. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con 40% acetato de etilo en hexano para dar 0,29 g de la base libre como un aceite tostado claro. Esto se disolvió en etanol y se agregó a una solución de ácido oxálico dihidratado (0,0978 g, 0,776). La filtración dio 0,1049 g del enantiómero S del compuesto del título como un oxalato amorfo gris claro.

10 Análisis Elemental para: $C_{24}H_{21}FN_2O_2S \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,2 H_2O$

Calculado: C, 60,74; H, 4,59; N, 5,45

Hallado: C, 60,72; H, 4,34; N, 5,26

EJEMPLO 9

15 8-(4-Benzo[b]tiofen-3-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol

A una mezcla de [(2R)-2-metil-7,8-dihidro-1,6,9-trioxa-3-azaciclopenta[a]naftalen-8-il]metil-4-toluensulfonato (0,3081 g, 0,8207 mmol) y 4-benzo[b]tiofen-3-il-1,2,3,6-tetrahidropiridina (0,54 g, 2,5 mmol) se agregaron 10 ml de sulfóxido de dimetilo. La solución se agitó y se calentó a 65°C durante 4,5 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se repartió entre 500 ml cada uno de acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa de acetato de etilo se lavó cuatro veces con agua. El secado sobre sulfato de magnesio, la filtración y la evaporación del solvente dio 0,55 g de aceite. Esto se eluyó desde gel de sílice con un

gradiente de hexano y acetato de etilo para dar 0,09 g de la base libre como un aceite. Esto se disolvió en EtOH y se agregó a una solución de ácido oxálico dihidratado (0,0304 g, 0,241 mmol) en etanol. La filtración dio 0,0948 g del enantiómero de S del compuesto del título como un oxalato blanco fino, punto de fusión 126°C-129°C.

Análisis Elemental para: $C_{24}H_{22}N_2O_3S \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,5 H_2O$

Calculado: C, 60,34; H, 4,67; N, 5,41

Hallado: C, 60,36; H, 4,99; N, 5,26

10

COMPUESTO INTERMEDIO 26

4-Benzo[b]tiofen-7-il-piridina

A 7-bromo-benzo[b]tiofeno (5,28 g, 24,7 mmol) se agregó ácido piridina-4-borónico (2,734 g, 22,24 mmol), K_3PO_4 (12,0 g, 56,5 mmol), 37,5 ml de 1,4-dioxano y 3,8 ml de agua. La mezcla se colocó bajo vacío durante varios minutos y se inundó con nitrógeno. Esto se repitió 5 veces. $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0,909 g, 1,11 mmol), $PdCl_2$ (0,1994 g, 1,124 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,6234 g, 1,124 mmol) se purgaron en la misma forma usando alto vacío. El catalizador se agregó al matraz de la reacción, que se purgó nuevamente 3 veces. La mezcla se agitó a 80°C bajo nitrógeno. Después de 1 día la TLC mostró que quedó mucho material inicial. Se agregó K_3PO_4 (2,3 g, 10,8 mmol) después de purgar. La agitación a 80°C bajo nitrógeno se continuó durante 12 a 14 horas y luego a temperatura ambiente hasta el día siguiente. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo, se filtró a través de

25

Celita y las capas se separaron. La capa orgánica se concentró en vacío. El residuo se disolvió nuevamente en acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración en vacío dio 6,06 g de aceite
 5 oscuro. Esto se eluyó desde gel de sílice con un gradiente de hexano y acetato de etilo para dar 2,43 g del compuesto del título como un aceite tostado que cristaliza lentamente (punto de fusión de 71°C-72°C).

10 Análisis Elemental para: $C_{13}H_9NS \cdot 1/3 H_2O$

Calculado: C, 71,86; H, 4,48; N, 6,45

Hallado: C, 71,93; H, 4,37; N, 5,66

COMPUESTO INTERMEDIO 25

15 4-Bromo-bencenosulfonato de 8-4-Benzo[b]tiofen-7-il-1-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-
piridinio

A una mezcla de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (1,00 g, 2,22
 20 mmol) y 4-benzo[b]tiofen-7-il-piridina (0,58 g, 2,7 mmol) se agregó 4 ml de benceno. La mezcla se agitó a 75°C durante 18 horas, después de cuyo tiempo la mayor parte del solvente se había evaporado. La TLC sobre gel de sílice mostró que quedó
 25 mucho del material inicial. La mezcla de la reacción se mantuvo a temperatura ambiente y abierto a la atmósfera durante varios días. El alquitrán residual se trituroó con acetona a 52°C para dar un sólido. El sólido se rompió y el

82 82

volumen se redujo mediante la evaporación a aproximadamente 20 ml. La filtración dio 0,6581 g del compuesto del título como un sólido gris (>175°C).

5 Análisis Elemental para: $C_{32}H_{25}BrN_2O_5S_2 \cdot 2H_2O$

Calculado: C, 55,09; H, 3,61; N, 4,02

Hallado: C, 55,13; H, 3,88; N, 3,77

EJEMPLO 10

10 2-(4-Benzo[b]tiofen-7-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil)-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

A una suspensión en agitación de 4-bromo-bencenosulfonato de S-4-benzo[b]tiofen-7-il-1-(8-metil-2,3-dihidro-

15 [1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-piridinio (0,5060 g, 0,7648 mmol) en 4,5 ml de EtOH enfriada en un baño de hielo se agregó borohidruro de sodio (0,045 g, 1,2 mmol). Esto se agitó hasta que se calentó casi a temperatura ambiente. La TLC sobre gel de sílice mostró el producto y tal vez algo del

20 material inicial. Un ligero exceso de borohidruro de sodio se agregó a la mezcla agitando a 0°C. La reacción se dejó agitar y calentar a temperatura ambiente toda la noche. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó

25 con agua dos veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y concentración en vacío dio 0,31 g de aceite. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo y hexano para dar 0,1307

g de la base libre como un aceite. Esto se disolvió en EtOH y se agregó a una solución de ácido oxálico dihidratado (0,0426 g, 0,338 mmol) en etanol. La filtración dio 0,1237 del enantiómero S del compuesto del título como un oxalato sólido
 5 blanco, punto de fusión de 183°C-185°C.

Análisis Elemental para: $C_{26}H_{24}N_2O_2S \cdot C_2H_2O_4 \cdot 1/3 H_2O$

Calculado: C, 64,11; H, 5,12; N, 5,34

Hallado: C, 64,01; H, 5,05; N, 5,28

10

EJEMPLO 11

2-(4-benzofuran-2-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil)-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

Una mezcla de éster de [(2R)-8-metil-2,3-
 15 dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato 80,18 g, 0,40 mmol), 4-benzofuran-2-il-1,2,3,6-tetrahidropiridina (0,15 g, 0,75 mmol) y carbonato de potasio (0,21 g, 1,5 mmol) en 3 ml de N,N-dimetilformamida se agitó bajo nitrógeno a 60°C durante 24 horas. La mezcla se
 20 repartió entre 250 ml cada uno de agua y acetato de etilo. La fracción orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se sometió a cromatografía de columna sobre 50 ml de gel de sílice usando primero 25% de acetato de etilo en hexano y luego 50% de
 25 acetato de etilo en hexano como eluyente. La combinación y concentración de fracciones del producto dio 0,025 g del enantiómero S del compuesto del título como un sólido amarillo pálido, punto de fusión de 149°C-150°C.

Análisis Elemental para: $C_{26}H_{24}N_2O_3 \cdot 0,5 H_2O$

Calculado: C, 74,09; H, 5,98; N, 6,65

Hallado: C, 73,96; H, 5,89; N, 6,43

5

Ejemplo 12

2-(4-Benzofuran-2-il-piperidin-1-ilmetil)-8-metil-2,3-
dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

Una mezcla de éster de [(2R)-8-metil-2,3-
10 dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-
bromobencenosulfonato (0,18 g, 0,40 mmol), 4-benzofuran-2-il-
piperidina (0,103 g, 0,51 mmol) y carbonato de potasio (0,21
g, 1,5 mmol) en 3 ml de N,N-dimetilformamida se agitó bajo
nitrógeno a temperatura ambiente durante 3 días y luego a
15 60°C durante 6 horas. La mezcla se repartió entre 250 ml cada
uno de agua y acetato de etilo. La fracción orgánica se secó
sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en vacío.
El residuo se sometió a cromatografía de columna sobre 50 ml
de gel de sílice usando primero 25% de acetato de etilo en
20 hexano y luego 50% de acetato de etilo en hexano como
eluyente. La combinación y concentración de las fracciones
del producto dio 0,060 g del enantiómero S del compuesto del
título como un sólido amarillo pálido, punto de fusión de
103°C-104°C.

25

Análisis Elemental para: $C_{26}H_{26}N_2O_3 \cdot 0,25 H_2O$

Calculado: C, 74,53; H, 6,37; N, 6,69

Hallado: C, 74,52; H, 6,49; N, 6,6e3

COMPUESTO INTERMEDIO 26**4-(5-Cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-piridina**

A 3-bromo-5-cloro-benzo[b]tiofeno (9,80 g, 39,6 mmol) se
5 agregó ácido piridin-4-borónico (4,445 g, 36,2 mmol), K_3PO_4
(19,5 g, 91,9 mmol), 61 ml de 1,4-dioxano y 6 ml de agua. La
mezcla se colocó bajo vacío durante varios minutos y se
inundó con nitrógeno. Esto se repitió 5 veces.
Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (2,71 g, 3,31 mmol), PdCl₂ (0,0563 g, 0,318
10 mmol) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,1747 g, 0,3151
mmol) se purgaron en la misma forma. El catalizador se agregó
al matraz de la reacción que se purgó con nitrógeno otras 3
veces. La mezcla se agitó (varilla de agitación) a 80°C
durante 22 horas. La TLC mostró pocos cambios. La mezcla se
15 agitó mecánicamente a 80°C durante 4 horas. La mezcla se
repartió entre agua y acetato de etilo, se filtró a través de
Celita y y las capas se separaron. La capa orgánica se
evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó
con agua dos veces. Se agregó una solución salina saturada la
20 segunda vez para separar las capas más rápidamente. La
solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. La
filtración y concentración en vacío dio 11,35 g de aceite
negro. Esto se eluyó desde gel de sílice con un gradiente de
hexano y acetato de etilo para dar 3,86 g del material
25 inicial recuperado y 4,28 g del compuesto del título como
cristales marrón claro, punto de fusión de 90°C-91°C.

Análisis Elemental para: C₁₁H₆ClNS

Calculado: C, 63,54; H, 3,28; N, 5,71

Hallado: C, 63,19; H, 3,26; N, 5,46

EJEMPLO 13

5 2-[4-(5-Cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

A una mezcla de éster de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (0,92 g, 2,0 mmol) y 4-(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-piridina (0,50 g, 2,0 mmol) se agregaron 8 ml de acetona. La mezcla se reflujo durante 4 horas, se agito a temperatura ambiente toda la noche y se reflujo durante otras 5 horas. El solvente se evaporó lentamente y se proveyo segun fue necesario. Despues de reposar a temperaturaa ambiente toda la noche se habian formado algunos cristales. A esto se agregaron 15 ml de metiletilcetona. La mezcla se reflujo toda la noche. La TLC sober gel de silice mostró el material inicial y ningún producto obvio. El solvente se evaporó. El residuo se agito a 130°C toda la noche. La mezcla espesa se habia solidificado. Se la rompio y trituro. A esto se agregaron 12 ml de etanol. Esta mezcla heterogenea se agito en un baño de hielo. Se agrego inicialmente borohidruro de sodio (0,12 g, 3,2 mmol). Se
25 agrego un ligero exceso para asegurar el consumo de la sal de piridinio. La reaccion se dejo agitar y calentar a temperatura ambiente toda la noche. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartio entre acetato de

etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua tres veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y concentración en vacío dieron 0,84 g de aceite oscuro. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo y hexano para dar 0,29 g de la base libre como un aceite. Esto se disolvió en etanol y se agregó a una solución de ácido oxálico dihidratado (0,0811 g, 0,643 mmol) en etanol. La filtración dio 0,2659 g del enantiómero S del compuesto del título como oxalato blanco, punto de fusión de 203°C-207°C.

Análisis Elemental para: $C_{26}H_{23}ClN_2O_2S \cdot C_2H_2O_4 \cdot 2/3 H_2O$

Calculado: C, 59,52; H, 4,70; N, 4,96

Hallado: C, 59,59; H, 4,40; N, 4,74

15

EJEMPLO 14

2-(4-Benzoxazol-2-il-piperidin-1-ilmetil)-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

Una mezcla de éster de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (0,18 g, 0,40 mmol), 2-piperidin-4-il-benzoxazol (0,121 g, 0,59 mmol) y carbonato de potasio (0,21 g, 1,5 mmol) en 3 ml de N,N-dimetilformamida se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 3 días y luego a 60°C durante 6 horas. La mezcla se repartió entre 250 ml cada uno de agua y acetato de etilo. La fracción orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se sometió a cromatografía de columna sobre 50 ml

de gel de sílice usando primero 50% de acetato de etilo en hexano y luego 75% de acetato de etilo/hexano como eluyente. La combinación y concentración de las fracciones del producto dio 0,040 g del enantiómero S del compuesto del título como
5 un sólido beige oscuro, punto de fusión de 128°C-130°C.

Análisis Elemental para: $C_{25}H_{25}N_3O_3 \cdot 0,25 H_2O$

Calculado: C, 71,49; H, 6,12; N, 10,00

Hallado: C, 71,60; H, 6,06; N, 10,19

10

Cuando las gamas utilizadas aquí para las propiedades físicas, tales como peso molecular, o propiedades químicas, tales como fórmulas químicas, todas las realizaciones de combinaciones y sucombinaciones de gamas gamas específicas
15 están incluidas.

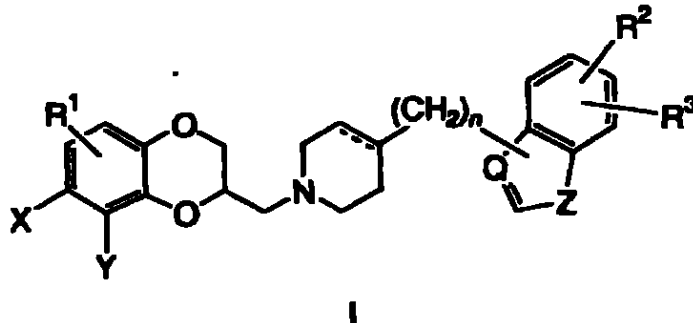
Las invenciones de cada patente, solicitud de patente, y publicación citada o descrita en este documento se incorporan por la presente como referencia en su totalidad.

20

Los expertos en el arte apreciarán que se pueden hacer numerosos cambios y modificaciones en las realizaciones preferidas de la invención y que esos cambios y modifiacaciones pueden hacerse sin apartarse del espíritu de
25 la invención. En consecuencia, se desea que las reivindicaciones anexas cubran todas las variaciones equivalentes que están dentro del espíritu y alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I



5 en donde:

R^1 , R^2 y R^3 son, independientemente, 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, alcanoilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcanoiloxi de 2 a 6 átomos de carbono, amino, mono o dialquilamino en donde cada grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alcanamido de 2 a 6 átomos de carbono, alcanosulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcanosulfonamido de 1 a 6 átomos de carbono;

X e Y son, independientemente, 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, alcanoilo 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 de 1 a 6 átomos de carbono, alcanamido de 2 a 6 átomos de carbono, alcanosulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcanosulfonamido de 1 a 6

átomos de carbono, o X e Y, tomados 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 $-NH-C(R^6)=CH$;

5 R^4 y R^5 son, independientemente, hidrógeno, halo, amino, mono o di-alquilamino en donde cada grupo alquilo tiene de 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, pentafluorometilo, amino, mono o di-alquilamino en donde cada grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

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

15 la línea de puntos representa un enlace doble opcional;

Z es oxígeno o azufre;

Q es carbono o nitrógeno; y

n es 0 o 1;

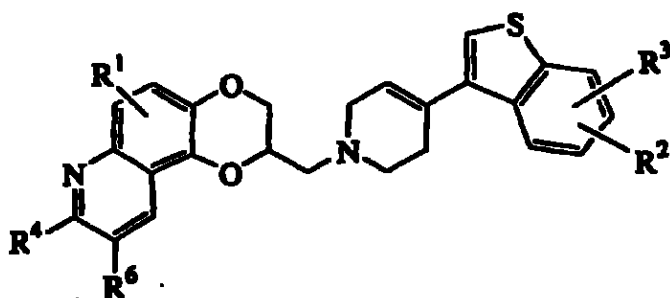
o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

20

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Q es carbono y Z es S.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde X e Y tomados juntos forman -
 25 $N=C(R^4)-C(R^6)=CH-$ o $-NH-C(R^8)=CH-$.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la Fórmula Ia:

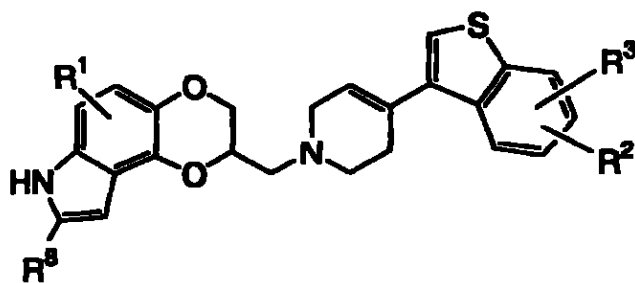


Ia

o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R⁶ es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la Fórmula Ib



Ib

10

o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R¹ es hidrógeno, halo, ciano, trifluorometilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono.

15

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^1 es hidrógeno, halo o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono.

5 9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^1 es hidrógeno.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^2 y R^3 se seleccionan
10 independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, carboxamido, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^2 y R^3 se seleccionan
15 independientemente de hidrógeno, ciano o halógeno.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno, amino o alquilo de 1 a 6 átomos
20 de carbono.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de
25 carbono.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde R^7 y R^8 se seleccionan

independientemente de hidrógeno, trifluorometilo, pentafluorometilo o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las
5 reivindicaciones 1 a 14, en donde R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, trifluorometilo o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las
10 reivindicaciones 1 a 15, en donde n es 0 y la línea de puntos representa un enlace doble.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 2-(4-benzo[b]tiofen-3-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil)-8-
15 metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 2-(4-benzo[b]tiofen-2-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil)-8-
20 metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 2-[4-(5-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-
25 ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 2-[4-(7-Metoxi-benzofuran-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

5

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 2-[4-(5-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil]-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

10

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 2-(4-Benzo[b]tiofen-3-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

15

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 2-(4-Benzo[b]tiofen-3-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-7H-[1,4]dioxino[2,3-e]indol o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

20

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 2-[4-(5-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-il-metil]-2,3-dihidro-7H-[1,4]dioxino[2,3-e]indol o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

25

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 8-(4-Benzo[b]tiofen-3-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmeti)-2-

metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es
5 2-(4-Benzo[b]tiofen-7-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil)-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es
10 2-(4-Benzofuran-2-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil)-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es
15 2-(4-Benzofuran-2-il-piperidin-1-ilmetil)-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es
20 2-[4-(5-Cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es
25 2-(4-Benzoxazol-2-il-piperidin-1-ilmetil)-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

31. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, que es el enantiómero S, sustancialmente libre del enantiómero R del compuesto mencionado.

5

32. Un método de tratamiento de un sujeto que sufre una condición que se selecciona de depresión, ansiedad, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático, trastorno disfórico premenstrual, trastorno de déficit de atención, 10 trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada, obesidad, trastornos alimentarios, enrojecimiento vasomotor, adicción a la cocaína y al alcohol, y disfunción sexual, que comprende el paso de: administrar al sujeto que sufre esa condición, una cantidad 15 terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31 o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

33. El método de acuerdo con la reivindicación 32, en donde 20 la condición es depresión.

34. El método de acuerdo con la reivindicación 32, en donde la condición se selecciona del grupo formado por trastorno obsesivo compulsivo, ataques de pánico, trastorno de ansiedad 25 generalizada, y trastorno de ansiedad social.

35. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 31 o una sal farmacéuticamente aceptable de él y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

36. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las
5 reivindicaciones 1 a 31 para su uso como un medicamento.

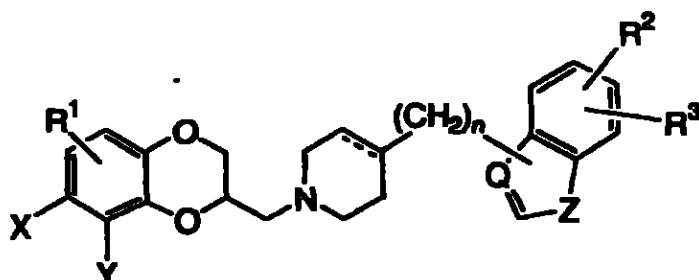
37. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las
reivindicaciones 1 a 31 en la preparación de un medicamento
para el tratamiento de depresión, ansiedad, trastorno de
10 pánico, trastorno de estrés postraumático, trastorno
disfórico premenstrual, trastorno de déficit de atención,
trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad social,
trastorno de ansiedad generalizada, obesidad, trastornos
alimentarios, enrojecimiento vasomotor, adicción a la cocaína
15 y al alcohol, y disfunción sexual.

38. El uso de acuerdo con la reivindicación 37, en donde la
condición es depresión.

20 39. El uso de acuerdo con la reivindicación 37, en donde la
condición se selecciona del grupo formado por trastorno
obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de
ansiedad generalizada, y trastorno de ansiedad social.

RESUMEN DE LA INVENCION

5 Los compuestos de la Fórmula:



son útiles para el tratamiento de la depresión (que incluye en forma no taxativa trastorno depresivo mayor, depresión infantil y distimia), ansiedad, trastorno de pánico, 10 trastorno de estrés postraumático, trastorno disfórico premenstural (también llamado síndrome premenstrual), trastorno de déficit de atención (con y sin hiperactividad), trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada, obesidad, trastornos 15 alimentarios tales como anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, enrojecimiento vasomotor, adicción a la cocaína y al alcohol, disfunción sexual y enfermedades relacionadas.

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

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

COMPLETA () INCOMPLETA ()

DISEÑO INDUSTRIAL ()

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

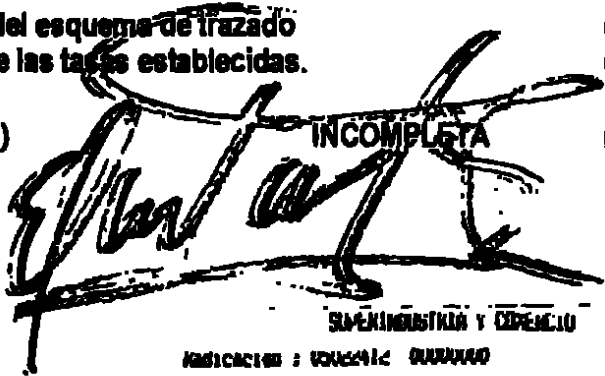
COMPLETA () INCOMPLETA ()

ESQUEMA DE TRAZADO ()

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

COMPLETA () INCOMPLETA ()

Firma Responsable:



Fecha:

SUPERINTENDENCIA Y EXPEDIENTES
 Radicación : 1006412 0000000 Folios: 98
 Fecha entrada : 2000-03-10 11:00:10
 Trámite : 011 PAT. PATENT 379 PROC. PROC 411 PRESENTAC
 Dependencia : 2000 DIVISION DE NUEVAS CREATIVIDADES

100

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

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/024733 A1

(51) International Patent Classification: C07D 491/04,
498/04, A61K 31/47 // (C07D 491/04, 319:00, 221:00)
(C17D 498/04, 319:00, 263:00)

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

(21) International Application Number:
PCT/US2003/028523

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

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60410,033 12 September 2002 (12.09.2002) US
Not furnished 10 September 2003 (10.09.2003) US

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

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

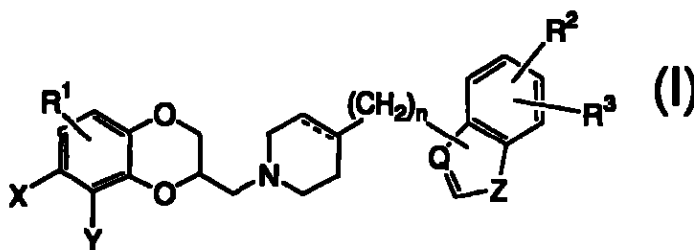
Published:

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

(72) Inventors; and
(73) Inventors/Applicants (for US only): WEBB, Michael,
Byron [US/US]; Apartment 2401, 9071 Mill Creek Road,
Lovittown, PA 19054 (US); STACK, Gary, Paul [US/US];
525 Brookfield Lane, Ambler, PA 19002 (US); ABSELIN,
Magda [US/US]; 64 Ackerman Drive, Mahwah, NJ 07430
(US); EVRARD, Deborah, Ann [US/US]; 12 Cranbrook
Road, Hamilton Square, NJ 08690 (US).

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

(54) Title: ANTIDEPRESSANT PIPERIDINE DERIVATIVES OF HETEROCYCLE-PUSHED BINZODIOXANS



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

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

WO 2004/024733 A1

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor(a)
CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ

Oficio N° - 12859

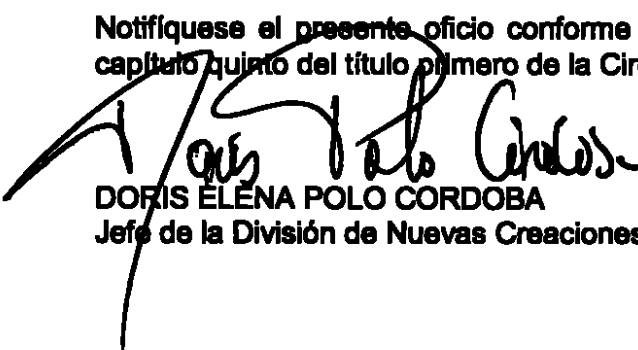
ASUNTO:	Radicación N°	05-22412
	Solicitud internacional	PCT/US2003/028523
	Fecha límite inicio fase nacional	12/04/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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

- La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).
- La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante.
- Si fuere el caso, el solicitante debe adjuntar la traducción de los anexos del reporte del examen preliminar internacional (Art. 36.2.b) del tratado PCT.

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

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


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

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

202027