



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.**

05-22414

54. **TÍTULO** DERIVADOS DE CICLOALQUILAMINA ANTIDEPRESIVA
DE BENZODIOXANOS FUSIONADOS CON HETEROCICLOS

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL**

A61K 31/343
C07D 49/104

71. **SOLICITANTE**

WYETH

DOMICILIO

MADISON, NUEVA JERSEY, E.E.U.U.

74. **APODERADO**

CARLOS ORLANDO NAYA RODRIGUEZ

22. **BOGOTÁ, D. C.,**

10. DE MARZO DE 2005

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 05022414 00000000

Folios: 96

Fecha (MMA): 30-03-04 17:00:33

Procede : 011 PCI-447841 3/3 FASE NCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2000 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
O 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: tmcarlos@etb.net.co

IDENTIFICACION

C.C.

NIT

C.E.

Otro

Cual

Número: 17.117.818 TP: 17.402

4.

INVENTOR(ES)
(72)

Nombres:

1- Stack, Gary Paul

2.- Evrand, Deborah Ann

3.- Shah, Urash Shantilal

Dirección:

1.- 525 Brookfield Lane, Ambler, Pennsylvania 19002.

2.- 12 Cranbrook Road, Hamilton Square, Nueva Jersey 08690.

3 Kinglet Drive North, Cranbury, Nueva Jersey 08512

Nacionalidad o Domicilio:

CIUDADANOS DE EE.UU.

5. PCT (88)

Solicitud Internacional No.

PCT/US2003/028459

Fecha:

11/09/2003

Publicación Internacional No.

WO 2004 024732

Fecha:

25-03-04

ver Folio 155

6. Título (54)

DERIVADOS DE CICLOALQUILAMINA ANTIDEPRESIVA DE
BENZODIOXANOS FUSIONADOS CON HETEROCICLOS

7.

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/343

8. Prioridad

SI ☒ No ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

EE.UU

12/09/2002

60/410.072

EE.UU

10/09/2003

10/659.174

INTERNACIONAL

11/09/2003

PCT/US2003/028459

9.

Comprobante de pago No.

06-16,057

Fecha

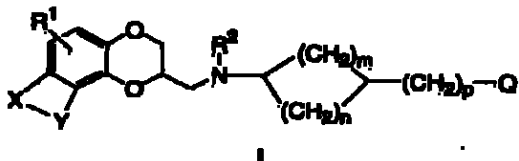
MARZO 09 DE 2005

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)

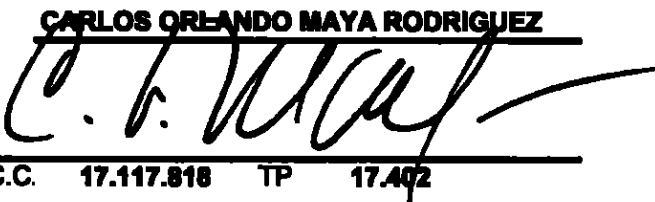
11. FIGURA CARACTERISTICA



12. Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ

FIRMA:



C.C. 17.117.818 TP 17.402

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05°

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Modificación : 03082414 00000000 Folios: 76
Fecha (MS): 2005-03-10 17:00:59
Trámite : 011-CCI-PRIMEI S/S FASE NÚM. 011 PRUEBA
Dependencia: CCO DIVISION DE MARCOS LEGALES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 18,057
FECHA : MARZO 9 DE 2005

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CARLOS TANAYO 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

SOM: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**DERIVADOS DE CICLOALQUILAMINA ANTIDEPRESIVA DE
BENZODIOXANOS FUSIONADOS CON HETEROCICLOS**

Referencia recíproca de Solicitudes Relacionadas

La presente solicitud es una continuación en parte de la Solicitud Estadounidense No de Serie 60/410.072, presentada el 12 de septiembre de 2002, cuya revelación se incorpora a la presente por referencia en su totalidad.

Campo de la Invención

La presente invención se relaciona con derivados de cicloalquilamina antidepresiva de benzodioxanos fusionados con heterociclos, con procesos para su preparación, métodos de uso y composiciones farmacéuticas que lo contienen.

Antecedente de la Invención

La depresión es un problema de salud serio que afecta a mas del 5% de la población, con una frecuencia del 15-20%.

Los inhibidores de respuesta de serotonina selectivos han sido exitosos en el tratamiento de la depresión y enfermedades relacionadas y se han ubicado entre los profármacos más recetados. Ellos, sin embargo, tienen un lento comienzo de acción, a menudo tardando varias semanas

para producir su efecto terapéutico en su totalidad. Además, son efectivos en menos de dos tercios de pacientes.

Los inhibidores de respuesta de serotonina selectivos (SRRIs [serotonine selective reuptake inhibitors]) son conocidos para el tratamiento de depresión y otras enfermedades. SSRIS trabajan bloqueando la respuesta neuronal de la serotonina, aumentando de ese modo la concentración de serotonina en el espacio sináptico, y de tal manera aumentando la activación de receptores de serotonina postsináptica.

Sin embargo, aunque una dosis simple de un SSRI puede inhibir el transportador de serotonina neuronal, que se esperaría aumentase la serotonina sináptica, se necesita un tratamiento a largo plazo antes de que se logre una mejora clínica.

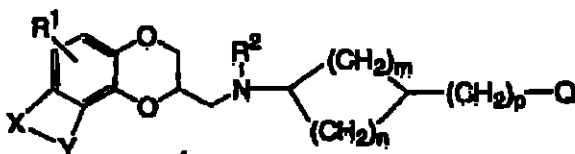
Se ha indicado que los SSRIs aumentan los niveles de serotonina en las zonas cercanas a los cuerpos celulares serotoninérgicos y que el exceso de serotonina activa los auto receptores somatodéntricos, receptores de $5HT_{1A}$, provocando una disminución de liberación de serotonina en importantes áreas del prosencéfalo. Esta reacción negativa limita el aumento de serotonina sináptica que puede ser inducida por los antidepresivos.

Un antagonista de 5HT_{1A} limitaría la reacción negativa y mejoraría la eficacia del mecanismo de respuesta de la serotonina (Perez, V. et al., The Lancet, 349:1594-1597(1997)). Se esperaría que dicha terapia de combinación acelerara el efecto del inhibidor de respuesta de serotonina.

De esta manera, se recomienda proporcionar compuestos mejorados que inhiban la respuesta de serotonina y que sea antagonistas del receptor de 5HT_{1A}.

Descripción de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un grupo de compuestos nuevos de la fórmula:



caracterizada porque

R¹ es hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, carboxamida, carboalcoxi de 2 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcanoiilo de 2 a 6 átomos de carbono, amino, mono - o di- alquilamino en la cual cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono,

alcanamida de 2 a 6 átomos de carbono, o alcanosulfonamida de 1 a 6 átomos de carbono;

R^2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 carbonos;

El grupo X-Y es $-N=C(R^3)-C(R^4)=N-$, $-N=C(R^3)-C(R^5)=CH-$, $-N=C(R^3)-N=CH-$, $-N=C(R^3)-O-$, $-NH-C(R^6)=N-$ ó $-NH-C(R^7)=CH-$;

R^3 y R^4 son, independientemente, hidrógeno, halo, amino, mono- o di-alquilamino en el cual cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono o alquilo of 1 a 6 átomos de carbono;

R^5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^6 es hidrógeno, halo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, amino, mono- o di- alquilamino en el cual cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

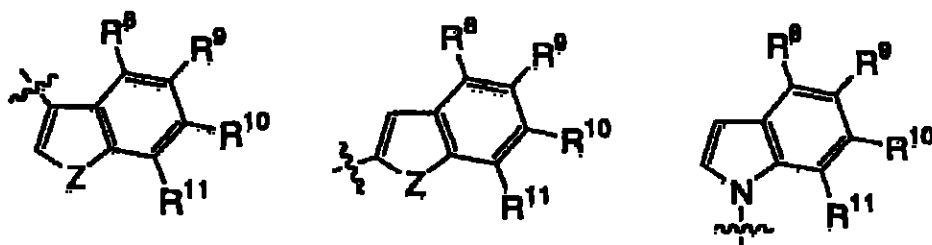
R^7 es hidrógeno, halo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o alquilo of 1 a 6 átomos de carbono;

M es 1 a 3;

N es 1 a 2;

P es 0 a 3;

Q es una porción de heteroarilo seleccionada de:



caracterizada porque Z es NR^{12} , S, o O;

R^8 , R^9 , R^{10} , y R^{11} son, independientemente, hidrógeno, hidroxí, halo, ciano, carboxamida, carboalcoxi de 2 a 6 átomos de carbono, trifluoremetilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcanoiloxi de 2 a 6 átomos de carbono, amino, mono- o di-alquilamino en el cual cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono, alcanamida de 2 a 6 átomos de carbono, o alcanosulfonamida de 1 a 6 átomos de carbono; y

R^{12} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

O sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

R^1 es preferentemente hidrógeno, halo, ciano, trifluorometilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Mas preferentemente, R^1 es hidrógeno, halo o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono. En incorporación aun más preferidas de la presente invención, R^1 es hidrógeno.

R^2 y R^5 son preferentemente seleccionados independientes desde hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

Preferentemente, el grupo X-Y es $-N=C(R^3)-C(R^5)=CH-$ o $-N=C(R^3)-O-$.

R^3 y R^4 son preferentemente independientemente seleccionados desde hidrógeno, amino, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Mas preferentemente, R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

R^6 y R^7 son preferentemente independientemente seleccionados desde hidrógeno, trifluorometilo, pentafluoroetilo o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Mas preferentemente, R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, trifluorometilo o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

R^8 , R^9 , R^{10} , y R^{11} son preferentemente seleccionados independientemente desde hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, carboxamida, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono. En incorporaciones preferidas de la presente R^8 , R^9 , R^{10} , y R^{11} son preferentemente seleccionados independientemente desde hidrógeno, ciano o halógeno.

Z es preferentemente NR^{12} . Donde Z es NR^{12} , R^{12} es preferentemente hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

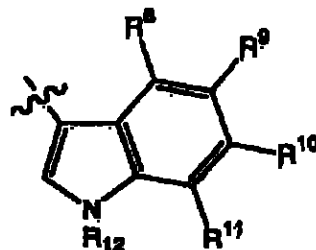
Los enteros m y n son independientes preferentemente de 1 ó

2. Mas preferentemente, m es 1 y n es 2.

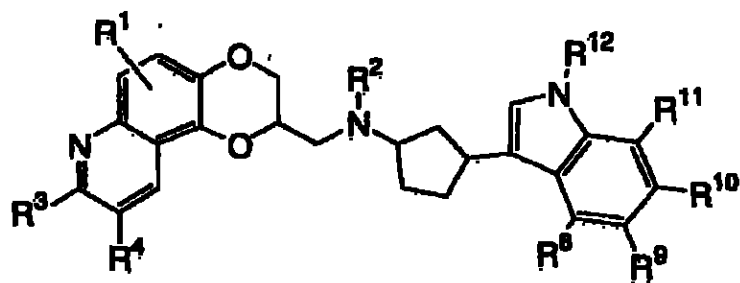
El entero p es preferentemente 0 ó 1. Mas preferentemente,

p es 0.

Preferentemente, Q es una porción de heteroarilo de la fórmula.



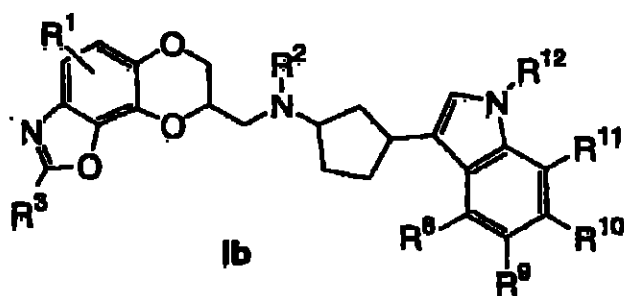
En otras incorporaciones preferidas de la invención se proporcionan los compuestos de la Fórmula Ia



Ia

porque R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , y R^{12} se describen anteriormente.

En otras incorporaciones preferidas de la invención se proporcionan los compuestos de la Fórmula Ib



porque R^1 , R^2 , R^3 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , y R^{12} se describen anteriormente.

La presente invención se relaciona con estereoisómeros R y S de metilaminas de benzodioxano así como también con las mezclas de los estereoisómeros de R y S. A través de esta solicitud, el nombre del producto de la invención, donde no se indica la configuración absoluta de los compuestos de la invención, se pretende incluir los enantiómeros individuales R y S así como también las mezclas de ambos. En algunas incorporaciones de la presente invención se prefiere el enantiómero S. Para algunos compuestos de la invención pueden existir formas tautoméricas (por ejemplo, X-Y forma un imidazol). La presente solicitud abarca de esta manera, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la presente invención.

Se reconocerá que los sustituyentes en anillos de cicloalquilo di- sustituidos pueden disponerse con estereoquímica relativa en cis o trans. Se reconocerá también que cuando n es 1, la porción de ciclopentilo de la presente invención contiene dos átomos de carbono asimétricos. De esta manera, además de los isómeros cis y trans, los estereoisómeros adicionales son posibles para la porción de ciclopentilamina. La presente solicitud, de esta manera, abarca todos los estereoisómeros, individualmente o como mezclas, de la porción de cicloalquilamina. Además, la presente solicitud se relaciona con todos los diastereómeros posibles, individualmente o como mezclas, de los compuestos de la presente invención.

Cuando se prefiere un estereoisómero, este puede, en algunas incorporaciones estar proporcionado sustancialmente libre de los correspondientes enantiómeros o diastereómeros. De esta manera, un estereoisómero simple sustancialmente libre de los correspondientes enantiómeros o diastereómeros se refiere a un compuesto que es aislado o separado mediante técnicas de separación o preparado libre de los correspondientes enantiómero o diastereómeros. "sustancialmente libre", como se utiliza en la presente, significa que el compuesto se realiza en una proporción mucho mayor de un estereoisómero. En incorporaciones preferidas el compuesto se realiza de al menos 90% aproximadamente por peso de un estereoisómero preferido. En incorporaciones preferidas de la invención, el compuesto se

realiza de al menos 90% aproximadamente por peso de un estereoisómero preferido. Los estereoisómeros preferidos pueden ser aislados de las mezclas racémicas o mezclas diastereoméricas mediante cualquier método conocido en la materia, incluyendo cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales o preparados por métodos aquí descriptos. Véase por ejemplo, Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience New York, 1981); Wilen, S.H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1997); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (Mc Graw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

"alquilo", como se utiliza en la presente, se refiere a una cadena de hidrocarburo alifática que incluye cadenas ramificadas o simples como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neo-pentilo, n-hexilo, e isohexilo. "alquilo menor" se refiere a alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

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

"alcanoiloxi", como se utiliza en la presente, se refiere al grupo $R-C(=O)-O-$ donde R es un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono.

"alcanosulfonamida", como se utiliza en la presente, se refiere al grupo $R-S(O)_2-NH$ donde R es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

"alcoxi", como se utiliza en la presente, se refiere al grupo $R-O$ donde R es grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

"carboxamida", como se utiliza en la presente, se refiere al grupo $NH_2-C(=O)-$.

"carboalcoxi", como se utiliza en la presente, se refiere al grupo $R-O-C(=O)-$ donde R es un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono.

"halógeno" (o "halo"), como se utiliza en la presente, se refiere a cloro, flúor e yodo.

Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas derivas de ácidos orgánicos e inorgánicos como: ácido acético, láctico, cítrico, cinnámico, tartárico, succínico, fumárico, maleico, malónico, mandélico, málico, oxálico, propiónico, hidroc্লórico, hidrobromico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, glicólico, pirúvico, metanesulfónico,

etanosulfónico, toluenosulfónico, salicílico, benzoico, y ácidos similarmente conocidos aceptables.

Ejemplos específicos de compuestos de la Fórmula I son:

N-[(cis)-3-(1H-indol-3-il)ciclopentilo]-N-[[(2S)-8-metilo-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil)amina;

N-[(trans)-3-(1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-[[(2S)-8-metilo-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil)amina;

N-[(cis)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-[[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil)amina;

N-[(1R,3S)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-[[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metilo)amina;

N-[(1S,3R)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-[[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil)amina;

N-[(trans)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)ciclopentil]-N-
 {[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-
 yl]metil}amina;

N-[(1R,3R)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)ciclopentil]-N-
 {[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-
 yl]metil}amina;

N-[(1S, 3S)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)ciclopentil]-N-
 {[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-
 yl]metil}amina;

N-[(cis)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)ciclopentil]-N-metilo-
 N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-
 yl]metil}amina;

N-[(cis)-3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-yl)ciclopentil] -
 N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-
 yl]metil}amina;

N-[(1R,3S)-3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-yl)ciclopentil]
 -N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-
 yl]metil}amina;

N-[(1S,3R)-3-(5-fluoro-1-metilo-1H-indol-3-
 yl)ciclopentil] -N-{[(2S)-8-metil-2,3-
 dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-yl]metil}amina;

N-[(trans)-3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)ciclopentil]
-N-[[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metilo}amina;

N-[(cis)-4-(5-fluoro -1H-indol-3-il)ciclohexil] -N-
{ [(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metilo}amina;

N-[(trans)-4-(5-fluoro -1H-indol-3-il)ciclohexil] -N-
{ [(2S)-8-metilo-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amina;

N-[(trans)-3-(5-fluoro -1H-indol-3-il)ciclopentil] -N-
{ [(8S)-2-metil-7,8-dihidro[1,4]dioxina[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-il]metil}amina;

N-[(cis)-3-(5-fluoro -1H-indol-3-il)ciclopentil] -N-
{ [(8S)-2-metil-7,8-dihidro[1,4]dioxina[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-il]metil}amina;

N-[(cis)-4-(5-fluoro -1H-indol-3-il)ciclohexil] -N-
{ [(8S)-2-metil-7,8-dihidro[1,4]dioxina[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-il]metilo}amina;

N-[(1R*,3S*)-3-(5-fluoro -1H-indol-3-il)ciclopentil] -N-
metil-N-[[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amina;

Y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención se relaciona con un método para tratar a un sujeto que sufre de un mal seleccionado de depresión, ansiedad, pánico, estrés post traumático, trastorno disfórico premenstrual, trastorno de déficit de atención, trastorno compulsivo obsesivo, trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada, obesidad, trastornos alimenticios, como anorexia nervosa, y bulimia nervosa, adicción a la cocaína y al alcohol, disfunción sexual, que comprende proporcionar a un sujeto que sufre de dichas enfermedades, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

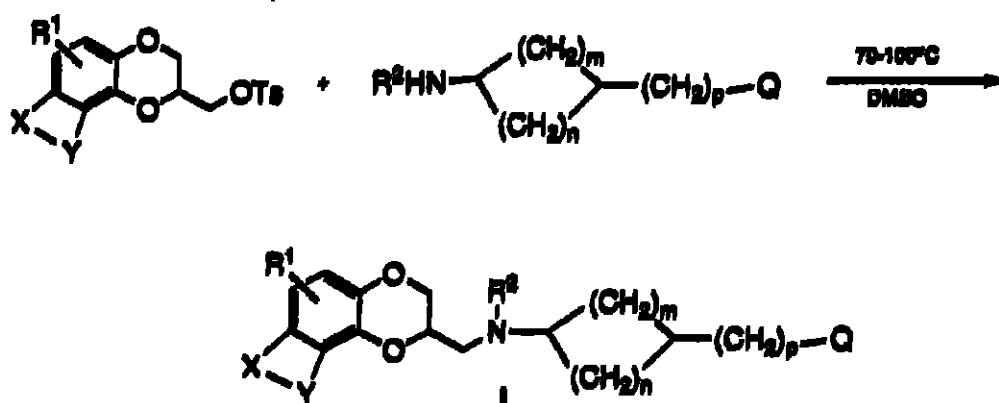
En otro aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención se relaciona con un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un medicamento.

En aún otro aspecto, la presente invención se relaciona con el uso de un compuesto de la invención o sal

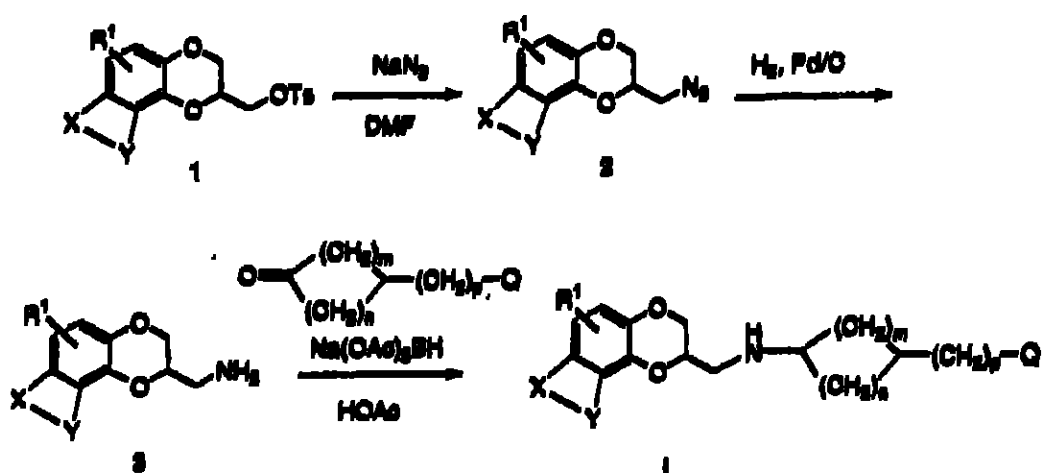
farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresión, ansiedad, pánico, estrés post traumático, trastorno disfórico premenstrual, trastorno de déficit de atención, trastorno compulsivo obsesivo, trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada, obesidad, trastornos alimenticios, copo anorexia nervosa, y bulimia nervosa, adicción a la cocaína y al alcohol, disfunción sexual.

Los compuestos de la presente invención son adecuadamente preparados de acuerdo con la siguiente descripción general y ejemplos específicos. Variables utilizadas de definen en la Fórmula I, a menos que se indique lo contrario. Específicamente (Esquema 1), la cicloalquilamina adecuadamente sustituida es combinada con metiltosilato de benzodioxan adecuadamente sustituida en un solvente como sulfóxido de dimetilo y calentada a una temperatura de 70-100°C durante varias horas como se ilustra a continuación.



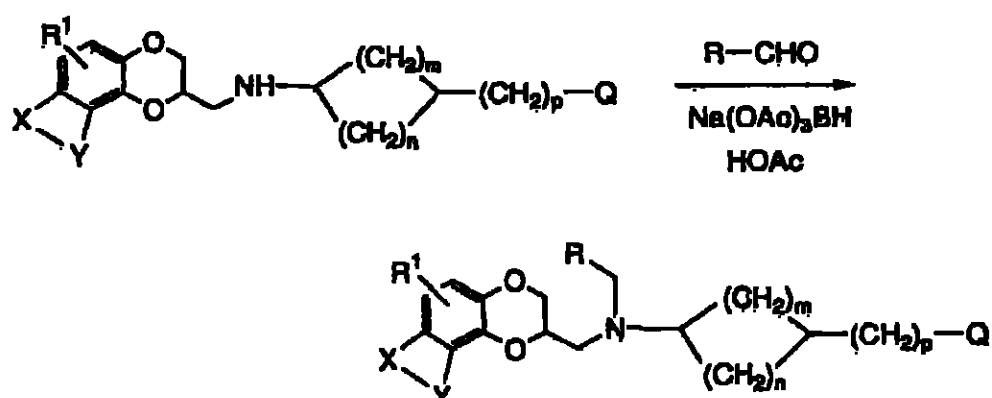
ESQUEMA 1

Alternativamente, los compuestos de la presente invención pueden ser preparados como se muestra en el Esquema 2 a continuación. Específicamente, un metiltosilato de benzodioxan adecuadamente sustituido o bromuro se convierte en correspondiente azida mediante reacción con azida de sodio o de potasio en un solvente adecuado como dimetilformamida o dimetilsulfóxido. La azida es luego reducida convenientemente a la amina primaria mediante métodos conocidos por los expertos en la materia, como por ejemplo, hidrogenación sobre paladio en carbono. La amina es entonces combinada con cicloalcanona adecuadamente sustituida en presencia de un agente reductor como triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio para proporcionar los compuestos de la invención caracterizados porque R^2 es hidrógeno:



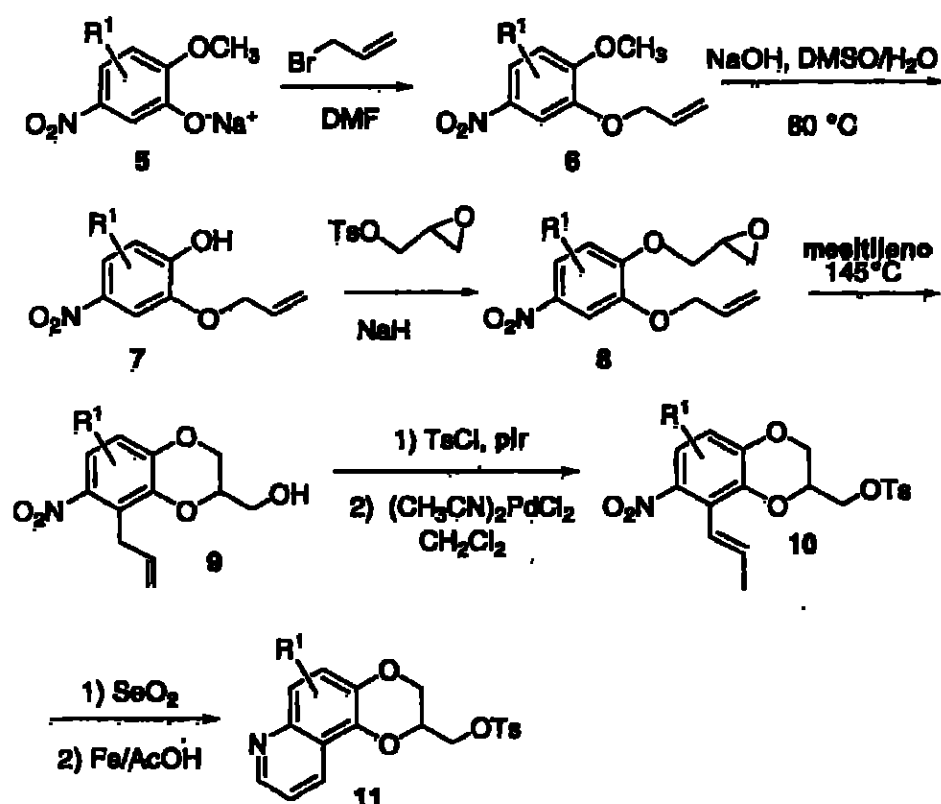
ESQUEMA 2

Los compuestos en que R^2 es un alquilo pueden estar preparados como en el Esquema 1, o pueden ser alternativamente preparados desde los compuestos de la Fórmula I en que R^2 es hidrógeno mediante reacción con aldehídos o cetonas adecuados en presencia de un agente reductor como borohidruro de triacetoxi o cianoborohidruro de sodio, como se muestra en el Esquema 3.

**ESQUEMA 3**

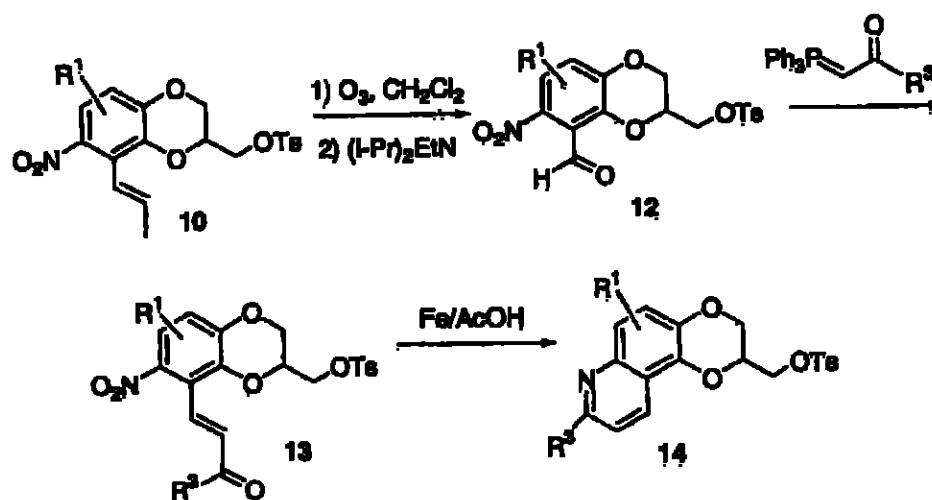
Los 2,3-dihidro-1,4-dioxina-[2,3-f]quinolin-2-ilmetilosilatos (11) en que R^3 es H pueden ser preparados como se muestra en el Esquema 4. Específicamente, nitroguaiacol adecuadamente sustituido (5) es alquilatado con bromuro de alilo en presencia de una base adecuada como hidruro de sodio para producir (6) y luego es desmetilada por un reactivo como hidróxido de sodio. El 4-nitro-2-aliloxifenol (7) resultante es luego alquilatado con

tosilato de glidicil o un epihalohidrin en presencia de una base como hidruro de sodio para producir (6) y calentado en un solvente hirviendo como mesitileno o xileno para afectar la redistribución del grupo alilo y el ciclo del anillo de dioxano. El alcohol primario resultante (9) es convertido en tosilato mediante reacción con cloruro de p-toluenosulfonilo en presencia de amina terciaria o alternativamente en haluro mediante reacción con tetrabromuro de carbono o tetracloruro de carbono en combinación con trifenilfosfina. Se hace isomérica entonces a cadena lateral de alilo con catalizador de cloruro de bis-acetonitrilo de paladio (II) en cloruro de metilo en reflujo o benceno para producir (10). La oxidación alílica con dióxido de selenio en dioxano/ agua en reflujo proporcionar o-nitrocinnamaldehído, que mediante reducción con hierro en ácido acético hace el ciclo de 2,3-dihidro-1,4-dioxina[2,3-f]quinolín-2-metil-tosilato o haluro (11).



ESQUEMA 4

Los 2,3-dihidro-1,4-dioxina-[2,3-f]quinolin-2-ilmetilosilatos (14) en que R^3 es alquilo pueden ser preparados desde nitro olefina descrito anteriormente en la manera descrita en el Esquema 5. La olefina redispuesta (10) se trata consecutivamente con ozono y amina terciaria o con tetróxido de osmio y periodato de sodio para proporcionar o-nitrobenzaldehído (12). La condensación con trifenilfosforanilideno cetona bajo condiciones Wittg proporciona o-nitrostiril cetona (13), que mediante reducción por hierro en ácido acético, realiza el ciclo del correspondiente 2,3-dihidro-1,4-dioxina-[2,3-f]quinolin-2-metilosilato (14). El reemplazo de tosilato con cicloalquilamina adecuadamente sustituida proporciona el título de los compuestos de la presente invención.

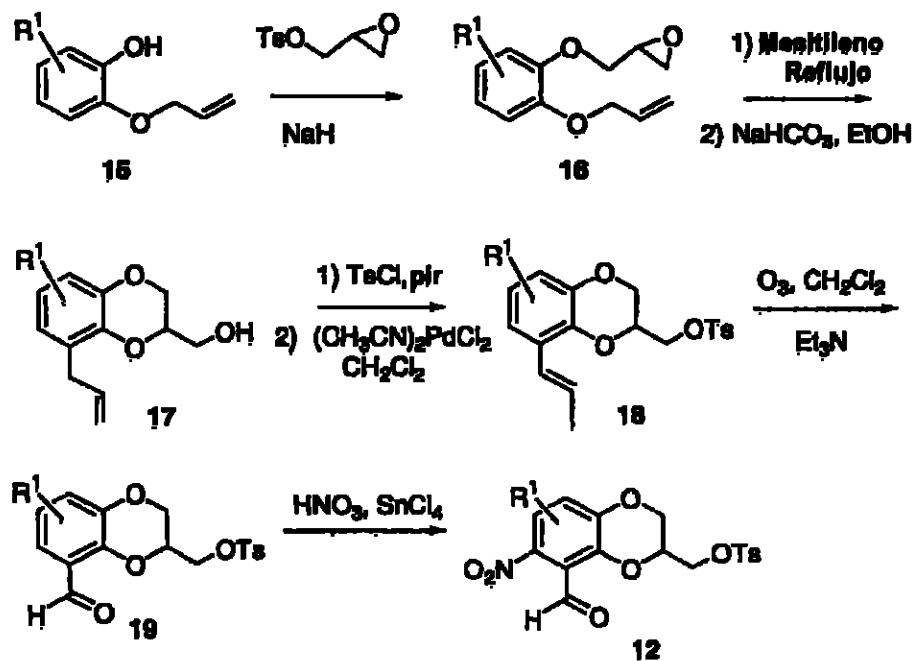


ESQUEMA 5

La sustitución de fosfonoacetato de trimetilo para trifenilfosforanilideno cetona en el procedimiento Wittig anteriormente mencionado, seguido por reducción del grupo nitro con cloruro de estaño (II) y producción del ciclo en ácido proporciona los compuestos de la invención en que R^3 es hidroxil. La alquilación es derivado de hidroxil mediante un haluro alquilo adecuado o tosilato en presencia de base que proporciona los compuestos de la invención en que R^3 es alcoxi. El tratamiento del derivado de hidroxil con un cloruro de ácido inorgánico como cloruro de fosforilo o bromuro proporciona los compuestos de la invención en que R^3 es halo. La sustitución de cianometilfosfonato de dietilo para trifenil- fosforanilideno cetona en el procedimiento Wittig anteriormente mencionado, seguido por reducción del grupo nitro con cloruro de estaño (II) y producción de

ciclo en ácido proporciona los compuestos de la invención en que R^3 es amino.

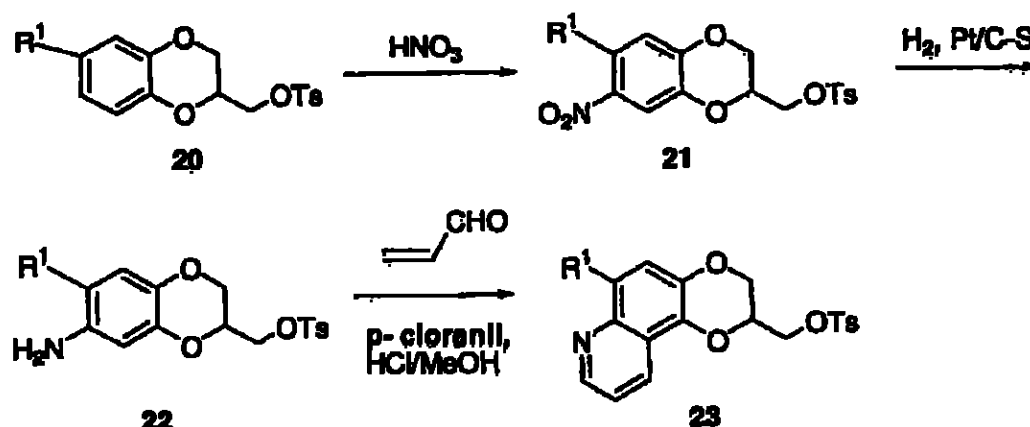
o-nitrobenzaldehído (12) utilizado en química Wittig descrita en Esquema 5 puede ser alternativamente preparado como se muestra en el Esquema 6. El catacol mono alilado (15) es elaborado con tosilato de glicidil como se describe anteriormente para producir (16) y se redispone en mesitileno al reflujo. La producción de ciclo de benzodioxan metanol es realizada mediante el tratamiento con bicarbonato de sodio en etanol y el alcohol (17) es convertido en tosilato o haluro. Luego de la redistribución del doble enlace mediante el tratamiento con cloruro de paladio de bis- acetonitrilo catalítico en cloruro de metileno al reflujo para producir 18 y división con ozono o tetróxido de osmio/ periodato de sodio como se describe anteriormente, el aldehído resultante (19) es nitrado con una combinación de ácido nítrico y cloruro de estaño (IV) para producir (12).



ESQUEMA 6

Los compuestos de la invención en que R1 se junta a la posición 6 de 2,3-dihidro-1,4-dioxina[2,3-f]quinolin que puede ser alternativamente preparado por una variación de síntesis de quinolina Skraup de acuerdo con el Esquema 7. El metiltosilato de benzodioxan (20) adecuadamente sustituido es nitrado bajo condiciones normales con ácido nítrico en un solvente como dicloroetano y el compuesto nitro resultante (21) reducido por el tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador con platino en sulfuro carbono. El tratamiento de la anilina resultante (22) con acroleína en presencia de cloruro de hidrógeno y un oxidante como p-cloranil o naftoquinona proporciona el correspondiente 2,3-dihidro-1,4-dioxina[2,3-f]quinolin (23). El reemplazo de tosilato con cicloalquilamina

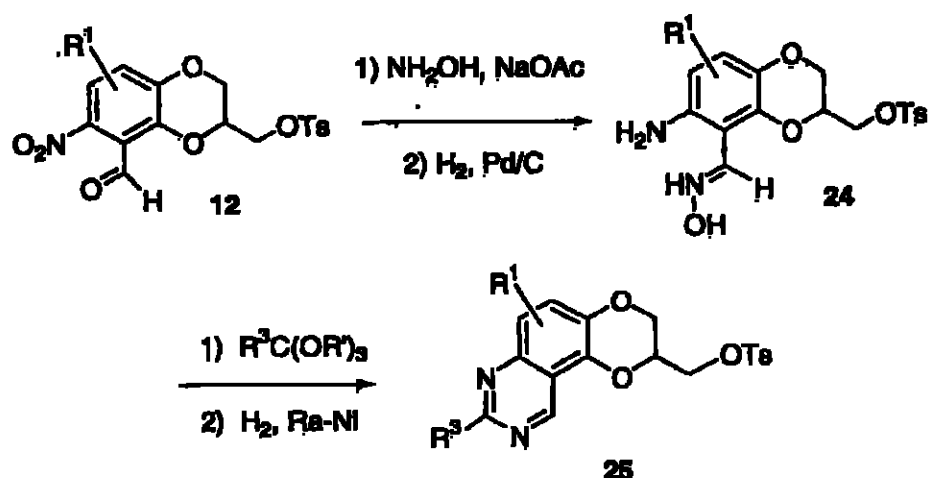
adecuadamente sustituida como se menciona anteriormente proporciona los compuestos del título de la invención.



ESQUEMA 7

Las 2,3-dihidro-1,4-dioxina[2,3-f]quinolin -2-ilmetilaminas de la invención se preparan como se muestra a continuación (Esquema 8). O-nitrobenzaldehído (12) descrito anteriormente se convierte en oxima (24) mediante el tratamiento con hidrocloreuro de hidroxilamina en presencia de una base adecuada como acetato de sodio y el grupo nitro es reducido a la amina mediante hidrogenación sobre paladio en carbono. La producción de ciclo de quinazolina N-óxido se realiza mediante el tratamiento al reflujo con orto éster adecuado de acuerdo con el método de Ostrowski (Heterocycles, vol. 43, No 2, p. 389, 1996). Quinazolina N-óxido se puede reducir a quinazolina (25) mediante un agente de reducción adecuado como hidrógeno sobre níquel Raney. Alternativamente, un período prolongado

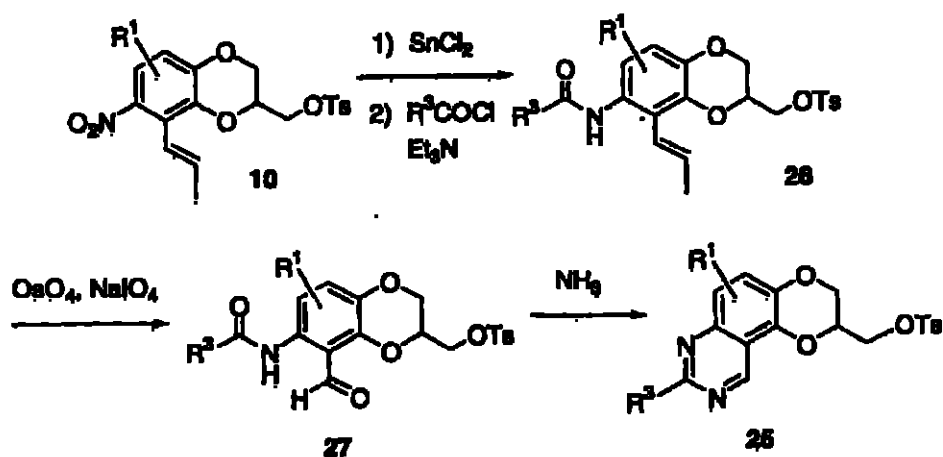
de reflujo en el orto éster proporciona quinazolina reducida directamente por medio de una reacción de desproporción y 2,3-dihidro-1,4-dioxina[2,3-f]quinolin-2-metiltosilato o haluro puede ser aislado mediante cromatografía en columna. El reemplazo del tosilato o haluro con cicloalquilamina adecuadamente sustituida en algún solvente hirviendo como sulfóxido de dimetilo proporciona los compuestos del título de la invención.



ESQUEMA 8

Las 2,3-dihidro-1,4-dioxina[2,3-f]quinolin-2-ilmetilaminas de la invención pueden ser alternativamente preparadas mediante la redistribución de olefina descrito anteriormente mediante el método delineado en el Esquema 9. La nitro olefina (10) primero es reducida a anilina mediante el tratamiento con una agente reductor adecuado como dihidrato de cloruro estañoso en acetato de etilo al reflujo y la resultante amina es acilatada con haluro de acilo o anhídrido adecuado. La olefina (26) es entonces convertida en el aldehído (27) mediante división con

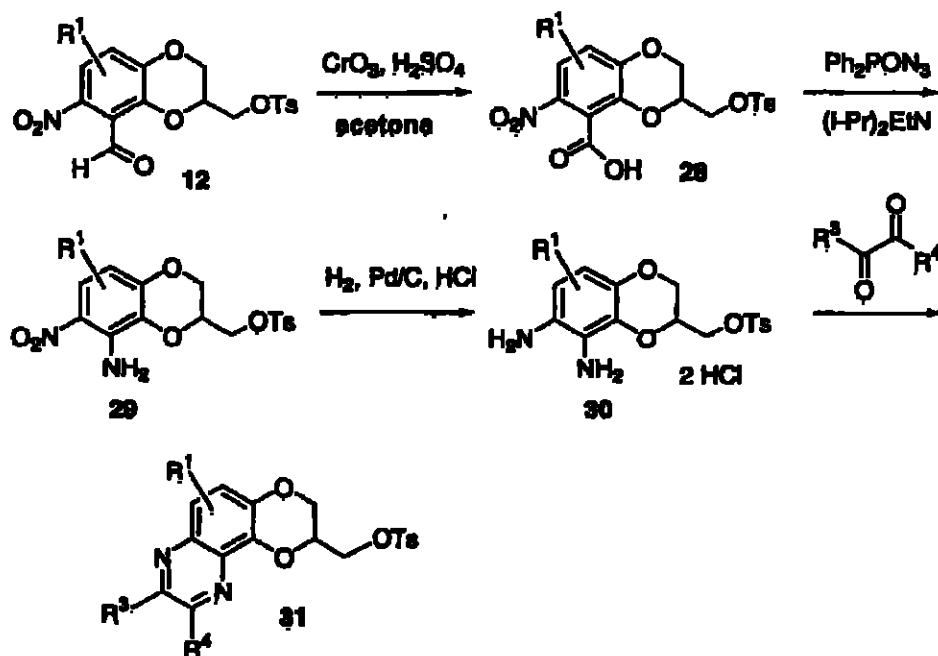
tetróxido de osmio catalítico en presencia de periodato de sodio excesivo. A producción de ciclo mediante 2,3-dihidro-1,4-dioxina[2,3-f]quinolin-2-metiltosilato (25) o haluro es realizado mediante el tratamiento de amino aldehído (27) con amoníaco y reemplazo de tosilato o haluro con cicloalquilamina adecuadamente sustituida en algún solvente hirviendo como sulfóxido de dimetilo como se describe anteriormente proporciona los compuestos del título de la invención.



ESQUEMA 9

Las 2,3-dihidro-1,4-dioxina[2,3-f]quinolin-2-ilmetilaminas de la invención son preparadas como se ilustra en el Esquema 10. o-nitrobenzaldehído (12) descrito anteriormente es oxidado a ácido o- nitrobenzóico (28) mediante un oxidante adecuado como trióxido de cromo (oxidación Jones) o clorita de sodio y el ácido es convertido a o- nitroanilina (29) con difenilfosforil azida (DPPA) en presencia de base terciaria como por ejemplo

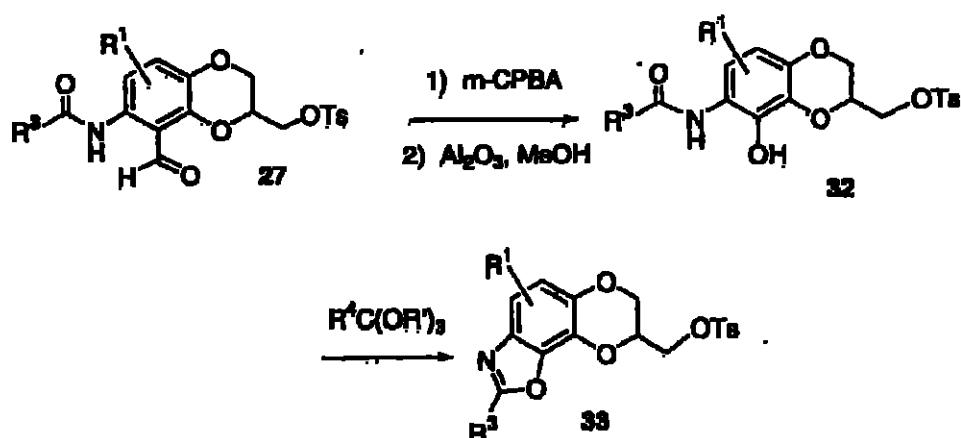
diisopropiletilamina. La reducción de la nitroanilina resultante a diamina (30) con hidrógeno y paladio sobre carbono y producción de ciclo mediante tratamiento con compuesto dicarbonil adecuado (por ejemplo, glioxal, 2,3-butanodiona, 3,-4 hexanodiona) proporciona 2,3-dihidro-1,4-dioxina[2,3-f]quinolin-2- metiltosilato (31) o haluro. El reemplazo de tosilato o haluro con cicloalquilamina adecuadamente sustituida en algún solvente hirviendo como sulfóxido de dimetilo como se describe anteriormente proporciona los compuestos del título de la invención.



ESQUEMA 10

Las 7,8-dihidro[1,4]dioxina[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-ilmetilaminas de la invención se preparan como se ilustra en el Esquema 11. 0-aminobenzaldehído (27) descrito en el Esquema 9 se convierte a fenol (32) mediante el tratamiento con ácido meta-cloroperoxibenzóico en una reacción Baeyer-

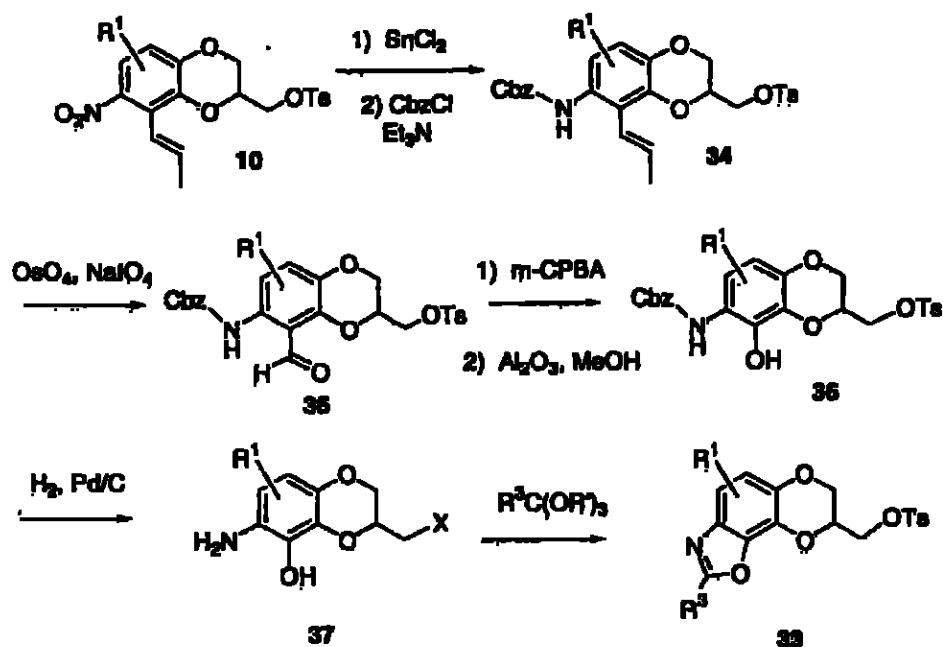
Villager y producción de ciclo a 7,8-dihidro[1,4]dioxina[2,3-g]benzoaxol (33) se realizan mediante el tratamiento al reflujo con un agente de deshidratación adecuado como por ejemplo orto éster o catalizador ácido como ácido p- toluenosulfónico. El reemplazo de tosilato o haluro con cicloalquilamina adecuadamente sustituida en algún solvente hirviendo como sulfóxido de dimetilo como se describe anteriormente proporciona los compuestos del título de la invención.



ESQUEMA 11

Alternativamente (Esquema 12), la nitro olefina (10) puede ser reducida con una cloruro de estaño (II) como se describe en el Esquema 9 y puede ser protegida con un grupo protector adecuado como por ejemplo carbonzoxi (Cbz) antes de que la olefina sea dividida a aldehído (35) mediante el tratamiento con tetróxido de osmio/ periodato de sodio y el aldehído es convertido a fenol (36) mediante el procedimiento Baeyer- Villager. La desprotección mediante el tratamiento con hidrógeno sobre paladio en carbono

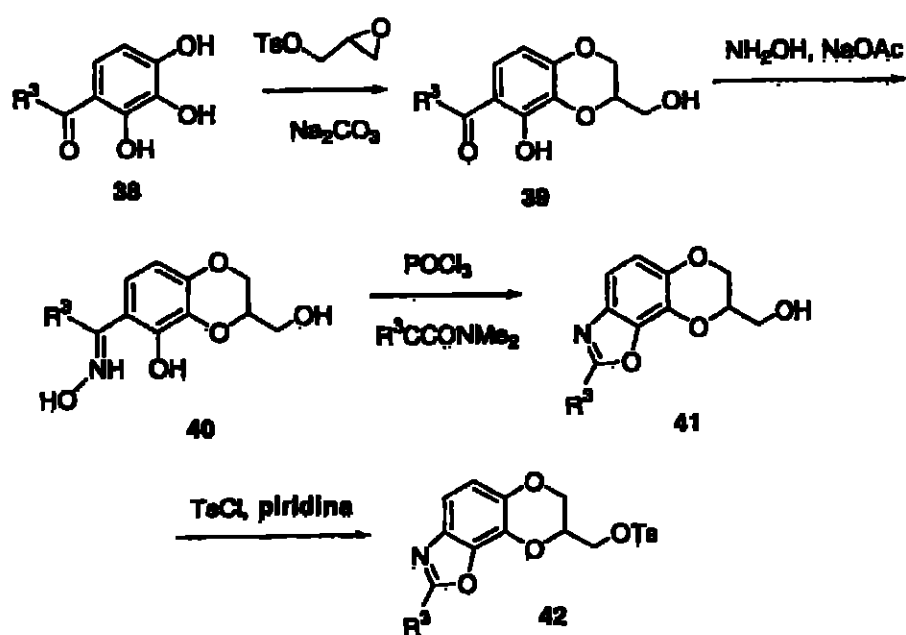
proporciona o- aminofenol que es ciclado a 7,8-dihidro[1,4]dioxina[2,3-g][1,3]benzoxazol (33) mediante el tratamiento con el orto éster, ácido carboxílico y anhídrido. El tratamiento de o- aminofenol con bromuro o cloruro de cianógeno o un cloruro de carbamoil adecuadamente sustituido lleva a los compuestos de la invención en la cual R^3 es amino. El tratamiento de o- aminofenol con carbonil diimidazol proporciona oxazolona que lleva a los compuestos de la invención en que R^3 es halo mediante el tratamiento con anhídrido inorgánico como por ejemplo cloruro o bromuro de fosforilo. El reemplazo de tosilato con cicloalquilamina adecuadamente sustituida como se describe anteriormente proporciona los compuestos del título de la invención.



ESQUEMA 12

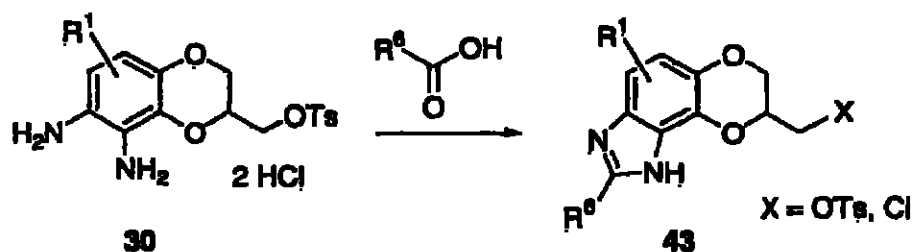
Los compuestos de la invención en los cuales R^1 es hidrógeno y R^3 es alquilo son más convenientemente

preparados de acuerdo con el Esquema 13. 2', 3', 4'-trihidroxiacilfenona (38) es alquilado con tosilato de glicidil o un epihalohidrin en la presencia de una base como carbonato de sodio para proporcionar el correspondiente 7-acil-8-hidroxibenzodioxan-2-metanol (39). Siguiendo con conversión de cetona a oxima (40) mediante reacción con hidrocloreuro de hidroxilamina y acetato de sodio, la producción de ciclo (41) se realiza mediante el tratamiento con cloruro de fosforilo en adecuado ácido dimetilalcanóico amida. El 7,8-dihidro-1, 6, 9-trioxa-aza-ciclopenta[a]naftaleno-8-metanol correspondiente es convertido a tosilato (42) mediante tratamiento con cloruro de p- toluenosulfonil en piridina y combinada con la cicloalquilamina adecuada como se describe anteriormente para proporcionar los compuestos del título de la invención.



ESQUEMA 13

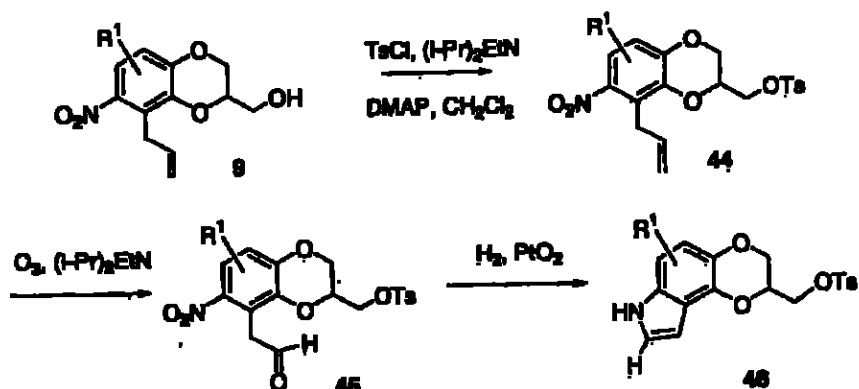
Los 7,8-dihidro-3H-6,9-dioxa-1,3-diaza-ciclopenta[a]naftalenos de la invención se preparan como se ilustra en el Esquema 14. A la diamina (30) descrita en el esquema 10 se le produce el ciclo mediante tratamiento al reflujo con el ácido carboxílico adecuado para proporcionar el imidazol (43). Poner al reflujo el dihidrocloruro de diamina en ácidos carboxílicos hirviendo ocasionalmente produce el reemplazo de un grupo tosilato por un cloruro. El reemplazo de tosilato o haluro con piperidina adecuadamente sustituida en algún solvente hirviendo como sulfóxido de dimetilo proporciona 7,8-dihidro-3H-6,9-dioxa-1,3-diaza-ciclopenta[a]naftalenos de la invención en que R⁶ es hidrógeno, perfluoroalquilo o alquilo. El tratamiento de diamina descrito anteriormente con bromuro o cloruro de cianógeno o un cloruro carbamoil adecuadamente sustituido produce los compuestos de la invención en que R⁶ es halo por medio del tratamiento con un anhídrido inorgánico como por ejemplo cloruro o bromuro de fosforilo. El reemplazo de tosilato con la cicloalquilamina adecuadamente sustituida como se describe anteriormente proporciona los compuestos del título de la invención.



ESQUEMA 14

Los 2,3-dihidro-7H[1,4]dioxina[2,3-e]indoles de la invención se preparan como se ilustra en el Esquema 15. Específicamente, el alcohol primario (9) desde la redistribución Claisen descrito en el Esquema 4 es convertido a tosilato (44) mediante reacción con cloruro de p- tolueno en presencia de una amina terciara o piridina, o alternativamente a un haluro mediante reacción con tetrabromuro de carbono o tetracloruro de carbono en combinación con trifenilfosfina. La cadena lateral de alilo es luego dividida a aldehído (45) mediante tratamiento con ozono a baja temperatura, seguido por una base terciaria como diisopropetilamina o trietilamina o mediante el tratamiento con tetróxido de osmio y periodato de sodio. La reducción del grupo nitro con hidrógeno sobre óxido de platino conduce directamente a la formación de indol (46) en que R⁷ es hidrógeno. Alternativamente, el aldehído puede ser tratado con un reactivo Grignard alquilo adecuado o con trimetilsilano de trifluorometil en presencia de fluoruro de cesio, luego oxidado a cetona con un oxidante adecuado como por ejemplo clorocromato de piridinio (PPC) o el reactivo

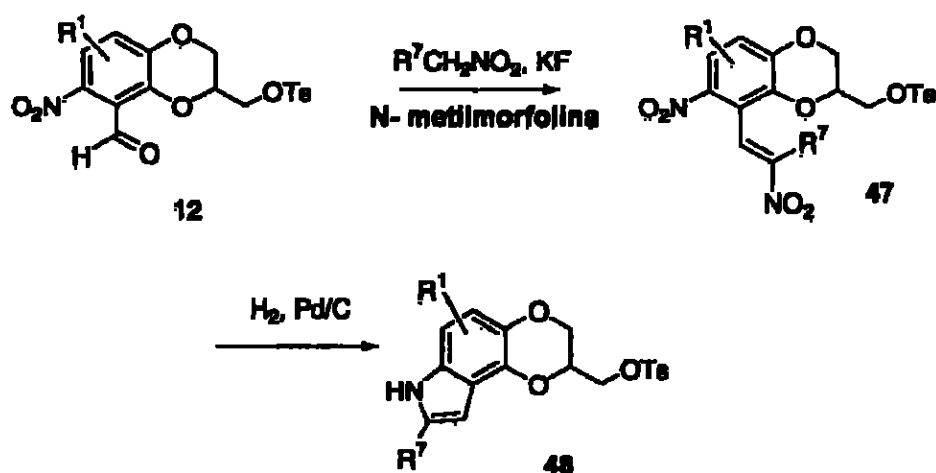
Swern y reducido con hidrógeno sobre óxido de platino para proporcionar los indoles en que R^7 es alquilo o trifluorometilo. El reemplazo de tosilato o haluro con la cicloalquilamina adecuadamente sustituida en algún solvente hirviendo como por ejemplo sulfóxido de dimetilo proporciona los compuestos de la invención.



ESQUEMA 15

Los 2,3-dihidro-7H-[1,4]dioxina[2,3-e]indoles de la invención pueden ser alternativamente preparados siguiendo el procedimiento (Esquema 16). O-nitrobenzaldehído (12) es condensado con el nitroalcano adecuado en presencia de un catalizador de base adecuado para proporcionar el correspondiente α , β -dinitroesterona (47). La reducción de los grupo nitro con hidrógeno sobre paladio en carbono es acompañada por la producción de ciclo para proporcionar el indol (48). El reemplazo de tosilato con la

cicloalquilamina adecuadamente sustituida como se menciona anteriormente proporciona los compuestos de la invención.



ESQUEMA 16

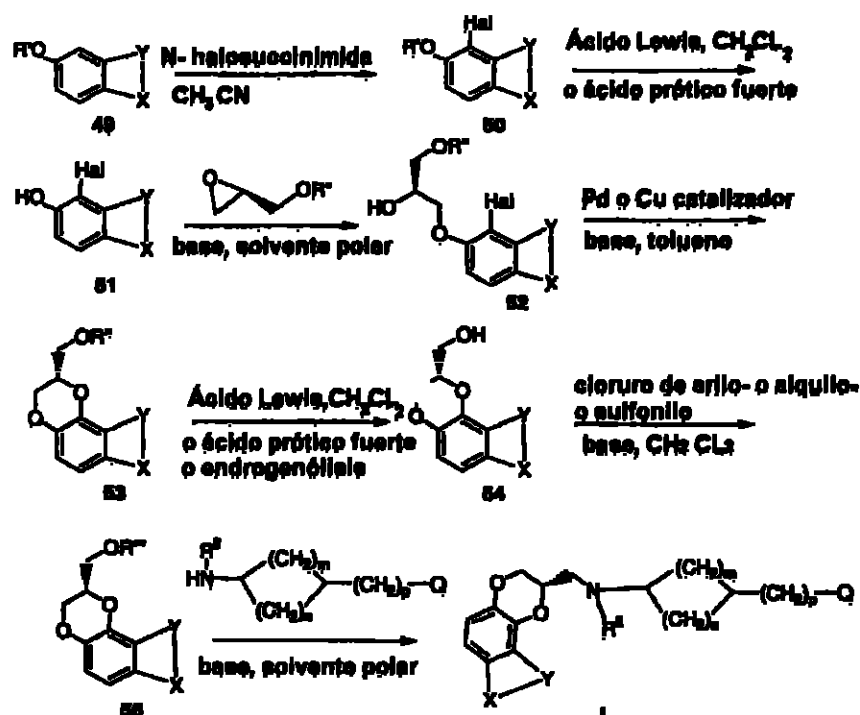
En aún otro método, los compuestos de la presente invención pueden ser preparados de acuerdo con el Esquema 17. La síntesis del compuesto I está abarcada en los pasos que comienzan con la halogenación de 49 donde R' es alquilo de 1-6 átomos de carbono, con reactivos como N-halosuccinimida en acetonitrilo para proporcionar 50 (donde Hal es halógeno como por ejemplo Br, Cl o I). La desprotección de 50 con ácidos Lewis como tribromuro de boro, tricloruro de boro, tricloruro de aluminio, cloruro férrico, o yoduro de trimetilsililo en un solvente adecuado como por ejemplo cloruro de metileno, o con ácidos próticos fuertes como por ejemplo HBr y HCl proporciona la sal 51. La base libre 51 puede ser obtenida mediante neutralización

con una pasta de resina Amberlyst A-21 en solventes polares como por ejemplo etanol o metanol. La alquilación de 51, ya sea como la base libre o la sal, con éteres de glidicil



protegidos por bencil o bencil sustituido (, donde R'' es bencilo, bencilo sustituido como por ejemplo, 4-bromobencilo, 3,4- dimetoxibencilo, 2- o 4-nitrobencilo, o 4- metoxibencilo) en solventes polares adecuados como por ejemplo sulfóxido de dimetilo, dimetil formamida, o dimetil acetamida en presencia de bases como por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, o trietilamina proporciona 52. Al compuesto 52 se produce el ciclo utilizando catalizadores de paladio como por ejemplo tris (dibencildeneacetona) de paladio, tetrakis (trifenilfosfina) paladio, o acetato de paladio con ligandos desde el grupo formado por (±) BINAP y enantiómeros separados de los mismos, (±) Tol- BINAP y enantiómeros separados de los mismos; 1-1'-bis(difenilfosfamina) ferroceno, 1,3-bis (difenilfosfamina) propano, y 1,2 bis (difenil- fosfamina) etano en presencia de bases como por ejemplo, NaH, LiH, KH, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de titanio, carbonato de cesio, t- butóxido de potasio o fosfato de potasio tribásico en un solvente adecuado como tolueno, o alternativamente, con un catalizador de cobre como por ejemplo yoduro de cobre en presencia de bases como por ejemplo NaH, LiH, KH en un solvente adecuado como por ejemplo tolueno para proporcionar 53. La desprotección de

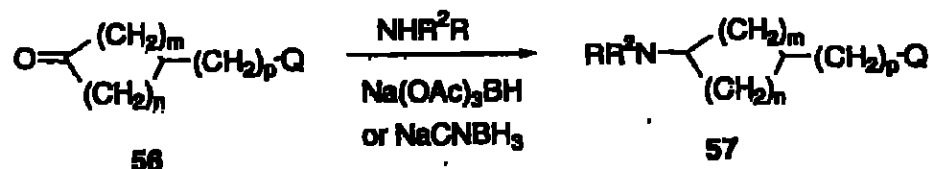
53 con ácidos Lewis como por ejemplo tribromuro de boro, tricloruro de boro, tricloruro de aluminio, cloruro férrico, yoduro de trimetilsililo en un solvente adecuado como cloruro de metileno, o con ácidos próticos fuertes como por ejemplo HBr y HCl o bajo condiciones de división reduccionista utilizando catalizador Pd y reactivos de transferencia de hidrógeno como por ejemplo, hidrógeno, ciclohexeno, metil ciclohexeno, formato de amonio proporciona 54. La porción de hidroxil de 54 puede ser activada con un cloruro de aril o alquil sulfonil como por ejemplo cloruro de p- toluenosulfonil, cloruro de metanosulfonil, cloruro de 2-, 3- ó 4-nitrobencenosulfonil, o cloruro de 2- ó 4-bromobencenosulfonil en presencia de bases como por ejemplo trietilamina o piridina en solventes adecuados como cloruro de metileno, THF, o tolueno para proporcionar 55 donde R''' es sulfonato como por ejemplo p- toluenosulfonato, metanosulfonato, 2-, 3-, o 4- nitrobencenosulfonato, o 2- o 4- bromobencenosulfonato. La combinación de 55 con cicloalquilaminas adecuadas de la invención, en presencia de bases como por ejemplo, diisopropil etilamina, carbonato de potasio, carbonato de sodio en solventes polares como por ejemplo THF, dioxano, DMSO, DMF, o DMA proporciona los compuestos de la Fórmula I.



ESQUEMA 17

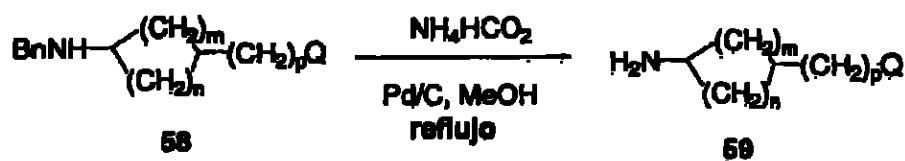
Las cicloalquilaminas sustituidas (2) relevantes para la química descrita en el Esquema 1 se preparan como se muestra en el Esquema 18. Específicamente, una cicloalcanona sustituida adecuada (56) es reactivada con una amina secundaria (R' es hidrógeno) o con una amina terciaria (R' es alquilo) en presencia de un agente reductor adecuado como por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio para proporcionar la ciclopentil amina 57. En este método la amina puede ser benzodioxan metanamina (4) como se describe anteriormente (Esquema 2) para proporcionar los compuestos de la invención. Alternativamente, la aminación reduccionista del Esquema 18 puede producir cicloalquilaminas intermedias, que son reactivadas con un metiltosilato de benzodioxan

sustituido (1) o bromuro como en el Esquema 1 para proporcionar los compuestos del título de la invención.



ESQUEMA 18

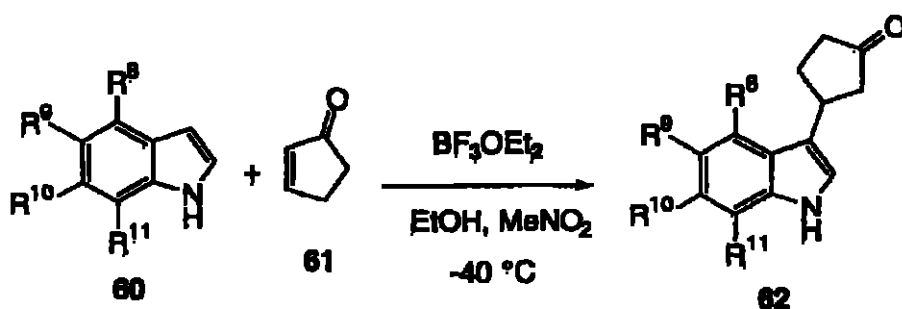
Las cicloalquilaminas intermedias en las que R² es hidrógeno son preparadas más eficazmente utilizando benzilamina (R' es bencilo) en la aminación reduccionista del Esquema 18, seguido por debencilación de la amina 58 mediante hidrogenación de transferencia utilizando formato de amonio y paladio en carbono en metanol en reflujo (Esquema 19).



ESQUEMA 19

Las ciclohexanonas adecuadas para la química anteriormente mencionada son compuestos conocidos o pueden ser preparados por un experto en la materia. 3-indolilciclopentanona intermedia (62) requerida por ciertos

compuestos de la presente invención pueden ser preparados como se muestra en el Esquema 20. Específicamente, un indol adecuadamente sustituido (60) es reactivado con ciclopentanona (61) en presencia de ácido Lewis para proporcionar la correspondiente 3-indol-3-il-ciclopentanona (62)



ESQUEMA 20

Un protocolo similar al que se utilizó mediante Cheetham et al. (Neuropharmacol. 32:737, 1993) fue utilizado para determinar la afinidad de los compuestos de la invención para el transportador de serotonina. La capacidad de los compuestos para desplazar ^3H - paroxetina desde membranas corticales frontales de una rata macho fue determinada utilizando un aparato de filtración Tom Tech para separar el enlace desde ^3H -paroxetina y un contador Wallach 1205 Beta Place® para cuantificar la radioactividad de la unión. K_j's de esta manera determinó que los antidepresivos clínicos modelos son 1,96 nM para fluoxetina, 14,2 nM para imipramina y 67,6 nM para zimelidina. Se ha encontrado una fuerte correlación entre

^3H -paroxetina en corteza frontal de la rata e inhibición de respuesta de ^3H -serotonina

Se estableció una alta afinidad para receptor de $5\text{HT}_{1\text{A}}$ de serotonina probando la capacidad de los compuestos reivindicados [^3H] 8-OH-DPAT (dipropilamino- tetralin) desde un receptor de $5\text{HT}_{1\text{A}}$ de serotonina siguiendo una modificación del procedimiento de Hall, et al., J. Neurochem. 44, 1685 (1985), que utiliza células CHO establemente transfectadas con receptores de $5\text{HT}_{1\text{A}}$ humano. Las afinidades para los compuestos de la invención se informan a continuación como Kj's .

La actividad antagonista de los receptores $5\text{HT}_{1\text{A}}$ se estableció utilizando un ensayo de unión ^{35}S -GTPyS similar al que fue utilizado por Lazareno y Birdsall (Br. J. Pharmacol. 109: 1120, 1993), en el cual se determinó la capacidad de los compuestos de la prueba para realizar la unión de ^{35}S -GTPyS a membranas que contienen receptores $5\text{HT}_{1\text{A}}$ humano clonado. Los agonistas producen un aumento en la unión mientras que los antagonistas no producen ningún aumento sino que revierten los efectos del agonista 8-OH-DPAT. El máximo efecto inhibitor del compuesto de la prueba es representado por I_{max} , mientras que su potencia es definida por IC_{50} .

Los resultados de los tres procedimientos experimentales modelos descritos en los tres párrafos precedentes fueron los siguientes

	Afinidad de transportador 5-HT	Afinidad del receptor 5-HT	Función de 5-HT _{1A}
Compuestos	K _j (nM)	K _j (nM)	IC ₅₀ (nM) (I _{max})
Ejemplo 1	1,25	2,56	EC ₅₀ =33 (E _{max} =38%)
Ejemplo 2	1,69	12,81	nd
Ejemplo 3	0,93	4,73	83 (100)
Ejemplo 3- Isómero A	0,38	8,73	69 (82)
Ejemplo 3- Isómero B	0,33	2,03	34 (97)
Ejemplo 4	0,62	9,12	44 (84)
Ejemplo 4- Isómero A	0,54	7,72	60 (56)
Ejemplo 4- Isómero B	0,67	26,5	1440 (100)
Ejemplo 5	3,69	5,35	142 (69)
Ejemplo 5- Isómero A	2,11	12,5	190 (88)
Ejemplo 5- Isómero B	3,00	1,91	158 (97)
Ejemplo 6	1,67	20,3	228 (55)
Ejemplo 7	19,0	51,7	nd

Ejemplo 8	4,16	14,6	EC ₅₀ =66 (E _{max} =95%)
Ejemplo 9	0,84	5,01	242 (100)
Ejemplo 10	1,38	28,55	172 (85)
Ejemplo 11	1,46	16,36	274 (100)
Ejemplo 12	11,0	84,37	nd
Ejemplo 13	5,45	18,8	494 (100)

Como los antidepresivos fluoxetina, paroxetina y sertralina, los compuestos de la presente invención tienen la capacidad de potencialmente bloquear la respuesta de la serotonina neurotransmisora del cerebro. Ellos son de esta manera, eficaces para el tratamiento de enfermedades comúnmente tratadas mediante la administración de antidepresivos inhibidores de respuesta selectiva de serotonina (SRRI), como por ejemplo, depresión (incluyendo pero sin limitar, trastorno depresivo importante, depresión en la niñez, y distimia) , ansiedad, pánico, trastorno de estrés pos traumático, trastorno disfórico premenstrual (también conocido como síndrome premenstrual), trastorno de déficit de atención (con o sin hiperactividad), trastorno obsesivo compulsivo (incluyendo tricotilomania), trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada, obesidad, trastornos alimenticios como por ejemplo anorexia nervosa, bulimia nervosa, adicción a la cocaína y al alcohol, disfunción sexual (incluyendo eyaculación precoz), y enfermedades relacionadas. Más aun, muchos de los compuestos de la presente invención tienen una fuerte

afinidad y actividad antagonista en los receptores de 5HT_{1A} de serotonina del cerebro. Ensayo clínicos recientes que utilizan mezclas de drogas (por ejemplo, fluoxetina y pindolol) han demostrado una más rápida aparición de la eficacia del antidepresivo para el tratamiento que combina actividad de SSRI y antagonismo 5HT_{1A} (Blier y Bergeron, 1995; F. Artigas et al., 1996; M.B. Tome, et al., 1997). Los compuestos de la invención son de esta manera sumamente interesantes y eficaces para el tratamiento de enfermedades depresivas. Así, la presente invención proporciona métodos para tratar, prevenir, inhibir o aliviar cada una de las anteriormente mencionadas a enfermedades en mamíferos, preferentemente humanos, los métodos que comprenden proporcionar una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención a un mamífero que lo necesita.

Además la presente invención abarca las composiciones farmacéuticas para tratar o controlar los males o enfermedades del sistema nervioso central que comprende al menos un compuesto de la Fórmula I, mezcla del mismo, y sales farmacéuticas del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones son preparadas de acuerdo con procedimientos farmacéuticos aceptables, como por ejemplo los descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985). Los portadores farmacéuticamente aceptables son aquellos que

~~46~~
47

son compatibles con los otros ingredientes en la formulación y que son biológicamente aceptables.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados oral o parenteralmente, solos o en combinación con portadores farmacéuticos convencionales. Portadores sólidos pertinentes pueden incluir una o más sustancias que pueden actuar también como agentes saborizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, de relleno, glidantes, de compresión, aglutinantes, agentes de desintegración de tabletas, o material de para encapsular. En polvos, el portador es un sólido finamente dividido que se encuentra con el ingrediente activo finamente dividido. En tabletas, el ingrediente activo es mezclado con un portador que tiene las propiedades de compresión necesarias en proporciones adecuadas y compactado en forma y tamaño deseados. Los polvos y tabletas preferentemente contienen hasta 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, carboximetilcelulosa de sodio, polivilpirrolidina, ceras de derretimiento lento y resinas de intercambio de ion.

Los portadores líquidos pueden ser utilizados en soluciones de preparación, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires. El ingrediente activo de la invención

puede estar disuelto o suspendido en un portador líquido farmacéuticamente aceptable como por ejemplo, agua, solvente orgánico, o una mezcla de ambos o aceites farmacéuticamente aceptables o grasa. El portador líquido puede contener otros aditivos farmacéuticamente aceptables como por ejemplo, solubilizadores, emulsionantes, amortiguadores, conservantes, edulcorantes, saborizantes, agentes de suspensión, agentes para dar grosor, color, reguladores de viscosidad, estabilizadores u osmoreguladores. Ejemplos adecuados de portadores líquidos para la administración oral o parenteral incluyen agua (particularmente que contiene aditivos como por ejemplo, derivados de celulosa, preferentemente solución de carboximetil celulosa de sodio), alcoholes (incluyendo alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos, por ejemplo, glicoles) y otros derivados, y aceites (por ejemplo, aceite de coco fraccionado). Para la administración parenteral el portador puede ser también un éster oleaginoso como por ejemplo, acetato de etilo y miristato de isopropilo. Los portadores líquidos estériles son utilizados en composiciones de formas líquidas estériles para la administración parenteral.

Las composiciones farmacéuticas líquidas que son soluciones estériles o suspensiones pueden ser administradas, por ejemplo, mediante inyección intramuscular, intraperitoneal, o subcutánea. Las soluciones estériles pueden también ser administradas por

vía intravenosa. La administración oral puede ser una forma de composición líquida o sólida.

Preferentemente, la composición farmacéutica se encuentra en dosis de unidad, por ejemplo, tabletas, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos o supositorios. De tal forma, la composición es subdividida en dosis de unidad que contiene cantidad adecuadas del ingrediente activo; las formas de dosis de unidad pueden ser composiciones empaquetadas, por ejemplo, talcos, ampollas, jeringas pre llenadas o sachets que contienen líquidos empaquetados. La forma de dosis de unidad puede ser, por ejemplo, una cápsula o tableta, o puede ser el número adecuado de cualquier composición en forma de paquete.

La cantidad proporcionada al paciente variará dependiendo de lo que se administra, el objetivo de la administración, como por ejemplo, profilaxis o terapia, y el estado del paciente, la forma de administración, y otros. En aplicaciones terapéuticas, los compuestos de la presente invención se proporcionan al paciente que ya sufre una enfermedad, en una cantidad suficiente para curar o al menos parcialmente mejorar los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para realizar este objetivo se define como una "cantidad terapéuticamente efectiva". La dosis a ser utilizada en el tratamiento de un caso específico de estar determinada por el médico. Las

variables incluyen el mal específico y el tamaño, edad y modelo de respuesta del paciente. Generalmente, una dosis inicial es de 5 mg aproximadamente por día con un aumento gradual en la dosis diaria de aproximadamente 150 mg, para proporcionar el nivel de dosis deseado en el humano.

"proporcionar" como se utiliza en la presente, significa administrar directamente un compuesto o composición de la presente invención, o administrar un profármaco, derivado o análogo que formará una cantidad equivalente del compuesto activo o sustancia en el organismo.

La presente invención incluye profármacos de compuestos de la Fórmula I, Ia y Ib. "Profármaco" como se utiliza en la presente, significa un compuesto que se convierte in vivo mediante medios metabólicos (por ejemplo, mediante hidrólisis) en un compuesto de la Fórmula I. Varias formas de profármacos se conocen en la materia, por ejemplo, como se menciona en Bundgaard, (ed.), Design of Prodrugs, Elsevier (1985); Widder, (ed). Methods in Enzymology, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al., (ed). Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, Chapter 5, 113-191 (1991), Bundgaard, et al., Journal of Drug Deliver Reviews, 8:1-38 (1992), Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77: 285 et seq. (1988); and Higuchi and Stella (eds.)

Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975).

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

INTERMEDIO 1

3-aliloxi-4-metoxinitrobenzeno

Se disolvió 97,5 (0,51 mol) de sal de sodio de 5-nitroguaiacol en un litro de DMF y 1,5 equivalentes de bromuro de alilo agregado. La reacción se calentó a 65°C durante dos horas, luego de este tiempo, gran parte del color oscuro se eliminó y tlc (1:1 CH₂CL₂/ hexano) indicó pérdida de material inicial. El solvente fue concentrado al vacío y el residuo fue lavado con agua. El producto fue separado mediante filtración y secado al vacío. Esto proporcionó 112 g de sólido amarillo pálido. Una muestra recristalizada desde metanol proporcionó punto de fusión 93-94°C.

INTERMEDIO 2

2-aliloxi-4-nitrofenol

A un litro de sulfóxido de dimetilo se agregó 750 mL de 2 N hidróxido de sodio acuoso y la mezcla se calentó a 65°C. El sólido amarillo pálido 3-aliloxi-4-

metoxinitrobenzeno se elevó a 95°C y se mantuvo durante 3 horas, luego de las cuales el material inicial se consumió. Se permitió que la mezcla se enfriara y se volcara en otra mezcla de 1 L de hielo y 1 L de 2 N HCl. 73 gramos de producto desea homogéneo pero crudo (mediante tlc 1:1 CH₂Cl₂/ hexano) se separaron como un sólido marrón oscuro mediante filtración. Este material fue subsecuentemente disuelto en 1:1 de cloruro de hexano/ metileno y se filtró a través de gel de sílice para proporcionar 68 g de sólido amarillo pálido, que, cuando se recristalizó desde etil/ acetato/ hexano proporcionó punto de fusión 61-62°C. Los licores madre acuosos de la cristalización inicial fueron extraídos con 2 L de acetato de etilo. Este se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para formar un aceite oscuro. La cromatografía en columna sobre sílice con 1:1 CH₂Cl₂/ hexano proporcionó 12 g adicionales del compuesto del título como un sólido amarillo. La levigación con 2% de MeOH en CHCl₃ proporcionó 12 g de un aceite oscuro que lentamente se cristalizó al vacío. Esto resultó ser el producto Claisen, 3-alil-4-nitrocatecol.

INTERMEDIO 3

2-(2-aliloxi-4-nitrofenoximetil)-oxirano

20 g (0,50 mol) de 60% NaH/ aceite mineral se ubicó en un frasco de dos litros y se lavó con 500 mL de hexano. 1 L de DMF se agregó, se prosiguió con 77 g (0,40 mol) de 2-

aliloxi-4-nitrofenol preparado en el paso anterior. Se realizó la adición de fenol en porciones bajo argón. Luego de mezclar durante 30 minutos a temperatura ambiente bajo argón, 108 g (0,48 mol) de tosilato de (R)-glicidil se agregó y la mezcla se calentó a 70-75°C bajo nitrógeno durante la noche. Mediante el enfriamiento, DMF fue extraído al vacío y se reemplazó con un litro de cloruro de metileno. Esto se lavó con porciones de 500 mL de N HCl, bicarbonato de sodio saturado y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio. La mezcla se filtró, se concentró en un aceite al vacío y se pasó por cromatografía en gel sílice utilizando 1:1 de cloruro de hexano/ metileno como producto de levigación. Esto proporcionó 43 g de producto contaminado con restos de 2 materiales iniciales, seguido por 21 g de producto puro como un sólido amarillo pálido. El material impuro se recristalizó desde 1,2 L de 10% de acetato de etilo/ hexano para proporcionar 34 g de (tlc homogéneo en gel de sílice puro con 1:1 de cloruro de hexano/ metileno) (R)-2-(2-aliloxi-4-nitrofenoximetilo)-oxirano: punto de fusión 64°C.

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

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

Encontrado: C, 57,50; H, 5,21; N, 5,43.

INTERMEDIO 4

(8-alil-7-nitro-2,3-dihidro-benzo(1,4)dioxina-2-il)-metanol

(R)-2-(2-aliloxi-4-nitrofenoximetilo)-oxirano (20 g, 80 mols) preparados como se menciona anteriormente se calentaron a 155°C en mesitileno durante 24 horas bajo nitrógeno. La filtración del sólido negro que se formó proporcionó 1,5 g de cada material polar. La evaporación del solvente al vacío seguido por cromatografía en columna en gel de sílice con cloruro de metileno como producción de levigación proporcionó 10 g de material inicial recuperado y 7,5 g del deseado compuesto redispuesto (S)-(8-alil-7-nitro-2,3-dihidro-benzo(1,4)dioxina-2-il)-metanol que se recrystalizó lentamente al vacío (punto de fusión 67°C). El rendimiento basado en material inicial recuperado es 75%.

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

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

Encontrado: C, 57,26; H, 5,20; N, 5,35.

INTERMEDIO 5

Ácido 4- tolueno sulfónico del éster 8-alil-7-nitro-2,3-dihidro-benzo(1,4)dioxina-2-ilmetilo

9,55 g (38,0 mols) de (S)-(8-alil-7-nitro-2,3-dihidro-benzo(1,4)dioxina-2-il)-metanol se disolvió en 465 mL de piridina, 29,0 g (152 mols) de cloruro de cloruro de p-toluenosulfonil se agregó y se mezcló a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche. Se agregó agua para retirar el cloruro de tosilo excesivo y el solvente se

extrajo al vacío y se reemplazó con cloruro de metileno. Esta solución se lavó con 2 N HCl, con bicarbonato saturado, y con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. La filtración. Evaporación al vacío y cromatografía en columna sobre gel de sílice con 1:1 de cloruro de hexano/ metileno como producto de levigación proporcionó 12,6 g (92%) ácido 4-tolueno sulfónico del éster (R)-alil-7-nitro-2,3-benzo(1,4)dioxina-2-ilmetil, que lentamente se recristalizó en un sólido oscuro (punto de fusión 60-62°C).

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

Calculado: C, 59,29; H, 4,72; N, 3,45

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

INTERMEDIO 6

4-metilbencenosulfonato de {7-nitro-8-[1-propenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-2-il}metil

A una solución de 10,0 g (24,0 mols) de 4-metilbencenosulfonato de (R)-[8-alil-7-nitro--2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-2-il}metil en 700 mL de benceno se agregó 1,03 g de bis(acetonitrilo) dicloropaladio (II) y puso al reflujo bajo nitrógeno durante 48 horas. El catalizador fue luego extraído mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío para formar un aceite marrón. La

cromatografía en columna sobre gel de sílice con cloruro de metilo como producto de levigación proporcionó 7,2 g del título del compuesto como una mezcla de isómeros E y Z. Una muestra de 4-metilbencenosulfonato de {(2R)-7-nitro-8-[(E)-1-propenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-2-il}metil 4 se obtuvo como un sólido amarillo (punto de fusión 105-106°C) mediante evaporación de una fracción que contiene isómero puro.

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

Calculado: C, 59,29; H, 4,72; N, 3,45

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

INTERMEDIO 7

4-metilbencenosulfonato de {8-formil-7-nitro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-2-il}metil

4-metilbencenosulfonato de {(2R)-7-nitro-8-[1-propenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-2-il}metil (10,5 g, 25,9 mols) disuelto en 400 mL de cloruro de metileno se trató con ozono excesivo a -78°C. Diisopropiletilamina (11,5 mL, 66,0 mols) se agregó a gotas durante 30 minutos y la mezcla se llevó a temperatura ambiente y se mezcló durante la noche en 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 2N HCl (acuoso), 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 sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para formar un aceite marrón crudo, el cual se pasó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 10% de cloruro de hexano/ metileno para proporcionar 7,52 g del (R)-enantiomero del compuesto del título como un sólido amarillo. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): doble 7,8 δ (2H); doble 7,62 δ (1H); doble 7,4 δ (2H); doble 7,80 δ (2H); múltiple 4,4-4,6 δ (2H); múltiple 4,2 δ (3H); simple 2,4 δ (3H);

INTERMEDIO 8

4-metilbencenosulfonato de (7nitro-8-[(E)-3-oxo-1-butenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-2-il)metil

A una solución de 3,00 g (7,37 mols) de [(2R)-8-formil-7-nitro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-2-il]metil en 250 mL de tolueno se agregó 2,90 g (9,10 mols) de 1-trifenilfosforanilideno-2-propanona. Se mezcló a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante cinco horas, durante este tiempo parte del producto se precipitó desde la solución. El solvente fue extraído al vacío y el residuo crudo se pasó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con cloruro de metileno como producto de levigación para proporcionar 3,0 g del (R)-enantiomero del compuesto del título como un sólido amarillo. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): doble 7,8 δ (2H); doble 7,6 δ (1H); doble 7,5 δ (2H); doble 7,4 δ

(2H); doble 7,4 δ (2H); doble 7,4 δ (2H); doble 7,4 δ (2H);
doble 6,95 δ (1H); doble 6,6 δ (1H); múltiple 4,5 δ (1H);
doble de doble 4,0 δ (1H); múltiple 4,2 δ (3H); simple
2,45 δ (3H); simple 2,4 δ (3H).

INTERMEDIO 9

4-metilbencenosulfonato de (8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolina-2-il)metil

A una solución de 4-metilbencenosulfonato de[(2R)-7-nitro-8-[(E)-3-oxo-1-butenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-2-il)metil (3,40 g, 7,88 mols) en 200 mL de ácido acético/etanol (3:2) se agregó 2,25 g (40,2 mols) de polvo de hierro y la mezcla se calentó al reflujo bajo nitrógeno durante / horas. Luego de que se completó la reacción, se agregó 150 mL de agua y la mezcla se filtró a través de celito. El 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 al vacío. El residuo se pasó por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando un como producto de levigación comenzando con 20% de acetato de etilo/ hexano y finalizando con 70% de acetato de etilo/ hexano para proporcionar 2,5 g del (R)-enantiomero del compuesto del título como un sólido amarillo. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): doble 8,1 δ (21H); doble 7,6 δ (2H); doble 7,45 δ (1H); múltiple 7,2 δ

(4H); múltiple 4,6 δ (1H); múltiple 4,3 δ (3H); múltiple 4,1 δ (1H); simple 2,5 δ (3H); simple 2,4 δ (3H).

INTERMEDIO 10

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

A una solución de 2', 3',4',-trihidroxiacetofenona (10,6, 63,0 mols) en DMF (75 mL) se agregó carbonato de potasio (17,4 g, 126 mols). Luego de 5 minutos se agregó (R)-tosilato de glicidil (9,67 g, 42,3 mols), luego la mezcla heterogénea se calentó a 70°C durante 3 horas. Luego de la extracción del solvente al vacío, el residuo se extrajo en agua (800 mL) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron para ser secados al vacío. El aceite marrón crudo así obtenido fue pasado por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 40% de acetato de etilo como producto de levigación para proporcionar (S)-enantiómero del compuesto del título de la invención como mientras que un aceite amarillo se solidifica (7,5g, 78%). MS (ESI) m/z 223 (MH)-.

Análisis elemental para: $C_{11}H_{12}O_5 \cdot 0.10 H_2O$

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

Encontrado: C, 58,02; H, 5,09.

INTERMEDIO 11**1[5-hidroxi-3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-il]-1-etanona oxima**

A una solución de hidrocloruro de hidroxilamina (2,38 g, 34,2 mols) en 1:1 etanol/ piridina (100 mL) se agregó a una solución de 1[(3S)-5-hidroxi-3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-il]-1-etanona (1,92 g, 8,57 mols) en etanol (200 mL). Luego se calentó y a reflujo bajo nitrógeno durante 5 horas. Mediante enfriamiento, el solvente se extrajo y se reemplazó con acetato de etilo. La solución fue lavada con agua (200 mL) y con 2N HCl acuoso (100 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y evaporó al vacío para proporcionar 1,89 g (93%) del (S)-enantiómero del título del compuesto como un sólido gris, punto de fusión 162°C. MS (ESI) m/z 240 (M+H)+.

Análisis elemental para: $C_{11}H_{13}NO_5 \cdot 0.35 H_2O$

Calculado: C, 52,81; H, 5,62; N, 5,71

Encontrado: C, 58,51; H, 5,30. N, 5,58

INTERMEDIO 12**[2-metil-7,8-dihidro[1,4]dioxina[2,3,g][1,3]benzoxazol-8-il]metanol**

3,03 g (12,6 mols) de 1-[(3S)-5-hidroxi-3-(hidroximetil-2,3-dihidro-1,4benzodioxina-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 mols) en 1:3 N,N-dimetilacetamida/ acetonitrilo (30 mL). La mezcla de la reacción se revolvió bajo nitrógeno durante un período de 48 horas. Luego se la agregó a una solución helada saturada de acetato de magnesio, se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío. El aceite crudo resultante se pasó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 60% de 1:1 de hexano/ acetato de etilo para remover las impurezas y el producto se pasó por levigación con 40% de hexano/ acetato de etilo. Luego de la evaporación del solvente al vacío, se obtuvo 2,08 g (75%) del (S)-enantiómero del compuesto del título como un sólido blanco, punto de fusión 120°C). MS (ESI) m/z 222. (M+H)+.

INTERMEDIO 13

4- etilbencenosulfonato de [2-metil-7,8-dihidro[1,4]dioxina[2,3,g][1,3]benzoxazol-8-il]metil

A una solución de [(8S)-2-metil-7,8-dihidro[1,4]dioxina[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-il]metanol (1,80 g, 8,14 mols) en cloruro de metileno (100 mL) se agregó

cloruro de p-toluenosulfonil (3,90 g, 20,4 mols). La mezcla se enfrió en un baño de hielo/ agua y se agregó a gotas una solución de diisopropiletilamina (3,55 mL, 20,4 mols) en cloruro de metileno (20 mL), seguido por 4-dimetilaminopiridina (0,65 g, 5,30 mols). Se entibió la solución a temperatura ambiente y se revolvió bajo nitrógeno durante la noche. La reacción se diluyó a 500 mL en volumen con cloruro de metileno, se lavó con 2 N HCl acuoso (200 mL), con bicarbonato de sodio acuosos saturado (200 mL), y con solución salina (150 mL), se seco sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío para formar un aceite amarillo. El aceite crudo se pasó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando cloruro de metileno para extraer impurezas y 3% de cloruro de metanol/ metileno para pasar por levigación el (R)-enantiómero del compuesto del título, que se convierte en un sólido blanco al vacío (2,56 g, 84%), punto de fusión 123°C. MS (ESI) m/z 376. (M+H)+.

Análisis elemental para: $C_{18}H_{17}NO_6 \cdot 0,20 H_2O$

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

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

INTERMEDIO 14

3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-ciclopentanona

Una mezcla de 5- fluoroindol (6,0 g, 44,4 mol) y 2-ciclopenten-1-ona (4,5 mL, 53,3 mols) en nitrometano (22

mL) se enfrió a -20°C en un baño de hielo seco de tetracloruro de carbono. Una mezcla de eterato de trifluoro de boron (1,6 mL, 11,1 mols) y etanol (2,2 mL, 43 mols) se agregó a gotas desde una adición de embudo. La mezcla se revolvió a -20°C durante 2 horas, luego se extrajo con 5% de solución de bicarbonato de sodio acuoso (10 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL) y solución salina (100 mL), luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidrido, se filtraron y se concentraron para proporcionar 9,5 g del compuesto del título. La trituración con acetato de etilo proporcionó 5,6 g (58%) del compuesto del título como un sólido amarillo. Una muestra analítica se recristalizó desde acetato de etilo/ metanol: punto de fusión $119-120^{\circ}\text{C}$, MS (ESI) m/z 218 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Análisis elemental para: $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{FNO}$

Calculado: C, 71,81; H, 5,57; N, 6,45

Encontrado: C, 71,52; H, 5,41; N, 6,35

INTERMEDIO 15

3-(1H-indol-3-il)-ciclopentanona

El compuesto fue preparado de manera similar que en el Intermedio 14, utilizando indol (2,34 g, 20 mols) y 2-ciclopenten-1-ona (2,0 mL, 24,0 mols) para proporcionar 1,7 g (44%) de producto deseado como un aceite espeso: MS (ESI) m/z 200 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$.

Análisis elemental para: $C_{13}H_{13}NO$

Calculado: C, 78,36; H, 6,58; N, 7,03

Encontrado: C, 78,21; H, 6,49; N, 67,10

INTERMEDIO 16

3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-ciclopentanona

Una suspensión de hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite, 0,0035 g, 8,2 mols) en dimetilformamida (20 mL) se revolvió a temperatura ambiente. Una solución de 3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentanona (1,5 g, 6,9 mols) en 10 mL de DMF se agregó a gotas durante 10 minutos. La mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante otros 30 minutos, se agregó iodometano (3,1 g, 21,8 mols). Luego de revolver a temperatura ambiente durante 24 horas, la mezcla de la reacción se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL) y solución salina (50 mL), luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar 1,6 g del producto crudo. La cromatografía flash por sobre gel de sílice (50% de acetato de etilo/ hexano) proporcionó 1,2 g (81%) del compuesto del título como un aceite espeso que se solidificó en la posición. Una muestra analítica se recrystalizó desde acetato de etilo/ hexano: punto de fusión 104-105°C; MS (ESI) m/z 232 $[M+H]^+$.

Análisis elemental para: $C_{14}H_{14}FNO$

Calculado: C, 72,71; H, 6,10; N, 6,06

Encontrado: C, 72,48; H, 5,97; N, 5,96

INTERMEDIO 17

N-benzil-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-ciclopentilamina

Una mezcla de 3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-ciclopentanona (1,0 g, 4,61 mols) benzilamina (0,54 g, 5,05 mols) y ácido acético glacial (0,7 mL, 1,08 mols) se revolvió a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó borohidruro de sodio triacetoxi (1,5 g; 7,11 mols) durante 10 minutos. La reacción se revolvió a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de la reacción se vertió en 1 N NaOH acuosos (80 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H_2O (100 mL) y solución salina (100 mL), luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtraron y concentraron para proporcionar 1,5 g de aceite amarillo espeso. Cromatografía flash sobre gel de sílice (7% 2 M NH_3 en acetato de etilo/ metanol) proporcionó 0,5 g de cis isómeros (primero mediante levigación) y 0,5 g de trans isómeros.

Cis isómero: MS (ESI) m/z 309 $[M+H]^+$.

Análisis elemental para: $C_{20}H_{21}FN_2 \cdot 0,50 H_2O$

Calculado: C, 75,68; H, 6,99; N, 8,83

Encontrado: C, 75,91; H, 6,67; N, 8,70

Trans isómero: MS (ESI) m/z 309 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₂₀H₂₁FN₂

Calculado: C, 77,89; H, 6,86; N, 9,08

Encontrado: C, 77,22; H, 6,91; N, 9,31

INTERMEDIO 18

N-benzil-3-(1H-indol-3-il)-ciclopentilamina

El compuesto se preparó de manera similar que se preparó en el Intermedio 17, utilizando 3-(1H-indol-3-il)-ciclopentanona (3,0 g, 15 mols) y benzilamina (1,95 g, 18 mols) para proporcionar 4,7 g del producto deseado como una mezcla de isómeros cis y trans, que se separaron por cromatografía flash para proporcionar 0,6 g de isómero 0,6 g (primero mediante levigación) y 1,0 g de trans isómero.

Cis isómero: MS (ESI) m/z 309 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₂₀H₂₂N₂. 0,25 H₂O (Cis A)

Calculado: C, 72,49; H, 7,15; N, 8,45

Encontrado: C, 72,75; H, 7,12; N, 8,46

Trans isómero: MS (ESI) m/z 309 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₂₀H₂₂N₂.0,25 H₂O (trans-B)

Calculado: C, 72,49; H, 7,15; N, 8,45

Encontrado: C, 72,46; H, 7,04; N, 8,47

INTERMEDIO 19

N-benzil-3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)- ciclopentilamina

El compuesto se preparó de manera similar que se preparó en el Intermedio 17, utilizando 3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-ciclopentanona (31,25 g, 5,19 mols) y benzilamina (0,66 g, 6,2 mols) para proporcionar 1,7 g del producto deseado como una mezcla de isómeros cis y trans. Cromatografía flash sobre gel de sílice (3% 2 M NH₃ en metanol/ acetato de etilo) proporcionó 0,4 g (23%) de cis isómero y 0,45 g (27%) trans isómero.

Cis isómero: MS (ESI) m/z 309 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₂₁H₂₃FN₂. 0,25 H₂O

Calculado: C, 77,15; H, 7,25; N, 8,57

Encontrado: C, 77,38; H, 7,19; N, 8,53

Trans isómero: MS (ESI) m/z 309 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₂₁H₂₃FN₂. 0,10 H₂O

Calculado: C, 77,79; H, 7,21; N, 8,64

Encontrado: C, 77,68; H, 6,99; N, 8,69

INTERMEDIO 20**cis-benzil-[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-ciclohexil]-amina**

El compuesto se preparó de manera similar que se preparó en el Intermedio 17, utilizando 4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-ciclohexanona (0,6 g, 2,6 mols) y benzilamina (0,3 g, 2,8 mols) para proporcionar 1,0 g del producto deseado como una mezcla de isómeros cis y trans. Cromatografía flash sobre gel de sílice (3% 2 M NH₃ en metanol/ acetato de etilo) proporcionó 0,41 g (65%) de cis isómero y 0,22 g (33%) trans isómero.

Cis isómero: MS (ESI) m/z 309 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₂₁H₂₃FN₂. 0,1 H₂O

Calculado: C, 77,79; H, 7,21; N, 8,64

Encontrado: C, 77,44; H, 7,148; N, 8,87

Trans isómero: MS (ESI) m/z 309 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₂₁H₂₃FN₂

Calculado: C, 77,23; H, 7,219; N, 8,69

Encontrado: C, 78,08; H, 7,49; N, 8,97

INTERMEDIO 21**cis-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-ciclopentilamina**

Una mezcla de cis-bencil-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-ciclopentilamina (0,45 g, 1,46 mols), 0,2 g 10% Pd/C y

formato de amonio (1,0 g, 15,9 mols) en metanol (30 mL) se puso al reflujo bajo nitrógeno durante 4 horas. La mezcla de la reacción se enfrió, se filtró, y se concentró. El residuo se diluyó con 1 N NaOH acuoso (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL) y solución salina (50 mL), luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar 0,28 g (100%) del compuesto del título como un aceite espeso: MS (ESI) m/z 219 $[M+H]^+$.

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

Calculado: C, 70,37; H, 7,00; N, 12,63

Encontrado: C, 70,65; H, 6,86; N, 12,67

INTERMEDIO 22

trans-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-ciclopentilamina

Una mezcla de trans-bencil-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-ciclopentilamina (0,45 g, 1,46 mols), 0,2 g 10% Pd/C y formato de amonio (1,0 g, 15,9 mols) en metanol (30 mL) se puso al reflujo bajo nitrógeno durante 4 horas. La mezcla de la reacción se enfrió, se filtró, y se concentró. El residuo se diluyó con 1 N NaOH acuoso (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL) y solución salina (50 mL), luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro,

se filtraron y se concentraron para proporcionar 0,28 g (100%) del compuesto del título como un aceite espeso: MS (ESI) m/z 219 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₁₃H₁₅FN₂.0,10 H₂O

Calculado: C, 71,54; H, 6,93; N, 12,83

Encontrado: C, 71,09; H, 6,67; N, 12,59

INTERMEDIO 23

Cis-3-(1H-indol-3-il)-ciclopentilamina

El compuesto se preparó de la misma manera que se preparó en el Intermedio 20, utilizando Cis-bencil-3-(1H-indol-3-il)-ciclopentilamina (1,3 g, 4,48 mols) y formato de amonio (1,6, 25,3 mols) para proporcionar 0,8 g (90%) del producto deseado como un aceite espeso que se solidificó en la solución: MS (ESI) m/z 201 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₁₃H₁₆N₂.0,1 H₂O

Calculado: C, 77,27; H, 8,08; N, 13,86

Encontrado: C, 77,26; H, 8,17; N, 13,73

INTERMEDIO 24

trans-3-(1H-indol-3-il)-ciclopentilamina

El compuesto se preparó de la misma manera que se preparó en el Intermedio 20, utilizando trans-bencil-3-(1H-

indol-3-il)-ciclopentilamina (0,8 g, 2,8 mols) y formato de amonio (1,1 g 17,5 mols) para proporcionar 0,49 g (89%) del producto deseado como un aceite espeso que se solidificó en la solución: MS (ESI) m/z 201 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₁₃H₁₆N₂

Calculado: C, 77,96; H, 8,05; N, 13,99

Encontrado: C, 77,63; H, 8,06; N, 13,71

INTERMEDIO 25

Cis-3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-ciclopentilamina

El compuesto se preparó de la misma manera que se preparó en el Intermedio 20, utilizando Cis-bencil-3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-ciclopentilamina (0,4 g, 1,2 mols) para proporcionar 0,2 g (71%) del compuesto del título como un aceite espeso que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación: MS (ESI) m/z 233 [M+H]⁺.

INTERMEDIO 26

trans-3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-ciclopentilamina

El compuesto se preparó de la misma manera que se preparó en el Intermedio 20, utilizando trans-bencil-3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-ciclopentilamina (0,42 g, 1,3 mols) para proporcionar 0,3 g (79%) del compuesto del

título como un aceite espeso que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación: MS (ESI) m/z 233 $[M+H]^+$.

Análisis elemental para: $C_{14}H_{17}FN_2 \cdot 0,25 H_2O$

Calculado: C, 71,01; H, 7,45; N, 11,83

Encontrado: C, 71,14; H, 7,52; N, 11,67

INTERMEDIO 27

cis-4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-ciclohexilamina

El compuesto se preparó de la misma manera que se preparó en el Intermedio 20, utilizando cis-bencil-4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-ciclohexilamina (0,41 g, 1,3 mols) para proporcionar 0,24 g (81%) de la amina deseada como un sólido blanco: punto de fusión 186-188°C: MS (ESI) m/z 233 $[M+H]^+$.

Análisis elemental para: $C_{14}H_{17}FN_2 \cdot 0,1 H_2O$

Calculado: C, 71,83; H, 7,41; N, 11,97

Encontrado: C, 71,78; H, 7,62; N, 11,80

INTERMEDIO 28

trans-4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-ciclohexilamina

El compuesto se preparó de la misma manera que se preparó en el Intermedio 20, utilizando trans-bencil-4-(5-

fluoro-1H-indol-3-il)-ciclohexilamina (0,21 g, 0,65 mols) para proporcionar 0,135 g (89%) de la amina deseada como un sólido blanco: punto de fusión 205-208°C: MS (ESI) m/z 233 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₁₄H₁₇FN₂·0,25 H₂O

Calculado: C, 71,01; H, 7,45; N, 11,83

Encontrado: C, 70,99; H, 7,58; N, 11,80

EJEMPLO 1

N-[(cis)-3-(1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolina-2-il]metil]amina

Una mezcla de ácido tolueno 4 sulfónico del éster 8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxina[2,3-f]quinolina-2-il metil (0,3 g, 0,77 mols) se calentó a 80°C durante 30 horas. La mezcla de la reacción enfriada se vertió en 1 N NaOH acuoso (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL) y solución salina (50 mL), luego se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar 0,5 g del producto crudo. Cromatografía flash sobre gel de sílice proporcionó 0,06 g (18%) del producto deseado como su sal de fumarato: MS (ESI) m/z 414 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₂₆H₂₇N₃O₂·C₄H₄O₄

Calculado: C, 68,04; H, 5,90; N, 7,93

Encontrado: C, 67,80; H, 6,07; N, 7,93

EJEMPLO 2

N-[(trans)-3-(1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-[[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolina-2-il]metil]amina

El compuesto se preparó de manera similar al Ejemplo 1, utilizando ácido tolueno 4 sulfónico del éster 8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxina[2,3-f]quinolina-2-il metil (0,3 g, 0,77 mols) y trans-3-(1H-indol-3-il)-ciclopentilamina (0,26 g, 1,30 mols) para proporcionar 0,06 g del producto deseado como su sal de fumarato: MS (ESI) m/z 414 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₂₆H₂₇N₃O₂.C₄H₄O₄

Calculado: C, 68,04; H, 5,90; N, 7,93

Encontrado: C, 67,76; H, 5,99; N, 8,23

EJEMPLO 3

N-[(cis)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-[[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolina-2-il]metil]amina

Acido tolueno 4 sulfónico del éster 8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxina[2,3-f]quinolina-2-il metil (0,48 g, 01,2 mols) y cis-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-ciclopentilamina (0,35 g, 1,6 mols) se combinaron en 5 mL

de DMSO bajo nitrógeno. Esta solución fue mezclada y calentada a 100°C bajo nitrógeno durante 5 horas. Luego de la reacción se siguió con posicionamiento a temperatura ambiente durante la noche y se revolvió y calentó a 100°C durante 3 horas más. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se dividió en EtOH y se agregó un exceso de HCl/EtOH. La filtración del precipitado proporcionó 0,14 g del compuesto del título como un sólido amarillo suave: punto de fusión > 230°C (dec), MS (APCI) m/z 432 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₂₆H₂₆FN₃O₂.2HCl.0,5H₂O

Calculado: C, 60,82; H, 5,69; N, 8,18

Encontrado: C, 60,50; H, 5,76; N, 7,75

Los diastereómeros de una muestra de 220 mg del compuesto anteriormente mencionado se separaron mediante HPLC quiral (Chiralcel OD 25 x 2 cm, 20% de 0,1 dietilamina/ etanol en hexano).

Isómero A: N-[(1R*,3S)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-[[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil)amina: 0,08 g como un aceite incoloro. Esto se disolvió en EtOH y se agregó a ácido fumárico (0,0236 g, 0,203 mols). La filtración proporcionó 0,0846 g del compuesto del título como un polvo blanco: punto de fusión 232-233°C, MS (ESI) m/z 432 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: $C_{26}H_{26}FN_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,25 H_2O$

Calculado: C, 65,27; H, 5,57; N, 7,61

Encontrado: C, 65,20; H, 5,50; N, 7,56

Isómero B: N-[(1S*,3R)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amina: 0,0781 g como un aceite incoloro. Esto se disolvió en EtOH y se agregó a ácido fumárico (0,0223 g, 0,192 mols). La filtración proporcionó 0,0763 g del compuesto del título como un polvo blanco: punto de fusión 234-2335°C, MS (ESI) m/z 432 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: $C_{26}H_{26}FN_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$

Calculado: C, 65,80; H, 5,52; N, 7,67

Encontrado: C, 65,50; H, 5,39; N, 7,57

EJEMPLO 4

N-[(trans)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolina-2-il]metil}amina

Acido tolueno 4 sulfónico del éster (2R)-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxina[2,3-f]quinolina-2-il metil (0,40 g, 1,0 mols) 0 g, 1,4 mols) se combinaron en 3 mL de DMSO. Esta solución se enfrió a temperatura ambiente. DMSO se evaporó bajo presión reducida. El residuo se dividió entre acetato de etilo y carbonato de sodio acuoso saturado. La fase

orgánica se lavó con agua dos veces, una vez con solución salina, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para proporcionar aceite. El residuo crudo se pasó por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAC y hexano para proporcionar 0,15 g del compuesto del título como un aceite amarillo. A la solución EtOH se agregó ácido fumárico (0,0399 g, 0,344 mols) en EtOH. La filtración proporcionó 0,1471 g del compuesto del título como un polvo amarillo suave: punto de fusión > 2345°C, MS (ESI) m/z 432 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₂₆H₂₆FN₃O₂.0,5 C₄H₄O₄. 0,75 H₂O

Calculado: C, 66,85; H, 5,91; N, 8,35

Encontrado: C, 66,91; H, 5,58; N, 8,02

Los diastereómeros de una muestra de 88 mg del compuesto anteriormente mencionado se separaron mediante HPLC quiral (Chiralcel OD 25 x 2 cm, etanol).

Isómero A: N-[(1S*,3S)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-([(2S)-8-metil-2,3-dihidro[dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil)amina: 0,0211 g como un aceite. Esto se disolvió en EtOH y se agregó a ácido fumárico (0,0061 g, 0,053 mols). La filtración proporcionó 0,0173 g del compuesto del título (hemi- fumarato) como un fumarato sólido blanco: punto de fusión 250°C(dec).

Análisis elemental para: C₂₆H₂₆FN₃O₂.C₄H₄O₄. 0,25 H₂O

Calculado: C, 65,27; H, 5,57; N, 7,61

Encontrado: C, 65,20; H, 5,50; N, 7,56

Isómero B: N-[(1R*,3S)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amina: 0,0025 g como un aceite incoloro. Esto se disolvió en EtOH y se agregó a ácido fumárico (0,0071 g, 0,061 mols). La filtración proporcionó 0,0180 g del compuesto del título (hemi-fumarato) como un polvo blanco: punto de fusión 207-210°C.

EJEMPLO 5

N-[(cis)-3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolina-2-il]metil}amina

El compuesto se preparó de manera similar al Ejemplo 1, utilizando ácido tolueno 4 sulfónico del éster 8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxina[2,3-f]quinolina-2-il metil (0,42 g, 1,09 mols) y 3-cis-(fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-ciclopentilamina (0,32 g, 1,4 mols) para proporcionar 0,16 g (33%) del producto deseado como un aceite espeso el cual fue convertido en sal de fumarato: MS (ESI) m/z 446 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₂₇H₂₈FN₃O₂. C₄H₄O₄. H₂O

Calculado: C, 64,24; H, 5,91; N, 7,25

Encontrado: C, 64,10; H, 5,73; N, 6,98

Los diastereómeros de una muestra de 340 mg del compuesto anteriormente mencionado se separaron mediante HPLC quiral (Chiralcel OD 25 x 2 cm, 0,1% dietilamina/ etanol).

Isómero A: $R_T = 9,78$ minutos; N-[(1R*,3S)-3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-[[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil)amina se caracterizó como una sal hemi fumarato, hemi hidrato (sólido blanco): punto de fusión 199-200°C; MS (ESI) m/z 446 $[M+H]^+$; $[\alpha]_D -24,0^\circ$ (c 1,0, DMSO)

Análisis elemental para: $C_{27}H_{28}FN_3O_2 \cdot 0,50 C_4H_4O_4 \cdot 0,50 H_2O$

Calculado: C, 67,95; H, 6,10; N, 8,20

Encontrado: C, 67,61; H, 5,77; N, 7,91

Isómero B: $R_T = 11,24$ minutos; N-[(1S*,3R)-3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-[[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil)amina se caracterizó como una sal de fumarato (sólido blanco): punto de fusión 200-201°C; MS (ESI) m/z 446 $[M+H]^+$; $[\alpha]_D -24,0^\circ$ (c 0,54, DMSO)

Análisis elemental para: $C_{27}H_{28}FN_3O_2$

Calculado: C, 63,30; H, 5,74; N, 7,33

Encontrado: C, 66,10; H, 5,70; N, 7,33

EJEMPLO 6

**N-[(trans)-3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)ciclopentil]-
N-[[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolina-2-
il]metil]amina**

El compuesto se preparó de manera similar al Ejemplo 1, utilizando ácido tolueno 4 sulfónico del éster 8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxina[2,3-f]quinolina-2-il metil (0,49 g, 1,27 mols) y trans-3-(fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-ciclopentilamina (0,41 g, 1,8 mols) para proporcionar 0,26 g (56%) del producto deseado como un aceite espeso el cual fue convertido en sal de fumarato: MS (ESI) m/z 446 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₂₇H₂₈FN₃O₂. C₄H₄O₄. H₂O

Calculado: C, 66,30; H, 5,74; N, 7,48

Encontrado: C, 65,93; H, 5,82; N, 7,35

EJEMPLO 7

**(cis)-N-[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-[[(2S)-8-
metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolina-2-
il]metil]amina**

El compuesto se preparó de manera similar al Ejemplo 1, utilizando ácido tolueno 4 sulfónico del éster 8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxina[2,3-f]quinolina-2-il metil (0,5 g, 1,29 mols) y cis-4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-

ciclopentilamina (0,4 g, 1,72 mols) para proporcionar 0,166 g (20%) del producto como una sal de oxalato: MS (ESI) m/z 446 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₂₇H₂₈FN₃O₂ · C₄H₄O₄ · 1,5 H₂O

Calculado: C, 61,91; H, 5,91; N, 7,47

Encontrado: C, 62,03; H, 5,34; N, 7,10

EJEMPLO 8

**N-[(cis)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-metil-N-
{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolina-2-
il]metil]amina**

A una suspensión de fumarato de N-[(cis)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolina-2-il]metil]amina (Ejemplo 3-isómero, 190mg, 0,347 mols) y 100 µL (1,41 mol) de solución de formaldehído en 2 mL de THF se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (300 mg, 1,41 mol). La mezcla resultante se revolvió a temperatura ambiente durante 24 horas. En ese tiempo, se agregó formaldehído adicional (100µL, 1,41 mol) y triacetoxiborohidruro de sodio (275 mg, 1,30 mol). Luego de mezclar durante 3 horas mas, la reacción se diluyó con solución de bicarbonato de sodio saturado (40 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (40 mL), luego se secaron sobre sulfato de

sodio anhidro, se filtraron y se concentraron en vacuo. Cromatografía flash (2 x 20 cm SiO₂, 3% MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó 126 mg (82%) del producto deseado, que se convirtió a su sal de fumarato como un sólido amarillo: $[\alpha]_D^{25} -1,9^\circ$ (c 1,0, MeOH), MS (ESI) m/z 445 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₂₇H₂₈FN₃O₂. C₄H₄O₄. 1,5 H₂O. 0,10 C₄H₈O₂

Calculado: C, 63,13; H, 6,04; N, 7,03

Encontrado: C, 63,41; H, 5,69; N, 6,64

EJEMPLO 9

(cis)-N-[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolina-2-il]metil]amina

El compuesto se preparó de manera similar al Ejemplo 1, utilizando ácido tolueno 4 sulfónico del éster 8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxina[2,3-f]quinolina-2-il metil (0,5 g, 1,29 mols) y cis-4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-ciclopentilamina (0,4 g, 1,72 mols) para proporcionar 0,166 g (20%) del producto como una sal de oxalato: MS (ESI) m/z 446 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₂₇H₂₈FN₃O₂. C₄H₄O₄. 1,5 H₂O

Calculado: C, 61,91; H, 5,91; N, 7,47

Encontrado: C, 62,03; H, 5,34; N, 7,10

EJEMPLO 10

N-[(trans)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-[[(8S)-2-metil-7,8-dihidro[1,4]dioxina[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-il]metil)amina

Acido tolueno 4 sulfónico del éster(8R)-2-metil-7,8-dihidro-1,6,9]-trioxa-3-aza-ciclopenta[a]naftalen-8-ilmetil (0,46 g, 1,2 mols) y 3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-ciclopentilamina (0,27 g, 1, 2 mols) se combinaron en 8 mL de DMSO bajo nitrógeno. La solución se calentó a 75-80°C bajo nitrógeno bajo durante 5 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la reacción fue dividida entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con solución salina, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró in vacuo. Cromatografía flash sobre gel de sílice (CH₂Cl₂ luego 1% MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó 0,175 g del compuesto del título como un sólido no blanco: punto de fusión 79-82°C; MS (ESI) m/z 422 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₂₄H₂₄FN₃O₃. 0,18 CH₂Cl₂

Calculado: C, 66,50; H, 5,62; N, 9,62

Encontrado: C, 66,87; H, 5,79; N, 9,25

EJEMPLO 11

N-[(cis)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-[[(8S)-2-metil-7,8-dihidro[1,4]dioxina[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-il]metil}amina

Acido tolueno 4 sulfónico del éster (8R)-2-metil-7,8-dihidro-1,6,9]-trioxa-3-aza-ciclopenta[a]naftalen-8-ilmetil (0,38 g, 1,0 mols) y 3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-ciclopentilamina (0,50 g, 2,3 mols) se combinaron en 8 mL de DMSO bajo nitrógeno. La solución se calentó a 80°C bajo nitrógeno durante 5 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la reacción fue dividida entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con solución salina, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró in vacuo. Cromatografía flash sobre gel de sílice (CH₂Cl₂ luego 1% MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó 0,23 g del compuesto del título como un sólido blanco: punto de fusión 79-82°C; MS (ESI) m/z 422 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₂₄H₂₄FN₃O₃

Calculado: C, 68,39; H, 5,74; N, 9,97

Encontrado: C, 68,52; H, 6,11; N, 9,58

EJEMPLO 12

N-[(cis)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-[[(8S)-2-metil-7,8-dihidro[1,4]dioxina[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-il]metil}amina

Acido tolueno 4 sulfónico del éster(8R)-2-metil-7,8-dihidro-1,6,9]-trioxa-3-aza-ciclopenta[a]naftalen-8-ilmetil (0,52 g, 1,39 mols) y cis-4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-ciclohexilamina (0,60 g, 2,6 mols) se combinaron en 10 mL de DMSO anhidro bajo nitrógeno. La solución se calentó a 80°C bajo nitrógeno durante 5 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la reacción fue dividida entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con solución salina, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró in vacuo. Cromatografía flash sobre gel de sílice (CH₂Cl₂ luego 1% MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó 0,26 g del compuesto del título como un sólido amarillo: punto de fusión 80-82°C; MS (ESI) m/z 436 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₂₅H₂₆FN₃O₃. 0,16 C₄H₁₄ . 0,04 CH₂Cl₂

Calculado: C, 68,99; H, 6,31; N, 9,28

Encontrado: C, 68,92; H, 6,71; N, 8,89

EJEMPLO 13

N-[(1R*,3S*)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-metil-N-([(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil)amina

A la mezcla de fumarato de N-[(1R*,3S*)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-([(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil)amina (200

mg, 0,365 mols) y formaldehído (37%, 50 μ L, 0,67 mol) en 2:1 tetrahidrofuran/ metanol (3 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (155 mg, 0,73 mol). La mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante la noche, luego se dividió con bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron solución salina (30 mL), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron in vacuo. Cromatografía flash (2 x 20 cm de gel de sílice, 3% de cloruro de metanol/ metileno) proporcionó 115 mg (70%) del compuesto del título como un semi sólido que se convirtió en su sal de fumarato como un polvo blanco; punto de fusión 198-199°C (dec); MS (ES) m/z 446 $[M+H]^+$. $[\alpha]_D$ 5,3° (c 1,0 DMSO)

Análisis elemental para: $C_{27}H_{28}FN_3O_2 \cdot 0,5 C_4H_4O_4 \cdot 0,05 H_2O$

Calculado: C, 67,95; H, 6,10; N, 8,20

Encontrado: C, 68,16; H, 5,88; N, 7,98

Cuando se utilizan los espectros para propiedades físicas, como por ejemplo, peso molecular, o propiedades químicas, como formula química, todas las combinaciones y subcombinaciones de incorporaciones específicas de expectores en la presente pretenden estar incluidos.

Las revelaciones de cada patente, solicitud de patente, y publicación citada o descrita en el presente

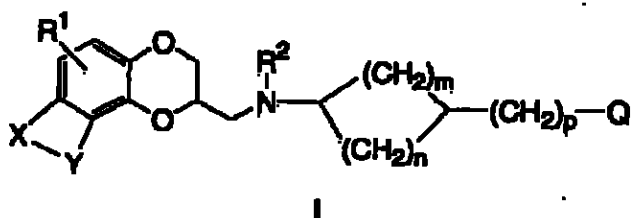
documento están incorporadas en la presente por referencia, en su totalidad.

Los expertos en la materia notarían que los numerosos cambios y modificaciones pueden realizarse a las incorporaciones preferidas de la invención y que dichos cambios y modificaciones pueden realizarse sin alejarse del espíritu de la invención. Además, se pretende que las reivindicaciones adjuntas cubran todas las variaciones equivalentes mientras estén dentro del espíritu y alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

Se reivindica lo siguiente:

1. Un compuesto de la Fórmula I:



caracterizado porque:

R^1 es hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, carboxamida, carboalcoxi de 2 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcanoiloxi de 2 a 6 átomos de carbono, amino, mono - o di- alquilamino en la cual cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono, alcanamida de 2 a 6 átomos de carbono, o alcanosulfonamida de 1 a 6 átomos de carbono;

R^2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 carbonos;

El grupo X-Y es $-N=C(R^3)-C(R^4)=N-$, $-N=C(R^3)-C(R^5)=CH-$, $-N=C(R^3)-N=CH-$, $-N=C(R^3)-O-$, $-NH-C(R^6)=N-$ ó $-NH-C(R^7)=CH-$;

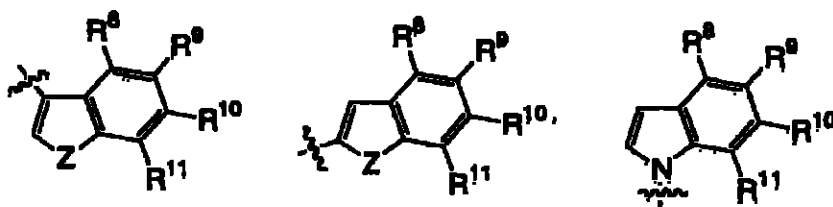
R^3 y R^4 son, independientemente, hidrógeno, halo, amino, mono- o di-alquilamino en el cual cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^6 es hidrógeno, halo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, amino, mono- o di- alquilamino en el cual cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^7 es hidrógeno, halo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

Q es porción de heteroarilo seleccionado de lo siguiente:



caracterizado porque Z es NR^{12} , S, u O;

R^8 , R^9 , R^{10} , y R^{11} son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, carboxamida, carboalcoxi de 2 a 6 átomos de carbono, trifluoremetilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcanoiloxi de 2 a 6 átomos de carbono, amino, mono- o di-alquilamino en el cual cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono, alcanamida de 2 a 6 átomos de carbono, o alcanosulfonamida de 1 a 6 átomos de carbono;

R^{12} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

M es 1 a 3

N es 1 a 2; y

P es 0 a 3;

O sales farmacéuticamente aceptadas del mismo.

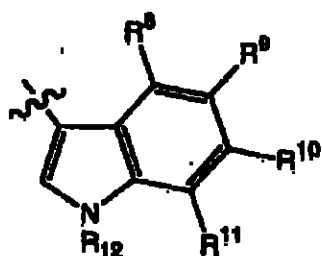
2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque n es 2 y m es 1 o sales farmacéuticamente aceptadas del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque p es 0 o sales farmacéuticamente aceptadas del mismo.

4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el grupo X-Y

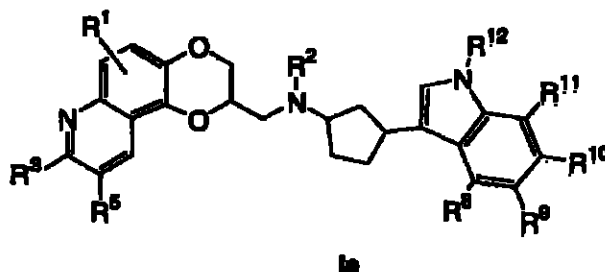
es $-N=C(R^3)-C(R^5)=CH-$ ó $-N=C(R^3)-O-$, o sales farmacéuticamente aceptadas del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque Q es una porción heteroarilo de la fórmula



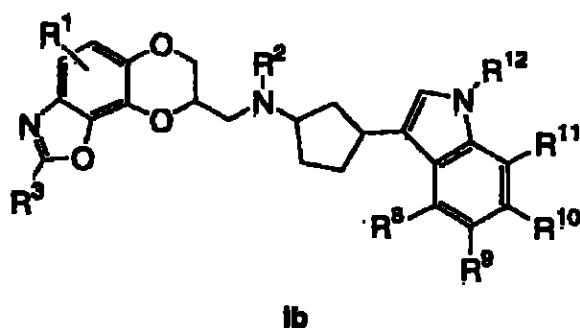
o sales farmacéuticamente aceptadas del mismo.

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



o sales farmacéuticamente aceptadas del mismo.

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



o sales farmacéuticamente aceptadas del mismo.

8. El compuesto de la reivindicación 1 la cual es N-[(cis)-3-(1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amino o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo.

9. El compuesto de la reivindicación 1 que es N-[(trans)-3-(1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amino o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo.

10. El compuesto de la reivindicación 1 que es N-[(cis)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amino o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo.

11. El compuesto de la reivindicación 1 que es N-[(1R,3S)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metilo}amino o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo.

12. El compuesto de la reivindicación 1 que es N-[(1S,3R)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-[[{(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amino o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo.

13. El compuesto de la reivindicación 1 que es N-[(trans)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-[[{(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amino o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo.

14. El compuesto de la reivindicación 1 que es N-[(1R,3R)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-[[{(2S)-8-metilo-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amino o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo.

15. El compuesto de la reivindicación 1 que es N-[(1S, 3S)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-[[{(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amino o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo.

16. El compuesto de la reivindicación 1 que es N-[(cis)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-metil-N-[[{(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amino o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo.

17. El compuesto de la reivindicación 1 que es N-[(cis)-3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-[[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil]amino o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo.

18. El compuesto de la reivindicación 1 que es N-[(1R,3S)-3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-[[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil]amino o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo.

19. El compuesto de una reivindicación 1 que es N-[(1S,3R)-3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-[[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil]amino o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo.

20. El compuesto de la reivindicación 1 que es N-[(trans)-3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-[[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil]amino o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo.

21. El compuesto de la reivindicación 1 que es N-[(cis)-4-(5-fluoro -1H- indol-3- il)ciclohexil] -N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amino o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo.

22. El compuesto de la reivindicación 1 que es N-[(trans)-4-(5-fluoro -1H- indol-3- il)ciclohexil] -N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amino o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo.

23. El compuesto de la reivindicación 1 que es N-[(trans)-3-(5-fluoro -1H- indol-3- il)ciclopentil] -N-{[(8S)-2-metil-7,8-dihidro[1,4]dioxina[2,3-g] [1,3]benzoxazol-8-il]metil}amino o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo.

24. El compuesto de la reivindicaciones 1 que es N-[(cis)-3-(5-fluoro -1H- indol-3- il)ciclopentil] -N-{[(8S)-2-metil-7,8-dihidro[1,4]dioxina[2,3-g] [1,3]benzoxazol-8-il]metil}amino o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo.

25. El compuesto de la reivindicación 1 que es N-[(cis)-4-(5-fluoro -1H- indol-3- il)ciclohexil] -N-{[(8S)-2-metil-7,8-dihidro[1,4]dioxina[2,3-g] [1,3]benzoxazol-8-

il]metil}amino o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo.

26. El compuesto de la reivindicación 1 que es N-[(1R*,3S*)-3-(5-fluoro -1H- indol-3- il)ciclopentil] -N-metil-N-([(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amino o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo.

27. Un método para tratar a un paciente que sufre de una enfermedad seleccionada del grupo formado por depresión, ansiedad, pánico, estrés post traumático, trastorno disfórico premenstrual, trastorno de déficit de atención, trastorno compulsivo obsesivo, trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada, obesidad, trastornos alimenticios, adicción a la cocaína y al alcohol, disfunción sexual, que comprende proporcionar a un sujeto que sufre de dichas enfermedades, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26.

28. El método e la reivindicación 27, caracterizado porque la enfermedad es depresión.

29. El método de la reivindicación 27, caracterizado porque la enfermedad es seleccionada del grupo formado por

trastorno compulsivo obsesivo, ataques de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, y trastorno de ansiedad social.

30. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad efectiva de un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 26 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

31. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para ser usado como medicamento.

32. El uso de un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresión, ansiedad, ataques de pánico, trastorno post traumático, trastorno disfórico premenstrual, trastorno de déficit de atención, trastorno compulsivo obsesivo, trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada, obesidad, trastorno alimenticios, adicción a la cocaína y al alcohol, y disfunción sexual.

33. El uso de acuerdo con la reivindicación 32, caracterizado por el mal es depresión.

34. El uso de acuerdo con la reivindicación 32, caracterizado porque la enfermedad es seleccionada del grupo formado por trastorno compulsivo obsesivo, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, y trastorno de ansiedad social.

RESUMEN

Los compuestos de la Fórmula I son eficaces en el tratamiento de depresión (incluyendo pero sin limitar depresión aguda, depresión en la niñez, y distimia), ansiedad, pánico, estrés post traumático, trastorno disfórico premenstrual (también conocido como síndrome premenstrual), trastorno de déficit de atención (con o sin hiperactividad), trastorno compulsivo obsesivo, trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada, obesidad, trastornos alimenticios, 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	()	()

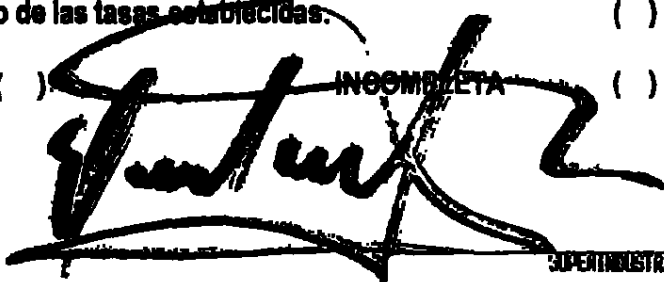
COMPLETA () INCOMPLETA ()

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:

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 05022414 00000000

Folios: 38

Fecha (1980): 2403-02-20 17:00:23

Trámite : 011 PLI-PATENT 3/9 FASE NUCI 411 PRESENTAL

Dependencia: 2400 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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 2004/024732 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 491/04,
498/04, A61K 31/4741, A61P 25/22, 25/24

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

(21) International Application Number:
PCT/US2003/028459

(81) Designated States (*national*): AH, AG, AI, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PK, PL, PT, RO,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UK, 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:
60/410,072 12 September 2002 (12.09.2002) US
10/659,174 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 (BF, BJ, CI, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

(71) Applicant (*for all designated States except US*): WYETH
[US/US]; Five Glaxo Farm, Madison, NJ 07940-0874
(US).

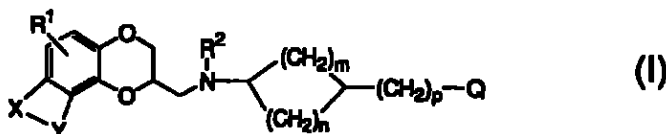
Published:

- 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) Inventor/Applicants (*for US only*): STACK, Gary, Paul
[US/US]; 525 Brookfield Lane, Ambler, PA 19002 (US).
EVRARD, Deborah, Ann [US/US]; 12 Cranbrook Road,
Hamilton Square, NJ 08690 (US). SHAH, Uresh, Shantilal
[US/US]; 3 Kinglet Drive North, Cranbury, NJ 08512
(US).

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

(54) Title: ANTIDEPRESSANT CYCLOALKYLAMINE DERIVATIVES OF HETEROCYCLE-FUSED BENZODIOXANS



(57) Abstract: Compounds of the formula: I 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 pre-menstrual syndrome), attention deficit disorder (with and without hyperactivity), obsessive compulsive disorder, social anxiety disorder, generalized anxiety disorder, obesity, eating disorders, vasomotor flushing, cocaine and alcohol addiction, sexual dysfunction and related illnesses.

WO 2004/024732 A1

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor(a)
CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ

Oficio N° 12860

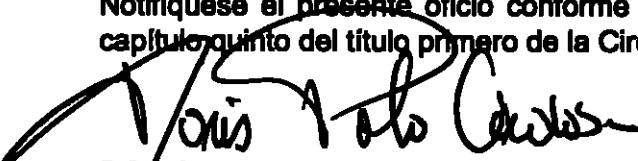
ASUNTO:	Radicación N°	05-22414
	Solicitud internacional	PCT/US2003/028459
	Fecha límite inicio fase nacional	12/04/2005
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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.
- El formulario debe diligenciarse en su totalidad se sugiere para próximas solicitudes llenar los campos relacionados con la publicación internacional y anexar el informe correspondiente a la misma.

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