



**Industria y Comercio**

**SUPERINTENDENCIA**

**Delegatura de propiedad Industrial**

**División de Nuevas Creaciones**

PCT

**SOLICITUD**

**PATENTE DE INVENCION**

21. **EXPEDIENTE No.** 05.22418

54. **TÍTULO** Anticancerígenos Derivados de tribo kiquillo  
de Benzodiazon metilaminas, de heterociclo fusionado.

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** C07D. 49/04

71. **SOLICITANTE** Wyeth.

**DOMICILIO** Madison-New Jersey, EE.UU.

74. **APODERADO** Carlos OMaya Rodriguez

22. **BOGOTÁ, D. C.,** 10 - febrero - 2005



**CONTINUACION DE INVENTORES**

3- EVRARD, Deborah Ann.

Domicilio: 12 Cranbrook Road, Hamilton Square, Nueva Jersey 08690, EE.UU.  
Ciudadano de EE.UU.

4- ZHOU, Dahui.

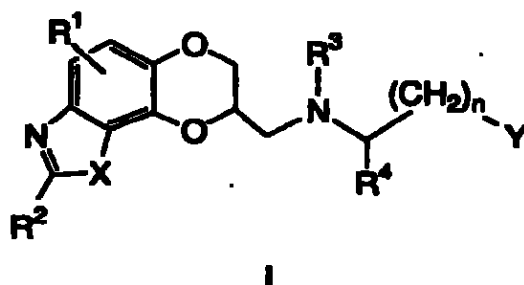
Domicilio: 27 Christian Drive, East Brunswick, Nueva Jersey 08816, EE.UU.  
Ciudadano de EE.UU.

10.

Anexos

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

11. FIGURA CARACTERISTICA



12. Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ

FIRMA:

C.C. 17.117.818 TP 17.402

4

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO  
Nominacion : 0002918 00000000 Folios: 143  
Fecha SWU: 2005-03-10 17:03:11  
Tramite : 011 ICT-PATENT 379 FASE: NULI 411 PRESENTA  
Dependencia: 2400 DIVISION DE MARCAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 18,058  
FECHA : MARZO 9 DE 2005

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE               | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PBO  | 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. \_\_\_\_\_

**ANTIDEPRESIVOS DERIVADOS DE INDOLALQUIILO DE BENZODIOXAN  
METILAMINAS DE HETEROCICLO FUSIONADO**

**Referencia cruzada a Solicitudes Relacionadas**

5

Esta solicitud es una continuación en parte de la Solicitud de Patente Estadounidense Acta N° 60/410.347, que se presentó el 12 de septiembre de 2002, cuya invención se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

10

**Antecedentes de la Invención**

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

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

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

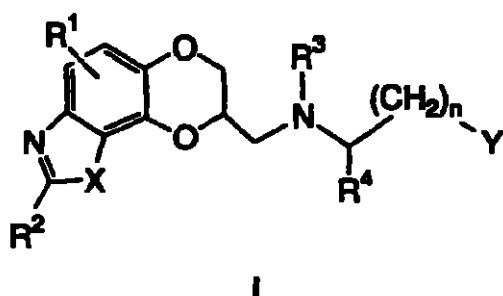
concentración de la serotonina en el espacio sináptico, y por lo tanto aumentando la activación de los receptores de serotonina postsináptica.

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

Por lo tanto, es altamente deseable proporcionar compuestos mejorados que inhiban la asimilación de serotonina y que sean antagonistas del receptor de 5HT<sub>1A</sub>.

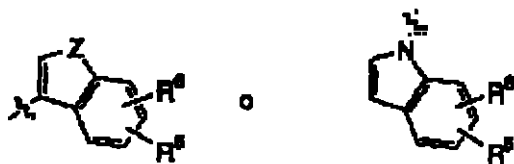
## 5 Descripción de la Invención

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



10 en donde:

Y es



X es O, N=CH, CR<sup>7</sup>=CH o CR<sup>7</sup>=N, en donde R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

15 Z es O, S o NR<sup>8</sup>, en donde R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, carboxamido, carboalcoxi de dos a seis átomos de carbono, trifluorometilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alcanoilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcanoiloxi de 2 a 6 átomos de carbono, amino, mono o di-alquilamino en donde cada grupo alquilo tiene de 1

20

a 6 átomos de carbono, alcanamido de 2 a 6 átomos de carbono, alcanosulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcanosulfonamido de 1 a 6 átomos de carbono;

$R^2$  es hidrógeno, halo, amino, mono o di-alquilamino en donde  
5 cada grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

$R^3$  y  $R^4$  son, independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

n es 1, 2 o 3;

10 o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

$R^1$  es preferentemente hidrógeno, halo, ciano, trifluorometilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono. Más preferentemente,  $R^1$  es  
15 hidrógeno, halo o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono. En realizaciones aún más preferidas de la presente invención,  $R^1$  es hidrógeno.

$R^2$  es preferentemente hidrógeno, amino o alquilo de 1 a 6  
20 átomos de carbono. Más preferentemente,  $R^2$  es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  se seleccionan de preferencia independientemente de hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de  
25 carbono. Más preferentemente,  $R^3$  es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono y  $R^4$  es hidrógeno.

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

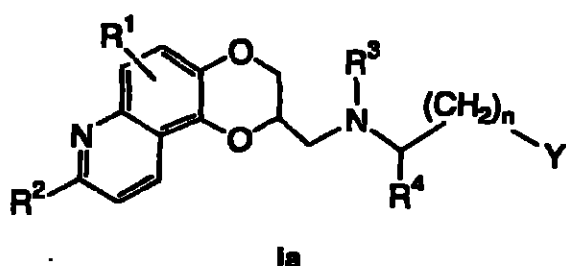
X es preferentemente O o  $CR^7=CH$ . Cuando X es  $CR^7=CH$ ,  $R^7$  es preferentemente hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

Z es preferentemente  $NR^8$ . Cuando Z es  $NR^8$ ,  $R^8$  es preferentemente hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

15

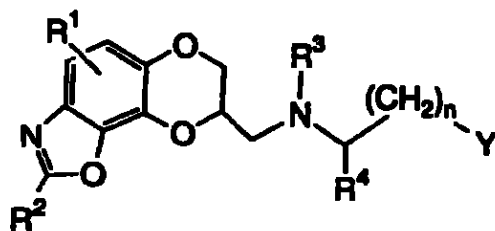
n es preferentemente 2 o 3.

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



20 en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , n e Y son lo descrito anteriormente.

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



Ib

en donde  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $n$ , e  $Y$  son los descritos anteriormente.

5 Esta invención se relaciona con ambos estereoisómeros R y S de las aminometil-2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolinas, -quinazolinas, quinoxalinas y aminometil-7,8-dihidro[1,4]dioxino[2,3-g]benzoxazoles así como con las mezclas de los estereoisómeros R y S. En toda esta solicitud,  
 10 el nombre del producto de esta invención, donde no se indica la configuración absoluta de los compuestos de la invención, se desea abarcar los enantiómeros R y S así como las mezclas d ambos. En algunas realizaciones de la presente invención, se prefiere el enantiómero S. Ciertos compuestos de esta  
 15 invención (es decir,  $R^4$  es alquilo) contienen dos centros estereogénicos y por lo tanto pueden existir como diastereómeros. Esta invención se relaciona con ambos diastereómeros, así como con las mezclas de diastereómeros.

20 Cuando se prefiere un estereoisómero, puede, en algunas realizaciones proporcionarse sustancialmente libre del enantiómero correspondiente. Por lo tanto, un enantiómero sustancialmente libre del enantiómero correspondiente se refiere a un compuesto que se aísla o se separa mediante

técnicas de separación o se prepara libre del enantiómero correspondiente. "Sustancialmente libre", como se usa aquí, significa que el compuesto está formado por una proporción significativamente mayor de un estereoisómero. En realizaciones preferidas el compuesto está formado por al menos un 90% en peso de un estereoisómero preferido. En otras realizaciones de la invención, el compuesto está formado por al menos un 99% en peso de un estereoisómero preferido. Los estereoisómeros preferidos pueden aislarse de mezclas racémicas mediante cualquier método conocido para los expertos en el arte, que incluye cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y la formación y la cristalización de sales quirales o se prepara mediante métodos descritos aquí. Véase, por ejemplo, Jacques et al, *Enantiómeros, Racematos y Resoluciones* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S.H. et al, *Tetraedro* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Composición Estereoquímica de Compuestos Carbono* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. *Tablas de Agentes de Resolución y Resoluciones Ópticas* página 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. Of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

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

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

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

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

10

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

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

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

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

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

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

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

Ejemplos específicos de compuestos de la Fórmula I son:

15 N-[2-(5-Metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina;

N-[2-(5-Cloro-1H-indol-3-il)etil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

20

N-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

25 N-[2-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)etil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

N-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(8-etil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

N-[3-(1H-indol-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-  
[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

N-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-metil-N-(8-metil-2,3-  
5 dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

N-[3-(7-Fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-  
[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

10 N-[4-(1H-indol-3-il)butil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-  
[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

N-[4-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)butil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-  
[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

15

N-[4-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)-N-(8-metil-2,3-dihidro-  
[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)butan-2-amina;

N-[3-(5-Fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-  
20 dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

N-[3-(5,7-Difluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-  
dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

25 N-(2,3-Dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-N-[3-  
(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amina;

N-(2,3-Dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-metilamina;

5 N-[3-(5,7-Difluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-metil-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

N-[2-(1-Benzofuran-3-il)etil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

10 N-[3-(1-Benzofuran-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

N-[3-(7-Metoxi-1-benzofuran-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

15

N-[3-(1-Benzotien-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

20 N-[2-(1-Benzotien-3-il)etil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

N-[3-(1-Benzotien-3-il)propil]-N-metil-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

25 N-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(2-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-ilmetil)amina;

N-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-metil-N-(2-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-ilmetil)amina;

N-Etil-N-[3-(5-Fluoro-1H-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-  
5 [1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

N-[3-(5,7-Difluoro-1-metil-1H-indol-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

10 N-[3-(5,7-Difluoro-1-metil-1H-indol-3-il)propil]-N-metil-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

N-[4-(1-Benzofuran-3-il)metil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-  
15 [1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

3-{3-[(8-Metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amino]-propil}-1H-indol-5-carbonitrilo;

20 3-{3-[(2-Metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3g][1,3]benzoxazol-8-ilmetil)amino]-propil}-1H-indol-5-carbonitrilo;

3-{3-[Metil-(2-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-ilmetil)-amino]-propil}-1H-indol-5-  
25 carbonitrilo;

3-{3-[Metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amino]-propil}-1H-indol-5-carbonitrilo;

[3-(6-Fluoro-indol-1-il)-propil]-(8-metil-2,3-dihidro-  
[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina;

5 [3-(6-Fluoro-indol-1-il)-propil]-metil-(8-metil-2,3-dihidro-  
[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina;

[4-(5-Fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-butil]-(8-metil-2,3-  
dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina;

10

Etil-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-(2-metil-7,8-  
dihidro-[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-ilmetil)-amina;

1-Metil-3-{3-[(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-  
15 f]quinolin-2-ilmetil)-amino]-propil}-1H-indol-5-carbonitrilo;

[4-(6-Fluoro-indol-1-il)-butil]-(8-metil-2,3-dihidro-  
[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina;

20 3-{4-[(8-Metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-  
ilmetil)-amino]-butil}-1H-indol-5-carbonitrilo;

1-Metil-3-{3-[metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-  
f]quinolin-2-ilmetil)-amino]-propil}-1H-indol-5-carbonitrilo;

25

3-{4-[Metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-  
2-ilmetil)-amino]-butil}-1H-indol-5-carbonitrilo;

[3-(5-Fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-propil]-metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina;

[4-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)-butil]-metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina;

[4-(5-Fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-butil]-metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina;

10 [3-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-propil-amina;

[3-(4-Fluoro-indol-1-il)-propil]-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina;

15

[4-(6-Fluoro-indol-1-il)-butil]-metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina;

[3-(4-Fluoro-indol-1-il)-propil]-metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina;

20

N-[4[(5-Cloro-1-benzotien-3-il)butil]-N-([(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil)amina;

25 N-[3-(5-Cloro-1-benzotien-3-il)propil]-N-([(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil)amina;

N-[3-(5-Fluoro-1-benzotien-3-il)propil]-N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amina; y

N-[4-(1-Benzofuran-3-il)butil]-N-etil-N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amina.

Los compuestos de la presente invención se preparan de acuerdo con la siguiente descripción general y ejemplos específicos. Las variables usadas son las definidas para la

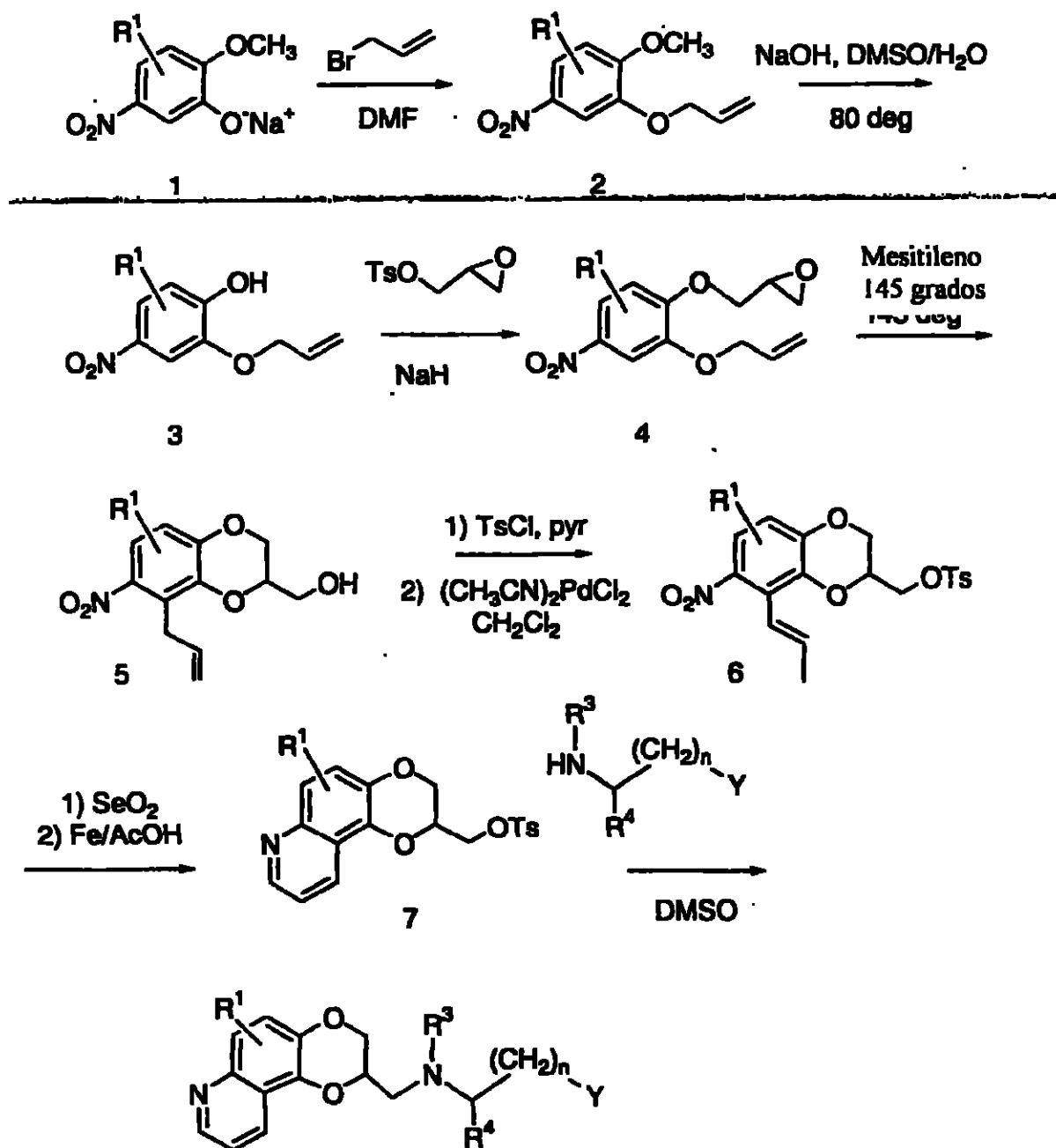
10 Fórmula I, a menos que se indique de otro modo. Las 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetilaminas en donde  $R^2$  es H se preparan como se ilustra en el Esquema 1 a continuación. Específicamente, el nitroguayacol (1) sustituido apropiadamente se alquila con bromuro de alilo en

15 la presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio y luego se desmetila mediante un reactivo tal como hidróxido de sodio. El 4-nitro-2-aliloxifenol (2) resultante luego se alquila con tosilato de glicidilo o una epihalohidrina en la presencia de una base tal como hidruro de sodio y se calienta

20 en un solvente de alto punto de ebullición tal como mesitileno o xileno para efectuar tanto la redistribución del grupo alilo como la ciclación del anillo de dioxano. El alcohol primario (5) resultante se convierte en el tosilato mediante la reacción con cloruro de p-toluenosulfonilo en la

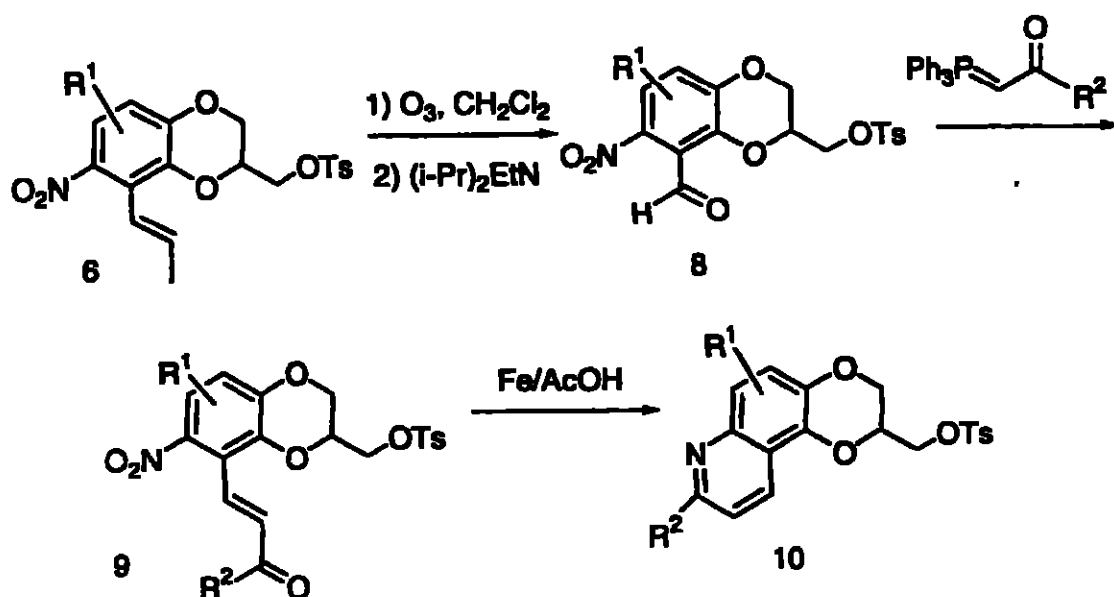
25 presencia de una amina terciaria o piridina, o alternativamente en un haluro mediante la reacción con tetrabromuro de carbono o tetracloruro de carbono en combinación con trifenilfosfina. La cadena lateral de alilo

luego se isomeriza mediante el tratamiento con cloruro de bis-acetonitrilo paladio (II) catalítico en cloruro de metileno o benceno en reflujo. La oxidación alílica de 6 dióxido de selenio en dioxano/agua en reflujo da el o-  
5 nitrocinamaldehído, que al reducirse con hierro en ácido acético se cicla al 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolina-2-metiltosilato (7) o haluro. El reemplazo del tosilato o haluro con la indolalquilamina sustituida apropiadamente en algún solvente de alto punto de ebullición tal como sulfóxido  
10 de dimetilo da los compuestos del título de la invención.



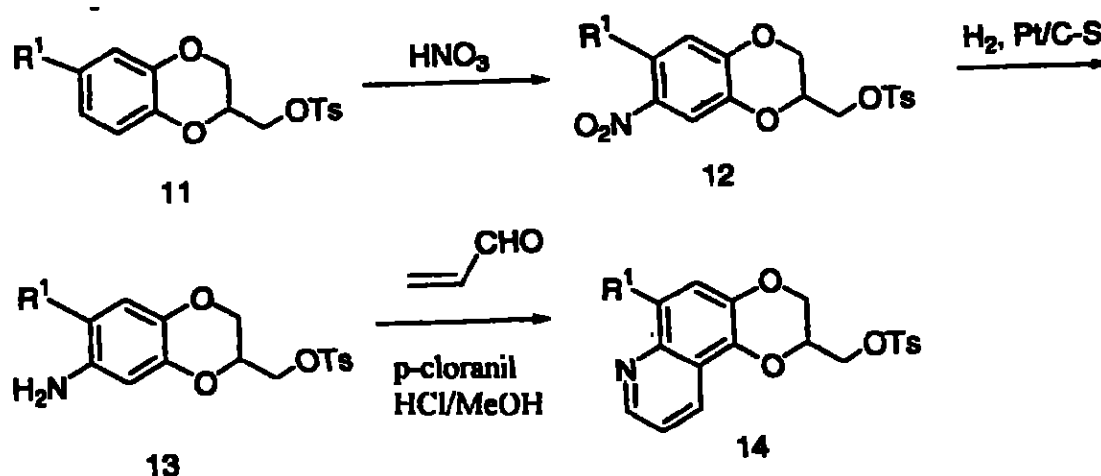
Las 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetilaminas de la invención en donde  $R^2$  es alquilo pueden prepararse a partir de la nitro olefina descrita anteriormente de la siguiente manera (Esquema 2). La olefina redispuesta (6) se trata consecutivamente con ozono y una amina terciaria o con tetróxido de osmio y peryodato de sodio para dar o-

nitrobenzaldehído (8). La condensación con la trifenilfosforiliden cetona en condiciones de Wittig da la o-nitrocinaamil cetona (9), que al reducirse con hierro en ácido acético, se cicla hacia el 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolin-2-metiltosilato (10) correspondiente. El reemplazo del tosilato con la indolalquilamina sustituida apropiadamente como anteriormente da los compuestos del título de la invención. La sustitución del trimetil fosfonoacetato por trifenilfosforilideno cetona en el procedimiento de Wittig precedente, seguida por la reducción del grupo nitro con cloruro de estaño (II) y la ciclación en ácido da los compuestos de la invención en donde  $R^2$  es hidroxil. El tratamiento del derivado de hidroxil con un cloruro de ácido inorgánico tal como cloruro o bromuro de fosforilo da los compuestos de la invención en donde  $R^2$  es halo. La sustitución de dietil cianometilfosfonato por la trifenilfosforilideno cetona en el procedimiento de Wittig precedente, seguida por la reducción del grupo nitro con cloruro de estaño (II) y la ciclación en ácido da los compuestos de la invención en donde  $R^2$  es amino.



Esquema 2

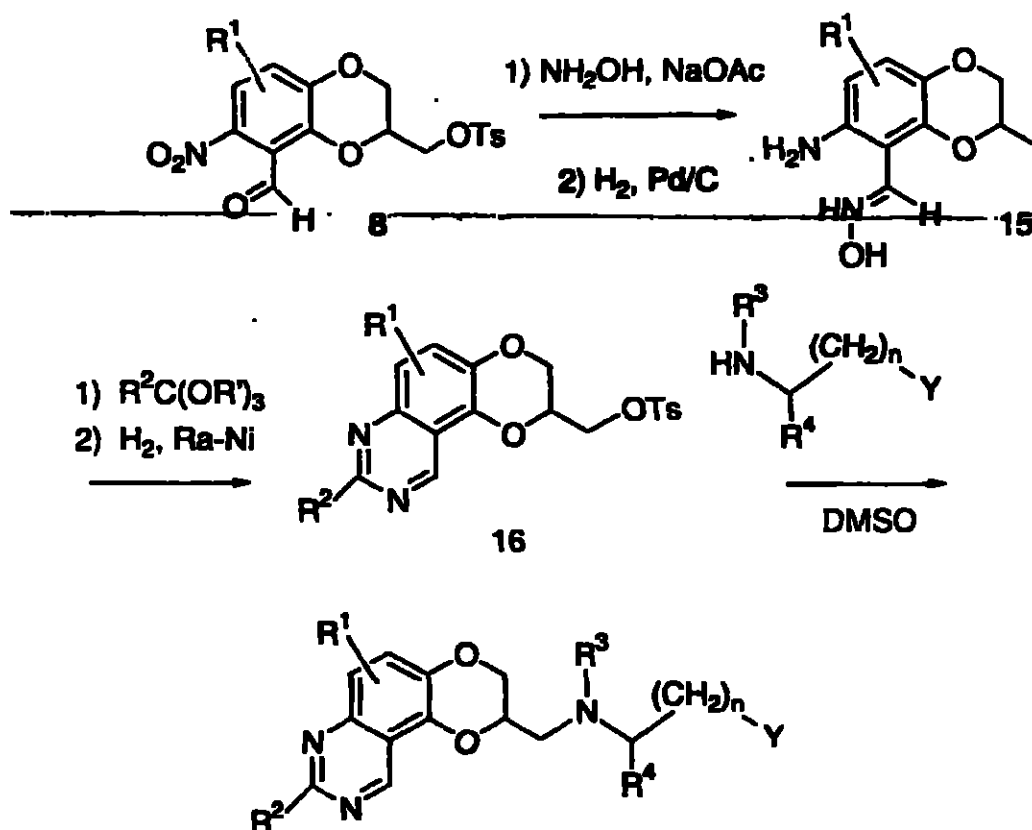
Los compuestos de la invención en donde  $\text{R}^1$  está unido a la  
 5 posición 6 de las 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolin-2-  
 ilmetilaminas pueden prepararse alternativamente mediante una  
 variación de la síntesis de la quinolina de Skraup según el  
 Esquema 3 siguiente. El metiltosilato de bezodioxano (11)  
 sustituido apropiadamente se nitra en condiciones comunes con  
 10 ácido nítrico en un solvente tal como dicloroetano y el  
 compuesto nitro (12) resultante se reduce mediante el  
 tratamiento con hidrógeno en la presencia de un catalizador  
 tal como platino sobre sulfuro de carbono. El tratamiento de  
 la anilina (13) resultante con acroleína en la presencia de  
 15 cloruro de hidrógeno y un oxidante tal como p-cloranil o  
 naftoquinona da la 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolina  
 (14) correspondiente. El reemplazo del tosilato con la  
 indolalquilamina sustituida apropiadamente como anteriormente  
 da los compuestos del título de la invención.



Esquema 3

Las 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f] quinazolin-2-ilmetilaminas  
 5 de la invención se preparan como se ilustra a continuación  
 (Esquema 4). El o-nitrobenzaldehído (8) descrito  
 anteriormente se convierte en la oxima (15) mediante el  
 tratamiento con clorhidrato de hidroxilamina en la presencia  
 de una base adecuada tal como acetato de sodio y el grupo  
 10 nitro se reduce a la amina mediante la hidrogenación sobre  
 paladio sobre carbono. La ciclación hacia el N-óxido de  
 quinazolina se efectúa mediante el tratamiento a reflujo con  
 el orto éster apropiado de acuerdo con el método de Ostrowski  
 (Heterociclos, volumen 43, N° 2, página 289, 1996). El N-  
 15 óxido de quinazolina puede reducirse a la quinazolina (16)  
 con un agente de reducción adecuado tal como hidrógeno sobre  
 níquel de Raney. Alternativamente, un período prolongado de  
 reflujo en el orto éster da la quinazolina reducida  
 directamente a través de la reacción de desproporción y el  
 20 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinazolina-2-metiltosilato o  
 haluro puede aislarse mediante cromatografía de columna. El  
 reemplazo del tosilato o haluro con la indolalquilamina

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



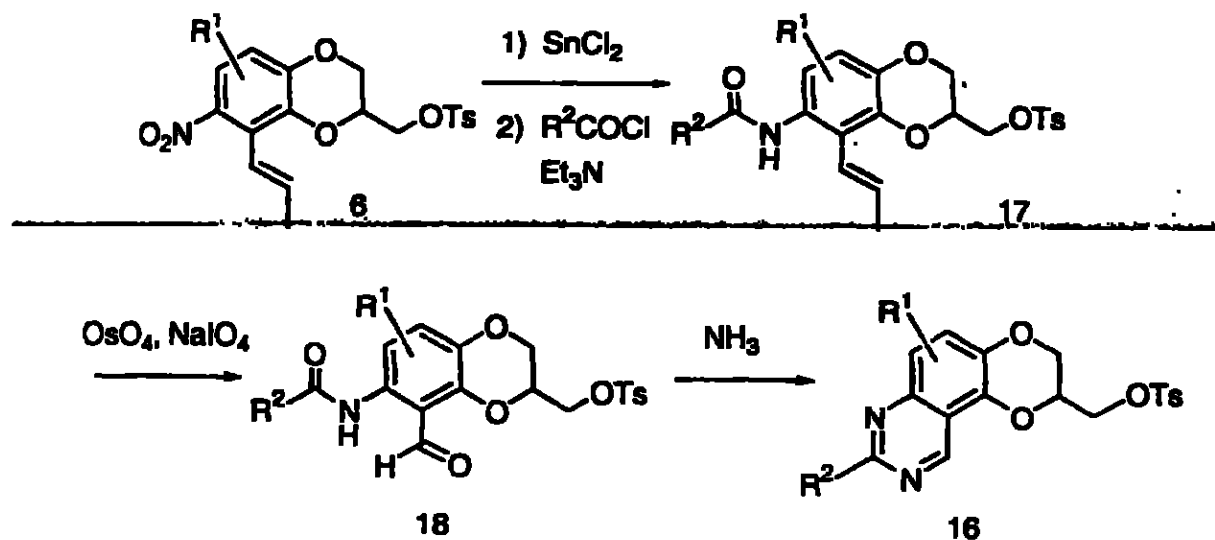
5

Esquema 4

Las 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinazolin-2-ilmetilaminas de la invención pueden prepararse alternativamente a partir de la olefina redispuesta precedente mediante el método descrito en el Esquema 5 siguiente. La nitro olefina (6) primero se reduce a la anilina mediante el tratamiento con un agente de reducción adecuado tal como cloruro estañoso dihidratado en acetato de etilo en reflujo y la amina resultante se acila con el haluro o anhídrido de acilo apropiado. La olefina (17) luego se convierte en el aldehído (18) mediante la ruptura con tetróxido de osmio catalítico en la presencia de exceso de peryodato de sodio. La ciclación

directamente hacia el 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinazolin-2-ilmetiltosilato (16) o haluro se efectúa mediante el tratamiento del amido aldehído (18) con amoníaco y mediante el reemplazo del tosilato o haluro con la

5 indolalquilamina sustituida apropiadamente en algún solvente de alto punto de ebullición tal como sulfóxido de dimetilo que se describió anteriormente da los compuestos del título de la invención.



10

Esquema 5

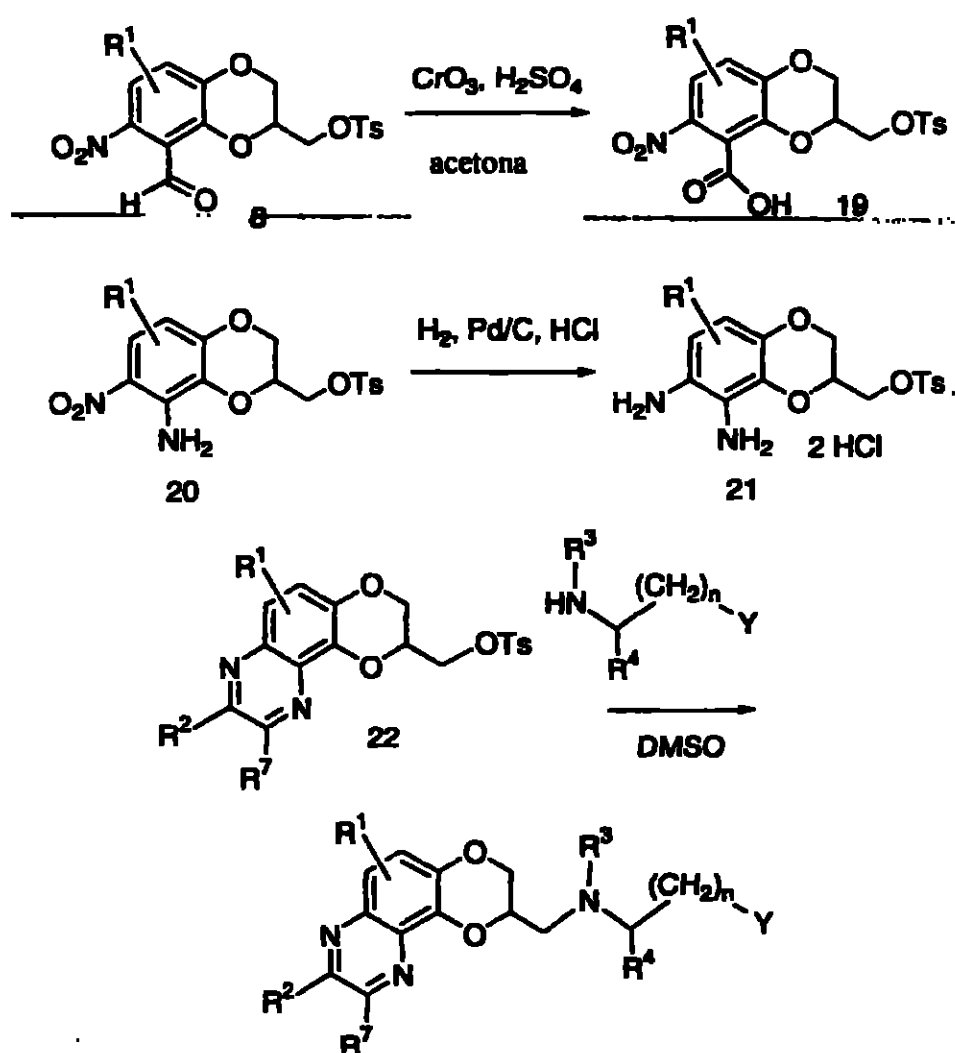
Las 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinoxalin-2-ilmetilaminas de la invención se preparan como se ilustra en el Esquema 6 siguiente. El o-nitrobenzaldehído (8) descrito anteriormente

15 se oxida hacia el ácido o-nitrobenzoico (19) con un oxidante adecuado tal como trióxido de cromo (oxidación de Jones) o clorito de sodio y el ácido se convierte a la o-nitroanilina (20) con difenilfosforil azida (DPPA) en la presencia de una base terciaria tal como diisopropiletilamina. La reducción de

20 la nitroanilina a la diamina (21) con hidrógeno y paladio

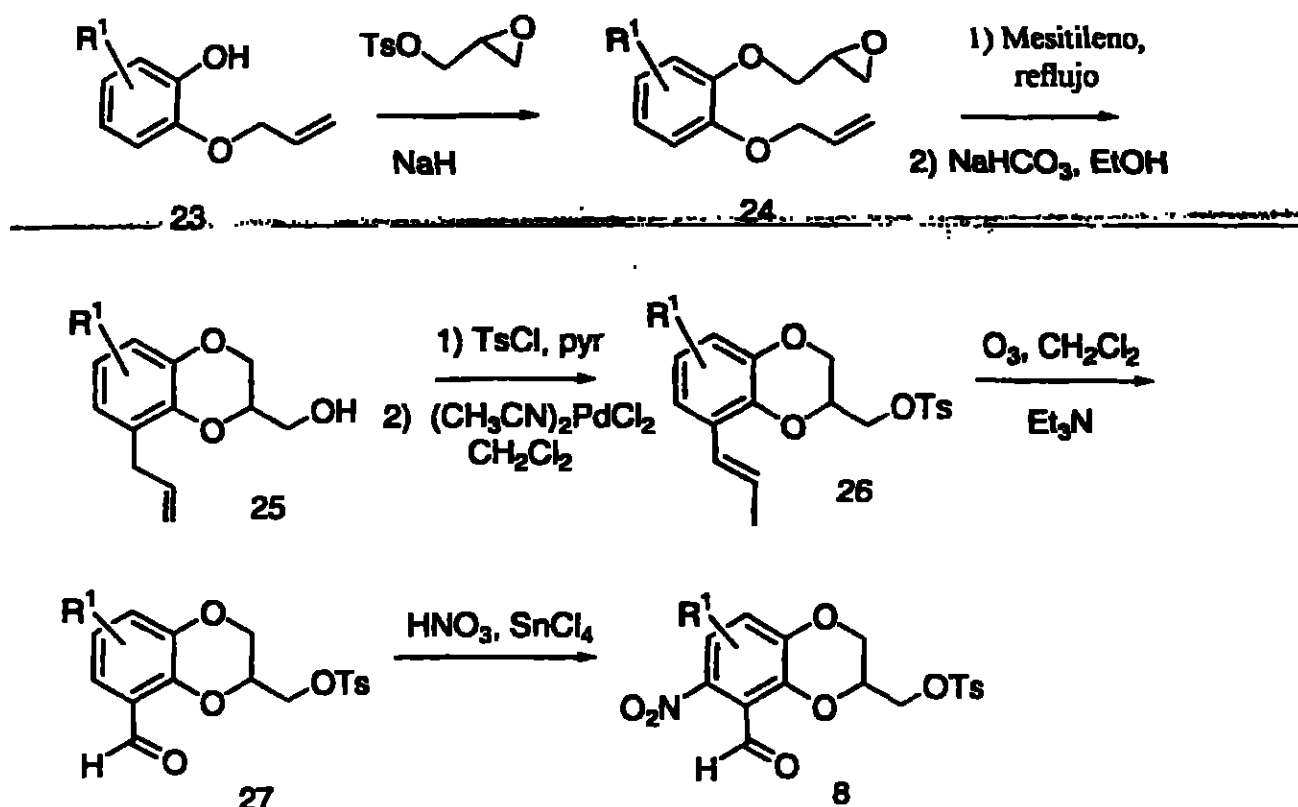
sobre carbono y la ciclación mediante el tratamiento con el compuesto dicarbonilo apropiado (por ejemplo, glioxal, 2,3-butanodiona, 3,4-hexanodiona) da el 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinaxolin-2-metiltosilato (22) o haluro. El

5 reemplazo del tosilato o haluro con la indolalquilamina sustituida apropiadamente en algún solvente de alto punto de ebullición tal como sulfóxido de dimetilo da los compuestos del título de la invención.



Esquema 6

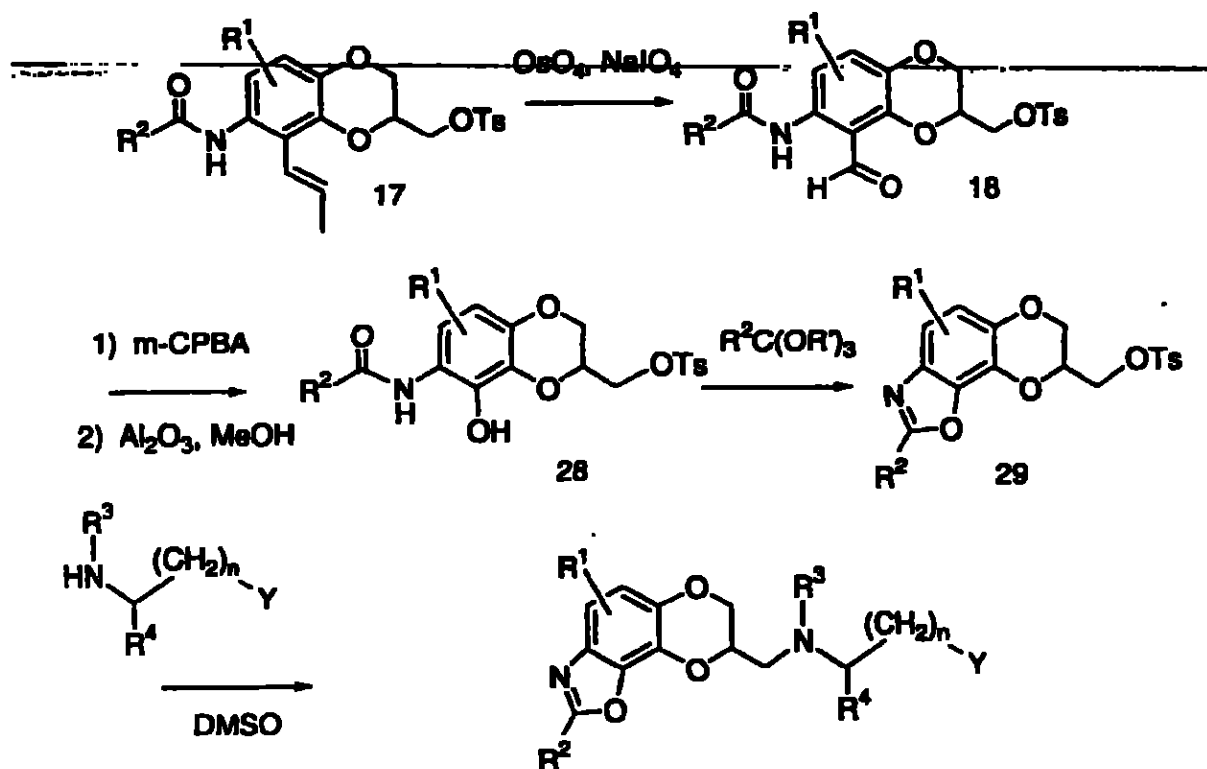
El o-nitrobenzaldehído (8) usado en la composición química descrita anteriormente puede prepararse alternativamente como se muestra en el Esquema 7 siguiente. El catecol monoalquilado (23) apropiado se elabora con tosilato de glicidilo como se describió anteriormente y se redispone en mesitileno en reflujo. La ciclación hacia el benzodioxan metanol (25) se efectúa mediante el tratamiento con bicarbonato de sodio en etanol y el alcohol se convierte en el tosilato (26) o haluro como se describió anteriormente. Después de la redistribución del enlace doble mediante el tratamiento con cloruro de bisacetonitrilo paladio (II) catalítico en cloruro de metileno en reflujo y la ruptura con ozono o tetróxido de osmio / peryodato de sodio como se describió anteriormente, el aldehído (27) resultante se nitra en forma regioselectiva con una combinación de ácido nítrico y cloruro de estaño (IV).



Esquema 7

Las 7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-g]benzoxazol-8-ilmetilaminas  
 5 de la invención se preparan como se ilustra en el Esquema 8  
 siguiente. La amido olefina (17) descrita en el Esquema 5 se  
 rompe hacia el o-amidobenzaldehído (18) correspondiente  
 mediante el tratamiento con tetróxido de osmio catalítico en  
 la presencia de peryodato de sodio. El aldehído se convierte  
 10 en el fenol (28) mediante el tratamiento con ácido meta-  
 cloroperoxibenzoico en la reacción de Baeyer-Villager y la  
 ciclación hacia el 7,8-dihidro[1,4]dioxino[2,3-  
 g][1,3]benzoxazol (29) se efectúa mediante el tratamiento a  
 reflujo con un agente de deshidratación apropiado tal como un  
 15 orto éster o un catalizador de ácido tal como ácido p-  
 toluenosulfónico. El reemplazo del tosilato o haluro con la

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

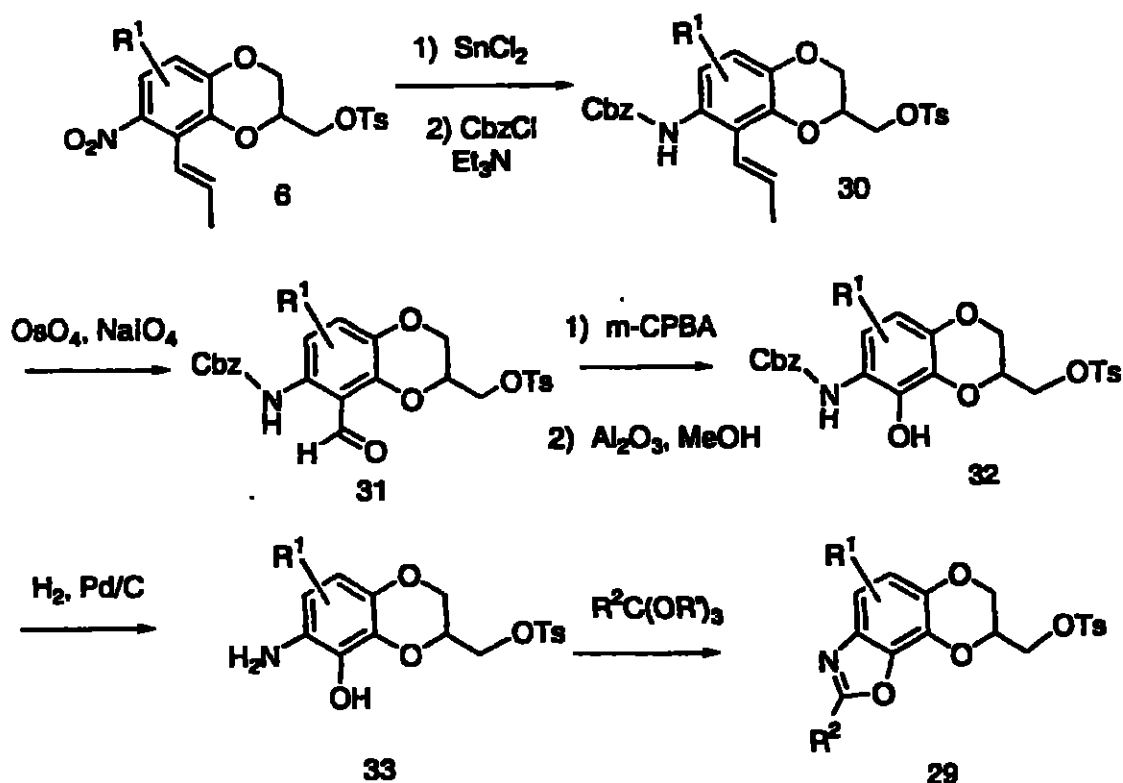


5

Esquema 8

Alternativamente (Esquema 9), la nitro olefina (6) puede reducirse con cloruro de estaño (II) como se describe en el Esquema 5 anterior y protegerse con un grupo protector adecuado tal como carbobenzoxi (Cbz) antes de que la olefina se rompa hacia el aldehído (31) mediante el tratamiento con tetróxido de osmio/peryodato de sodio y el aldehído se convierte en un fenol (32) mediante el procedimiento de Baeyer-Villager. La desprotección mediante el tratamiento con hidrógeno sobre paladio sobre carbono da el o-aminofenol (33) que se cicla hacia el 7,8-dihidro[1,4]dioxino[2,3-g]benzoxazol (29) mediante el tratamiento con el orto éster,

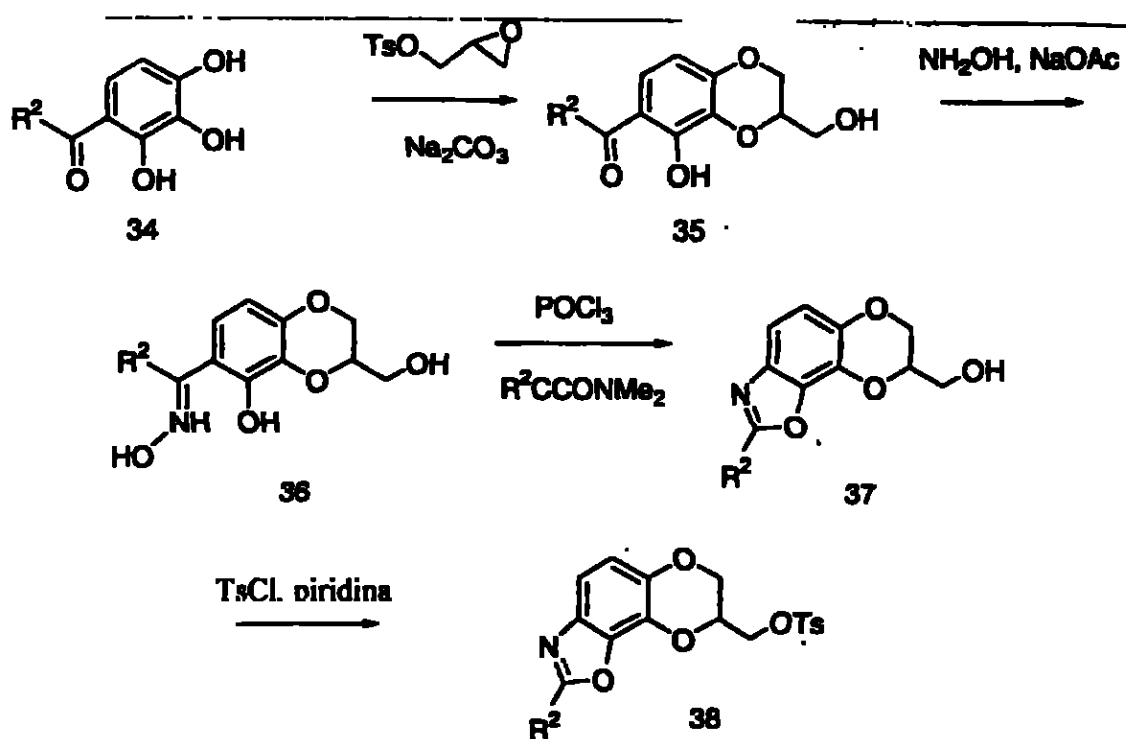
ácido carboxílico o anhídrido apropiado. El tratamiento del o-aminofenol con bromuro o cloruro de cianógeno o un cloruro de carbamoilo sustituido adecuadamente lleva a los compuestos de la invención en donde  $R^2$  es amino. El tratamiento del o-aminofenol con carbonil diimidazol da la oxazolona que lleva a los compuestos de la invención en donde  $R^2$  es halo a través del tratamiento con un anhídrido inorgánico tal como cloruro o bromuro de fosforilo. El reemplazo del tosilato con la indolalquilamina sustituida apropiadamente como anteriormente da los compuestos del título de la invención.



Esquema 9

Los compuestos de la invención en donde  $R^1$  es hidrógeno y  $R^2$  es alquilo se preparan más convenientemente de acuerdo con el Esquema 10 siguiente. La 2',3',4'-trihidroxiacilfenona (34) apropiada se alquila en forma regioselectiva con tosilato de

glicidilo o una epihalohidrina en la presencia de una base tal como carbonato de sodio para dar el 7-acil-8-hidroxibenzodioxan-2-metanol (35) correspondiente. Después de la conversión de la cetona en la oxima (36) mediante la  
 5 reacción con clorhidrato de hidroxilamina y acetato de sodio, la ciclación hacia el oxalato (37) se efectúa mediante el tratamiento con cloruro de fosforilo en la amida del ácido dimetilalcanoico apropiado. El 7,8-dihidro-1,6,9-trioxa-3-aza-ciclopenta[*a*]naftalen-8-metanol resultante se convierte  
 10 en el tosilato (38) mediante el tratamiento con cloruro de *p*-toluenosulfonilo en piridina y se combina con las indolalquilaminas apropiadas como se describió para dar los compuestos del título de la invención.



15

Esquema 10

Los compuestos de la invención puede resolverse en sus enantiómeros mediante métodos convencionales o, preferentemente, los enantiómeros individuales pueden prepararse directamente mediante la sustitución de 3-nitrobenceno-sulfonato de (2R)-(-)-glicidilo o tosilato (para la S benzodioxan metanamina) o 3-nitrobenceno-sulfonato de (2S)-(+)-glicidilo o tosilato (para el enantiómero R) en lugar de epihalohidrina o tosilato de glicidilo racémico en el procedimiento precedente.

10

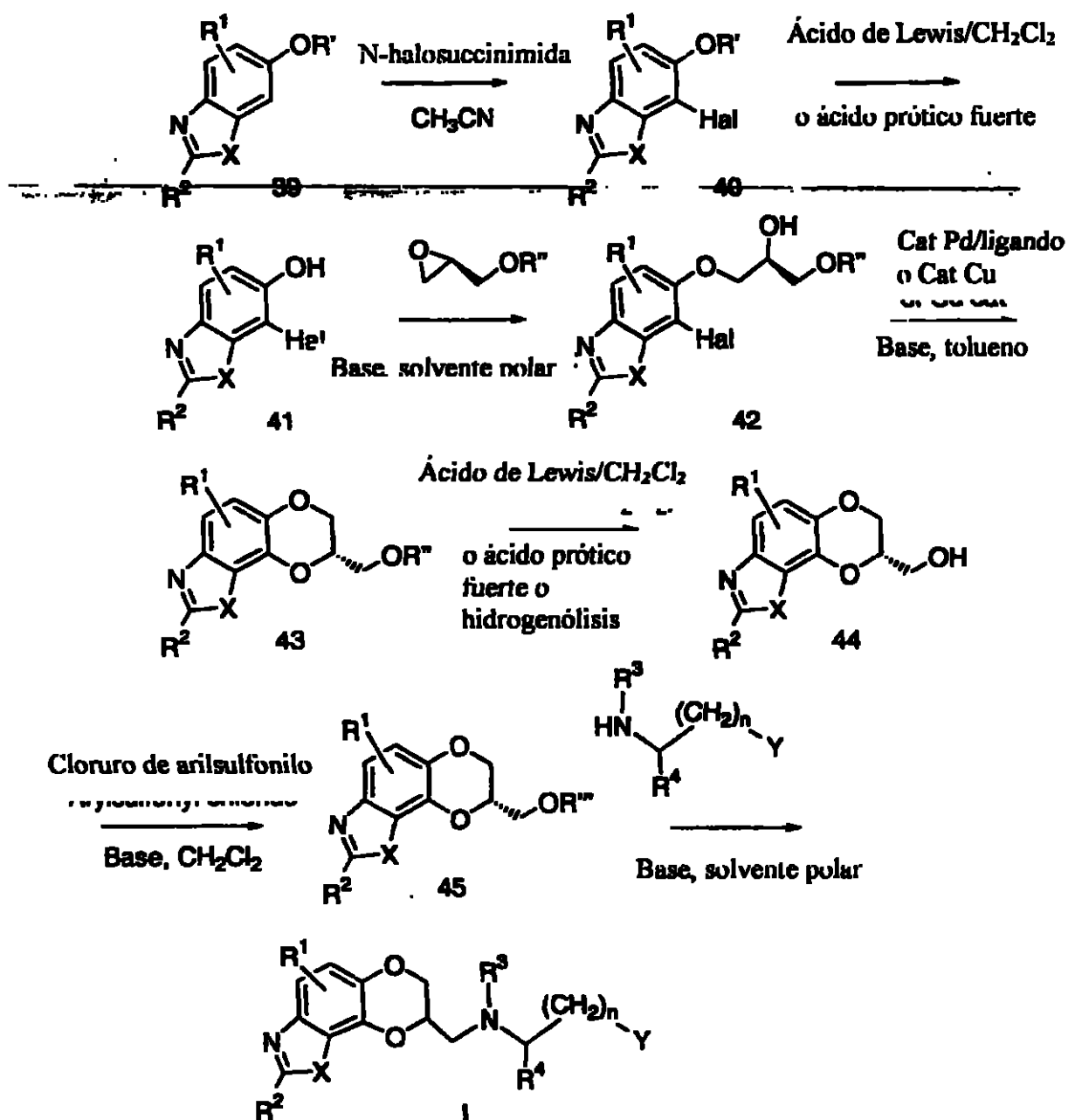
En aún otro método, los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 11. La síntesis del compuesto I está compuesto por pasos que empiezan con la halogenación de 39 en donde R' es alquilo de 1-6 átomos de carbono, con reactivos tales como N-halosuccinimida en acetonitrilo para dar 40 (donde Hal es un halógeno tal como Br, Cl o I). La desprotección de 40 con ácidos de Lewis tales como tribromuro de boro, tricloruro de boro, tricloruro de aluminio, cloruro férrico, o yoduro de trimetilsililo en un solvente adecuado tal como cloruro de metileno, o con ácidos próticos fuertes tales como HBr y HCl da la sal 41. La base libre 41 puede obtenerse mediante la neutralización con una suspensión de resina Amberlyst A 21 en solventes polares tales como etanol o metanol.

25

La alquilación de 41, ya sea como la base libre o la sal, con éteres de glicidilo protegido con bencilo o bencilo

sustituido ( , donde R'' es bencilo, bencilo sustituido

tal como 4-bromobencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2- o 4-nitrobencilo, o 4-metoxibencilo) en solventes polares adecuados tales como DMSO, DMF, o DMA en la presencia de bases tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, trietilamina da 42. Luego 42 se cicló usando catalizadores de paladio tales como tris(dibencilidenacetona)dipaladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, o acetato de paladio con ligandos desde el grupo que comprende ( $\pm$ ) BINAP y enantiómeros separados de él, ( $\pm$ ) Tol-BINAP y enantiómeros separados de él; 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno, 1,3-bis(difenilfosfino)propano, y 1,2-bis(difenil-fosfino)etano en la presencia de bases tales como NaH, LiH, KH, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de titanio, carbonato de cesio, t-butóxido de potasio o fosfato de potasio tribásico en un solvente adecuado tal como tolueno, o alternativamente, con catalizador de cobre tal como yoduro de cobre en la presencia de bases tales como NaH, LiH, KH en un solvente adecuado tal como tolueno para lograr 43.



Esquema 11

La desprotección de la quinolina 43 con ácidos de Lewis tales  
 5 como tribromuro de boro, tricloruro de boro, tricloruro de  
 aluminio, yoduro de trimetilsililo en un solvente adecuado  
 tal como cloruro de metileno, o con ácidos próticos fuertes  
 tales como HBr y HCl o en condiciones de ruptura reductiva  
 usando el catalizador de Pd y reactivos de transferencia de  
 10 hidrógeno tales como hidrógeno, ciclohexano, metil  
 ciclohexano, o formato de amonio da el benzodioxanmetanol de

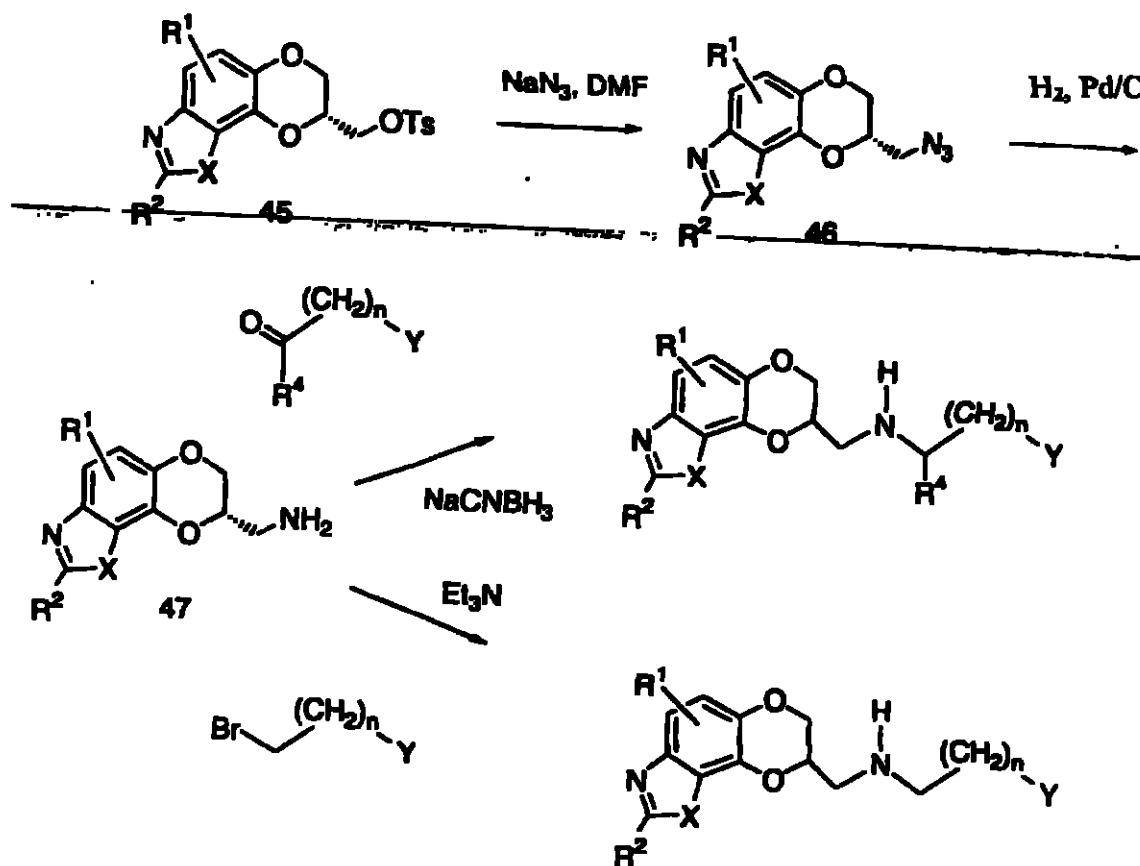
heterociclo fusionado 44. El grupo hidroxilo 44 puede activarse con un cloruro de aril- o alquilsulfonilo tal como cloruro de p-toluenosulfonilo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de 2-, 3- o 4-nitrobencenosulfonilo, o cloruro de 2-  
5 o 4-bromobencenosulfonilo en la presencia de bases tales como trietilamina o piridina en solventes adecuados tales como cloruro de metileno, THF, o tolueno para dar 45 donde R''' es un sulfonato tal como p-toluenosulfonato, metanosulfonato, 2-,  
3- o 4-nitrobencenosulfonato, o 2- o 4-  
10 bromobencenosulfonato. El acoplamiento final de 45 con indolalquilaminas apropiadas para la invención, en la presencia de bases tales como la base de Hünig (diisopropil etilamina), carbonato de potasio, o carbonato de sodio en solventes polares tales como THF, dioxano, DMSO, DMF o DMA da  
15 los compuestos de la Fórmula I.

Los compuestos de la invención pueden alternativamente prepararse a partir del benzodioxan metiltosilato de heterociclo fusionado (45) mediante el tratamiento que se  
20 describe a continuación en el Esquema 11. El tosilato se calienta con sodio azida en un solvente apropiado tal como DMF para dar la azida 46, que luego se reduce hacia la amina primaria (47) con un agente de reducción adecuado tal como hidrógeno sobre paladio sobre carbono, borohidruro de sodio  
25 en propanol o trifenilfosfina. La amina primaria 47 puede alquilarse en forma reductiva mediante el tratamiento con un aldehído sustituido adecuadamente o cetona en la presencia de un agente de reducción tal como cianoborohidruro de sodio o

alquilarse con un haluro de indolalquilo, alquilsulfonato o arilsulfonato sustituido adecuadamente en la presencia de una base tal como trietilamina o la base de Hünig para dar los compuestos de la invención en donde  $R^3$  es hidrógeno. Las

5 aminas secundarias así obtenidas pueden alquilarse adicionalmente si se desea mediante el tratamiento con el haluro de alquilo apropiado en la presencia de una base terciaria o alcanal en la presencia de un agente de reducción tal como cianoborohidruro de sodio para dar los compuestos de

10 la invención en donde  $R^3$  es alquilo.



Los guayacoles, catecoles, 2',3',4'-trihidroxiacilfenonas y benzodioxan metiltosilatos apropiados para la composición química precedente son compuestos conocidos o pueden ser preparados por un experto en el arte. Las indol alquil  
5 cetonas, haluros, alquilsulfonatos y arilsulfonatos son compuestos conocidos o pueden ser fácilmente preparados por un experto en el arte usando los procedimientos descritos por Smith, Yocca, Yevich y Mattson en EP 464.558 A1 o por Bathe y Tilly en WO 0035872 A1. Las indolaquilaminas son compuestos  
10 conocidos o pueden ser preparados por un experto en el arte a partir de haluros o sulfonatos mediante el tratamiento con sodio azida o cianuro de sodio, seguido por la reducción con hidrógeno sobre el catalizador apropiado, ya sea paladio sobre carbono o rodio sobre alúmina. Las  
15 benzofuranilalquilaminas y benzotiofenilalquilaminas son compuestos conocidos o pueden ser preparados fácilmente por un experto en el arte a partir de los alcoholes conocidos primero convirtiéndolos en los bromuros mediante el tratamiento con trifenilfosfina y tetrabromuro de carbono,  
20 luego desplazando el bromuro con sodio azida o cianuro de sodio y finalmente mediante la reducción con nitrógeno como se describió anteriormente para las indolaquilaminas.

Se utilizó un protocolo similar a aquel utilizado por  
25 Cheetham et al (*Neuropharmacol.* 32:737, 1993) para determinar la afinidad de los compuestos de la invención con el transportador de serotonina. La capacidad del compuesto de desplazar <sup>3</sup>H-paroxetina de las membranas de la corteza

frontal de ratas macho se determinó usando un aparato de filtración Tom Tech para separar la unión de  $^3\text{H}$ -paroxetina libre y un contador Wallac 1205 Beta Plate® para cuantificar la radioactividad de la unión. Los  $K_i$  así determinados para  
5 antidepresivos clínicos comunes son 1,96 nM para fluoxetina, 14,2 nM para imipramina y 67,6 nM para zimelidina. Se ha hallado una correlación fuerte entre la unión de  $^3\text{H}$ -paroxetina y la corteza frontal de rata y la inhibición de la asimilación de  $^3\text{H}$ -serotonina.

10

Se estableció una alta afinidad con el receptor de  $5\text{-HT}_{1A}$  de serotonina ensayando la capacidad de los compuestos reivindicados de desplazar [ $^3\text{H}$ ] 8-OHDPAT (dipropilaminotetralina) del receptor de serotonina de  $5\text{-HT}_{1A}$   
15 siguiendo una modificación del procedimiento de Hall et al, *J. Neurochem.* 44, 1685 (1985) que utiliza células CHO transfectadas en forma estable con receptores de  $5\text{-HT}_{1A}$  humanos. Las afinidades de  $5\text{-HT}_{1A}$  con los compuestos de la invención se informan a continuación como  $K_i$ .

20

La actividad antagonista en receptores de  $5\text{-HT}_{1A}$  se estableció usando un ensayo de unión de  $^{35}\text{S}$ -GTP $\gamma$ S similar a aquel utilizado por Lazareno y Birdsall (*Br. J. Pharmacol.* 109: 1120, 1993), en donde se determinó la capacidad de los  
25 compuestos del ensayo de efectuar la unión de  $^{35}\text{S}$ -GTP $\gamma$ S a las membranas que contienen receptores de  $5\text{-HT}_{1A}$  humanos clonados. Los agonistas producen un aumento en la unión mientras que los antagonistas no producen ningún aumento sino que en

cambio invierten los efectos del agonista común 8-OHDPAT. El efecto inhibitor máximo del compuesto del ensayo está representado como el  $I_{max}$  mientras que la potencia está definida por la  $IC_{50}$ .

- 5 Los resultados de los tres procedimientos experimentales comunes descritos en los tres párrafos precedentes fueron los siguientes:

|                  | Afinidad de<br>Transportador<br>de 5-HT | Afinidad de<br>Receptor de 5-<br>HT <sub>1A</sub> | Función de 5-HT <sub>1A</sub>                 |
|------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
| <u>Compuesto</u> | <u>Ki (nM)</u>                          | <u>Ki (nM)</u>                                    | <u>IC<sub>50</sub> (nM) (I<sub>max</sub>)</u> |
| Ejemplo 1        | 31,00                                   | 2,03                                              | 88,6 (80,3)                                   |
| Ejemplo 2        | 34,00                                   | 19,89                                             | 49,4 (37,0)                                   |
| Ejemplo 3        | 0,41                                    | 0,27                                              | 10,6 (98,7)                                   |
| Ejemplo 4        | 47,00                                   | 4,19                                              | 909,1 (58,0)                                  |
| Ejemplo 5        | 0,96                                    | 0,64                                              | 92,5 (76,8)                                   |
| Ejemplo 6        | 3,57                                    | 0,39                                              | 31,3 (86,6)                                   |
| Ejemplo 7        | 0,38                                    | 3,43                                              | 73,9 (100)                                    |
| Ejemplo 8        | 2,07                                    | 0,22                                              | 25,8 (94,1)                                   |
| Ejemplo 9        | 4,70                                    | 0,46                                              | 23,7 (95,2)                                   |
| Ejemplo 10       | 1,29                                    | 1,78                                              | 71,1 (61,5)                                   |
| Ejemplo 11       | Isómero A 1,62                          | 1,68                                              | 27,8 (78,3)                                   |
|                  | Isómero B 0,43                          | 4,65                                              |                                               |
| Ejemplo 12       | 23,00                                   | 1,55                                              | 137,6 (81,6)                                  |
| Ejemplo 13       | 1,05                                    | 0,32                                              | 64,6 (95,0)                                   |
| Ejemplo 14       | 1,00                                    | 1,03                                              | 507,3 (100)                                   |

| <u>Compuesto</u> | Afinidad de<br>Transportador<br>de 5-HT | Afinidad de<br>Receptor de 5-<br>HT <sub>1A</sub> | Función de 5-HT <sub>1A</sub>                 |
|------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                  | <u>Ki (nM)</u>                          | <u>Ki (nM)</u>                                    | <u>IC<sub>50</sub> (nM) (I<sub>max</sub>)</u> |
|                  |                                         |                                                   |                                               |
| Ejemplo 15       | 1,60                                    | 5,16                                              | 411,8 (100)                                   |
| Ejemplo 16       | 1,80                                    | 2,51                                              | 125,1 (100)                                   |
| Ejemplo 17       | 46,00                                   | 0,63                                              | 52,0 (78,0)                                   |
| Ejemplo 18       | 6,60                                    | 0,35                                              | 10,4 (59,3)                                   |
| Ejemplo 19       | 14,60                                   | 0,20                                              | 50,1 (95,4)                                   |
| Ejemplo 20       | 2,82                                    | 0,38                                              | 188,3 (100)                                   |
| Ejemplo 21       | 62,00                                   | 0,60                                              | 25,9 (37,5)                                   |
| Ejemplo 22       | 4,30                                    | 7,12                                              | 878,0 (85,5)                                  |
| Ejemplo 23       | 1,85                                    | 0,70                                              | 19,3 (85,8)                                   |
| Ejemplo 24       | 1,40                                    | 4,45                                              | 156,9 (100)                                   |
| Ejemplo 25       | 0,60                                    | 5,47                                              | 43,5 (94,0)                                   |
| Ejemplo 26       | 5,90                                    | 3,26                                              | 180,4 (90,2)                                  |
| Ejemplo 27       | 6,70                                    | 52,85                                             | 340,6 (100)                                   |
| Ejemplo 28       | 5,50                                    | 0,28                                              |                                               |
| Ejemplo 29       | 0,90                                    | 1,64                                              | 55,8 (94,0)                                   |
| Ejemplo 30       | 1,80                                    | 5,35                                              | 68,0 (73,1)                                   |
| Ejemplo 31       | 2,40                                    | 35,30                                             | 205,4 (97,7)                                  |
| Ejemplo 32       | 1,00                                    | 5,46                                              | 232,7 (100)                                   |
| Ejemplo 33       | 2,20                                    | 21,21                                             | 200,1 (73,5)                                  |
| Ejemplo 34       | 8,10                                    | 0,29                                              | 193,1 (100)                                   |
| Ejemplo 35       | 2,40                                    | 0,56                                              | 66,6 (78,9)                                   |
| Ejemplo 36       | 1,90                                    | 16,29                                             | 486,2 (91,9)                                  |
| Ejemplo 37       | 2,60                                    | 1,12                                              | 21,4 (100)                                    |

| <u>Compuesto</u> | Afinidad de<br>Transportador<br>de 5-HT | Afinidad de<br>Receptor de 5-<br>HT <sub>1A</sub> | Función de 5-HT <sub>1A</sub>                 |
|------------------|-----------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                  | <u>Ki (nM)</u>                          | <u>Ki (nM)</u>                                    | <u>IC<sub>50</sub> (nM) (I<sub>m-4</sub>)</u> |
|                  |                                         |                                                   |                                               |
| Ejemplo 38       | 1,31                                    | 0,06                                              | 25,8 (85,5)                                   |
| Ejemplo 39       | 0,50                                    | 0,85                                              | 263,2 (78,5)                                  |
| Ejemplo 40       | 7,00                                    | 17,67                                             | 1980,0 (100)                                  |
| Ejemplo 41       | 0,24                                    | 20,99                                             |                                               |
| Ejemplo 42       | 2,75                                    | 35,96                                             |                                               |
| Ejemplo 43       | 0,50                                    | 13,09                                             | 343,7 (100)                                   |
| Ejemplo 44       | 3,40                                    | 9,99                                              | 372,3 (100)                                   |
| Ejemplo 45       | 1,00                                    | 108,11                                            | 1086,0 (100)                                  |
| Ejemplo 46       | 6,70                                    | 0,05                                              | 31,4 (85,6)                                   |
| Ejemplo 47       | 1,00                                    | 4,42                                              | 191,1 (75,2)                                  |
| Ejemplo 48       | 4,20                                    | 24,66                                             | 500,0 (100)                                   |
| Ejemplo 49       | 23,0                                    | 0,73                                              | 99 (33)                                       |
| Ejemplo 50       | 9,7                                     | 0,45                                              | 69 (50)                                       |
| Ejemplo 51       | 2,35                                    | 0,78                                              | 19 (82)                                       |
| Ejemplo 52       | Nd                                      | 2,08                                              | EC <sub>50</sub> =526 (E <sub>m-4</sub> =97)  |

Al igual que los antidepresivos fluoxetina, paroxetina y sertralina, los compuestos de esta invención tienen la capacidad de bloquear potencialmente la asimilación del neurotransmisor cerebral serotonina. Son entonces útiles para el tratamiento de enfermedades comúnmente tratadas mediante la administración de los antidepresivos inhibidores de la asimilación selectiva de serotonina (SSRI), tales como

depresión (que incluye en forma no taxativa trastorno depresivo mayor, depresión infantil y distimia), ansiedad, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático, trastorno disfórico premenstrual (también denominado síndrome premenstrual), trastorno de déficit de atención (con y sin 5 hiperactividad), trastornos obsesivos compulsivos (que incluyen en forma no taxativa tricotilomanía), trastornos de espectro obsesivo compulsivo (que incluye en forma no taxativa autismo), trastorno de ansiedad social, trastorno de 10 ansiedad generalizada, trastornos alimentarios tales como anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, enrojecimiento vasomotor, adicción a la cocaína y al alcohol, disfunción sexual (que incluye en forma no taxativa eyaculación precoz), incontinencia (que incluye en forma no taxativa incontinencia 15 fecal, incontinencia de impulso, incontinencia de derrame, incontinencia pasiva, incontinencia refleja, incontinencia urinaria por estrés, incontinencia de esfuerzo urinaria e incontinencia urinaria), y dolor (que incluye, en forma no taxativa, migraña, dolor de espalda crónico, dolor de miembro 20 fantasma, dolor neuropático tal como neuropatía diabética, y neuropatía postherpética) y enfermedades relacionadas. Además, los compuestos de esta invención tienen una potente afinidad y actividad antagonista a los receptores de serotonina de 5-HT<sub>1A</sub> cerebral. Recientes ensayos clínicos que 25 emplean mezclas de drogas (por ejemplo, fluoxetina y pindolol) han demostrado un inicio más rápido de la eficacia antidepresiva para el tratamiento que combina la actividad de los SSRI y el antagonismo de 5HT<sub>1A</sub> (Blier y Bergeron, 1995; F.

Artigas, et al, 1996; M.B. Tome, et al, 1997). Los compuestos de la invención son entonces muy interesantes y útiles para tratar enfermedades depresivas.

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

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

25

Los compuestos de esta invención pueden administrarse oral o parenteralmente, puros o en combinación con portadores farmacéuticos convencionales. Los portadores sólidos

aplicables pueden incluir una o más sustancias que también pueden actuar como agentes saborizantes, lubricantes, solubilizadores, agentes de suspensión, rellenos, deslizantes, auxiliares de compresión, ligantes o agentes desintegradores de tabletas o un material de encapsulación. En los polvos, el portador es un sólido finamente dividido que está mezclado con el ingrediente activo finamente dividido. En las tabletas, el ingrediente activo se mezcla con un portador que tiene las propiedades de compresión necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y el tamaño deseados. Los polvos y las tabletas preferentemente contienen hasta el 99% del ingrediente activo. Los portadores sólidos adecuados incluyen, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metil celulosa, carboximetil celulosa de sodio, polivinilpirrolidona, ceras de bajo punto de fusión y resinas de intercambio de iones.

Se pueden usar portadores líquidos en la preparación de soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires. El ingrediente activo de esta invención puede disolverse o suspenderse en un portador líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, un solvente orgánico, una mezcla de aceites o grasa farmacéuticamente aceptables. El portador líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados tales como solubilizadores, emulsionadores, tampones, conservantes, edulcorantes, agentes saborizantes, agentes de

suspensión, agentes espesantes, colorantes, reguladores de la viscosidad, estabilizadores u osmo-reguladores. Ejemplos adecuados de portadores líquidos para la administración oral y parenteral incluyen agua (particularmente que contienen los  
5 aditivos precedentes, por ejemplo derivados de celulosa, preferentemente una solución de carboximetil celulosa de sodio), alcoholes (que incluyen alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos, por ejemplo, glicoles) y sus derivados, y aceites (por ejemplo, aceite de coco y aceite de  
10 arachis fraccionado). Para la administración parenteral el portador puede también ser un éster aceitoso tal como oleato de etilo y miristato de isopropilo. Se usan portadores líquidos estériles en composiciones en la forma líquida estéril para la administración parenteral.

15

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

Preferentemente, la composición farmacéutica está en forma de dosificación unitaria, por ejemplo tabletas, cápsulas,  
25 polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos o supositorios. En esa forma, la composición se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del ingrediente activo; las formas de dosificación unitarias

pueden ser composiciones empaquetadas, por ejemplo polvos empaquetados, tubos, ampollas, jeringas prellenadas o sachets que contienen líquidos. La forma de dosificación unitaria puede ser, por ejemplo, una cápsula o tableta, o puede ser el  
5 número apropiado de cualquiera de esas composiciones en forma de paquete.

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

25

Proporcionar, como se usa aquí, significa administrar directamente un compuesto o una composición de la presente invención, o administrar una prodroga, un derivado o un

análogo que forma una cantidad equivalente del compuesto o la sustancia activa dentro del cuerpo.

La presente invención incluye prodrogas de compuestos de la  
5 Fórmula I, Ia y Ib. La prodroga, como se utiliza aquí,  
significa un compuesto que puede convertirse in vivo por  
medios metabólicos (por ejemplo, hidrólisis) en un compuesto  
de la Fórmula I. Diferentes formas de prodrogas son conocidas  
en el arte, por ejemplo, como se discute en Bundgaard, (ed.),  
10 Diseño de Prodrogas, Elsevier (1985); Widder, et al (ed.),  
Métodos de Enzimología, volumen 4, Academic Press (1985);  
Krogsgaard-Larsen, et al, (ed.), "Diseño y Aplicación de  
Prodrogas, Manual de Diseño y Desarrollo de Drogas, Capítulo  
5, 113-191 (1991), Bundgaard, et al, Revista de Revisiones de  
15 Administración de Drogas, 8:1-38 (1992), Bundgaard, J. of  
Pharmaceutical Sciences, 77:285 y siguientes (1988); y  
Higuchi y Stella (eds.) Prodrogas como Sistemas de  
Administración de Drogas Novedosos, Sociedad Química  
Estadounidense (1975).

20

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

#### COMPUESTO INTERMEDIO 1

25

#### 3-Aliloxi-4-metoxinitrobenceno

97,5 g (0,51 mol) de la sal de sodio de 5-nitroguayacol se disolvieron en un litro de DMF y se agregaron 1,5

equivalentes de bromuro de alilo. La reacción se calentó a 65°C durante dos horas, después de cuyo tiempo la mayor parte del color oscuro se había descargado y la tlc (1:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano) indicó la pérdida del material inicial. El  
5 solvente se concentró en vacío y el residuo se lavó con agua. El producto se aisló mediante filtración y se secó en un vacío. Esto dio 112 g de sólido amarillo pálido. Una muestra recristalizada a partir de metanol, dio un punto de fusión de 93°C-94°C.

10

#### COMPUESTO INTERMEDIO 2

##### 2-Aliloxi-4-nitrofenol

A un litro de sulfóxido de dimetilo se agregaron 750 ml de hidróxido de sodio acuoso 2 N y la mezcla se calentó a 65°C.  
15 El sólido amarillo pálido 3-aliloxi-4-metoxinitrobenzeno preparado anteriormente se agregó en porciones durante un período de 30 minutos y luego la temperatura se elevó a 95°C y se mantuvo durante 3 horas, después de cuyo tiempo el material inicial se había consumido. Se dejó enfriar la  
20 mezcla y se vertió en una mezcla de 1 L de hielo y 1 L de HCl 2 N. 73 gramos del producto deseado crudo pero homogéneo (mediante tlc 1:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano) se aisló como un sólido marrón claro mediante filtración. Este material se disolvió posteriormente en 1:1 hexano/cloruro de metileno y se filtró  
25 a través de gel de sílice para dar 68 g de un sólido amarillo pálido que, cuando se recristalizó a partir de etilo/acetato/hexano, dio punto de fusión de 61°C-62°C. Los líquidos madre acuosos a partir de la cristalización inicial

precedente se extrajeron con 2 L de acetato de etilo. Esto se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hacia un aceite oscuro. La cromatografía de columna sobre sílice con 1:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexano dio 12 g adicionales del compuesto del título como un sólido amarillo pálido. La elución con 2% MeOH en CHCl<sub>3</sub> dio 12 g de un aceite oscuro que se cristalizó lentamente en vacío. Esto demostró que era el producto de Claisen, 3-alil-4-nitrocatecol.

10

COMPUESTO INTERMEDIO 3

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

20 g (0,50 mol) de 60% NaH/aceite mineral se colocó en un matraz de dos litros y se lavó con 500 ml de hexano. Se agregó 1 L de DMF, seguido por 77 g (0,40 mol) del 2-aliloxi-4-nitrofenol preparado en el paso previo. El agregado del fenol se realizó en porciones bajo argón. Después de agitar la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente bajo argón, se agregaron 108 g (0,48 mol) de (R)-glicidil tosilato y la mezcla se calentó a 70°C-75°C bajo nitrógeno toda la noche. Al enfriar, la DMF se removi6 en vacío y se reemplazó con un litro de cloruro de metileno. Esto se lavó con porciones de 500 ml de HCl 2 N, bicarbonato de sodio saturado y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio. La mezcla se filtró, se concentró hacia un aceite en vacío y se realizó la cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 1:1 hexano/cloruro de metileno como eluyente. Esto dio 43 g del producto contaminado con vestigios de los dos

materiales iniciales, seguido por 21 g del producto puro como un sólido amarillo pálido. El material impuro se recrystalizó a partir de 1,2 L de 10% de acetato de etilo/hexano para dar 34 g de (R)-(2-aliloxi-4-nitrofenoximetil)-oxirano puro  
5 (homogéneo en tlc de gel de sílice con 1:1 hexano/cloruro de metileno) (punto de fusión de 64°C).

Análisis Elemental para: C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub>

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

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

10

#### COMPUESTO INTERMEDIO 4

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

(R)-2-(2-Aliloxi-4-nitrofenoximetil)-oxirano (20 g, 80  
15 mmoles) preparado como se describió anteriormente se calentó a 155°C en mesitileno durante 24 horas bajo nitrógeno. La filtración del sólido negro que se formó dio 1,5 g de un material muy polar. La evaporación del solvente en vacío seguido por la cromatografía de columna sobre gel de sílice  
20 con cloruro de metileno como eluyente dio 10 g del material inicial recuperado y 7,5 g del (S)-(8-alil-7-nitro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metanol reordenado deseado, que se cristalizó lentamente en reposo en vacío (punto de fusión 67°C). El rendimiento basado en el material inicial  
25 recuperado es del 75%.

Análisis Elemental para: C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub>

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

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

COMPUESTO INTERMEDIO 5

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

5 9,55 g (38,0 mmol) de (S)-(8-alil-7-nitro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metanol se disolvió en 465 ml de piridina, se agregaron 29,0 g (152 mmol) de cloruro de p-  
10 toluenosulfonilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno toda la noche. Luego se agregó agua para enfriar el cloruro de tosilo en exceso y el solvente se removió en vacío y se reemplazó con cloruro de metileno. Esta  
15 solución se lavó con HCl 2 N, con bicarbonato de sodio saturado, y con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. La filtración, evaporación en vacío y la cromatografía de columna sobre gel de sílice con 1:1 hexano/cloruro de metileno como eluyente dio 12,6 g (92%) de  
20 éster de (R)-alil-7-nitro-2,3-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetilo del ácido tolueno-4-sulfónico, que se cristalizó lentamente a un sólido tostado (punto de fusión de 60°C-62°C) en reposo.

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

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

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

COMPUESTO INTERMEDIO 6

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

5 A una solución de 10,0 g (24,0 mmol) de (R)-[8-alil-7-nitro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato en 700 ml de benceno se agregó a 1,03 g de bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II) y la mezcla se reflujo bajo nitrógeno durante 48 horas. El catalizador luego  
10 se removió mediante filtración y el filtrado se concentró en vacío hacia un aceite marrón. La cromatografía de columna sobre gel de sílice con cloruro de metileno como eluyente dio 7,2 g del compuesto del título como una mezcla de isómeros E y Z. Una muestra de ((2R)-7-nitro-8[(E)-1-propenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il}metil 4-metilbencenosulfonato se  
15 obtuvo como un sólido amarillo (punto de fusión de 105°C-106°C) mediante la evaporación de una fracción que contiene el isómero E puro.

Análisis Elemental para: C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>7</sub>S

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

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

COMPUESTO INTERMEDIO 7

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

25

{(2R)-7-nitro-8-[1-propenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxan-2-il}metil 4-metil bencenosulfonato (6,15 g, 15,2 mmol) se

disolvió en 180 ml de dioxano. Luego se agregó dióxido de selenio (4,20 g, 37,9 mmol), seguido por 0,70 ml de agua. La mezcla heterogénea se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 5 horas. Al enfriarse, la reacción se filtró y se  
5 concentró al vacío para dar un sólido amarillo oscuro. Esto se disolvió en acetato de etilo mínimo y se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 30% acetato de etilo en hexano como eluyente para dar 5,75 g del (R)-enantiómero del compuesto del título como un sólido  
10 amarillo claro (punto de fusión de 138°C-140°C).

Análisis Elemental para: C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>6</sub>S

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

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

15

COMPUESTO INTERMEDIO 8

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

20 A una solución de {(2R)-7-nitro-8-[3-oxo-1-propenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il}metil 4-entilbencenosulfonato (3,50 g, 8,35 mmole) en 200 ml de ácido acético/etanol (1:1) se agregó 2,35 g (42,1 mmol) de polvo de hierro y la mezcla se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 8 horas. Después  
25 de que la reacción se completó, se agregaron 150 ml de agua y la mezcla se filtró a través de un tapón de celita. El filtrado se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre

sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó en vacío. El residuo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice usando una elución de gradiente que comienza con 20% de acetato de etilo/hexano y termina con 70% de acetato de etilo/hexano para dar 1,85 g del (R)-enantiómero del compuesto del título como un aceite amarillo.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): doblete 8,8  $\delta$  (1 H); doblete 8,2  $\delta$  (1 H); doblete 7,8  $\delta$  (2 H); doblete 7,6  $\delta$  (1 H); multiplete 7,35  $\delta$  (1 H); multiplete 7,25  $\delta$  (3 H); multiplete 4,6  $\delta$  (1 H); multiplete 4,3-4,4  $\delta$  (3 H); multiplete 4,2  $\delta$  (1 H); singulete 2,4  $\delta$  (3 H).

#### COMPUESTO INTERMEDIO 9

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

15

{(2R)-7-nitro-8-[1-propenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxan-2-il}metil 4-metil bencenosulfonato (10,5 g, 25,9 mmol) disuelto en 400 ml de cloruro de metileno se trató con ozono en exceso a  $-78^\circ\text{C}$ . Diisopropiletilamina (11,5 ml, 66,0 mmol) se agregó luego gota a gota durante 30 minutos y la mezcla se dejó llegar a temperatura ambiente y agitar durante toda la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla luego se diluyó a 600 ml con cloruro de metileno, se lavó tres veces con porciones de 100 ml de HCl (acuoso) 2N, dos veces con porciones de 200 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado y con 200 ml de solución salina saturada. La solución se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en vacío hacia un aceite marrón crudo, que se sometió a cromatografía

de columna sobre gel de sílice con 10% hexano/cloruro de metileno para dar 7,52 g del (R)-enantiómero del compuesto del título como un sólido amarillo.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): doblete 7,8  $\delta$  (2 H); doblete 7,62  $\delta$  (1 H); doblete 7,4  $\delta$  (2 H);  
 5 doblete 7,0  $\delta$  (1 H); multiplete 4,4-4,6  $\delta$  (2 H); multiplete 4,2  $\delta$  (3 H); singulete 2,4  $\delta$  (3 H).

COMPUESTO INTERMEDIO 10

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

A una solución de 3,00 g (7,37 mmol) de [(2R)-8-formil-7-nitro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato en 250 ml de tolueno se agregó 2,90 g  
 15 (9,10 mmol) de 1-trifenilfosforilideno-2-propanona. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 5 horas, durante cuyo tiempo algo de producto precipitó desde la solución. El solvente se removió en vacío y el residuo crudo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de  
 20 sílice con cloruro de metileno como eluyente para dar 3,0 g del (R)-enantiómero del compuesto del título como un sólido amarillo.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): doblete 7,8  $\delta$  (2 H); doblete 7,6  $\delta$  (1 H); doblete 7,5  $\delta$  (2 H); doblete 7,4  $\delta$  (2 H); doblete 6,95  $\delta$  (1 H); doblete 6,6  $\delta$  (1 H); multiplete 4,5  $\delta$  (1 H); doblete  
 25 de dobletes 4,0  $\delta$  (1 H); multiplete 4,2  $\delta$  (3 H); singulete 2,45  $\delta$  (3 H); singulete 2,4  $\delta$  (3 H).

**COMPUESTO INTERMEDIO 11**

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

5 A una solución de ((2R)-7-nitro-8-[(E)-3-oxo-1-butenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxan-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato (3,40 g, 7,83 mmol) en 200 ml de ácido acético/etanol (3:2) se agregó 2,25 g (40,2 mmol) de polvo de hierro y la mezcla se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 8 horas. Después  
10 de que la reacción fue completa, 150 ml de agua se agregaron y la mezcla se filtró a través de un tapón de celita. El filtrado se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó en  
15 vacío. El residuo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice usando una elución de gradiente que comienza con 20% de acetato de etilo/hexano y termina con 70% de acetato de etilo/hexano para dar 2,5 g del (R)-enantiómero del compuesto del título como un sólido amarillo. <sup>1</sup>H-NMR  
20 (CDCl<sub>3</sub>): doblete 8,1 δ (1 H); doblete 7,6 δ (2 H); doblete 7,45 δ (1 H); multiplete 7,2 δ (4 H); multiplete 4,6 δ (1 H); multiplete 4,3 δ (3 H); multiplete 4,1 δ (1 H); singulete 2,5 δ (3H); singulete 2,4 δ (3H).

25

**COMPUESTO INTERMEDIO 12**

**{7-Nitro-8-[(E)-3-oxo-1-pentenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il}metil 4-metilbencenosulfonato**

A una solución de 5,00 g (12,2 mmol) de [(2R)-8-formil-7-nitro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato en 200 ml de tolueno se agregaron 5,10 g (15,3 mmol) de 1-trifenilfosforiliden-2-butanona. La mezcla  
5 s agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 5 horas, después de cuyo tiempo el solvente se removió en vacío y el residuo crudo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice con cloruro de metileno como eluyente para dar 5,0 g del (R)-enantiómero del compuesto del título como un sólido  
10 amarillo (punto de fusión 114°C).

Análisis Elemental para: C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>6</sub>S

Calculado: C, 56,37; H, 4,73; N, 3,13

Hallado: C, 56,81; H, 4,60; N, 3,01

15

COMPUESTO INTERMEDIO 13

(8-Etil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato

20 A una solución de {(2R)-7-nitro-8-[(E)-3-oxo-1-pentenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il}metil 4-metilbencenosulfonato (1,57 g, 3,50 mmol) en 100 ml de ácido acético/etanol (1:1) se agregó 1,00 g (17,9 mmol) de polvo de hierro y la mezcla se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 8 horas. Después  
25 de que la reacción fue completa, 150 ml de agua se agregaron y la mezcla se filtró a través de un tapón de celita. El filtrado se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se

secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó en vacío. El residuo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice usando una elución de gradiente comenzando con 20% de acetato de etilo/hexano y terminando con 70% de acetato de etilo/hexano para dar 0,94 g del (R)-enantiómero del compuesto del título como un aceite amarillo. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): doblete 8,2 δ (1 H); doblete 7,8 δ (2 H); doblete 7,55 δ (1 H); 7,2-7,3 δ (4 H); multiplete 4,6 δ (1 H); multiplete 4,2-4,4 δ (3 H); multiplete 4,1 δ (1 H); cuarteto 3,0 δ (2 H); singulete 2,4 δ (3 H); triplete 1,4 δ (3 H).

#### COMPUESTO INTERMEDIO 14

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

15

A una solución de 2',3',4'-trihidroxiacetofenona (10,6 g, 63,0 mmol) en DMF (75 ml) se agregó carbonato de potasio (17,4 g, 126 mol). Después de 5 minutos se agregó (R)-glicidil tosilato (9,67 g, 42,3 mmol), luego la mezcla heterogénea se calentó a 70°C durante 3 horas. Después de la remoción del solvente en vacío, el residuo se tomó en agua (800 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (4 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta secarse en vacío. El aceite marrón crudo así obtenido se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice con 40% hexano/acetato de etilo como eluyente para dar el (S)-enantiómero del compuesto del título como un aceite amarillo

que se solidifica al estar en reposo (7,5 g, 78%). MS (ESI) m/z 223 (M-H).

Análisis Elemental para: C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>·0,10 H<sub>2</sub>O

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

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

COMPUESTO INTERMEDIO 15

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

10

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

15

20

Análisis Elemental para: C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>5</sub>·0,35 H<sub>2</sub>O

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

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

COMPUESTO INTERMEDIO 16

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

5 3,03 g (12,6 mmol) de 1-[(3S)-5-hidroxi-3-(hidroximetil)-2,3-  
dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]-1-etanona oxima se disolvió en  
una mezcla de 1:3 N,N-dimetilacetamida/acetonitrilo (100 ml).  
La solución se enfrió en un baño de hielo/agua y se agregó  
una solución de oxicloruro de fósforo (1,26 ml, 35 mmol) en  
10 1:3 N,N-dimetilacetamida/acetonitrilo (30 ml). La mezcla de  
la reacción se agitó bajo nitrógeno durante un período de 48  
horas. Luego se agregó a una solución fría con hielo,  
saturada de acetato de sodio, se extrajo con acetato de etilo,  
se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó en  
15 vacío. El aceite crudo resultante se sometió a cromatografía  
de columna sobre gel de sílice con 60% hexano/acetato de  
etilo para remover impurezas y el producto se eluyó con 40%  
hexano/acetato de etilo. Después de la evaporación del  
solvente en vacío, 2,08 g (75%) del (S)-enantiómero del  
20 compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, punto  
de fusión 120°C. MS (ESI) m/z 222 (M+H)+.

Análisis Elemental para: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>·0,20 H<sub>2</sub>O

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

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

COMPUESTO INTERMEDIO 17[2-Metil-7,8-dihidro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-il]metil 4-metilbencenosulfonato

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

10 en cloruro de metileno (20 ml) luego se agregó gota a gota, seguido por 4-dimetilaminopiridina (0,65 g, 5,30 mmol). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó bajo nitrógeno toda la noche. La reacción se diluyó a 500 ml en volumen con cloruro de metileno, luego se lavó con HCl 2 N

15 acuoso (200 ml), con bicarbonato de sodio acuoso saturado (200 ml) y con solución salina (150 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó en vacío a un aceite amarillo. El aceite crudo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando cloruro de metileno para remover

20 impurezas y 3% de metanol/cloruro de metileno para eluir el (R)-enantiómero del compuesto del título, que se hace un sólido blanco bajo vacío (2,56 g, 84%), punto de fusión de 123°C. MS (ESI) m/z 376 (M+H)+.

25 Análisis Elemental para: C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>O

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

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

COMPUESTO INTERMEDIO 185-Bromo-6-metoxi-2-metilquinolina

Una solución de 6-metoxi-2-metilquinolina (177 g, 1,02 mol)  
5 en acetonitrilo (1,77 L) se enfrió a 0°C-3°C seguido por el  
agregado en porciones de N-bromo-succinimida (200 g, 1,12  
mol) durante un periodo de 30 minutos mientras se mantenía la  
misma temperatura. La suspensión marrón resultante se calentó  
a temperatura ambiente y se agitó durante otras 6 horas. La  
10 reacción luego se enfrió con una solución de NaHSO<sub>3</sub> al 10%  
(211 ml). La mezcla de la reacción se concentró a un volumen  
de 600 ml y luego se vertió lentamente en NaOH 0,1 N (2,5 L).  
La suspensión (pH=9) se agitó a temperatura ambiente durante  
1 hora, luego se filtró, se lavó con agua (2 x 1 L) y se secó  
15 en un horno de vacío para dar 253 g (98,6%) del compuesto del  
título como un sólido marrón.  $R_f$  = 0,39 (3:7) EtOAc/heptano;  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO)  $\delta$  8,30 (d, J=6,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J=6,9 Hz,  
1H), 7,70 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J=6,5 Hz, 1H), 4,02 (s,  
3H), 2,66 (s, 3H).

20

Análisis Elemental para: C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>NOBrCalculado: C, 52,40; H, 3,97; N, 5,56Hallado: C, 52,13; H, 3,94; N, 5,61

25

COMPUESTO INTERMEDIO 195-Bromo-2-metil-6-quinolinol

Una mezcla de 5-bromo-2-metil-6-metoxiquinolína (30 g, 0,12 mol) en 48% HBr (135 ml) se calentó a reflujo durante 7 horas luego se enfrió a 5°C durante 1 hora para dar una suspensión marrón y espesa. La suspensión se agitó a 0°C-5°C durante 1 hora luego se filtró, se lavó con acetato de etilo (2 x 50 ml) y se secó en un horno de vacío para dar 34,9 g (92%) del bromhidrato del compuesto del título como un sólido marrón. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 8,26 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J=8,7 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H). Una suspensión de la sal de bromhidrato de 5-bromo-2-metil-6-quinolinol (3,4 g, 10,5 mmol) y una resina de intercambio de iones Amberlyst A-21 (1,7 g, prelavado con MeOH luego se secó en un horno) en MeOH (35 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla luego se filtró y se concentró en vacío para dar 2,5 g (100%) de un sólido amarillo. R<sub>f</sub>= 0,36 (1:1) Acetato de etilo:heptano; <sup>1</sup>H-NMR (DMSO) δ 8,26 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,47 (t, J=9,1 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H).

20

COMPUESTO INTERMEDIO 20

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

Una solución de 5-bromo-2-metil-6-quinolinol (30,1 g, 126 mmol), (R)-bencil-glicidil éter (24,9 g, 152 mmol) y trietilamina (17,4 g, 172 mmol) en DMA (200 ml) se calentó en un baño de aceite a 95°C-98°C durante 2 días. La solución se enfrió y se vertió en agua (300 ml) mientras se agitaba. El

precipitado tostado formado se filtró, se lavó con agua (100 ml) y se secó en un horno de vacío para dar 37 g (73%) del compuesto del título como un sólido tostado.  $R_f = 0,35$  (Acetato de etilo);  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO)  $\delta$  8,31 (d,  $J=8,8$  Hz, 1H); 7,96 (d,  $J=9,2$  Hz, 1H); 7,72 (d,  $J=9,3$  Hz, 1H), 7,74 (d,  $J=8,7$  Hz, 1H), 7,25-7,36 (m, 5H), 5,28 (d,  $J=5,1$  Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,22-4,29 (m, 2H), 4,08-4,15 (m, 1H), 3,61-3,73 (m, 2H), 2,66 (s, 3H); rotación específica =  $+6,2^\circ$  ( $c=1$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ).

10

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

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

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

15

#### COMPUESTO INTERMEDIO 21

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

A una mezcla de (2S)-1-(benciloxi)-3-[5-bromo-2-metil-6-quinolinil)oxi]-2-propanol (100 g, 0,249 mol) y yoduro de cobre (I) (47,4 g, 0,249 mol) en tolueno (2 L), se agregó NaH (10,9 g, 0,45 mol) en porciones a  $30^\circ\text{C}$ - $35^\circ\text{C}$  durante 20 minutos. La mezcla de la reacción se mantuvo a  $35^\circ\text{C}$  durante 30 minutos luego se calentó a  $110^\circ\text{C}$  lentamente. Después de 30 minutos, la reacción se enfrió a  $60^\circ\text{C}$ , se agregó NaH adicional (10,9 g, 0,45 mol). Esto se calentó a  $110^\circ\text{C}$  durante otras 2 horas luego se enfrió a temperatura ambiente antes del agregado gota a gota de agua (200 ml). Después de agitar

durante 15 minutos, la mezcla se filtró a través de un lecho de celita luego se lavó con tolueno (3 x 50 ml) y agua (50 ml). Las dos capas se separaron. La capa orgánica se extrajo con agua (100 ml), NH<sub>4</sub>OH (100 ml), 25% NaCl (100 ml) y se  
5 concentró en vacío para dar 387,6 g del producto crudo como un jarabe marrón. El producto crudo se transportó al paso de desbencilación antes de la purificación.

#### COMPUESTO INTERMEDIO 22

10 [(2R)-8-Metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metanol

A una solución de (2S)-2[(benciloxi)metil-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina (0,16 g, 0,5 mmol) en  
15 EtOH (1 ml) se agregó ciclohexeno (0,5 ml) y luego 10% Pd/C (0,016 g, 10% en moles). La mezcla se calentó a reflujo bajo N<sub>2</sub> durante 18 horas y luego se enfrió y se filtró. El catalizador se enjuagó con metanol y el filtrado se concentró en vacío para dar 0,113 g (98%) del alcohol del título como  
20 un sólido blancuzco.

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ 8,46 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 2,68 (s, 3H).

25

#### COMPUESTO INTERMEDIO 23

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

Una solución de [(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]-metanol (4,0 g, 17,3 mmol), cloruro de brosiolo (4,86 g, 19,0 mmol), dimetilamino piridina (20 mg, 0,16 mmol) y trietilamina (3,62 ml, 25,8 mmol) en tolueno (40 ml) se agitó a 60°C durante 6 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente luego se agregó agua (20 ml). Después de 30 minutos, las dos capas se separaron. La capa orgánica se extrajo con 8% NaHCO<sub>3</sub> (20 ml) y H<sub>2</sub>O (20 ml), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró en vacío. El sólido obtenido se disolvió en alcohol isopropílico (50 ml) y tolueno (10 ml) a 80°C, se enfrió a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se filtró, se lavó con (5:1) IPA:tolueno (2 x 5 ml) y se secó en un horno de vacío para dar 5,99 g (76,9%) del compuesto del título como un sólido blancuzco. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 157,9, 144,3, 138,1, 134,7, 132,9, 129,7, 129,6, 129,0, 122,4, 121,7, 121,3, 118,8, 70,7, 67,6, 64,5, 25,4.

#### COMPUESTO INTERMEDIO 24

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

Una mezcla de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (0,45 g, 1,0 mmol) y sodio azida (0,33 g, 5,0 mmol) en 50 ml de DMF se calentó a 60°C bajo nitrógeno durante 15 horas. El solvente se removió en vacío y el residuo se disolvió nuevamente en 300 ml de cloruro de metileno y se lavó con porciones de 300

ml de agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en vacío a 0,25 g de un aceite amarillo. El aceite se disolvió nuevamente en 100 ml de metanol en donde se habían agregado 100 mg de 10% Pd/C y 5 0,3 ml de HCl concentrado. La mezcla se trató con hidrógeno a 50 psi en un aparato de Parr durante 6 horas, luego se filtró a través de celita y se concentró en vacío. La recristalización del residuo desde etanol dio 0,18 g del (S)- isómero del compuesto del título como un diclorhidrato 10 amarillo, punto de fusión >250°C.

Análisis Elemental para:  $C_{13}H_{14}N_2O_2 \cdot 2 HCl \cdot 2 H_2O$

Calculado: C, 48,61; H, 5,65; N, 8,72

Hallado: C, 48,59; H, 5,51; N, 8,62

15

COMPUESTO INTERMEDIO 25

3-(3-Bromopropil)benzofurano

A una solución de trifenilfosfina (2,07 g, 7,90 mmol) en 20 cloruro de metileno (20 ml) a 0°C se agregó bromo (0,4 ml, 7,90 mmol) gota a gota. A la mezcla turbia resultante se agregó una solución de 3-benzofuran-3-ilpropan-1-ol (1,16 g, 6,58 mmol) y piridina (1,07 ml, 13,2 mmol) en cloruro de metileno (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente 25 durante 4 horas, luego se diluyó con éter dietílico (100 ml) y se filtró. La solución etérea se lavó con sulfato de hidrógeno de potasio acuoso 1 M (50 ml), luego con bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml), y finalmente

con solución salina (50 ml), luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró en vacío. La cromatografía rápida sobre SiO<sub>2</sub> (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dio 1,5 g (96%) del compuesto del título: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,56 (d, J= 7,8 Hz, 1 H), 7,47 (d, J= 8,1 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1H), 7,22-7,35 (m, 2 H), 3,45 (t, J= 6,4 Hz, 2 H), 2,87 (t, J= 7,1 Hz, 2 H), 2,25 (quinteto, J= 7,2 Hz, 2 H).

#### COMPUESTO INTERMEDIO 26

##### 10 3-(2-Bromoetil)-7-metoxibenzofurano

Este compuesto se preparó mediante el mismo método que para el compuesto intermedio 25, usando 4,15 g (21,6 mmol) de 2-(7-metoxibenzofuran-3-il)-etanol, 6,8 g (25,9 mmol) de treifenilfosfina, 1,34 ml (25,9 mmol) de bromo, y 3,5 ml (43,2 mmol) de piridina en 70 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar 2,87 g (52%) del compuesto del título después de la cromatografía rápida sobre SiO<sub>2</sub> (25% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/hexanos a 100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gradiente): MS (ESI) m/z 254 [M]<sup>+</sup>.

20

Análisis Elemental para: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>BrO<sub>2</sub>

Calculado: C, 51,79; H, 4,35

Hallado: 52,11; H, 4,07

25

#### COMPUESTO INTERMEDIO 27

##### 4-Benzo[b]tiofen-3-il-butironitrilo

A una solución de 3-(3-bompropil)-benzo[b]tiofeno (1,78 g, 6,97 mmol) en DMF anhidra (7 ml) bajo un atmósfera de nitrógeno se agregó cianuro de sodio (0,683 g, 13,9 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 días, luego se vertió en H<sub>2</sub>O (100 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1:1 solución salina/H<sub>2</sub>O (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1:1 solución salina/H<sub>2</sub>O (2 x 100 ml) y solución salina (100 ml), luego se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron en vacío, para dar 1,27 g (91%) del compuesto del título como un aceite amarillo.

#### COMPUESTO INTERMEDIO 28

##### 15 3-Benzofuran-3-il-propionitrilo

Este compuesto se preparó mediante el mismo método que para el Compuesto Intermedio 27, usando 1,98 g (8,8 mmol) de 3-(2-bromoetil)benzofurano y 0,86 g (17,6 mmol) de NaCN, para dar 20 1,5 g (cuant.) del compuesto del título: MS (ESI) m/z 171 [M]<sup>+</sup>.

Análisis Elemental para: C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NO

Calculado: C, 77,17; H, 5,30; N, 8,18

25 Hallado: C, 77,14; H, 5,45; N, 8,19

#### COMPUESTO INTERMEDIO 29

##### 3-(7-Metoxibenzofuran-3-il)-propionitrilo

Este compuesto se preparó mediante el mismo método que para el Compuesto Intermedio 27, usando 2,87 g (11,25 mmol) de 3-(2-bromoetil)-7-metoxibenzofurano y 1,1 g (22,5 mmol) de cianuro de sodio, para dar 2,2 g (97%) del compuesto del título: MS (ESI) m/z 201 [M]<sup>+</sup>.

Análisis Elemental para: C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>

Calculado: C, 71,63; H, 5,51; N, 6,96

10 Hallado: C, 71,57; H, 5,33; N, 6,62

#### COMPUESTO INTERMEDIO 30

##### 3-Benzofuran-3-il-propilamina

15 Una mezcla de 3-benzofuran-3-il-propionitrilo (0,87 g, 5,08 mmol) y 300 mg de 5% de rodio sobre alúmina en hidróxido de amonio concentrado (60 ml) y etanol (100 ml) se hidrógeno a 50 psi toda la noche. El catalizador se removi6 mediante filtraci6n al vacio a trav6s de celita, lavando con etanol en  
20 exceso. El filtrado se concentr6 en vacio. El residuo se diluyo con acetato de etilo, la fase acuosa se removi6, y la capa org6nica se sec6 sobre sulfato de magnesio anhidro, luego se filtr6 y se concentr6 en vacio. La cromatografía rápida sobre SiO<sub>2</sub> (1/2/97 a 3/2/95 metanol / 2M NH<sub>3</sub> en metanol  
25 / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gradiente) dio 700 mg (85%) del compuesto del título:  
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ 7,53 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J= 8,0 Hz), 7,18-7,30 (m, 2H), 2,78 (t, J= 7,0 Hz, 2H), 2,71 (t, J= 8,0 Hz, 2H), 1,8 (quint, J,= 7,2 Hz, 2 H).

**COMPUESTO INTERMEDIO 31****4-Benzofuran-3-il-butilamina**

5 Este compuesto se preparó mediante el mismo método que para  
el Compuesto Intermedio 30, usando 4-benzofuran-3-il-  
butironitrilo (1,05 g, 5,67 mmol), 420 mg de 5% de rodio  
sobre alúmina, 100 ml de hidróxido de amonio, y 150 ml de  
etanol, para dar 770 mg (72%) del compuesto del título  
10 después de la cromatografía:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,52  
(d,  $J = 8,2$  Hz, 1 H), 7,43 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1 H), 7,38 (s, 1 H),  
7,18-7,27 (m, 2 H), 2,72 (t,  $J = 7,0$  Hz, 2 H), 2,67 (t,  $J = 7,3$   
Hz, 2 H), 1,73 (quint,  $J = 7,9$  Hz, 2 H).

15

**COMPUESTO INTERMEDIO 32****3-(7-Metoxibenzofuran-3-il)-propilamina**

Este compuesto se preparó mediante el mismo método que para  
el Compuesto Intermedio 30, usando 3-(7-metoxibenzofuran-3-  
20 il-propionitrilo (1,0 g, 4,97 mmol), 400 mg de 5% de rodio  
sobre alúmina, 100 ml de hidróxido de amonio, y 150 ml de  
etanol, para dar 770 mg (76%) del compuesto del título  
después de la cromatografía: MS (ESI)  $m/z$  206  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

25 Análisis Elemental para:  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2 \cdot 0,4 \text{ H}_2\text{O}$

Calculado: C, 67,84; H, 7,50; N, 6,59

Hallado: C, 68,06; H, 5,42; N, 6,49

**EJEMPLO 1****N-[2-(5-Metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-  
[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina**

- 5 A una mezcla de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (0,80 g, 1,8 mmol) y 2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-etilamina (1,05 g, 5,50 mmol) se agregaron 10 ml de DMSO. La mezcla se agitó a 85°C durante 4,5 horas. El solvente se evaporó a presión reducida.
- 10 El residuo se repartió entre 500 ml cada uno de acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa de acetato de etilo se lavó con agua 5 veces (250 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y la concentración en vacío dio 0,87 g de aceite. Esto se sometió
- 15 a cromatografía sobre gel de sílice con una elución del gradiente que comienza con 1:1 acetato de etilo/hexano y que termina con acetato de etilo para dar 0,39 g de la base libre como un aceite. El aceite se disolvió en etanol y se agregó a una solución de ácido oxálico dihidratado (0,135 g, 1,07
- 20 mmol) en etanol. La filtración dio 0,426 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un oxalato blancuzco, punto de fusión >240°C.

**Análisis Elemental para:**  $C_{24}H_{25}N_3O_3 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 2/3 H_2O$

25 **Calculado:** C, 61,77; H, 5,65; N, 8,31

**Hallado:** C, 61,85; H, 5,41; N, 8,23

**EJEMPLO 2**

N-[2-(5-Cloro-1H-indol-3-il)etil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-  
[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina

A una mezcla de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-  
5 f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (0,648 g, 1,48  
mmol) y 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-etilamina (0,956 g, 4,14  
mmol) se agregó carbonato de sodio (0,87 g, 8,2 mmol) y 10 ml  
de DMSO. La mezcla se agitó a 85°C durante 4,5 horas. El  
solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se  
10 repartió entre 500 ml cada uno de acetato de etilo y  
bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa de acetato de  
etilo se lavó con agua 5 veces (250 ml) y se secó sobre  
sulfato de magnesio anhidro. La filtración y la concentración  
en vacío dio 0,91 g del material crudo. Esto se sometió a  
15 cromatografía sobre gel de sílice con una elución de  
gradiente que comienza con 1:1 acetato de etilo/hexano y que  
termina con acetato de etilo para dar 0,19 g de la base libre  
como un aceite. Esto se disolvió en etanol y se agregó a una  
solución de ácido oxálico dihidratado (0,066 g, 0,520 mmol)  
20 en etanol. La filtración dio 0,203 g del (S)-enantiómero del  
compuesto del título como un oxalato blancuzco, punto de  
fusión > 240°C.

Análisis Elemental para:  $C_{23}H_{22}ClN_3O_3 \cdot C_2H_2O_4 \cdot \frac{3}{4} H_2O$

25 Calculado: C, 58,71; H, 5,03; N, 8,22

Hallado: C, 58,71; H, 4,60; N, 7,79

EJEMPLO 3

N-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-  
[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetilamina

A una mezcla de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-  
5 f]quinolin-2-ilmetil 4-bromobenzenosulfonato (6,78 g, 15,1  
mmol) y 2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propilamina (5,48 g, 28,5  
mmol) se agregó carbonato de sodio (5,07 g, 47,8 mmol) y 30  
ml de DMSO. La mezcla se agitó a 80°C durante 18 horas. El  
solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se  
10 repartió entre 500 ml cada uno de acetato de etilo y agua. La  
capa de acetato de etilo se lavó con agua 3 veces (250 ml) y  
se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y la  
concentración en vacío dio 9,00 g del material crudo. Esto se  
sometió a cromatografía sobre gel de sílice con elución de  
15 gradiente que comienza con 1:1 acetato de etilo/hexano y que  
termina con acetato de etilo para dar 3,77 g de la base libre  
como un aceite tostado claro. El aceite se disolvió en etanol  
y se agregó a una solución caliente de ácido fumárico (1,18  
g, 10,2 mmol) en etanol. La filtración dio 4,22 g del (S)-  
20 enantiómero del compuesto del título como un fumarato blanco,  
punto de fusión de 207°C-209°C.

Análisis Elemental para:  $C_{24}H_{24}FN_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$

Calculado: C, 64,48; H, 5,41; N, 8,06

Hallado: C, 64,37; H, 5,55; N, 7,98

25

EJEMPLO 4

N-[2-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)etil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-  
[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina

A una mezcla de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobenzenosulfonato (0,71 g, 1,5 mmol) y 2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-etilamina (1,06 g, 4,94 mmol) se agregó carbonato de sodio (1,05 g, 9,91 mmol) y 10 ml de DMSO. La mezcla se agitó a 85°C durante 5 horas. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre 500 ml cada uno de acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua dos veces (250 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y concentración en vacío dio 0,75 g de aceite. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con 0%-5% metanol/acetato de etilo para dar 0,14 g de la base libre como un aceite puro. Esto se disolvió en etanol y se agregó a una solución de ácido oxálico dihidratado (0,050 g, 0,40 mmol) en etanol. La filtración dio 0,135 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un oxalato amarillo claro, punto de fusión de >245°C.

Análisis Elemental para:  $C_{23}H_{22}FN_3O_2 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 6/10 H_2O$

Calculado: C, 61,00; H, 5,16; N, 8,54

20 Hallado: C, 60,98; H, 5,24; N, 8,48

#### EJEMPLO 5

N-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(8-etil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina

25

A una mezcla de [(2R)-8-etil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-toluenosulfonato (0,46 g, 1,2 mmol) y 2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-etilamina (0,428 g, 2,23 mmol) se

agregó carbonato de sodio (0,392 g, 3,70 mmol) y 1,5 ml de DMSO. La mezcla se agitó a 80°C durante 18 horas. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre 500 ml cada uno de acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó dos veces con agua (250 ml), una vez con solución salina (250 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y concentración en vacío dio 0,81 g de aceite crudo. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo y metanol para dar 0,26 g de la base libre. Esto se disolvió en etanol y se agregó a una solución de ácido oxálico dihidratado (0,076 g, 0,60 mmol) en etanol. La filtración dio 0,256 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un oxalato blanco, punto de fusión de >230°C.

15 Análisis Elemental para:  $C_{25}H_{26}FN_2O_2 \cdot C_2H_2O_4$

Calculado: C, 63,61; H, 5,54; N, 8,24

Hallado: C, 63,31; H, 5,48; N, 8,06

#### EJEMPLO 6

20 N-[3-(1H-Indol-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-  
[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina

A una mezcla de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il)metil 4-bromobenzenosulfonato (1,29 g, 2,86 mmol) y 2-(1H-indol-3-il)-propilamina (0,97 g, 5,6 mmol) se agregó carbonato de sodio (0,96 g, 9,1 mmol) y 5 ml de DMSO. La mezcla se agitó a 85°C durante 18 horas y luego se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 2 días. El solvente se

evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre 500 ml cada uno de acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó agua 3 veces (250 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y concentración en vacío dio 1,61 g de aceite oscuro. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con 15% de metanol en acetato de etilo. Las fracciones más puras se combinaron y se evaporaron para dar 0,36 g del compuesto base libre como un aceite. Esto se disolvió en etanol y se agregó a una solución de ácido fumárico (0,120 g, 1,04 mmol) en etanol. La filtración dio 0,399 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un fumarato tostado, punto de fusión de 202°C-203°C.

Análisis Elemental para:  $C_{24}H_{25}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$

Calculado: C, 66,79; H, 5,80; N, 8,34

Hallado: C, 66,79; H, 5,91; N, 8,22

20

#### EJEMPLO 7

N-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina

A una mezcla de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (1,02 g, 2,27 mmol) y [3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-metil-amina (0,54 g, 2,6 mmol) se agregó carbonato de sodio (0,30 g, 2,8 mmol) y 7 ml de DMSO. La mezcla se agitó a 100°C durante 18 horas y

luego a temperatura ambiente toda la noche. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre 500 ml cada uno de acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua 4 veces (250 ml) y se secó sobre 5 sulfato de magnesio anhidro. La evaporación del solvente dio 2,0 g del material crudo. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con 0%-5% de metanol/acetato de etilo para dar 0,38 g de la base libre como un aceite. Esto se disolvió en etanol y se agregó a una solución de ácido 10 fumárico (0,1173 g, 1,011 mmol) en etanol. La filtración dio 0,374 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un fumarato amarillo claro, punto de fusión de 104°C-120°C.

Análisis Elemental para:  $C_{25}H_{26}FN_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot H_2O$

15 Calculado: C, 62,92; H, 5,83; N, 7,59

Hallado: C, 62,71; H, 5,91; N, 7,42

#### EJEMPLO 8

N-[3-(7-Fluoro-1H-indol-3-)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-  
[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina

20

A una mezcla de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (1,01 g, 2,24 mmol) y 3-(7-fluoro-1H-indol-3-il)-propilamina (0,81 g, 4,2 mmol) se agregó carbonato de sodio (0,75 g, 7,1 mmol) y 4,5 25 ml de DMSO. La mezcla se agitó a 108°C durante 18 horas. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre 500 ml cada uno de acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua 3 veces (250 ml) y

se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La evaporación del solvente dio 1,36 g de aceite. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice 0%-10% metanol/acetato de etilo para dar 0,42 g de la base libre como un aceite. Esto se disolvió en etanol y se agregó a una solución de ácido fumárico (0,132 g, 1,14 mmol) en etanol. La filtración dio 0,367 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un fumarato blanco, punto de fusión de 142°C-150°C.

10 Análisis Elemental para:  $C_{24}H_{24}FN_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot H_2O$

Calculado: C, 62,33; H, 5,60; N, 7,79

Hallado: C, 62,10; H, 5,55; N, 7,8e3

#### EJEMPLO 9

15 N-[4-(1H-indol-3-il)butil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina

A una mezcla de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobenzenosulfonato (0,87 g, 1,9 mmol) y 4-(1H-indol-3-il)-butilamina (0,63 g, 3,3 mmol) se agregó carbonato de sodio (0,63 g, 5,9 mmol) y 10 ml de DMSO. La mezcla se agitó a 80°C durante 18 horas. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre 500 ml cada uno de acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua (250 ml) 3 veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y concentración en vacío dio 1,02 g de aceite. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con elución de gradiente empezando con

1:1 acetato de etilo/hexano y terminando con acetato de etilo para dar 0,38 g de la base libre como un aceite. Esto se disolvió en etanol y se agregó a una solución de ácido fumárico (0,115 g, 0,991 mmol) en etanol. La filtración dio  
5 0,336 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un hemifumarato sólido blanco, punto de fusión de 208°C-210°C.

Análisis Elemental para:  $C_{25}H_{27}N_3O_2 \cdot 0,5C_4H_4O_4 \cdot 0,5H_2O$

Calculado: C, 69,21; H, 6,45; N, 8,97

10 Hallado: C, 69,53; H, 6,47; N, 8,83

#### EJEMPLO 10

N-[4-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)butil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina

15 A una mezcla de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobenzenosulfonato (1,63 g, 3,62 mmol) y 4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-butilamina (1,39 g, 6,74 mmol) se agregó carbonato de sodio (1,18 g, 1,11 mmol) y 8 ml de DMSO. La mezcla se agitó a 105°C durante 8 horas. El  
20 solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre 500 ml cada uno de acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua (250 ml) dos veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y concentración en vacío dio 1,77 g de aceite. Esto se sometió  
25 a cromatografía sobre gel de sílice con 0%-10% de metanol/acetato de etilo como eluyente para dar 0,42 g de la base libre como un aceite. Esto se disolvió en etanol y se agregó a una solución de ácido fumárico (0,197 g, 1,70 mmol)

en etanol. La filtración dio 0,462 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como fumarato amarillo claro, punto de fusión de 138°C-145°C.

5 Análisis Elemental para:  $C_{25}H_{26}FN_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot HO$

Calculado: C, 62,92; H, 5,83; N, 7,59

Hallado: C, 62,63; H, 5,87; N, 7,47

#### EJEMPLO 11

N-[4-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)-N-(8-metil-2,3-dihidro-

10 [1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)butan-2-amina

#### ISÓMERO A

A una solución de 2S-C-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il)-metilamina (0,70 g, 3,0 mmol) y 4-(5-fluoro-  
15 1H-indol-3-il)-butan-2-ona (0,66 g, 3,2 mmol) en 30 ml de diclorometano se agregó ácido acético (0,35 ml, 0,37 g, 6,1 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,97 g, 4,6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante un día. La mezcla de la reacción se agitó con 30 ml de NaOH 1 M. se  
20 agregó agua (30 ml) a esta mezcla y se agitó nuevamente. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo una vez con 100 ml de cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La evaporación del solvente dio 1,49 g de aceite tostado. Una  
25 pequeña porción de esto se eluyó desde una columna de Chiralcel AD con 90% de EtOH y 10% de hexano que contenía 0,1% de dietilamina para dar como un aceite 0,073 g del primer diastereómero que eluyó. Esto se disolvió en etanol y

se agregó a una solución de ácido fumárico (0,022 g, 0,19 mmol) en etanol. La filtración dio 0,073 g del fumarato de un diastereómero del compuesto del título como un sólido blanco, punto de fusión de 145°C-154°C.

5

Análisis Elemental para:  $C_{25}H_{25}FN_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,3 H_2O$

Calculado: C, 64,39; H, 5,70; N, 7,77

Hallado: C, 64,38; H, 5,83; N, 7,51

10

### ISÓMERO B

La separación de diastereómeros en la última reacción también dio como un aceite 0,042 g del segundo diastereómero que eluyó. Esto se disolvió en etanol y se agregó a una solución de ácido fumárico (0,013 g, 0,11 mmol) en etanol. Esto no dio ningún cristal después de un reposo prolongado. El residuo después de que el solvente se había dejado evaporar se raspó, se agitó con EtOH y se filtró para remover un grumo del sólido amorfo. Se formaron cristales en la solución de etanol. La filtración dio 0,017 g del fumarato del segundo diastereómero del compuesto del título como un sólido blanco, punto de fusión de 156°C-156°C.

25

Análisis Elemental para:  $C_{25}H_{25}FN_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot H_2O$

Calculado: C, 62,92; H, 5,83; N, 7,59

Hallado: C, 62,81; H, 5,81; N, 7,52

### EJEMPLO 12

N-[3-(5-Fluoro-1-metil-1H-metil-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina

A una mezcla de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (2,29 g, 5,09 mmol) y 3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-propilamina (1,85 g, 8,97 mmol) se agregó carbonato de sodio (1,57 g, 14,8 mmol) y 11 ml de DMSO. La mezcla se agitó a 110°C durante 7 horas y luego se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre 500 ml cada uno de acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua (250 ml) dos veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración a través de Celita y la concentración en vacío dio 3,7 g de aceite. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice 0%-10% de metanol/acetato de etilo para dar 1,32 g de la base libre como un aceite amarillo. Esto se disolvió en etanol y se agregó a una solución de ácido fumárico (0,407 g, 3,51 mmol) en etanol. La filtración dio 1,44 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como fumarato casi blanco, punto de fusión de 156°C-161°C.

Análisis Elemental para:  $C_{25}H_{25}FN_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,3 H_2O$

Calculado: C, 64,39; H, 5,70; N, 7,77

Hallado: C, 64,38; H, 5,73; N, 7,68

N-[3-(5,7-Difluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina

A una mezcla de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (2,10 g, 4,66 mmol) y 3-(5,7-difluoro-1H-indol-3-il)-propilamina (1,72 g, 8,18 mmol) se agregó carbonato de sodio (1,43 g, 13,5 mmol) y 20 ml de DMSO. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre 500 ml de acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua (250 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y la concentración en vacío dio 2,18 g de aceite. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con 0%-10% de metanol/acetato de etilo como eluyente para dar 1,35 g de la base libre como un aceite. Esto se disolvió en etanol y se agregó a una solución de ácido fumárico (0,124 g, 1,07 mmol) en etanol. La filtración dio 0,506 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como fumarato blanco, punto de fusión de 188°C-195°C.

Análisis Elemental para:  $C_{24}H_{23}F_2N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5 C_2H_5OH$

Calculado: C, 61,92; H, 5,37; N, 7,47

Hallado: C, 61,79; H, 5,46; N, 7,39

25

EJEMPLO 14

N-(2,3-Dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amina

Una solución de éster de 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetilo del ácido (2R)-tolueno-4-sulfónico (0,6 g, 1,6 mmol), 3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propilamina (0,62 g, 3,2 mmol) y trietilamina (0,33 g, 3,2 mmol) en sulfóxido de dimetilo (20 ml) se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante 9 horas. La mezcla de la reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 150 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se removió bajo vacío. El aceite crudo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice (5% de metanol/acetato de etilo). Las fracciones que contienen el producto se concentraron en vacío para dar 0,31 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un aceite marrón. La sal de diclorhidrato se preparó en acetato de etilo como un sólido amarillo, punto de ebullición de 196°C-199°C.

Análisis Elemental para:  $C_{23}H_{22}FN_3O_2 \cdot 2 HCl \cdot H_2O$

Calculado: C, 57,27; H, 5,43; N, 8,71

20 Hallado: C, 57,32; H, 5,47; N, 8,48

#### EJEMPLO 15

N-(2,3-Dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-metilamina

25

A una solución de (2S)-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-amina (0,13 g, 0,33 mmol) y formaldehído (37% en peso en

agua, 0,26 g, 3,3 mmol) en metanol (20 ml) se agregó cianoborohidruro de sodio (0,038 g, 0,59 mmol) y ácido acético (0,03 g, 0,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno toda la noche, luego se enfrió con NaOH 1 N (5 ml). La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se removió bajo vacío. El aceite crudo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice (5% de metanol-cloruro de metileno). Las fracciones que contienen el producto se concentraron en vacío para dar 0,1 g del (S)-isómero del compuesto del título como una aceite marrón. La sal de diclorhidrato se preparó en acetato de etilo como un sólido amarillo (descompuesto a 78°C).

15

Análisis Elemental para:  $_{24}H_{24}FN_3O_2 \cdot 2 HCl \cdot 3,25 H_2O$

Calculado: C, 53,69; H, 6,10; N, 7,83

Hallado: C, 53,56; H, 6,16; N, 7,49

#### EJEMPLO 16

20 N-[3-(5,7-Difluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-metil-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina

A una solución de N-[3-(5,7-difluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-  
 {[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-  
 25 il]metil)amina (0,94 g, 2,2 mmol) en 4,3 ml de metanol se agregó paraformaldehído (0,0844 g, 2,81 mmol). 4,3 ml de una solución de material de metanol/HCl (1 gota de HCl concentrado en 16 ml de metanol) se agregó para ajustar el pH

a 5. Se agregó cianoborohidruro de sodio (0,225 g, 3,58 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó una gota de HCl concentrado. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre 350 ml cada uno de acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa de acetato de etilo se lavó con agua (200 ml) dos veces y con solución salina saturada una vez. Se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y la concentración en vacío dieron 1,00 g de residuo crudo. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con elución de gradiente comenzando 1:1 acetato de etilo/hexano y terminando con acetato de etilo para dar 0,35 g de la base libre como un aceite. Esto se disolvió en etanol y se agregó a una solución de HCl en exceso en metanol. La filtración dio 0,343 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un diclorhidrato amarillo, punto de fusión de >240°C.

Análisis Elemental para:  $C_{25}H_{25}F_2N_3O_2 \cdot 2 HCl \cdot 0,2 H_2O$

Calculado: C, 58,42; H, 5,37; N, 8,17

20 Hallado: C, 58,50; H, 5,44; N, 8,13

#### EJEMPLO 17

N-[2-(1-Benzofuran-3-il)etil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina

25

A una solución agitada de 2-benzofuran-3-il-etilamina (390 mg, 2,42 mmol) en 3 ml de DMSO anhidro se agregó [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-

bromobencenosulfonato (1363 mg, 0,807 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 50°C toda la noche. La reacción se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (3 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron en vacío. La cromatografía rápida sobre SiO<sub>2</sub> (5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dio 252 mg (83%) del (S)-enantiómero del compuesto del título como aceite amarillo. La sal de fumarato se preparó, dio 280 mg del sólido amarillo, punto de fusión de 210°C-214°C; MS (ESI) m/z 375 [M+H]<sup>+</sup>.

Análisis Elemental para: C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 1,5 C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Calculado: C, 63,50; H, 5,15; N, 5,11

Hallado: C, 63,21; H, 5,19; N, 4,87

15

#### EJEMPLO 18

N-[3-(1-Benzofuran-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina

20 A una solución agitada de 3-benzofuran-3-il-propilamina (700 mg, 4,34 mmol) en 6 ml de DMSO anhidro se agregó [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (652 mg, 1,45 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 50°C toda la noche. La reacción se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (3 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se

25

concentraron en vacío. La cromatografía rápida sobre SiO<sub>2</sub> (5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dio 510 mg (90%) del (S)-enantiómero del compuesto del título como un aceite amarillo. La sal de fumarato se preparó, y dio 93 mg del sólido amarillo, punto de fusión de 165°C-170°C; MS (ESI) m/z 389 [M+H]<sup>+</sup>..

Análisis Elemental para: C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

Calculado: C, 66,66; H, 5,59; N, 5,55

Hallado: C, 64,56; H, 5,67; N, 5,05

#### EJEMPLO 19

10 N-[3-(7-Metoxi-1-benzofuran-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina

A una solución agitada de 3-(7-metoxi-benzofuran-3-il)-propilamina (770 mg, 3,75 mmol) en 5 ml de DMSO anhidro se agregó [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobenzenosulfonato (563 mg, 1,25 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 50°C toda la noche. La reacción se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (3 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron en vacío. La cromatografía rápida sobre SiO<sub>2</sub> (5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dio 120 mg (23%) del (S)-enantiómero del compuesto del título como un aceite amarillo. La sal de fumarato se preparó y dio 132 mg de un sólido beige, punto de fusión de 155°C-160°C; MS (ESI) m/z 419 [M+H]<sup>+</sup>..

Análisis Elemental para:  $C_{25}H_{26}N_2O_4 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,16C_4H_8O_2 \cdot 0,09H_2O$

Calculado: C, 64,7; H, 5,76; N, 5,09

Hallado: C, 64,3; H, 5,55; N, 5,04

5

#### EJEMPLO 20

N-[3-(1-Benzotien-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-  
10 [1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina

A una solución agitada de 3-benzo[b]tiofen-3-il-propilamina (382 mg, 2,0 mmol) en 1 ml de DMSO anhidro se agregó [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (300 mg, 0,67 mmol). La mezcla de la  
15 reacción se calentó a 40°C durante 18 horas. La reacción se diluyó con H<sub>2</sub>O (10 ml), se vertió en bicarbonato de sodio acuoso anhidro (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1:1  
20 H<sub>2</sub>O/solución salina (40 ml) y solución salina (40 ml), luego se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en vacío. La cromatografía rápida (2 x 20 cm SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 3% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gradiente) dio 221 mg (81%) del (S)-enantiómero del compuesto del título como una goma  
25 espesa. La sal de fumarato se preparó tratando la amina en acetato de etilo con una solución de ácido fumárico (63 mg, 0,54 mmol) en metanol. La sal precipitada pesó 238 mg (punto de fusión de 185°C-186°C); MS (ESI) m/z 405 [M+H]<sup>+</sup>.

Análisis Elemental para:  $C_{24}H_{24}N_2O_2S \cdot C_4H_4O_4$

Calculado: C, 64,50; H, 5,42; N, 5,38

Hallado: C, 64,29; H, 5,30; N, 5,23

5

EJEMPLO 21

N-[2-(2-Benzotien-3-il)etil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-  
[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina

A una solución agitada de 2-benzo[b]tiofen-3-il-etilamina  
10 (354 mg, 2,0 mmol) en 1 ml de DMSO anhidro se agregó [(2R)-8-  
metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-  
bromobencenosulfonato (300 mg, 0,67 mmol). La mezcla de la  
reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La  
reacción se diluyó con  $H_2O$  (10 ml), se vertió en bicarbonato  
15 de sodio acuoso saturado (25 ml) y se extrajo con acetato de  
etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron  
con 1:1  $H_2O$ /solución salina (40 ml) y solución salina (40  
ml), luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se  
filtró y se concentró en vacío. La cromatografía rápida (2 x  
20 20 cm  $SiO_2$ ,  $CH_2Cl_2$  a 3% MeOH/ $CH_2Cl_2$  gradiente) dio 225 mg (86%)  
del (S)-enantiómero del compuesto del título como un aceite  
espeso. La sal de fumarato se preparó tratando la amina en  
acetato de etilo con una solución 66 mg (0,57 mmol) de ácido  
fumárico en metanol. La sal que precipitó, un sólido amarillo  
25 pálido, pesó 190 mg (punto de fusión de 124°C-127°C); MS  
(ESI) m/z 391  $[M+H]^+$ .

Análisis Elemental para:  $C_{23}H_{22}N_2O_2S \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,50 H_2O$

Calculado: C, 62,90; H, 5,28; N, 5,43

Hallado: C, 62,55; H, 5,23; N, 5,34

EJEMPLO 22

N-[3-(1-Benzotien-3-il)propil]-N-metil-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina

5

A una solución agitada de N-[3-(1-benzotien-3-il)propil-N-  
{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amina (340 mg, 0,84 mmol) en 5 ml de THF anhidro se  
agregó formaldehído (484 µL), ácido acético (96 µL, 1,58  
10 mmol), y triacetoxiborohidruro de sodio (1,46 g, 6,9 mmol).  
La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente  
durante 3 días. La reacción se enfrió con NaOH acuoso 1M (10  
ml), se diluyó con H<sub>2</sub>O (20 ml), se hizo básica con NaOH  
acuoso 1 M adicional, y se extrajo con cloruro de metileno (3  
15 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con  
solución salina (3 x 120 ml), se secaron sobre sulfato de  
magnesio, se filtraron y se concentraron en vacío. La  
cromatografía rápida sobre SiO<sub>2</sub> (5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dio 270 mg  
(77%) del (S)-enantiómero del compuesto del título como un  
20 aceite amarillo. La sal de fumarato se preparó, dio 189 mg de  
un sólido beige, punto de fusión de 123°C-127°C; MS (ESI) m/z  
419 [M+H]<sup>+</sup>.

Análisis Elemental para: C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · 0,75 H<sub>2</sub>O

25 Calculado: C, 63,55; H, 5,79; N, 5,11

Hallado: C, 63,40; H, 5,58; N, 4,81

EJEMPLO 23

N-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(2-metil-7,8-dihidro-  
[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-ilmetil)amina

Una solución de 2-metil-7,8-dihidro-1,6,9-trioxa-3-aza-  
 5 ciclopenta[a]-naftalen-8-ilmetil)éster del ácido (2R)-  
 tolueno-4-sulfónico (0,4 g, 1,1 mmol), 3-(5-fluoro-1H-indol-  
 3-il)propilamina (0,41 g, 2,2 mmol) y trietilamina (0,29 g,  
 2,2 mmol) en sulfóxido de dimetilo (20 ml) se calentó a 90°C  
 bajo nitrógeno durante 9 horas. La mezcla de la reacción se  
 10 vertió en agua (100 ml) y se extrajo con cloruro de metileno  
 (3 x 80 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 100 ml),  
 se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el  
 solvente se removió bajo vacío. El aceite crudo se sometió a  
 cromatografía de columna sobre gel de sílice (5% metanol-  
 15 cloruro de metileno). Las fracciones que contienen el  
 producto se concentraron en vacío para dar 0,14 g del (S)-  
 enantiómero del compuesto del título como un aceite amarillo.  
 La sal de clorhidrato se preparó en acetato de etilo como un  
 sólido blancuzco, punto de fusión de 91°C-93°C.

20

Análisis Elemental para:  $C_{22}H_{22}FN_3O_2 \cdot 1,5 HCl \cdot 1,25 H_2O$

Calculado: C, 55,91; H, 5,54; N, 8,89

Hallado: C, 56,04; H, 5,74; N, 8,59

25

EJEMPLO 24

N-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-metil-N-(2-metil-7,8-  
dihidro-[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-il-metil)amina

A una solución de [3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-(2-metil-7,8-dihidro-1,6,9-trioxa-3-aza-ciclopenta[a]naftalen-8-ilmetil)-amina (0,05 g, 0,13 mmol) y formaldehído (37% en peso de agua, 0,1 g, 1,3 mmol) en metanol (10 ml) se agregó  
5 cianoborohidruro de sodio (0,014 g, 0,23 mmol) y ácido acético (0,01 g, 0,26 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno toda la noche, luego se enfrió con NaOH 1N (5 ml). La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3 x 40 ml). La capa orgánica se lavó con  
10 agua (3 x 30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se removió bajo vacío. El aceite crudo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice (5% metanol-cloruro de metileno). Las fracciones que contienen el producto se concentraron en vacío para dar 48 mg del (S)-  
15 enantiómero del compuesto del título como un aceite marrón. La sal de diclorhidrato se preparó en acetato de etilo como un sólido blanco, punto de fusión de 136°C-139°C.

Análisis Elemental para:  $C_{23}H_{24}FN_3O_3 \cdot 2 HCl \cdot H_2O$

20 Calculado: C, 55,21; H, 5,64; N, 8,40

Hallado: C, 55,40; H, 5,44; N, 8,29

#### EJEMPLO 25

N-Etil-N-[3-(5-Fluoro-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-  
[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina

25

N-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-([(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil)amina (0,931 g, 2,30 mmol) se disolvió en 4,6 ml de metanol con calor. La

solución luego se enfrió en un baño de hielo. Se agregó acetaldehído (0,20 ml, 0,16 g, 3,6 mmol). 4,6 ml de una solución de material de HCl/metanol (una gota de HCl concentrado en 16 ml de metanol) se agregó para ajustar el pH a 5. Se agregó cianoborohidruro de sodio (0,266 g, 4,23 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente y fue completa en 4 horas. Se agregó una gota de HCl concentrado. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre 350 ml cada uno de acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa de acetato de etilo se lavó con agua (200 ml) dos veces y solución salina saturada una vez. Se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y concentración en vacío dio 1,00 g de aceite amarillo. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con elución de gradiente comenzando con 1:1 acetato de etilo/hexano y terminando con acetato de etilo para dar 0,18 g de la base libre como un aceite incoloro transparente. Se recogió otros 0,26 g contaminado con una impureza. La porción pura se disolvió en etanol y se agregó exceso de EtOH/HCl. La filtración dio 0,075 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un diclorhidrato amarillo, punto de fusión de 158°C-175°C.

Análisis Elemental para:  $C_{25}H_{28}FN_3O_2 \cdot 2 HCl \cdot 1,5 H_2O$

25 Calculado: C, 58,54; H, 6,23; N, 7,88

Hallado: C, 58,55; H, 5,99; N, 7,56

#### EJEMPLO 26

N-[3-(5,7-Difluoro-1-metil-1H-indol-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina

A una mezcla de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (0,645 g, 1,43 mmol) y 3-(5,7-difluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-propilamina (1,01 g, 4,50 mmol) se agregó carbonato de sodio (0,66 g, 6,2 mmol) y 12 ml de DMSO. La mezcla se agitó a 50°C durante 21 horas. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre 500 ml cada uno de acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua (300 ml) dos veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y concentración en vacío dio 1,60 g de aceite. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con 0%-5% de metanol en acetato de etilo para dar 0,83 g de la base libre como un aceite. Una porción de 0,23 g se disolvió en etanol. Se agregó HCl/etanol saturado en exceso. La filtración dio 0,204 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un diclorhidrato sólido blanco, punto de fusión de >239°C.

Análisis Elemental para:  $C_{25}H_{25}F_2N_3O_2 \cdot 2 HCl \cdot 1/3 H_2O$

Calculado: C, 58,15; H, 5,40; N, 8,14

Hallado: C, 58,09; H, 5,28; N, 8,01

N-[3-(5,7-Difluoro-1-metil-1H-indol-3-il)propil]-N-metil-N-  
(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-  
ilmetil)amina

5 A 3-(5,7-difluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-N-[[ (2S)-8-metil-  
2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil]propan-1-  
amina (0,57 g, 1,3 mmol) se agregó una suspensión caliente de  
paraformaldehído (0,0625 g, 2,08 mmol) en 2,3 ml de metanol.  
2,3 ml de una solución de material de HCl/metanol (una gota  
10 de HCl concentrado en 16 ml de metanol) se agregó para  
ajustar el pH a 5. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio  
(0,48 g, 2,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura  
ambiente hasta que cesó la evolución del gas. Aún había  
material inicial presente. Se agregó exceso de HCl/metanol  
15 (2,3 ml). Se agregó NaBH<sub>4</sub> (0,43 g, 11 mmol) lentamente. Se  
agregó suficiente metanol para permitir una agitación  
eficiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente  
durante 1 día. Se agregó HCl gota a gota hasta no evolucionó  
más gas. El solvente se evaporó en vacío. El residuo se  
20 repartió entre 500 ml cada uno de acetato de etilo y  
bicarbonato de sodio acuoso saturado. La porción de acetato  
de etilo se lavó con agua (350 ml) dos veces. El secado sobre  
sulfato de magnesio, la filtración y la evaporación del  
solvente dio 0,65 g de aceite. Esto se sometió a  
25 cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de acetato  
de etilo y metanol para dar 0,53 g de la base libre como un  
aceite incoloro. Esto se disolvió en etanol. Se agregó un  
exceso de HCl/etanol saturado. La filtración dio 0,542 g del

(S)-enantiómero del compuesto del título como un diclorhidrato sólido amarillo, punto de fusión de 190°C-204°C.

5 Análisis Elemental para:  $C_{25}H_{27}F_2N_3O_2 \cdot 2 HCl \cdot 1,25 H_2O$

Calculado: C, 57,10; H, 5,80; N, 7,68

Hallado: C, 57,05; H, 5,81; N, 7,59

#### EJEMPLO 28

10 N-[4-(1-Benzofuran-3-il)butil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-  
[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina

A una solución agitada de 4-benzofuran-3-il-butilamina (770 mg, 4,07 mmol) en 6 ml de DMSO anhidro se agregó [(2R)-8-  
 15 metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (611 mg, 1,36 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 50°C toda la noche. La reacción se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas  
 20 combinadas se lavaron con solución salina (3 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron en vacío. La cromatografía rápida sobre SiO<sub>2</sub> (5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) dio 403 mg (74%) del (S)-enantiómero del compuesto del título como un aceite amarillo. La sal de  
 25 fumarato se preparó, y dio 285 mg de un sólido beige, punto de fusión de 127°C-130°C; MS (ESI) m/z 403 [M+H]<sup>+</sup>.

Análisis Elemental para:  $C_{25}H_{26}N_2O_3 \cdot 0,8 C_4H_4O_4$

Calculado: C, 68,38; H, 5,94; N, 5,66

Hallado: C, 68,06; H, 5,95; N, 6,04

EJEMPLO 29

5     3-{3-[(8-Metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amino]-propil}-1H-indol-5-carbonitrilo

Una solución de éster de 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetilo del ácido (2R)-4-bromobenzenosulfónico  
10 (1,13 g, 2,5 mmol), 3-(5-ciano-1H-indol-3-il)propilamina (0,65 g, 3,2 mmol) y trietilamina (0,7 ml, 5,0 mmol) en sulfóxido de dimetilo (40 ml) se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de la reacción se enfrió con hidróxido de sodio 1N y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se removió bajo vacío. El aceite crudo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice (10% metanol-acetato de etilo). Las fracciones que contienen el  
20 producto se concentraron en vacío para dar 0,54 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un aceite marrón. La sal de diclorhidrato se preparó en acetato de etilo como un sólido amarillo, punto de fusión de 170°C-174°C.

25     Análisis Elemental para:  $C_{25}H_{24}N_4O_2 \cdot 2 HCl \cdot 1,75 H_2O$

Calculado: C, 58,09; H, 5,75; N, 10,84

Hallado: C, 58,00; H, 5,91; N, 10,82

EJEMPLO 30

3-{3-[(2-Metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-  
g][1,3]benzoxazol-8-ilmetil)amino]-propil}-1H-indol-5-  
carbonitrilo

5

Una solución de 2-metil-7,8-dihidro-1,6,9-trioxa-3-aza-ciclopenta[a]-naftalen-8-ilmetil)-éster del ácido (2R)-tolueno-4-sulfónico (1,0 g, 2,7 mmol), 3-(5-ciano-1H-indol-3-il)propilamina (0,7 g, 3,5 mmol) y trietilamina (0,75 ml, 5,4 mmol) en sulfóxido de dimetilo (20 ml) se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de la reacción se enfrió con hidróxido de sodio 1N y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 150 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se removió bajo vacío. El aceite crudo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice (10% metanol-acetato de etilo). Las fracciones que contienen el producto se concentraron en vacío para dar 0,56 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un aceite marrón. La sal de clorhidrato se preparó en acetato de etilo como un sólido blanco, punto de fusión de 148°C-151°C.

Análisis Elemental para:  $C_{23}H_{22}N_4O_3 \cdot 1,5 HCl \cdot 0,75 H_2O$   
Calculado: C, 58,70; H, 5,35; N, 11,90  
25 Hallado: C, 58,90; H, 5,72; N, 11,77

EJEMPLO 31

3-(3-[3-Metil-(2-metil-7,8-dihidro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-ilmetil)-amino]-propil)-11H-indol-5-carbonitrilo

5 A una solución de [3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-(2-metil-7,8-dihidro-1,6,9-trioxa-3-aza-ciclopenta[a]naftalen-8-ilmetil)-amina (0,45 g, 0,11 mmol) y formaldehído (37% en peso en agua, 0,9 g, 1,1 mmol) en metanol (20 ml) se agregó cianoborohidruro de sodio (0,13 g, 0,2 mmol) y ácido acético  
10 (0,13 ml, 2,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno toda la noche, luego se enfrió con NaOH 1 N (5 ml). La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3 x 60 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 60 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se  
15 filtró y el solvente se removió bajo vacío. El aceite crudo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice (5% de metanol-acetato de etilo). Las fracciones que contienen el producto se concentraron en vacío para dar 0,23 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un aceite marrón.  
20 La sal de clorhidrato se preparó en acetato de etilo como un sólido blanco, punto de fusión de 140°C (d).

Análisis Elemental para:  $C_{24}H_{24}N_4O_3 \cdot 1,5 HCl \cdot H_2O$

Calculado: C, 58,93; H, 5,67; N, 11,45

25 Hallado: C, 59,20; H, 5,90, N, 11,40

EJEMPLO 32

3-{3-[Metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amino]-propil}-1H-indol-5-carbonitrilo

A una solución de (2S)-3-{3-[(8-metil-2,3-dihidro-  
 5 [1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amino]-propil}-1H-indol-5-carbonitrilo (0,2 g, 0,48 mmol) y formaldehído (37% en peso en agua, 0,39 g, 4,8 mmol) en metanol (20 ml) se agregó cianoborohidruro de sodio (0,05 g, 0,72 mmol) y ácido acético (0,06 ml, 0,96 mmol) a temperatura ambiente. La  
 10 mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 4 horas, luego se enfrió con NaOH 1N (5 ml). La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3 x 60 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se removió bajo vacío. El  
 15 aceite crudo se sometió cromatografía de columna sobre gel de sílice (5% metanol-acetato de etilo). Las fracciones que contienen el producto se concentraron en vacío para dar 0,18 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un aceite marrón. La sal de diclorhidrato se preparó en acetato de  
 20 etilo como un sólido amarillo (descompuesto a 158°C).

Análisis Elemental para:  $C_{26}H_{26}N_4O_2 \cdot 2 HCl \cdot 3 H_2O$

Calculado: C, 56,42; H, 6,19; N, 10,12

Hallado: C, 56,15; H, 6,09; N, 9,89

25

EJEMPLO 33

[3-(6-Fluoro-indol-1-il)-propil]-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina

Una solución de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (0,56 g, 1,2 mmol) en 35 ml de sulfóxido de dimetilo y 0,35 ml de trimetilamina se agregó a 3-(6-fluoro-indol-1-il)-propilamina (0,6 g, 3,1 mmol). La mezcla se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se hizo básica con hidróxido de sodio 1N y luego se extrajo con 400 ml de cloruro de metileno. La fase de cloruro de metileno se lavó con 300 ml cada uno de agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en vacío. El residuo luego se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice usando primero 3,5 ml de 55% de acetato de etilo/45% de hexano para remover las impurezas. El producto luego se eluyó usando 5% de metanol en 95% de cloruro de metileno. Las fracciones que contienen el producto luego se concentraron bajo vacío para dar 0,83 g de un aceite marrón claro, que se disolvió en acetato de etilo y se trató con ácido clorhídrico en exceso en éter para dar 0,050 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un diclorhidrato sólido tostado, punto de fusión de 145°C-156°C.

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

25 Calculado: C, 53,69; H, 6,10; N, 7,83

Hallado: C, 53,67; H, 5,81; N, 7,73

**EJEMPLO 34****[3-(6-Fluoro-indol-1-il)-propil]-metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina**

5

Una solución de [3-(6-fluoro-indol-1-il)-propil]-(2S)-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil]-amina (0,53 g, 1,3 mmol) en 1,05 ml de formaldehído, 0,11 ml de ácido acético y 20 ml de metanol se agregó a 95% de  
10 cianoborohidruro de sodio (0,13 g, 1,9 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente bajo nitrógeno toda la noche. La mezcla se repartió entre 400 ml cada uno de cloruro de metileno y agua. La porción orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró  
15 y se concentró en vacío. El residuo luego se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 55% acetato de etilo/44% hexano/1% metanol como eluyente. Las fracciones que contienen el producto se concentraron bajo vacío para dar un aceite amarillo, que se disolvió en acetato  
20 de etilo y se trató con HCl en exceso en éter para dar 0,040 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un clorhidrato amarillo, punto de fusión de 75,9°C-83,7°C.

Análisis Elemental para:  $C_{25}H_{26}FN_3O_2 \cdot 0,7 H_2O \cdot 3,0 HCl$

25 Calculado: C, 55,31; H, 6,24; N, 7,74

Hallado: C, 55,56; H, 5,95; N, 7,30

**EJEMPLO 35**

[4-(5-Fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-butil]-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina

A una mezcla de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (3,69 g, 8,19 mmol) y 4-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-butilamina (2,21 g, 10,0 mmol) se agregó carbonato de sodio (2,47 g, 23,3 mmol) y 20 ml de DMSO. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre 500 ml cada uno de acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua (250 ml) 3 veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y concentración en vacío dio 3,49 g de aceite. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con 0%10% de metanol/acetato de etilo para dar 1,29 g de la base libre como un aceite incoloro, transparente. Una porción de 0,49 g se disolvió en etanol. Se agregó un exceso de HCl/etanol saturado. La filtración dio 0,256 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un diclorhidrato amarillo, punto de fusión de 229°C-235°C.

Análisis Elemental para:  $C_{26}H_{28}FN_3O_2 \cdot 2 HCl \cdot 0,9 H_2O$

Calculado: C, 59,75; H, 5,96; N, 8,04

Hallado: C, 59,71; H, 6,17; N, 7,93

25

EJEMPLO 36

Etil-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-(2-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-ilmetil)-amina

A una solución de [3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-(2-metil-7,8-dihidro-1,6,9-trioxa-3-aza-ciclopenta[a]naftalen-8-ilmetil)-amina (0,13 g, 0,32 mmol) y acetaldehído (0,18 ml, 3,2 mmol) en metanol (20 ml) se agregó cianoborohidruro de sodio (0,07 g, 0,57 mmol) y ácido acético (0,04 ml, 0,32 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno toda la noche, luego se enfrió con NaOH 1N (5 ml). La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se removió bajo vacío. El aceite crudo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice (5% de metanol-cloruro de metileno). Las fracciones que contienen el producto se concentraron en vacío para dar 145 mg del (S)-enantiómero del compuesto del título como un aceite amarillo. La sal de diclorhidrato se preparó en acetato de etilo como un sólido blanco, punto de fusión de 115°C.

Análisis Elemental para:  $C_{24}H_{24}FN_3O_3 \cdot 2 HCl \cdot 0,25 H_2O$

20 Calculado: C, 57,55; H, 5,73; N, 8,39

Hallado: C, 57,83; H, 5,78; N, 8,28

#### EJEMPLO 37

1-Metil-3-{3-[(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amino]-propil}-1H-indol-5-carbonitrilo

25

Una solución de éster de 8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetilo del ácido (2R)-4-bromobencenosulfónico (0,5 g, 1,1 mmol), 3-(5-ciano-1-metil-

indol-3-il)propilamina (0,33 g, 1,4 mmol) y trietilamina (0,23 ml, 2,2 mmol) en sulfóxido de dimetilo (20 ml) se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de la reacción se enfrió con hidróxido de sodio 1N y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 150 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se removió bajo vacío. El aceite crudo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice (10% de metanol-acetato de etilo). Las fracciones que contienen el producto se concentraron en vacío para dar 0,2 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un aceite marrón. La sal de diclorhidrato se preparó en acetato de etilo como un sólido amarillo (descompuesto a 148°C).

15 Análisis Elemental para:  $C_{26}H_{26}N_4O_2 \cdot 2 HCl \cdot 2,75 H_2O$

Calculado: C, 56,88; H, 6,15; N, 10,21

Hallado: C, 56,72; H, 5,93; N, 10,08

#### EJEMPLO 38

20 [4-(6-Fluoro-indol-1-il)-butil]-(8-metil-2,3-dihidro-  
[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina

Una solución de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (1,57 g, 3,5 mmol) en 105 ml de sulfóxido de dimetilo y 0,97 ml de trietilamina se agregó a 4-(6-fluoro-indol-1-il)-butilamina (1,8 g, 7,3 mmol). La mezcla se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente,

se hizo básica con hidróxido de sodio 1N y luego se extrajo con 400 ml de cloruro de metileno. La porción orgánica se lavó con 300 ml cada uno de agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 55% de acetato de etilo/44% hexano/1% metanol para lavar algunas impurezas y luego 5% metanol/cloruro de metileno para eluir el producto de la columna. Las fracciones que contienen el producto luego se concentraron sobre vacío para dar 0,225 g de un aceite amarillo. El aceite se disolvió en acetato de etilo y se trató con HCl etéreo en exceso para dar 0,060 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un diclorhidrato amarillo, punto de fusión de 122°C-127°C.

15

Análisis Elemental para:  $C_{25}H_{26}FN_3O_2 \cdot 2 HCl \cdot 0,50 H_2O$

Calculado: C, 59,88; H, 5,83; N, 8,38

Hallado: C, 59,55; H, 5,87; N, 8,05

20

### EJEMPLO 39

#### 3-(4-[(8-Metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amino]-butil)-1H-indol-5-carbonitrilo

Una solución de éster de 8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetilo del ácido (2R)-4-bromobencenosulfónico (0,84 g, 1,8 mmol), 3-(5-ciano-1H-indol-3-il)butilamina (0,6 g, 2,8 mmol) y trietilamina (0,52 ml, 3,6 mmol) en sulfóxido de dimetilo (40 ml) se calentó a

25

90°C bajo nitrógeno toda la noche. La mezcla de la reacción se enfrió con hidróxido de sodio 1N y se extrajo con cloruro de metileno (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 150 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se  
5 filtró y el solvente se removió bajo vacío. El aceite crudo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice (10% metanol-acetato de etilo). Las fracciones que contienen el producto se concentraron en vacío para dar 0,25 g de (S)-enantiómero del compuesto del título como un aceite marrón.  
10 La sal de diclorhidrato se preparó en acetato de etilo como un sólido amarillo (descompuesto a 105°C).

Análisis Elemental para:  $C_{26}H_{26}N_4O_2 \cdot 2 HCl \cdot 2,25 H_2O$

Calculado: C, 57,83; H, 6,07; N, 10,38

15 Hallado: C, 57,81; H, 5,93; N, 10,34

#### EJEMPLO 40

1-Metil-3-{3-[metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amino]-propil}-1H-indol-5-carbonitrilo

20

A una solución de (2S)-1-metil-3-{3-[(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amino]-propil}-1H-indol-5-carbonitrilo (0,1 g, 0,23 mmol) y formaldehído (37% en peso en agua, 0,19 g, 2,3 mmol) en metanol (20 ml) se  
25 agregó cianoborohidruro de sodio (0,026 g, 0,41 mmol) y ácido acético (0,027 ml, 0,46 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 2 horas, luego se enfrió con NaOH 1N (5 ml). La

mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml). La  
capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre  
sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se removió  
bajo vacío. El aceite crudo se sometió a cromatografía de  
5 columna sobre gel de sílice (5% de metanol-acetato de etilo).  
Las fracciones que contienen el producto se concentraron en  
vacío para dar 0,1 g del (S)-enantiómero del compuesto del  
título como un aceite marrón. La sal de diclorhidrato se  
preparó en acetato de etilo como un sólido amarillo  
10 (descompuesto a 165°C).

Análisis Elemental para:  $C_{27}H_{28}N_4O_2 \cdot 2 HCl \cdot 4 H_2O$

Calculado: C, 55,39; H, 6,54; N, 9,57

Hallado: C, 55,51; H, 6,35; N, 9,57

15

#### EJEMPLO 41

3-{4-[Metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-  
2-ilmetil)-amino]-butil}-1H-indol-5-carbonitrilo

A una solución de (2S)-3-{4-[(8-metil-2,3-dihidro-  
20 [1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amino]-butil}-1H-  
indol-5-carbonitrilo (0,13 g, 0,30 mmol) y formaldehído (37%  
en peso en agua, 0,24 g, 3,0 mmol) en metanol (20 ml) se  
agregó cianoborohidruro de sodio (0,35 g, 0,54 mmol) y ácido  
acético (0,035 ml, 0,6 mmol) a temperatura ambiente. La  
25 mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante  
4 horas, luego se enfrió con NaOH 1N (5 ml). La mezcla se  
extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml). La capa orgánica  
se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio

anhidro, s filtró y el solvente se removió bajo vacío. El  
aceite crudo se sometió a cromatografía de columna sobre gel  
de sílice (5% metanol-acetato de etilo). Las fracciones que  
contienen el producto se concentraron en vacío para dar 0,11  
5 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un  
aceite marrón. La sal de diclorhidrato se preparó en acetato  
de etilo como un sólido amarillo (descompuesto a 155°C).

Análisis Elemental para:  $C_{27}H_{28}N_4O_2 \cdot 2 HCl \cdot 3 H_2O$

Calculado: C, 57,17; H, 6,39; N, 9,87

10 Hallado: C, 57,35; H, 6,37; N, 9,76

#### EJEMPLO 42

[3-(5-Fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-propil]-metil-(8-metil-  
2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina

15

A una solución de N[3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)propil]-N-[[ (2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil]amina (1,05 g, 2,50 mmol) en 100 ml de metanol se agregó una solución de formaldehído acuosa al 37%  
20 (2 ml, 0,8 g, 30 mmol). Se agregaron ácido acético (0,2 ml, 0,2 g, 3 mmol) y luego cianoborohidruro de sodio (0,28 g, 4,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. No quedó ningún material inicial amina. Se agregó una gota de HCl concentrado. La mezcla se dejó agitar durante 2  
25 días. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre 500 ml cada uno de acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua (250 ml) dos veces. Se agregó solución salina saturada que se necesitaba

para romper la emulsión. El secado sobre sulfato de magnesio anhidro, la filtración y la evaporación del solvente dio 1,08 g de aceite. Esto se sometió cromatografía sobre gel de sílice con una elución de gradiente que comienza con 1:1 acetato de etilo/hexano y que termina con acetato de etilo para dar 0,85 g de la base libre como un aceite incoloro y casi puro. Esto se disolvió en etanol. Se agregó un exceso de HCl/etanol saturado. La filtración dio 0,316 g del (S)-enantiomero del compuesto del título como un diclorhidrato sólido amarillo, punto de fusión de 274°C-275°C.

Análisis Elemental para:  $C_{26}H_{28}FN_3O_2 \cdot 2 HCl$

Calculado: C, 61,66; H, 5,97; N, 8,30

Hallado: C, 62,26; H, 5,93; N, 8,21

15

#### EJEMPLO 43

[5-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)-butil]-metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina

20 A una mezcla de N-[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]-N-([(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil)amina (0,87 g, 2,1 mmol) y diclorhidrato de N-[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]-N-([(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil)amina (0,46 g, 25 9,3 mmol) en 100 ml de metanol se agregó una solución de formaldehído al 37% acuosa (2,39 ml, 0,904 g, 32,1 mmol). Se agregaron ácido acético (0,1 ml, 0,1 g, 2 mmol) y luego cianoborohidruro de sodio (0,25 g, 4,0 mmol). La reacción se

agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre 500 ml cada uno de acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua (250 ml) 3 veces. El secado sobre 5 sulfato de magnesio anhidro, la filtración y la evaporación del solvente dio 1,64 g de aceite. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con una elución de gradiente que comienza con 1:1 acetato de etilo/hexano y termina con acetato de etilo para dar 0,86 g de la base libre 10 como un aceite incoloro. Esto se disolvió en etanol. Se agregó un exceso de HCl/etanol saturado. La filtración dio 0,771 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un diclorhidrato sólido amarillo, punto de fusión de 274°C-275°C.

15

Análisis Elemental para:  $C_{26}H_{28}FN_3O_2 \cdot 2 HCl \cdot 0,5 H_2O$

Calculado: C, 60,58; H, 6,06; N, 8,15

Hallado: C, 60,78; H, 5,84; N, 7,95

20

#### EJEMPLO 44

[4-(5-Fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-butil]-metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina

A una solución de N-[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]-N- 25 {[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amina (0,83 g, 2,0 mmol) en 79 ml de metanol se agregó una solución acuosa de formaldehído al 37% (1,6 ml, 0,65 g, 21 mmol). Se agregaron ácido acético (1,5 ml, 1,6 g,

26 mmol) y luego cianoborohidruro de sodio (0,22 g, 3,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. Quedó solamente un vestigio de material inicial de amina. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre 500 ml cada uno de acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua (250 ml) dos veces. El secado sobre sulfato de magnesio anhidro, la filtración y evaporación del solvente dio 0,79 g de aceite. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo y luego 2,5% metanol en acetato de etilo para dar 0,74 g de la base libre como un aceite. Esto se disolvió en etanol. Se agregó un exceso de HCl/etanol saturado. La filtración dio 0,760 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un diclorhidrato sólido amarillo, punto de fusión de 275°C-276°C.

Análisis Elemental para:  $C_{27}H_{30}FN_3O_2 \cdot 2 HCl$

Calculado: C, 62,31; H, 6,20; N, 8,07

Hallado: C, 62,11; H, 6,04; N, 7,93

20

#### EJEMPLO 45

[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-propil-amina

25 A una solución de N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-[[ (2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil)amina (0,39 g, 0,96 mmol) en 4,9 ml de metanol se agregó propionaldehído (0,15 ml, 0,12 g, 2,1 mmol). Se agregó

4,9 ml de una solución de material de HCl/metanol (una gota de HCl concentrado en 16 ml de metanol) para ajustar el pH a 5. Se agregó cianoborohidruro de sodio (0,12 g, 1,9 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente y se completó en 3  
5 horas. Se agregó una gota de HCl concentrado. La mezcla se agitó toda la noche. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre 500 ml cada uno de acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua (250 ml) dos veces. Se agregó solución salina  
10 saturada según fue necesario para romper la emulsión. El secado sobre sulfato de magnesio anhidro, la filtración y la evaporación del solvente dio 0,39 g de aceite amarillo. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con una elución de gradiente que comienza con 1:1 acetato de  
15 etilo/hexano y que terminó con acetato de etilo para dar 0,27 g de la base libre como un aceite incoloro. Esto se disolvió en etanol. Se agregó un exceso de HCl/etanol saturado. La filtración dio 0,234 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un diclorhidrato sólido amarillo, punto de fusión  
20 de 164°C-170°C.

Análisis Elemental para:  $C_{27}H_{30}FN_3O_2 \cdot 2 HCl \cdot 2,75 H_2O$

Calculado: C, 56,89; H, 6,63; N, 7,37

25 Hallado: C, 56,81; H, 6,35, N, 7,29

EJEMPLO 46

[3-(4-Fluoro-indol-1-il)-propil]-(8-metil-2,3-dihidro-  
[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina

Una solución de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-  
5 f]quinolin-2-il] metil 4-bromobenzenosulfonato (1,56 g, 3,5  
mmo) en 97,5 ml de sulfóxido de dimetilo y 0,97 ml de  
trietilamina se agregó a 3-(4-fluoro-indol-1-il)-propilamina  
(1,67 g, 8,7 mmol). La mezcla se calentó bajo nitrógeno a  
90°C durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura  
10 ambiente, se hizo básica con hidróxido de sodio 1N y luego se  
diluyó con 400 ml de cloruro de metileno. La mezcla se lavó  
con porciones de 300 ml de agua y solución salina, se secó  
sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en vacío.  
El residuo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de  
15 sílice usando 70% acetato de etilo/25% hexano/5% metanol para  
eluir el producto de la columna. Las fracciones que contienen  
el producto luego se combinaron y se concentraron bajo vacío  
para dar un aceite transparente. El aceite se disolvió en  
acetato de etilo y se trató con HCl etéreo en exceso para dar  
20 0,088 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un  
clorhidrato blanco, punto de fusión de 203°C-206°C.

Análisis Elemental para:  $C_{24}H_{24}FN_3O_2 \cdot HCl \cdot 0,25 H_2O$

Calculado: C, 53,66; H, 5,43; N, 7,45

25 Hallado: C, 53,67; H, 5,81; N, 7,73

EJEMPLO 47

[4-(6-Fluoro-indol-1-il)-butil]-metil-(8-metil-2,3-dihidro-  
[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina

Una solución de [4-(6-fluoro-indol-1-il)-butil]-[(2S)-8-  
5 metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil]-  
amina (0,23 g, 0,5 mmol) en 0,45 ml de formaldehído, 0,05 ml  
de ácido acético y 10 ml de metanol se agregó a 95% de  
cianoborohidruro de sodio (0,05 g, 0,5 mmol). La mezcla se  
dejó agitar a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 4,5  
10 horas. La mezcla se repartió entre 400 ml cada uno de acetato  
de etilo y agua. La porción orgánica se lavó con solución  
salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró  
y se concentró en vacío. El residuo se sometió a  
cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 15% de  
15 metanol en acetato de etilo como eluyente. Las fracciones que  
contienen el producto se concentraron bajo vacío para dar un  
aceite amarillo. El aceite se disolvió en acetato de etilo y  
se trató con exceso de HCl etéreo para dar 0,40 g del (S)-  
enantiómero del compuesto del título como un diclorhidrato  
20 sólido amarillo, punto de fusión de 182°C-188°C.

Análisis Elemental para:  $C_{26}H_{28}FN_3O_2 \cdot 2,0 HCl \cdot 3,0 H_2O$

Calculado: C, 55,72; H, 5,47, N, 7,50

Hallado: C, 53,67; H, 6,07; N, 7,46

25

EJEMPLO 48

[3-(4-Fluoro-indol-1-il)-propil]-metil-(8-metil-2,3-dihidro-  
[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina

Una solución de [3-(4-fluoro-indol-1-il)-propil]-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina (0,19 g, 0,5 mmol) en 0,71 ml de formaldehído, 0,07 ml de ácido acético y 18 ml de metanol se agregó a 95% de cianoborohidruro de sodio (0,09 g, 1,3 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 4 horas. La mezcla se diluyó a 400 ml con cloruro de metileno, se lavó con 300 ml cada uno de agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en vacío a un aceite amarillo. El residuo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 75% de acetato de etilo y 25% de hexano como eluyente. Las fracciones que contienen el producto se concentraron bajo vacío para dar un aceite amarillo y el aceite se disolvió en acetato de etilo y se trató con HCl etéreo en exceso para dar 0,060 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un diclorhidrato amarillo, punto de fusión de 125°C-137°C.

Análisis elemental para:  $C_{24}H_{24}FN_3O_2 \cdot 2,0 HCl \cdot 1,0 H_2O \cdot 0,2 C_4H_8O_2$

Calculado: C, 58,75; H, 5,98; N, 8,09

Hallado: C, 58,78; H, 5,91; N, 8,04

25

#### EJEMPLO 49

N-[4[(5-Cloro-1-benzotien-3-il)butil]-N-[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil)amina

Una mezcla de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (250 mg, 0,556 mmol) y 4-(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-butilamina (400 mg, 1,67 mmol) en sulfóxido de dimetilo anhidro (3 ml) se calentó a 40°C durante tres días. La reacción enfriada se diluyó 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 con solución salina (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron en vacío. La cromatografía rápida sobre gel de sílice (3/97 2 M amoniaco en metanol/cloruro de metileno) no proporcionó un producto puro. La nueva cromatografía sobre gel de sílice (90/5/5 acetato de etilo/hexano/trietilamina) dio 236 mg (94%) del compuesto del título como un aceite viscoso amarillo, que se convirtió en su sal de fumarato como un sólido amarillo: punto de fusión de 140°C-142°C; MS (ES) m/z 453 [M+H]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub> -28,9° (c 1,0, DMSO).

Análisis Elemental para: C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · 0,1 C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O

Calculado: C, 59,26; H, 5,38; N, 4,70

Hallado: C, 59,05; H, 5,07; N, 4,35

#### EJEMPLO 50

N-[3-(5-Cloro-1-benzotien-3-il)propil]-N-([(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolinn-2-il]metil)amina

Una mezcla de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (406 mg, 0,90 mmol) y 3-(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-propilamina (610 mg, 2,7 mmol) en sulfóxido de dimetilo anhidro (4 ml) se calentó a 40°C toda la noche. La reacción enfriada se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron en vacío. La cromatografía rápida sobre gel de sílice (3/2/95 metnaol / 2M amoniaco en metanol / cloruro de metileno) dio 340 mg (86%) del compuesto del título como un aceite viscoso amarillo, que se convirtió en su sal de fumarato como un sólido amarillo: punto de fusión de 193°C-196°C; MS (ES) m/z 439 [M+H]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub> -26,9° (c 1,0, DMSO).

Análisis Elemental para: C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · 0,7 C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub> · H<sub>2</sub>O

Calculado: C, 58,28; H, 5,49; N, 4,41

Hallado: C, 57,91; H, 5,28; N, 4,44

#### EJEMPLO 51

N-[3-(5-Fluoro-1-benzotien-3-il)propil]-N-([(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil)amina

25

Una mezcla de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (151 mg, 0,669 mmol) y 3-(5-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-propilamina (140 mg,

0,335 mmol) en sulfóxido de dimetilo anhidro (7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante tres días sin que ocurriera ninguna reacción aparente. La reacción luego se calentó a 40°C durante dos días, y derivó en la conversión completa. La  
 5 reacción enfriada se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (35 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 35 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron en vacío. La cromatografía rápida  
 10 sobre gel de sílice (2/2/06 metanol / 2 M amoníaco en metanol / cloruro de metileno) dio 90 mg (63%) del compuesto del título como un aceite viscoso amarillo, que se convirtió en su sal de fumarato como un sólido amarillo: punto de fusión de 117°C-120°C; MS (ES) m/z 423 [M+H]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub> -29,1° (c 0,94,  
 15 DMSO).

Análisis Elemental para: C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S · C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · 0,5 H<sub>2</sub>O

Calculado: C, 61,41; H, 5,15; N, 5,12

Hallado: C, 61,07; H, 5,03; N, 4,89

20

#### EJEMPLO 52

N-[4-(1-Benzofuran-3-il)butil]-N-etil-N-([(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil)amina

25 A una solución de N-[3-(1-benzofuran-3-il)propil]-N-([(2S)-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil)amina (206 mg, 0,512 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3 ml) se agregó acetaldehído (206 µl, 3,67 mmol),

triacetoxiborohidruro de sodio (445 mg, 2,1 mmol) y ácido acético glacial (41 µl, 0,716 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente toda la noche, luego se enfrió con hidróxido de sodio acuoso 1 M (5 ml) y se diluyó con agua (10 ml). La mezcla acuosa se extrajo con cloruro de metileno (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron en vacío. La cromatografía rápida sobre gel de sílice (50/45/5 acetato de etilo/hexano/trietilamina) dio 120 mg (55%) del compuesto del título como un aceite naranja, que se convirtió en su sal de fumarato como un sólido marrón: punto de fusión de 87°C-92°C; MS (ES) m/z 431 [M+H]<sup>+</sup>; [α]<sub>D</sub> -8,58° (c 1,0, DMSO).

15 Análisis Elemental para: C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 1,3 C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>O<sub>4</sub> · 0,7 H<sub>2</sub>O

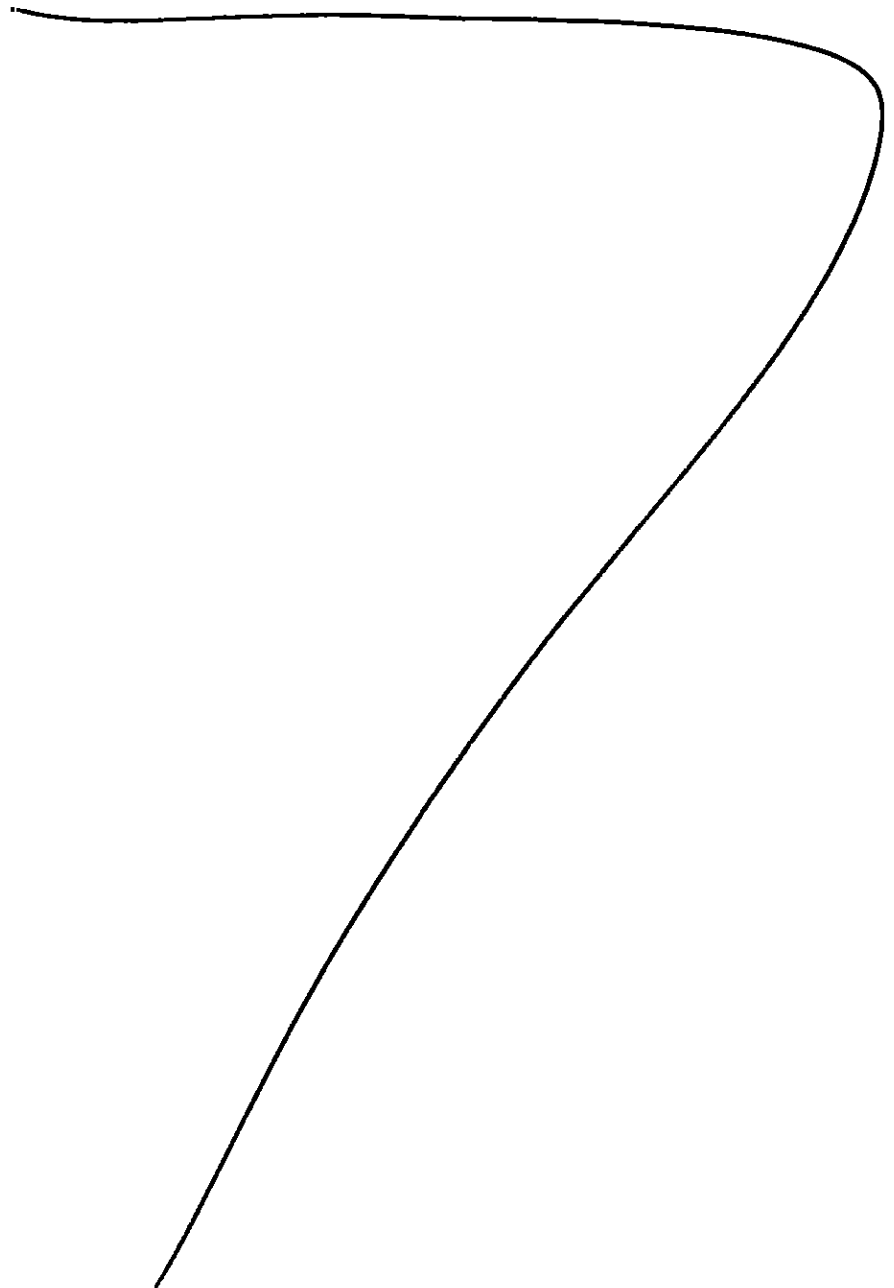
Calculado: C, 65,10; H, 6,21; N, 4,72

Hallado: C, 65,56; H, 6,43; N, 4,33

Cuando aquí se usan gamas para propiedades físicas, tales como peso molecular, o propiedades químicas, tales como fórmulas químicas, se desea que estén incluidas todas las combinaciones y subcombinaciones de realizaciones específicas de gamas de aquí.

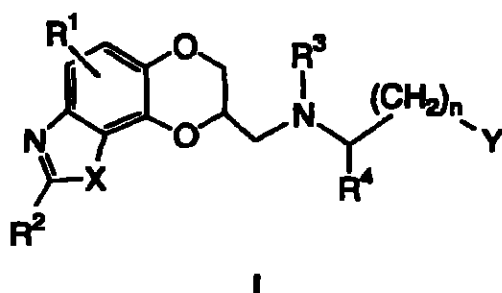
25 Las invenciones de cada paente, solicitud de patente y publicación citada o descrita en este documento se incorporan aquí como referencia, en su totalidad.

Los expertos en el arte aprecian que se pueden hacer numerosos cambios y modificaciones en las realizaciones preferidas de la invención y que esos cambios y modificaciones se pueden hacer sin apartarse del espíritu de la invención. En consecuencia, se desea que las reivindicaciones anexas cubren todas aquellas variaciones que están dentro del verdadero espíritu y alcance de la invención.



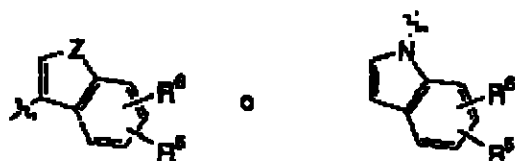
## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I



5 en donde:

Y es



X es O, N=CH, CR<sup>7</sup>=CH o CR<sup>7</sup>=N, en donde R<sup>7</sup> es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

10 Z es O, S o NR<sup>8</sup>, en donde R<sup>8</sup> es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, carboxamido, carboalcoxi de dos a seis átomos de carbono, trifluorometilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alcanoilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcanoiloxi de 2 a 6 átomos de carbono, amino, mono o di-alquilamino en donde cada grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alcanamido de 2 a 6 átomos de carbono, alcanosulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono o  
20 alcanosulfonamido de 1 a 6 átomos de carbono;

$R^2$  es hidrógeno, halo, amino, mono o di-alquilamino en donde cada grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

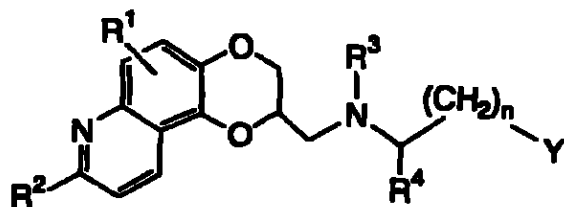
$R^3$  y  $R^4$  son, independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

$n$  es 1, 2 o 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

2. Un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es  $CR^7=CH$  donde  $R^7$  es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de la Fórmula Ia:

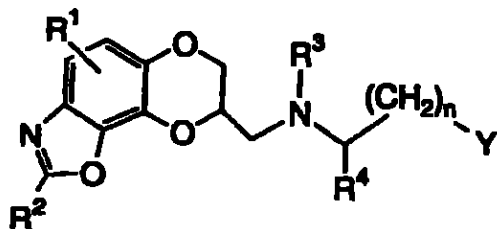


Ia

15

o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de la Fórmula Ib:



Ib

20

o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde  $R^1$  es hidrógeno, halo, ciano, trifluorometilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde  $R^1$  es hidrógeno, halo o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde  $R^1$  es hidrógeno.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde  $R^2$  es hidrógeno, amino o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde  $R^2$  es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde  $R^3$  y  $R^4$  se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde  $R^4$  es hidrógeno.
12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las  
5 reivindicaciones 1 a 11, en donde  $R^i$  y  $R^8$  se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.
13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las  
10 reivindicaciones 1 a 12, en donde  $R^5$  y  $R^6$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, carboxamido, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono.
14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las  
15 reivindicaciones 1 a 12, en donde  $R^5$  y  $R^6$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, ciano o halógeno.
15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las  
20 reivindicaciones 1 a 14, en donde Z es  $NR^8$ .
16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde  $R^8$  es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.
17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las  
25 reivindicaciones 1 a 16, en donde n es 2 o 3.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R^1$  es hidrógeno, halo, ciano, trifluorometilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono.

5 19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde  $R^1$  es hidrógeno, halo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^7$  y  $R^8$  son hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono,  $R^4$  es hidrógeno,  $R^5$  y  $R^6$  son independientemente hidrógeno, ciano o halógeno, Z es  $NR^8$  y n es 2 o 3.

10

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[2-(5-Metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

15

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[2-(5-Cloro-1H-indol-3-il)etil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

20

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

25

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[2-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)etil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-

[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es  
5 N-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(8-etil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es  
10 N-[3-(1H-indol-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es  
15 N-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-metil-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es  
20 N-[3-(7-Fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es  
25 N-[4-(1H-indol-3-il)butil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[4-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)butil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

5

30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[4-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)butan-2-amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

10

31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[3-(5-Fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

15

32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[3-(5,7-Difluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

20

33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-(2,3-Dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

25

34. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-(2,3-Dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-N-[3-

(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-metilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

35. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es  
5 N-[3-(5,7-Difluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-metil-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

36. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es  
10 N-[2-(1-Benzofuran-3-il)etil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

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

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

39. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es  
25 N-[3-(1-Benzotien-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

40. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[2-(1-Benzotien-3-il)etil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

5

41. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[3-(1-Benzotien-3-il)propil]-N-metil-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

10

42. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(2-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-ilmetil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

15

43. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-metil-N-(2-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-ilmetil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

20

44. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-Etil-N-[3-(5-Fluoro-1H-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

25

45. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[3-(5,7-Difluoro-1-metil-1H-indol-3-il)propil]-N-(8-metil-

2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

46. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es  
5 N-[3-(5,7-Difluoro-1-metil-1H-indol-3-il)propil]-N-metil-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

47. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es  
10 N-[4-(1-Benzofuran-3-il)butil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

48. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es  
15 3-{3-[(8-Metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amino]-propil}-1H-indol-5-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de él..

49. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es  
20 3-{3-[(2-Metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3g][1,3]benzoxazol-8-ilmetil)amino]-propil}-1H-indol-5-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

50. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es  
25 3-{3-[Metil-(2-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-ilmetil)-amino]-propil}-1H-indol-5-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

51. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 3-{3-[Metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amino]-propil}-1H-indol-5-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

5

52. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es [3-(6-Fluoro-indol-1-il)-propil]-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

10

53. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es [3-(6-Fluoro-indol-1-il)-propil]-metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

15

54. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es [4-(5-Fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-butil]-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

20

55. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es Etil-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-(2-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-ilmetil)-amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

25

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

f]quinolin-2-ilmetil)-amino]-propil}-1H-indol-5-carbonitrilo  
o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

57. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es  
5 [4-(6-Fluoro-indol-1-il)-butil]-(8-metil-2,3-dihidro-  
[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina o una sal  
farmacéuticamente aceptable de él.

58. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es  
10 3-{4-[(8-Metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-  
ilmetil)-amino]-butil}-1H-indol-5-carbonitrilo o una sal  
farmacéuticamente aceptable de él.

59. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es  
15 1-Metil-3-{3-[metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-  
f]quinolin-2-ilmetil)-amino]-propil}-1H-indol-5-carbonitrilo  
o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

60. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es  
20 3-{4-[Metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-  
2-ilmetil)-amino]-butil}-1H-indol-5-carbonitrilo o una sal  
farmacéuticamente aceptable de él.

61. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es  
25 [3-(5-Fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-propil]-metil-(8-metil-  
2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina o  
una sal farmacéuticamente aceptable de él.

62. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es [4-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)-butil]-metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

5

63. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es [4-(5-Fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-butil]-metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

10

64. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es [3-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-propil-amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

15

65. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es [3-(4-Fluoro-indol-1-il)-propil]-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

20

66. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es [4-(6-Fluoro-indol-1-il)-butil]-metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

25

67. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es [3-(4-Fluoro-indol-1-il)-propil]-metil-(8-metil-2,3-dihidro-

[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

68. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es  
5 N-[4[(5-Cloro-1-benzotien-3-il)butil]-N-([(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

69. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es  
10 N-[3-(5-Cloro-1-benzotien-3-il)propil]-N-([(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

70. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es  
15 N-[3-(5-Fluoro-1-benzotien-3-il)propil]-N-([(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

71. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es  
20 N-[4-(1-Benzofuran-3-il)butil]-N-etil-N-([(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

72. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es  
25 el isómero S, sustancialmente libre del isómero R del compuesto mencionado.

73. Un método de tratamiento de un sujeto que sufre una condición que se selecciona de depresión, ansiedad, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático, trastorno disfórico premenstrual, trastorno de déficit de atención, 5 trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada, obesidad, trastornos alimentarios, enrojecimiento vasomotor, adicción a la cocaína y al alcohol, y disfunción sexual que comprende proporcionar al sujeto que sufre la condición mencionada, una cantidad 10 terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 72 o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

74. El método de acuerdo con la reivindicación 73, en donde 15 la condición es depresión.

75. El método de acuerdo con la reivindicación 73, en donde la condición se selecciona del grupo formado por trastorno obsesivo compulsivo, ataques de pánico, trastorno de ansiedad 20 generalizada y trastorno de ansiedad social.

76. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 72 o una sal farmacéuticamente aceptable 25 de él, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

77. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 72 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresión, ansiedad, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático, trastorno 5 disfórico premenstrual, trastorno de déficit de atención, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada, obesidad, trastornos alimentarios, enrojecimiento vasomotor, adicción a la cocaína y al alcohol, y disfunción sexual.

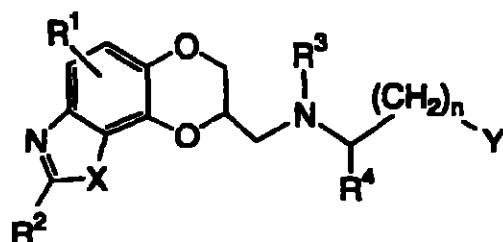
10

78. El uso de acuerdo con la reivindicación 77, en donde la condición es depresión.

79. El uso de acuerdo con la reivindicación 77, en donde la condición se selecciona del grupo formado por trastorno 15 obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, y trastorno de ansiedad social.

## RESUMEN DE LA INVENCIÓN

Los compuestos de la Fórmula:



I

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

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

|                                                                                         | USUARIO | RADICADOR |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------|
| <b>PATENTE DE INVENCION</b>                                                             | ( )     | ( )       |
| - 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 | ( ) | ( ) |
|----------|-----|------------|-----|-----|

|                                                                                                              |     |     |  |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|--|
| <b>DISEÑO INDUSTRIAL</b>                                                                                     | ( ) |     |  |  |
| - 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 | ( ) | ( ) |
|----------|-----|------------|-----|-----|

|                                                                                      |     |     |  |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|--|--|
| <b>ESQUEMA DE TRAZADO</b>                                                            | ( ) |     |  |  |
| - 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 : 0022918 JUANPABLO  
Fecha (HH): 2005-05-10 17:03:11 P01105: 141  
Tramite : 001 PAT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAL:  
Dependencia: CMC DIVISION DE MARCA COMERCIALES

**ANTIDEPRESSANT IND LEALKYL DERIVATIVES F HETER CYCLE-FUSED  
BENZ DI XAN METHYLAMINES**

143

**Patent number:** WO2004024734  
**Publication date:** 2004-03-25  
**Inventor:** STACK GARY PAUL (US); WEBB MICHAEL BYRON (US); EVRARD DEBORAH ANN (US); ZHOU DAHUI (US)  
**Applicant:** WYETH CORP (US);; STACK GARY PAUL (US);; WEBB MICHAEL BYRON (US);; EVRARD DEBORAH ANN (US);; ZHOU DAHUI (US)  
**Classification:**  
- **International:** C07D491/04; C07D498/04; A61K31/436; A61P25/00  
- **European:** C07D491/04; C07D498/04  
**Application number:** WO2003US28524 20030911  
**Priority number(s):** US20020410347P 20020912

**Cited documents:**

 EP0771800  
 WO02088142

[Report a data error here](#)**Abstract of WO2004024734**

Compounds of the Formula: are useful for the treatment of depression ( including but not limited to major depressive disorder, childhood depression and dysthymia). Anxiety, panic disorder, post-traumatic stress disorder, premenstrual dysphoric disorder (also known as premenstrual syndrome), attention deficit disorder ( with and without hyperactivity), obsessive compulsive disorder, social anxiety disorder, generalized anxiety disorder, obesity, eating disorders such as anorexia nervosa, bulimia nervosa, vasomotor flushing, cocaine and alcohol addiction, sexual dysfunction and related illnesses.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

Folio 144

2020  
Bogotá, D.C.,

Doctor(a)  
CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ

Oficio N°  
12861

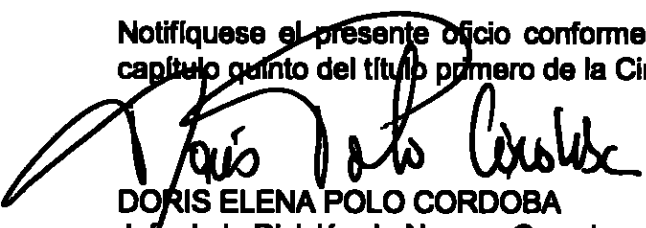
|         |                                   |                   |
|---------|-----------------------------------|-------------------|
| ASUNTO: | Radicación N°                     | 05-22418          |
|         | Solicitud internacional           | PCT/US2003/028524 |
|         | Fecha límite inicio fase nacional | 12/04/2005        |
|         | Trámite                           | 011               |
|         | Evento                            | 379               |
|         | Actuación                         | 430               |
|         | Folios                            | 001               |

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

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

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

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

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

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

202027