Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA Ltda

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

INVENTARIO

21. EXPEDIENTE No. 00-22433

54. TITULO " DERIVADOS DE N-[2-(4-AMINOFENIL)ETIL]-2,3-DIHIDRO-1,4-benzodioxin-2-METANAMINA, SU PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA."

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A 61 K 31/355
// 31/13

71. SOLICITANTE SANOFI-SYNTHELABO

DOMICILIO PARIS, FRANCIA

74. APODERADO JOSE ANTONIO LLOREDA
T.P.#10.734
CODIGO 231

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C. 29 MAR. 2000

099

(FORMA P 1)

1

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD D ... PATENTE DE ... NCION

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00022433 00000000 Folios: 75
Fecha (AMD): 2000-03-29 15:41:31
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

00 22433

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: **SANOFI-SYNTHELABO** sociedad existente y organizada de conformidad con las leyes de Francia.

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica): JOSE ANTONIO LLOREDA

País de Domicilio: FRANCIA

Departamento o Estado:

Dirección: 174 Avenue de France 75013, Paris, Francia

Ciudad: PARIS Teléfono 009 33 1 41 241242

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: JOSE ANTONIO LLOREDA

Dirección y Domicilio: Calle 72 No. 5-83 Piso 6°

Ciudad: Santafé de Bogotá Teléfono 3 26 42 70

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es): Evanno Yannick, De Peretti Daniéle, Gibert Jean Francois, Peynot Michel, Roy Jocelyne, Almario Garcia Antonio y Renones Maria-Carmen

Identificación:

Dirección: Ver anexo adjunto

Ciudad: Ver anexo adjunto Teléfono 009 33 1 41 241242

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención: **" DERIVADOS DE N-[2-(4-AMINOFENIL)ETIL]-2,3-DIHIDRO-1,4-BENZODIOXIN-2-METANAMINA, SU PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA."**

PRIORIDAD REIVINDICADA SI [X] NO [ ] **TIPO DE PRIORIDAD** ANDINA [ ] UNIONISTA [X]

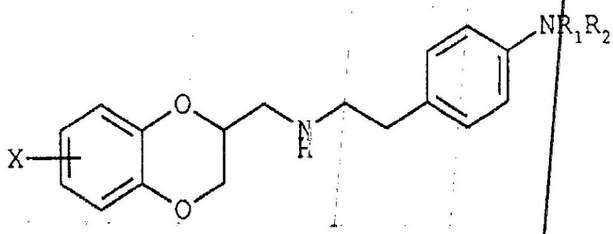
(33) País FR (32) Fecha 30-03-99 (31)No. Solicitud 9903936

Para Publicar a los [ ] **6 meses** [ ] **12 meses** [ ] **18 meses a partir de la fecha de la presente Solicitud**

(51) **CLASIFICACION INTERNACIONAL**

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Compuesto de fórmula general (I)



en la cual X representa específicamente un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo ciano, metilo, metoxi o fenilmetoxi y o bien R_4, representa un átmo de hidrógeno y R_2 representa un grupo alcanoilo, un grupo fenilalcanoilo, un grupo metoxiacetilo, un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo benzoilo eventualmente, un grupo N-fenilcarbamoilo, un grupo N-alquilcarbamoilo, un grupo N-(2-metoxietil)carbamoilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo alquilsulfonilo o un grupo fenilsulfonilo, o bien NR_4R_2 respresenta un grupo 2-oxo-4,5-dihidrooxazolidin-3-ilo.

Aplicación en terapeútica.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
Los poderes debidamente otorgados, o mensión de su protocolización ante la S.I.C. 19.670	☒
Recibo de la tasa respectiva **$608.000,00**	☒
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia dela primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción Simple	☐
Capítulo descriptivo	☒
Dibujos, planos necesarios	☐
Capítulo reivindicatorio	☒
Tarjeta archivo propietarios según formato	☒
Tarjeta archivo temático según formato	☒
Extracto para publicación según formato	☒
Arte final 12 x 12 cms. Y 6x6 cms	☐
Otros Documentos	☐
Nota: Anexo información sobre la fuente normativa de reciprocidad y petición Reconocimiento Personería	☒

SOLICITO LA CONCESIÓN DE LA PATENTE DE INVENCIÓN Y DECLARO QUE LA INVENCIÓN ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE JOSE ANTONIO LLOREDA C.C. 17.159.681 de Bogotá TP No. 10.784

ANEXO (72)

Nombre y Dirección de inventores:

1. **Evanno Yannick :**
   5 Domaine des Aulnes, 78830 Bullion, Francia.

2. **De Peretti Daniéle :**
   42 Avenue de Verdun, 92160 Antony, Francia.

3. **Gibert Jean Francois :**
   Résidence Rochebrune, Bat. B10, 10, Impasse Rochebrune, 91220 Bretigny sur Orge, Francia.

4. **Peynot Michel :**
   2, rue des Marguerites, 94240 L´hay les Roses, Francia.

5. **Roy Jocelyne :**
   6 rue de l´Hotel de Ville, 91130 Ris Orangls, Francia.

6. **Almario Garcia Antonio :**
   26 Avenue R. Salengro, 92290 Chatenay-Malabry, Francia.

7. **Renones Maria-Carmen :**
   14 rue Gambetta, 95880 Enghien-Les-Bains, Francia.

3

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00022433 00000000 Folios: 75
Fecha (AMD): 2000-03-29 15:41:31
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 18,834
FECHA : MARZO 21 DE 2000

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	958611	7,481,400.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL : $	608,000.00

SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
PAGADURIA

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE N° _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

ANEXO

Atentamente manifiesto a usted que la fuente normativa de la reciprocidad de la cual se deriva el derecho del solicitante para reivindicar prioridad en el presente caso, se encuentra:

a) En el Artículo 2 del Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la "Organización Mundial de Comercio (OMC)" suscrito en Marruecos el 15 de abril de 1994. Este acuerdo fue aprobado por el Congreso de Colombia mediante Ley 170 de 1994 y por la Corte Constitucional Colombiana mediante Sentencia C-137-95 de 28 de marzo de 1995, y entró en vigencia en nuestro país el 30 de abril de 1995, 30 días después de su ratificación.

   Dicho Artículo establece que en lo que respecta a las partes II, III y IV del Acuerdo (referidas a la existencia, alcance y ejercicio de los derechos de propiedad intelectual, entre otros) los Miembros cumplirán los artículos 1 a 12 y el Artículo 19 del Convenio de París --el Artículo que establece la prioridad de las patentes de invención es el Artículo 4--

b) En el Artículo 4 del mencionado Anexo 1C, Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio (OMC), el cual consagra el "Trato de la nación más favorecida" para los países Miembros del mismo.

c) En el Artículo 4 del Convenio de París, del cual ya era parte Colombia en el momento en que se presentó la solicitud **cuya prioridad ahora reivindico,** con lo cual se cumple la reciprocidad exigida en el Artículo 12 de la Decisión 344 del Acuerdo de Cartagena para con solicitudes provenientes de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena.

ANEXO

El documento que acredita la calidad REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores JOSE LLOREDA CAMACHO y/o ALFONSO LLOREDA CAMACHO y/o JOSE ANTONIO LLOREDA para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se encuentra protocolizado ante esa División bajo el No. 19.670. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

JOSE ANTONIO LLOREDA

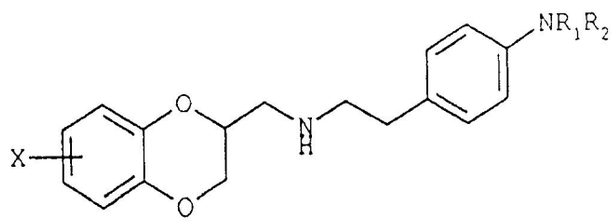
T.P. No. 10.784

CODIGO 231

RESUMEN OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

DERIVADOS DE N-[2-(4-AMINOFENIL)ETIL]-2,3-DIHIDRO-1,4-BENZODIOXIN-2-METANAMINA, SU PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA

Compuesto de fórmula general (I)

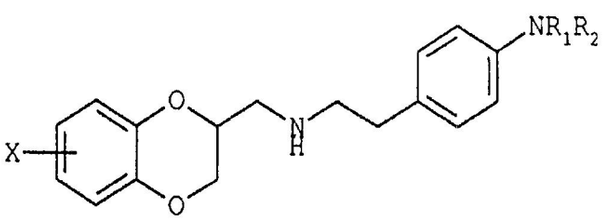


en la cual X representa específicamente un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo ciano, metilo, metoxi o fenilmetoxi y o bien R_1, representa un átmo de hidrógeno y R_2 representa un grupo alcanoilo, un grupo fenilalcanoilo, un grupo metoxiacetilo, un grupo cicloalquilcarbonilo, un grupo benzoilo eventualmente, un grupo N-fenilcarbamoilo, un grupo N-alquilcarbamoilo, un grupo N-(2-metoxietil)carbamoilo, un grupo alcoxicarbonilo, un grupo alquilsulfonilo o un grupo fenilsulfonilo, o bien NR_1R_2 respresenta un grupo 2-oxo-4,5-dihidrooxazolidin-3-ilo.

Aplicación en terapeútica.

DERIVADOS DE N-[2-(4-AMINOFENIL)ETIL]-2,3-DIHIDRO-1,4-BENZODIOXIN-2-METANAMINA, SU PREPARACION Y SU APLICACION EN TERAPEUTICA

La presente invención tiene por objeto compuestos que responden a la fórmula general (I)



en la cual

X representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidroxi, un grupo (C_1-C_4)alquilo, un grupo fenilo, un grupo tienilo, un grupo tienilmetoxi, un grupo (C_1-C_4)alcoxi, un grupo ciclo (C_3-C_6)alquilmetoxi, un grupo fenilmetoxi, un grupo (C_1-C_4)alcoxicarbonilo, un grupo (C_1-C_4)alcoxicarbonilmetilo, un grupo pirrolidin-1-ilcarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo N-(C_1-C_4)alquilcarbamoilo, un grupo N,N-di (C_1-C_4)alquilcarbamoilo, un grupo trifluorometilsulfoniloxi, un grupo dimetilaminocarboniloxi, un grupo dimetilaminocarbonilmetoxi, un grupo acetilamino, un grupo acetilaminometilo, o bien dos grupos elegidos entre los átomos de halógenos y los grupos nitro, ciano, (C_1-C_4)alquilos y (C_1-C_4)alcoxi,

R_1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y R_2, tomado aisladamente, representa ya sea un grupo (C_1-C_4)alcanoilo, ya sea un grupo fenil (C_1-C_4)alcanoilo, ya sea un grupo metoxiacetilo, ya sea un grupo (C_3-C_6)cicloalquilcarbonilo,

ya sea un grupo benzoilo eventualmente sustituido por un átomo de halógeno, por un grupo (C_1-C_4)alquilo, por un grupo (C_1-C_4)alcoxi, por un grupo metoximetilo o por un grupo metoxi y un grupo etilsulfonilo, ya sea un grupo N-fenilcarbamoilo, ya sea un grupo N-(C_1-C_4)alquilcarbamoilo, ya sea un grupo N-(2-metoxietil)carbamoilo, ya sea un grupo (C_1-C_4)alcoxicarbonilo, ya sea un grupo (C_1-C_4)alquilsulfonilo, ya sea un grupo fenilsulfonilo, ya sea un grupo piridin-4-ilcarbonilo, ya sea también un grupo divalente de fórmula $COCH_2$ ó $COCH_2CH_2$ enlazado al ciclo fenilo en posición orto del átomo de nitrógeno, de manera tal de formar con este ciclo un grupo 2-oxo-3H-indol-5-ilo ó 2-oxo-3,4-dihidroquinolein-6-ilo,

o también

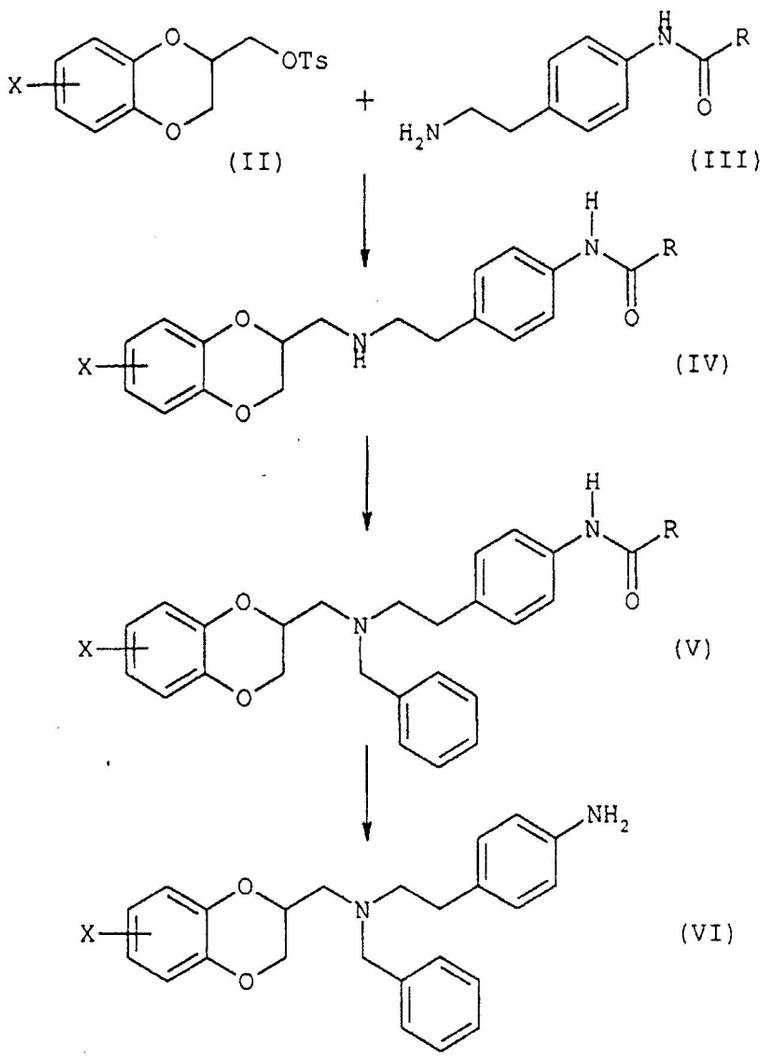
NR_1R_2 representa un grupo 2-oxo-4,5-dihidrooxazolidin-3-ilo.

Entre los compuestos preferidos de la invención, pueden mencionarse aquéllos cuyo grupo R_2 es un grupo acetilo.

Los compuestos de la invención pueden existir bajo forma de enantiómeros puros o de mezclas de enantiómeros. También pueden existir en estado de base o de sales de adición a ácidos.

De acuerdo con la invención, pueden prepararse los compuestos de fórmula general (I) mediante procedimentos ilustrados por uno de los siguientes esquemas.

Esquema 1



Según el esquema 1, se hace reaccionar un compuesto de fórmula general (II), en la cual X es tal como se definió anteriormente y Ts representa un grupo 4-metilbencenosulfonilo,

con una amida de fórmula general (III), en la cual R representa por ejemplo un grupo metilo o fenilo ó un grupo divalente de fórmula CH_2 ó CH_2CH_2 que en el otro extremo está enlazado al ciclo fenilo en posición orto al átomo de nitrógeno, de manera tal de formar con este ciclo un grupo 2-oxo-3H-indol-5-ilo ó 2-oxo-3,4-dihidroquinolein-6-ilo, en un solvente polar, por ejemplo el acetonitrilo, a una temperatura de 20 a 80°C, en presencia de una base tal como el carbonato de potasio para obtener una amida de fórmula general(IV). Las amidas de fórmula general (IV) constituyen un subconjunto de los compuestos de fórmula general (I). Si se desea, se efectúa posteriormente la protección de la función amina secundaria del compuesto de fórmula general (IV) por aminación reductora para obtener un compuesto de fórmula general (V). Una reacción de saponificación de ese último, por ejemplo en medio acuoso alcoholico en presencia de una base tal como el hidroxido de sodio a la temperatura de reflujo permite obtener una amida de fórmula general (VI).

Los tosilatos de fórmula general (II) pueden ser preparados a partir de los alcoholes correpondientes, a su vez disponibles en el comercio o accesibles por métodos análogos al descriptor en *J. Med. Chem.* (1965) 8 446.

Las amidas de fórmula general (III) pueden ser preparadas a partir del 4-aminofenilacetonitrilo, disponible en el comercio, según cualquier método conocido, por ejemplo por acción de un cloruro de ácido de fórmula general RCOCl, en la cual R representa por ejemplo un grupo metilo o fenilo, en un solvente clorado tal como el dicloroetano, en presencia de una base tal como la trietilamina, a una temperatura de 20 a 80°C,

seguida de una reducción de la función nitrilo por hidrogenación catalítica.

Las aminas de fórmula general (VI) pueden también ser preparadas según un procedimiento ilustrado en el esquema 2.

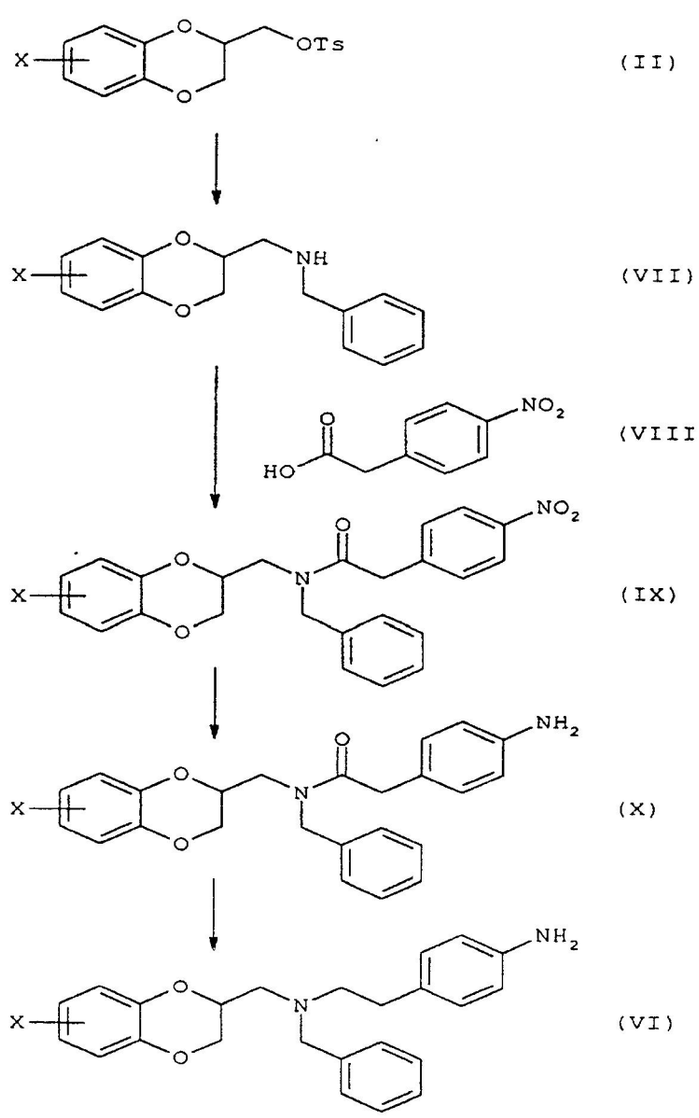
Según este esquema, se hace reaccionar un tosilato de fórmula general (II), tal como se definió anteriormente, con la bencilamina, en un solvente polar, por ejemplo el acetonitrilo, a una temperatura de 20 a 80°C, en presencia de una base tal como el carbonato de potasio.

Se obtiene una amina de fórmula general (VII), que se transforma en amida de fórmula general (IX), según métodos conocidos, por ejemplo por reacción con la imidazolida preparada *in situ* por medio de 1,1´-carbonilbis-1*H*-imidazol y de ácido 4-nitrobencenacético de fórmula (VIII), en un solvente eterado, por ejemplo el tetrahidrofurano, a una temperatura de 20 a 60°C. Luego se reduce la amida de fórmula general (IX) en amida de fórmula general (X) según cualquier método conocido, por ejemplo por hidrogenación en presencia de carbón paladiado, en un solvente tal como el etanol, a temperatura ambiente, hidrogenación seguida de una reducción de la función amida en amina, por ejemplo por acción de un hidruro alcalino mixto tal como el hidruro de litio y de aluminio, en un solvente eterado, por ejemplo el tetrahidrofurano, a una temperatura de 0 a 65°C.

Las aminas de fórmula general (VI), preparadas según el esquema 1 o el esquema 2, pueden ser transformadas luego en

compuestos de fórmula general (I) según cualquier método conocido.

Esquema 2



Así por ejemplo, cuando R_1 representa el hidrógeno y R_2, tomado aisladamente, es tal como se definió anteriormente, puede hacerse reaccionar una amina de fórmula general (VI) con un cloruro de ácido carboxílico o sulfónico de fórmula general R_2Cl, en la cual R_2 es tal como se definió anteriormente, en un solvente clorado, por ejemplo el diclorometano, en presencia de una base, por ejemplo la trietilamina.

También puede hacerse reaccionar una amina de fórmula general (VI) con un isocianato de (C_1-C_4)alquilo o de fenilo para obtener un compuesto en cuya fórmula R2 representa un grupo *N*-(C_1-C_4)alquilcarbamoilo o *N*-fenilcarbamoilo.

También puede hacerse reaccionar una amina de fórmula general (VI) con el cloruro de ácido tricloroacético, luego tratar el intermediario obtenido por una amina, para obtener un compuesto en cuya fórmula R_2 representa un grupo *N*-fenilcarbamoilo, *N*-metilcarbamoilo o *N*-(2-metoxietil)carbamoilo.

Finalmente se somete la carboxamida o la sulfonamida así obtenida a una desbencilación catalítica o una desbencilación por acción del cloroformiato de 1-cloroetilo seguida de un tratamiento por el metanol, métodos bien conocidos por el especialista.

Por supuesta también puede efectuarse cualquier tipo de transformación sobre los compuestos intermediarios, por ejemplo efectuar una reacción de acoplamiento catalizada por el paladio

para, por ejemplo, transformar un sustituyente bromo en grupo ciano.

Los ejemplos que siguen ilustran la preparación de algunos compuestos de la invención. Los microanálisis elementales y los espectros I.R. y R.M.N. confirman las estructuras de los compuestos obtenidos.

Los números indicados entre paréntesis en los títulos de los ejemplos corresponden a los de la 1era. columna de la tabla presentada más adelante.

Ejemplo 1 (Compuesto N°12)

N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]fenil]benzamida.

1.1. *N*-[4-(Cianometil)fenil]benzamida.

Se agrega, agitando vigorosamente, una solución de 19,7 (0,14 mol) de cloruro de benzoilo en 50 ml de dicloroetano a una solución de 17 g (0,129 mol) de 4-aminofenilacetonitrilo y de 15,2 g (0,15 mol) de trietilamina en 350 ml de dicloroetano y se calienta la mezcla hasta el reflujo durante 6 hs.

Se la concentra bajo presión reducida, se retoma el residuo con 300 ml de agua y 300 ml de éter etílico, se retoma el precipitado por filtrado, se lo lava con agua, luego con éter y se lo seca a 60°C bajo presión reducida. Se obtienen 28,5 g (0,121 mol) de sólido que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

Punto de fusión: 180-181°C.

1.2. *N*-[4-(2-Aminoetil)fenil]benzamida.

Se trata a temperatura ambiente bajo una presión de 0,42 Mpa de hidrógeno durante 6 hs. una solución de 28 g (0,118 mol) de *N*-[4-(cianometil)fenil]benzamida y de 50 g aproximadamente de níquel de Raney en 1 l de etanol absoluto. Se filtra la suspensión, se concentra el filtrado bajo presión reducida, se retoma el residuo con éter etílico, se retoma el precipitado, se lo lava con éter etílico y se lo seca a 60°C bajo presión reducida. Se lo purifica por cromatografía sobre columna de alúmina eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol.

Se obtienen 20 g (0,083 mol) de sólido que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

Punto de fusión: 118-120°C.

1.3. 4-Metilbencensulfonato de (5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metilo.

Se agregan, manteniendo la temperatura entre 5 y 10°C, 4,95 g (26 mmoles) de cloruro de 4-metilbencensulfonilo a una solución de 4,5 g (24,4 mmoles) de 5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-metanol en 15 ml de piridina y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 20 hs. Se la vierte sobre una solución agitada de 25 ml de ácido clorhídrico, de 50 g de hielo y 50 ml de éter etílico. Se decanta la mezcla, se extrae la fase acuosa con éter etílico, se reúnen las fases orgánicas, se las lava con agua y se las seca sobre sulfato de sodio y se

evapora el solvente bajo presión reducida.

Se obtienen 7,1 g (21 mmoles) de sólido que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

Punto de fusión: 50-52°C.

1.4. *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil] amino]etil]fenil]benzamida.

Se agrega por goteo una solución de 0,92 g (2,7 mmoles) de 4-metilbencensulfonato de (5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metilo en 10 ml de acetonitrilo a una solución llevada hasta el reflujo de 2 g (8,3 mmoles) de *N*-[4-(2-aminoetil)fenil] benzamida en 25 ml de acetonitrilo y se calienta la mezcla hasta el reflujo durante 6 hs. Se agrega 1,38 g (1 mmol) de carbonato de potasio y se continúa el reflujo durante 15 hs.

Se concentra el medio reactivo bajo presión reducida, se retoma el residuo con agua y diclorometano y se elimina luego de 24 hs. de agitación el insoluble por filtrado. Se decanta la mezcla, se extrae la fase acuosa con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se las seca sobre sulfato de sodio y se las concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol y se lo recristaliza en el 2-propanol.

Se obtiene luego del secado 0,55 g (1,35 mmol) de sólido.

Punto de fusión: 123-124°C.

Ejemplo 2 (Compuesto N°15)

(E)-2-butendioato de N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]acetamida (1:2).

2.1. N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil](fenilmetil)amino]etil]fenil]benzamida.

Se agregan bajo agitación 3,6 (17 mmoles) de triacetoxi borohidruro de sodio a una solución de 4,4 g (10,8 mmoles) de N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino] etil]fenil]benzamida y de 1,2 g (11,3 mmoles) de benzaldehído en 50 ml de dicloroetano y se agita la mezcla durante 4 hs.

Se agrega nuevamente 0,1 ml de ácido acético y se continúa la agitación durante 20 hs.

Se vuelve a agregar 0,1 ml de ácido acético y se continúa la agitación durante 7 hs.

Se agrega bajo agitación una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se decanta, se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se las seca sobre sulfato de sodio y se las concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de acetona.

Se obtienen luego del secado 5 g (10 mmoles) de aceite que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

2.2. *N*-[2-(4-Aminofenil)etil]-5-fluoro-N-(fenilmetil)-2,3-

dihidro-1,4-benzodioxin-2-metanamina.

Se calienta hasta el reflujo durante 8 hs. una solución de 5 g (10 mmoles) de N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil](fenilmetil)amino]etil]fenil]benzamida y de 20 ml de sosa al 35% en 100 ml de metoxietanol. Se concentra bajo presión reducida, se retoma el residuo con agua y diclorometano, se decanta, se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se las seca sobre sulfato de sodio y se las concentra bajo presión reducida.

Se obtienen luego del secado 3,8 g (9,7 mmoles) de aceite que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

2.3. *N*-[4-[2[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil](fenilmetil)amino]etil]fenil]acetamida.

Se agrega 0,082 g (1 mmol) de cloruro de acetilo en 5 ml de diclorometano a una solución de 0,4 g (1 mmol) de *N*-[2-(4-aminofenil)etil]-5-fluoro-*N*-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-metanamina y de 0,11 g (1,1 mmol) de trietilamina en 10 ml de diclorometano y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 4 hs. Se agrega agua, se agita durante 15 min. suplementarios, se decanta, se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se las lava con agua, se las seca sobre sulfato de sodio y se las concentra bajo presión reducida.

Se obtiene luego del secado 0,43 g (0,99 mmol) de aceite

que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

2.4. (*E*)-2-butendioato de *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]acetamida (1:2).

Se calienta hasta el reflujo durante 8 hs. una suspensión de 0,4 g (0,92 mmol) de *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil](fenilmetil)amino]etil]fenil]acetamida, de 0,5 g de formiato de amonio y de 0,1 g de paladio sobre carbón al 10% (50% de humedad) en una mezcla de 15 ml de metanol y de 1,5 ml de agua. Se elimina el insoluble por filtrado sobre tierra de infusorios, se concentra el filtrado bajo presión reducida, se retoma el residuo con una solución de carbonato de sodio al 5% y diclorometano. Se decanta, se separa la fase orgánica, se la lava con agua, se la seca sobre sulfato de sodio y se la concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol.

Se obtiene 0,31 g (0,9 mmol) de aceite del cual se prepara el fumarato.

Se aísla finalmente 0,23 g de sólido.

Punto de fusión: 200-205°C.

Ejemplo 3 (Compuesto N°13)

(*E*)-2-butendioato de *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]etansulfonamida (1:2).

3.1. *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil] amino]etil]fenil]etansulfonamida.

Se agrega 0,135 g (1 mmol) de cloruro de etansulfonilo en 2 ml de dicloroetano a una solución de 0,4 g (1 mmol) de *N*-[2-(4-aminofenil)etil]-5-fluoro-*N*-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-metanamina] y de 0,11 g (1,1 mmol) de trietilamina en 10 ml de dicloroetano y se calienta hasta el reflujo durante 6 hs. Se enfría la mezcla, se agrega agua y se agita 15 min. suplementarios. Se decanta, se separa la fase orgánica, se la seca sobre sulfato de sodio y se la concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de éter.

Se obtiene luego del secado 0,32 g (0,66 mmol) de aceite que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

3.2. (*E*)-2-butendioato de *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]etansulfonamida (1:2).

Se calienta hasta el reflujo durante 4 hs. una suspensión de 0,3 g (0,62 mmol) de *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil](fenilmetil)amino]etil]fenil]etansulfonamida, de 0,3 g de formiato de amonio y de 0,05 g de paladio sobre carbón al 10% (50% de humedad) en una mezcla de 10 ml de metanol y de 1,5 ml de agua. Se elimina el insoluble por filtrado sobre tierra de infusorios, se concentra bajo presión reducida, se retoma el residuo con una solución de carbonato de sodio al 5% y diclorometano. Se decanta, se separa la fase orgánica, se extrae la fase acuosa con diclorometano,

se reúnen las fases orgánicas, se las lava con agua, se las seca sobre sulfato de sodio y se las concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol.

Se obtiene 0,21 g (0,53 mmol) de aceite del cual se prepara el fumarato. Se aísla 0,21 g de sal.

Punto de fusión: 183-184°C.

Ejemplo 4 (Compuesto N°19).

(*E*)-2-butendioato de *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]-*N'*-fenilurea (1:1).

4.1. *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil](fenilmetil)amino]etil]fenil]-*N'*-fenilurea.

Se agita durante 20 hs. a temperatura ambiente una solución de 0,2 g (0,51 mmol) de *N*-[2-(4-aminofenil)etil]-5-fluoro-N-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-metanamina] y de 0,065 g (0,55 mmol) de isocianato de fenilo en 10 ml de éter etílico. Se concentra bajo presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de éter etílico.

Se obtiene luego del secado 0,25 g (0,49 mmol) de aceite que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

4.2. (*E*)-2-butendioato de *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]-*N'*-fenilurea (1:1).

Se calienta hasta el reflujo durante 6 hs. una solución

de 0,24 g (0,47 mmol) de *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil](fenilmetil)amino]etil]fenil]-*N'*-fenilurea, de 0,3 g de formiato de amonio y de 0,05 g de paladio sobre carbón al 10% (50% de humedad) en una mezcla de 15 ml de metanol y de 1 ml de agua. Se elimina el insoluble por filtrado sobre tierra de infusorios, se concentra bajo presión reducida, se retoma el residuo con una solución de carbonato de sodio al 5% y diclorometano. Se decanta, se separa la fase orgánica, se extrae la fase acuosa con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se las lava con agua, se las seca sobre sulfato de sodio y se las concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol.

Se obtiene 0,15 g (0,36 mmol) de aceite del cual se prepara el fumarato. Se aísla 0,14 g de sólido.

Punto de fusión: 194-195°C.

Ejemplo 5 (Compuesto N°11)

(Z)-2-butendioato de *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]-N'-(2-metoxietil)urea (1:1).

5.1. *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil](fenilmetil)amino]etil]fenil]-tricloroacetamida.

Se agrega por goteo una solución de 0,23 g (1,27 mmol) de cloruro de ácido tricloroacético en 3 ml de diclorometano a una solución de 0,45 g (1,15 mmol) de *N*-[2-(4-aminofenil)etil]-5-

fluoro-N-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-metanamina y de 0,13 g (1,27 mmol) de trietilamina en 15 ml de diclorometano, previamente enfriada a 0°C y se agita la mezcla durante 4 hs. a temperatura ambiente.

Se agregan 20 ml de agua, se decanta la solución, se separa la fase orgánica, se la seca sobre sulfato de sodio, se la concentra bajo presión reducida y se seca el residuo bajo presión reducida.

Se obtiene 0,6 g (1,11 mmol) de aceite que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

5.2. *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil](fenilmetil)amino]etil]fenil]-N´-(2-metoxietil)urea.

Se calienta durante 2 hs. a 80°C una solución de 0,4 g (0,75 mmol) de *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil](fenilmetil)amino]etil]fenil]-tricloroacetamida, de 0,075 g (1 mmol) de 2-metoxietilamina y de 0,32 g (2,3 mmoles) de carbonato de potasio en 2 ml de *N,N*-dimetilformamida. Se agregan 20 ml de agua, se extrae la mezcla con diclorometano, se lava la fase orgánica con agua, se la seca sobre sulfato de sodio y se la concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de acetona.

Se aísla 0,34 g (0,69 mmol) de aceite que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

5.3. (Z)-2-butendioato de *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-

benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]-N´-(2-metoxietil)urea (1:1).

Se calienta hasta el reflujo durante 8 hs. una solución de 0,3 g (0,61 mmol) de *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil](fenilmetil)amino]etil]fenil]-*N´*-(2-metoxietil)urea, de 0,5 g de formiato de amonio y de 0,05 g de paladio sobre carbón al 10% (50% de humedad) en una mezcla de 15 ml de metanol y de 1 ml de agua. Se elimina el insoluble por filtrado sobre tierra de infusorios, se concentra bajo presión reducida, se retoma el residuo con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y diclorometano. Se decanta la solución, se separa la fase orgánica, se extrae la fase acuosa con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se las lava con agua, se las seca sobre sulfato de sodio y se las concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol. Se obtiene 0,16 g (0,4 mmol) de aceite del cual se prepara la sal de ácido maleico. Se aísla 0,165 g de sólido.

Punto de fusión: 198-199°C.

Ejemplo 6 (Compuesto N°20)

N-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]-4,5-dihidro-oxazolidin-2-(3*H*)-ona.

6.1. *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil](fenilmetil)amino]etil]fenil]-N´-etilurea.

Se agrega 0,119 g (1,1 mmol) de cloroformiato de etilo a una solución de 0,126 g (1,5 mmol) de hidrogenocarbonato de sodio y de 0,4 g (1 mmol) de *N*-[2-(4-aminofenil)etil]-5-fluoro-*N*-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-metanamina en 10 ml de una mezcla 90/10 de tetrahidrofurano y de agua y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 2 hs.

Se la concentra bajo presión reducida y se retoma el residuo con una solución de carbonato de sodio al 5% y diclorometano. Se decanta la mezcla, se separa la fase orgánica, se la lava con agua, se la seca sobre sulfato de sodio, se la concentra bajo presión reducida y se seca el residuo bajo presión reducida.

Se obtiene 0,46 g (1 mmol) de aceite que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

6.2. *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil](fenilmetil)amino]etil]fenil]-4,5-dihidro-oxazolidin-2-(3*H*)-ona.

Se calienta durante 1 h. a 140°C una solución de 0,4 g (0,86 mmol) de *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil](fenilmetil)amino]etil]fenil]-*N'*-etilurea, de 0,88 g (10 mmoles) de 1,3-dioxolano-2-ona y 13,8 mg (0,1 mmol) de carbonato de potasio previamente triturado en 5 ml de *N,N*-dimetilformamida. Se concentra el medio bajo presión reducida, se retoma el residuo con una solución de carbonato de sodio al 5% y diclorometano, se decanta la solución, se extrae la fase

acuosa con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se las lava con agua, se las seca sobre sulfato de sodio y se las concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de éter etílico. Se aísla 0,37 g (0,8 mmol) de aceite que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

6.3. *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]-4,5-dihidro-oxazoilidin-2-(3*H*)-ona.

Se calienta hasta el reflujo durante 6 hs. una solución de 0,35 g (0,76 mmol) de *N*-[4-[2-[[(5-fluoro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil](fenilmetil)amino]etil]fenil]-4,5-dihidro-oxazolidin-2-(3*H*)-ona, de 0,3 g de formiato de amonio y de 0,05 g de paladio sobre carbón al 10% (50% de humedad) en una mezcla de 10 ml de metanol y de 1 ml de agua. Se elimina el insoluble por filtrado sobre tierra de infusorios, se concentra bajo presión reducida, se retoma el residuo con una solución de carbonato de potasio al 10% y diclorometano. Se decanta la solución, se separa la fase orgánica, se la lava con agua, se la seca sobre sulfato de sodio y se la concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol. Se obtiene 0,185 g (0,5 mmol) de aceite que se recristaliza en el 2-propanol. Se aísla luego del secado 0,125 g de sólido.

Punto de fusión: 111-112°C.

Ejemplo 7 (Compuesto N°28).

Clorhidrato de N-[4-[2-[[(7-ciano-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]acetamida (1:1).

7.1. 2-(Hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-7-carbonitrilo.

Se calienta a 200°C durante 5 hs. una solución de 1 g (4 mmoles) de 7-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-metanol y de 0,55 g (2,4 mmoles) de cianuro cuproso en 15 ml de 1-metilpirrolidin-2-ona. Se enfría la solución, se agregan 50 ml de éter dietílico y 50 ml de amoníaco al 15%. Se decanta la solución, se extrae la fase acuosa con éter dietílico, se reúnen las fases orgánicas, se las lava con agua, se las seca sobre sulfato de sodio y se las concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de acetona. Se obtiene 0,45 g (2,35 mmoles) de sólido que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

7.2. 4-Metilbencensulfonato de (7-ciano-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metilo.

Se agrega una solución de 0,5 g (2,6 mmoles) de cloruro de 4-metilbencensulfonilo en 1 ml de piridina a una solución de 0,44 g (2,3 mmoles) de 2-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-7-carbonitrilo en 1 ml de piridina previamente enfriada, se agita la mezcla dejando retomar temperatura y se la deja varias horas a temperatura ambiente.

Se la concentra bajo presión reducida, se agrega agua y acetato de etilo. Se decanta la solución, se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se las lava con una solución de ácido clorhídrico diluido, luego con agua saturada en cloruro de sodio, se las seca sobre sulfato de sodio y se las concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano.

Se obtiene luego del secado 0,45 g (1,44 mmol) de sólido que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

7.3. Clorhidrato de *N*-[4-[2-[[(7-ciano-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]acetamida (1:1).

Se calienta hasta el reflujo durante 70 hs. una solución de 0,45 g (1,44 mmol) de 4-metilbencenosulfonato de (7-ciano-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metilo, de 0,55 g (3,1 mmoles) de *N*-[4-(2-aminoetil)fenil]acetamida y de 0,24 g (1,75 mmol) de carbonato de potasio en 17 ml de acetonitrilo. Se concentra bajo presión reducida, se retoma el residuo con agua y diclorometano, se decanta la solución, se extrae la fase acuosa con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se las lava con agua, se las seca sobre sulfato de sodio y se las concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol. Se obtiene luego del secado 0,4 g (1,14 mmol) de aceite del cual se prepara el clorhidrato.

Punto de fusión: 248-250°C.

Ejemplo 8 (Compuesto N°26).

Clorhidrato de *N*-[4-[2-[[(7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]benzamida (1:1).

8.1. 7-Cloro-*N*-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-metanamina.

Se calienta hasta el reflujo durante 28 hs. una solución de 25,09 g (0,071 mmol) de 4-metilbencensulfonato de (7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metilo, de 29 g (0,210 mol) de carbonato de potasio y de 25 ml (0,229 mol) de bencilamina en 200 ml de acetonitrilo. Se concentra bajo presión reducida, se agrega agua y acetato de etilo, se decanta la solución, se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se las lava con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se las seca sobre sulfato de sodio y se las concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol. Se obtienen 16,25 g (0,056 mol) de producto que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

8.2. *N*-[(7-Cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]-*N*-(fenilmetil)-4-nitrofenilacetamida.

Se calienta hasta el reflujo durante 3 hs. una solución de 11,02 g (60,2 mmoles) de ácido 4-nitrofenilacético y de 9,94 g (61,3 mmoles) de 1,1´-carbonilbis-1*H*-imidazol en 400 ml de

tetrahidrofurano. Se enfría la solución, se agregan 15,91 g (54,9 mmoles) de 2-[(fenilmetil)amino]metil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-carbonitrilo en 50 ml de tetrahidrofurano, se agita a temperatura ambiente durante 18 hs., se concentra bajo presión reducida, se agrega acetato de etilo, se lava la fase orgánica con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se la seca sobre sulfato de sodio y se la concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol.

Se obtienen 18,19 g (40,2 mmoles) de producto que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

8.3. 4-Amino-*N*-[(7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]-*N*-(fenilmetil)fenilacetamida.

Se trata bajo presión de hidrógeno una solución de 17,85 g (39,41 mmoles) de *N*-[(7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]-*N*-(fenilmetil)-4-nitrofenilacetamida en 525 ml de etanol absoluto en presencia de 3,37 g de paladio al 5% sobre carbón (húmedo). Se elimina el insoluble por filtrado, se concentra el filtrado bajo presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol.

Se obtiene luego del secado 12,49 g (29,6 mmoles) de producto que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

8.4. *N*-[2-(4-Aminofenil)etil]-7-cloro-*N*-(fenilmetil)-2,3-

dihidro-1,4-benzodioxin-2-metanamina.

Se agrega por goteo una solución de 11,95 g (28,3 mmoles) de 4-amino-*N*-[(7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]-*N*-(fenilmetil)fenilacetamida en 170 ml de tetrahidrofurano a una suspensión de 2,14 g (51,6 mmoles) de hidruro de litio y de aluminio en 260 ml de tetrahidrofurano y se calienta el medio hacia 50°C durante 7 hs.

Se lo enfría con un baño de hielo, se agrega sucesivamente 12 ml de sosa al 35% y 10 ml de agua, se agita y se separa el insoluble por filtrado, se concentra el filtrado bajo presión reducida, se agrega agua y acetato de etilo, se decanta la solución, se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se las lava con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se las seca sobre sulfato de sodio y se las concentra bajo presión reducida.

Se obtienen 11,61 g (28,3 mmoles) de producto que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

8.5. *N*-[4-[2-[[(7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil](fenilmetil)amino]etil]fenil]benzamida.

Se agrega por goteo 0,52 ml (4,43 mmoles) de cloruro de benzoilo a una solución de 1,5 g (3,67 mmoles) de *N*-[2-(4-aminofenil)etil]-7-cloro-*N*-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-metanamina y de 0,878 ml (5,54 mmoles) de trietilamina en 16 ml de diclorometano y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 6 hs. 30 min.

Se agrega agua, se decanta la solución, se lava la fase orgánica con agua, se la seca sobre sulfato de sodio y se la concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol. Se obtiene 1,23 g de producto impuro que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

8.6. Clorhidrato de *N*-[4-[2-[[(7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]benzamida (1:1).

Se agrega bajo agitación a temperatura ambiente 0,36 ml (3,2 mmoles) de cloroformiato de 1-cloroetilo a una solución de 0,7 g (1,36 mmol) de *N*-[4-[2-[[7-cloro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil](fenilmetil)amino]etil]fenil]benzamida en 15 ml de dicloroetano y se calienta hasta el reflujo durante 6 hs.

Se concentra la mezcla bajo presión reducida, se retoma el residuo en el metanol y se calienta hasta el reflujo nuevamente durante 6 hs.

Se enfría la suspensión, se retoma el precipitado por filtrado, se agrega acetato de etilo y amoníaco, se decanta la solución, se extrae la fase acuosa con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se las lava con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se las seca sobre sulfato de sodio y se las concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol.

Se obtiene 0,125 g (0,3 mmol) de producto del cual se prepara el clorhidrato.

Punto de fusión: 292-294°C.

Ejemplo 9 (Compuesto N°6)

(*E*)-2-butendioato de [4-[2-[[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]carbamato de etilo (1:1).

9.1. [4-[2-[[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil](fenilmetil) amino]etil]fenil]carbamato de etilo.

Se agrega bajo agitación a temperatura ambiente 0,43 ml (4,4 mmoles) de cloroformiato de etilo a una solución de 1,5 g (4 mmoles) de *N*-[2-(4-aminofenil)etil]-*N*-(fenilmetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-metanamina y de 0,68 ml (4,8 mmoles) de trietilamina en 18 ml de diclorometano y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 hs.

Se agrega agua, se extrae la fase acuosa con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se las lava con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se las seca sobre sulfato de sodio y se las concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol.

Se obtiene 0,80 g (1,8 mmol) de producto que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

9.2 (*E*)-2-butendioato de [4-[2-[[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]carbamato de etilo (1:1).

Se trata bajo presión de hidrógeno una solución de 0,72 g (1,6 mmol) de [4-[2-[[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil](fenilmetil)amino]etil]fenil]carbamato de etilo y de 1,7 ml de ácido acético en 20 ml de metanol en presencia de 0,44 g de hidróxido de paladio al 20% sobre carbón (húmedo). Se elimina el insoluble por filtrado, se concentra el filtrado bajo presión reducida, se agrega acetato de etilo y amoníaco, se decanta la solución, se reúnen las fases orgánicas, se las lava con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se las seca sobre sulfato de sodio y se las concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol.

Se obtiene 0,29 g (0,8 mmol) de producto del cual se prepara el fumarato.

Punto de fusión: 140-141°C.

Ejemplo 10 (Compuesto N°46).

Fumarato de *N*-[4-[2-[[(5-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]acetamida (1:2).

10.1. 5-Bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-metanol.

Se agrega por goteo una solución de 11,2 g (0,2 mol) de potasa en 50 ml de etanol y 5 ml de agua a una solución, previamente calentada hasta el reflujo, de 35 g (0,172 mol) de 6-bromo-2-metoxifenol y de 46,3 (0,5 mol) de epiclorhidrina en 50 ml de etanol. Se continúa el reflujo durante 4 hs., se

concentra bajo presión reducida y se retoma el residuo con 200 ml de sosa al 5% y 100 ml de diclorometano. Luego de la decantación, se lava la fase orgánica con agua, se la seca sobre sulfato de sodio y se la concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y de diclorometano. Se aísla 41 g (0,158 mol) de producto bajo forma de aceite que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

Se calienta hasta el reflujo bajo fuerte agitación 39 g (0,150 mol) del producto precedente en solución en 300 ml de ácido bromhídrico al 48%. Se vierte el medio reactivo sobre una mezcla hielo-agua, se extrae con diclorometano, se lava la fase orgánica con agua y se la seca sobre sulfato de sodio.

Se concentra bajo presión reducida y se obtienen 33 g de aceite que se utiliza sin otra purificación. Se agrega una solución de 20 g de potasa en 120 ml de agua a una solución de 33 g del producto precedente en solución en 120 ml de metanol. Se calienta el medio reactivo durante 4 hs. hasta reflujo, se concentra bajo presión reducida, se agrega agua y diclorometano, se decanta la solución y se seca la fase orgánica sobre sulfato de sodio. Luego de la concentración, se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y éter. Se aíslan 21 g (86 mmoles) de sólido.

Punto de fusión: 84-86°C.

10.2. 4-Metilbencensulfonato de (5-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metilo

Se procede como en el ejemplo 1.3 a partir de 3 g de alcohol, 2,5 g de cloruro de tosilo y 20 ml de piridina. Se aíslan luego de tratamiento 4,7 g de producto bajo forma de aceite.

10.3. Fumarato de *N*-[4-[2-[[5-Bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]acetamida (1:2).

Se procede como en el ejemplo 7.3. a partir de 5,35 g de *N*-[4-(2-aminoetil)fenil]acetamida y 4,6 g de 4-metilbencensulfonato de (5-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metilo. Se aíslan luego del tratamiento 3,7 g de un aceite del cual se prepara el fumarato.

Punto de fusión: 235-236°C.

Ejemplo 11 (Compuesto N°54).

Clorhidrato de N-[4-[2-[[(5-trifluorometilsulfoniloxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]acetamida.

11.1. 4-Metilbencensulfonato de (5-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metilo

Se agregan por goteo 3,1 ml de una solución 1M de tribromuro de boro en el diclorometano a una solución, previamente enfriada a -60°C, de 1 g (2,85 mmoles) de 4-metilbencensulfonato de (5-metoxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metilo en 20 ml de diclorometano. Se deja retomar temperatura ambiente y se continúa agitando durante 2 hs. Se

vierte el medio reactivo sobre una mezcla agua-hielo, se decanta, se lava la fase orgánica con agua, se la seca sobre sulfato de sodio y se la concentra bajo presión reducida. Se aísla 0,92 g (2,7 mmoles) de producto que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

11.2. 4-Metilbencensulfonato de (5-trifluorometilsulfoniloxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metilo.

Se agrega 0,23 g (0,8 mmol) de anhídrido trifluoroacético a una solución, enfriada a 5-10°C, de 0,25 g (0,74 mmol) del producto anterior en 5 ml de piridina. Se agita 6 hs. a temperatura ambiente, se agrega 0,023 g suplementario de anhídrido trifluoroacético, luego se calienta la mezcla durante 8 hs. a 50-55°C. Se agrega una mezcla hielo-agua, se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y se extrae con diclorometano. Se lava la fase orgánica con agua, se la seca sobre sulfato de sodio y se la concentra bajo presión reducida. Se obtiene 0,3 g de un aceite que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

11.3. Clorhidrato de N-[4-[2-[[(5-trifluorometilsulfoniloxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil] acetamida (1:1).

Se procede como en el ejemplo 7.3. a partir de 0,27 g de 4-metilbencensulfonato de (5-trifluorometilsulfoniloxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metilo obtenido anteriormente y 0,31 g de N-[4-(2-aminoetil)fenil]acetamida. Se obtiene luego

de tratamiento 0,15 g de un aceite del cual se prepara el clorhidrato.

Punto de fusión: 259-260°C.

Ejemplo 12 (Compuesto N°65)

Clorhidrato de N-[4-[2-[[(8-(3-tienilmetiloxi)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]acetamida (1:1).

12.1. 4-Metilbencensulfonato de [8-(3-tienilmetiloxi)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metilo.

Se agrega 1,12 g (4,44 mmoles) de 1,1´-azodicarbonil dipiperidina a una solución enfriada con un baño de hielo a 0°C de 1,12 ml de tributilfosfina en 10 ml de tetrahidrofurano.

Se agita a 0°C durante 1 h., se agrega 0,5 g (4,44 mmoles) de (3-tienil)metanol, se continúa la agitación durante 45 min. y se agrega 0,5 g (1,48 mmoles) de 4-metilbencensulfonato de (8-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metilo. Luego de retomar temperatura ambiente, se deja el medio reactivo bajo agitación durante 20 hs. Se agrega éter etílico, se elimina el insoluble por filtrado y se concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y de diclorometano. Se obtiene 0,35 g de producto que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

12.2. Clorhidrato de N-[4-[2[[(8-(3-tienilmetiloxi)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]acetamida (1:1).

Se calienta durante 6 hs. a 90°C una mezcla de 0,27 g (1,53 mmoles) de N-[4-(2-aminoetil)fenil]acetamida, de 0,33 g (0,76 mmol) de 4-metilbencensulfonato de [8-(3-tienilmetiloxi)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metilo y 0,21 g (1,53 mmoles) de carbonato de potasio en 5 ml de dimetilformamida. Se concentra bajo presión reducida, se retoma el residuo con agua y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua, se la seca sobre sulfato de sodio, se la concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice y se prepara el clorhidrato. Se obtiene 0,053 g de sólido.

Punto de fusión: 206-207°C.

Ejemplo 13 (Compuesto N°51).

Clorhidrato de N-[4-[2-[[(8-hidroxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]acetamida (1:1).

Se agita una solución de 1,79 g (4,1 mmoles) de N-[4-[2-[[(8-fenilmetiloxi)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metil]amino]etil]fenil]acetamida y de 0,22 g de carbón paladiado en 22 ml de etanol bajo presión de hidrógeno (4 bars) durante 5 hs. Se elimina el insoluble por filtrado, se concentra bajo presión reducida y se obtiene 1,17 g (3,4 mmoles) de producto del cual se prepara el clorhidrato.

Punto de fusión: 253-255°C.

Ejemplo 14 (Compuesto N°49).

Clorhidrato de N-[4-[2-[[(8-ciano-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-

2-il)metil]amino]etil]fenil]acetamida (1:1).

14.1. Acetato de [(8-fenilmetiloxi)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metilo.

Se agita durante 20 hs. a temperatura ambiente una solución de 6,5 g (23,9 mmoles) de 8-(fenilmetiloxi)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il-metanol y de 2,7 ml de anhídrido acético en 50 ml de piridina. Se enfría, se agrega ácido clorhídrico concentrado y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica, se la seca sobre sulfato de sodio y se la concentra bajo presión reducida. Se obtienen 7,7 g de producto que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

14.2. Acetato de [(8-trifluorometilsulfoniloxi)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metilo.

Se agita una solución de 7,28 g (23,16 mmoles) de acetato de [(8-fenilmetiloxi)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metilo y de 0,61 g de carbón paladiado en 125 ml de etanol bajo presión de hidrógeno (0,4 MPa) durante 4 hs. Se elimina el insoluble por filtrado, se concentra bajo presión reducida y se obtienen 5,16 g de producto que se purifica por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol. Se aíslan 4,91 g (21,9 mmoles) de producto.

Se agregan bajo agitación 2,94 ml de trietilamina, luego 3,55 ml (21,14 mmoles) de anhídrido trifluoroacético a una solución, previamente enfriada con un baño de hielo, de 4,74

(21,14 mmoles) del compuesto obtenido anteriormente en 100 ml de diclorometano. Se agita 30 min. a 0°C, luego 2 hs. 30 a temperatura ambiente. Se vierte el medio reactivo sobre una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio, se decanta, se lava la fase orgánica con agua, se la seca sobre sulfato de sodio y se la concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol. Se obtienen 6,2 g (17,4 mmoles) de producto que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

14.3. 2-(Hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-8-carbonitrilo.

Se agrega 0,264 g de tetraquis (trifenilfosfina) paladio(0), luego 0,463 g de cianuro de cinc a una solución, previamente desgasificada, de 2 g (5,6 mmoles) de acetato de [(8-trifluorometilsulfoniloxi)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metilo en 8 ml de dimetilformamida. Se calienta hasta el reflujo durante 3 hs. 30, se enfría, se vierte la mezcla sobre una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio. Luego de extraer con acetato de etilo, concentrar bajo presión reducida y purificar por cromatografía sobre columna de gel de sílice el residuo, se obtiene 0,8 g (3,4 mmoles) de producto que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

Se hidroliza 0,74 g (3,17 mmoles) del compuesto obtenido anteriormente con una solución de 0,44 g de carbonato de

potasio en 7 ml de metanol y 2 ml de agua. Luego de tratar y purificar sobre columna de gel de sílice, se obtiene 0,57 g de producto que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

14.4. Clorhidrato de *N*-[4-[2-[[(8-ciano-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]acetamida (1:1).

Se procede como en los ejemplos precedentes para transformar el alcohol en derivado tosilado que se coloca en reacción con el *N*-[4-(2-aminoetil)fenil]acetamida para obtener el compuesto deseado del cual se prepara el clorhidrato.

Punto de fusión: 257-259°C.

Ejemplo 15 (Compuesto N°63)

Clorhidrato de *N*-[4-[2-[[((2*S*)-7-ciano-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]acetamida (1:1).

15.1. (2*S*)-2-(Hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-7-carbonitrilo.

Se calienta hasta el reflujo durante 5 hs. una solución de 0,74 g (3 mmoles) de (2S)-7-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-metanol y de 0,41 g (4,6 mmoles) de cianuro cuproso en 12 ml de 1-metilpirrolidin-2-ona. Se enfría la solución, se agregan 50 ml de éter dietílico y 50 ml de amoníaco al 15%. Se decanta la solución, se extrae la fase acuosa con éter dietílico, se reúnen las fases orgánicas, se las lava con agua, se las seca sobre sulfato de sodio y se las concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una

mezcla de diclorometano y de acetona. Se obtiene 0,54 g (2,83 mmoles) de sólido que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

15.2. 4-Metilbencensulfonato de ((2*R*)-7-ciano-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metilo.

Se agrega una solución de 0,28 g (1,47 mmoles) de cloruro de 4-metilbencensulfonilo en 0,6 ml de piridina a una solución de 0,25 g (1,3 mmoles) de (2*S*)-2-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-7-carbonitrilo en 0,6 ml de piridina previamente enfriada, se agita la mezcla dejando retomar la temperatura y se deja varias horas a temperatura ambiente.

Se la concentra bajo presión reducida, se agrega agua y diclorometano. Se decanta la solución, se extrae la fase acuosa con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se las lava con agua, luego con una solución de ácido clorhídrico diluida, se las seca sobre sulfato de sodio y se las concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de acetona.

Se obtiene luego del secado 0,24 g (0,77 mmol) de sólido que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

15.3. Clorhidrato de *N*-[4-[2-[[((2*R*)-7-ciano-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]acetamida (1:1).

Se calienta hasta el reflujo durante 48 hs. una solución de 0,24 g (0,76 mmol) de 4-metilbencensulfonato de [(2S)-7-

ciano-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metilo, de 0,27 g (1,5 mmoles) de N-[4-(2-aminoetil)fenil]acetamida y de 0,11 g (0,8 mmol) de carbonato de potasio en 10 ml de acetonitrilo. Se concentra bajo presión reducida, se retoma el residuo con agua y diclorometano, se decanta la solución, se extrae la fase acuosa con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se las lava con agua, se las seca sobre sulfato de sodio y se las concenctra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol.

Se obtiene luego del secado 0,2 g (0,57 mmol) de producto del cual se prepara el clorhidrato.

Punto de fusión: 245-248°C.

$[\alpha]^{20}D = -50°$ (c = 0,2 ; CH_3OH)

Ejemplo 16 (Compuesto N°61)

Clorhidrato de N-[4-[2[[(5-metoxi-7-nitro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]acetamida (1:1)

16.1. 4-Metilbencensulfonato de (5-metoxi-7-nitro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metilo.

Se agrega una solución de 3,5 g (10 mmoles) de 4-metilbencensulfonato de (5-metoxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metilo en 40 ml de ácido acético a una solución, previamente enfriada a 10°C, de 4,4 g de ácido nítrico al 56% en 30 ml de ácido acético. Se mantiene la temperatura durante 1 h, luego se deja la mezcla en frío durante la noche. Luego

de retomar temperatura ambiente y de 2 hs. de agitación, se agrega hielo. Se recoge el sólido por filtrado, se lo lava con agua, luego con una solución de bicarbonato de sodio y finalmente con agua. Se lo seca bajo presión reducida y se lo purifica por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol. Las primeras fracciones, luego de concentración bajo presión reducida, se retoman en el etanol en caliente. Se recoge el sólido que se lava con etanol y se seca. Se aísla así 1,1 g de 4-metilbencensulfonato de (5-metoxi-7-nitro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metilo (pureza RMN 95%). Las siguientes fracciones permiten recuperar 0,64 g de (5-metoxi-8-nitro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metilo.

Los productos son utilizados tal cual en las etapas ulteriores.

16.2. Clorhidrato de *N*-[4-[2[[(5-metoxi-7-nitro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]acetamida (1:1)

Se procede como en el ejemplo 7.3.

Punto de fusión: 245-250°C.

Ejemplo 17 (Compuesto N°56)

Clorhidrato de N-[4-[2-[[(8-bromo-5-metoxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]acetamida (1:1).

17.1. 4-Metilbencensulfonato de (8-bromo-5-metoxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metilo.

Se agrega por goteo una solución de 1 g (6,25 mmoles) de

bromo en 1 ml de ácido acético a una solución de 2 g (5,7 mmoles) de 4-metilbencensulfonato de (5-metoxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metilo y de 0,7 g de acetato de sodio en 20 ml de ácido acético. Se agita durante 3 hs. a temperatura ambiente, se concentra bajo presión reducida, se retoma el residuo con agua y diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se las lava con agua, se las seca sobre sulfato de sodio y se las concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano. Se obtiene 1,85 g (4,3 mmoles) de producto que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

17.2. Clorhidrato de N-[4-[2-[[(8-bromo-5-metoxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]acetamida (1:1).

Se procede como en el ejemplo 7.3.

Punto de fusión: 225-227°C.

Ejemplo 18 (Compuesto N°52)

Clorhidrato de N-[4-[2-[[(7-acetamido-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]acetamida (1:1).

18.1. 4-Metilbencensulfonato de (7-acetamido-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metilo.

Se introduce en un aparato de Parr una solución de 1,7 g (4,65 mmoles) de 4-metilbencensulfonato de (7-nitro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metilo y de níquel de Raney en 50 ml de etanol. Se mantiene la solución bajo agitación a temperatura ambiente bajo presión de hidrógeno (0,4 Mpa)

durante 30 min. Se elimina el insoluble por filtrado y se concentra bajo presión reducida. Se obtiene 1,35 g (4 mmoles) de producto que se coloca en solución en 45 ml de diclorometano en presencia de 0,62 g de trietilamina. Se agrega 0,47 g (6 mmoles) de cloruro de acetilo y se deja agitar 20 hs. a temperatura ambiente. Se agrega agua, se decanta, se extrae la fase acuosa con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se las lava y se las concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y metanol. Se obtiene 1,35 g de producto que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

18.2. Clorhidrato de N-[4-[2-[[(7-acetamido-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]acetamida (1:1).

Se procede como en el ejemplo 7.3.

Punto de fusión: 210-212°C.

Ejemplo 19 (Compuesto N°39)

Clorhidrato de 2[[[2-(4-(acetilamino)fenil]etil]amino]metil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-7-carboxamida (1:1).

19.1. 2-(Hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-7-carboxamida

Se agita durante 1 h. a 45-50°C una solución de 0,53 g (2,77 mmoles) de 2-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-7-carbonitrilo, de 0,8 g de potasa disuelto previamente en 3,2 ml de agua y de 15 g de una solución de agua oxigenada al 3%.

Se enfría el medio reactivo, se recoge el sólido por filtrado, se lo lava con diclorometano y se lo seca bajo presión reducida. Se obtiene 0,4 g (1,9 mmoles) de producto que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

19.2. Clorhidrato de 2[[[2-(4-(acetilamino)fenil]etil]amino]metil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-7-carboxamida (1:1).

Se procede como en los ejemplos 1.3 y 7.3 para obtener el compuesto deseado.

Punto de fusión: 262-263°C.

Ejemplo 20 (Compuesto N°37)

Maleato de 2-[[[2-(4-(acetilamino)fenil]etil]amino]metil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxilato de etilo (1:1).

20.1. 2-[[[2-(4-(aminofenil)etil](fenilmetil)amino]metil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxilato de etilo.

Se satura en ácido clorhídrico gaseoso a frío una solución de 0,3 g (0,68 mmol) de *N*-[4-[2-[[6-ciano-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil](fenilmetil)amino]etil]fenil]acetamida en 15 ml de etanol absoluto. Se calienta hasta el reflujo durante 12 hs., se concentra bajo presión reducida, se retoma el residuo con una solución saturada de hidrogenocarbonato de sodio y diclorometano, se decanta la solución, se seca la fase orgánica sobre sulfato de magnesio, se la concentra bajo presión reducida y se purifica el producto por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de éter etílico. Se obtiene luego del secado

0,22 g (0,49 mmol) de aceite que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

20.2. 2-[[[2-(4-(acetilamino)fenil]etil](fenilmetil)amino]metil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxilato de etilo

Se agrega 0,037 g (0,47 mmol) de cloruro de acetilo en 1 ml de diclorometano a una solución de 0,2 g (0,45 mmol) de 2-[[[2-(4-(aminofenil)etil](fenilmetil)amino]metil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxilato de etilo y de 0,0495 g (0,49 mmol) de trietilamina en 10 ml de diclorometano. Se agita durante 2 hs. a temperatura ambiente, se agrega agua, se decanta la solución, se lava la fase orgánica con agua, se la seca sobre sulfato de sodio y se la concentra bajo presión reducida. Se aísla luego del secado bajo presión reducida 0,215 g (0,44 mmol) de aceite que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

20.3. Maleato de 2-[[[2-(4-(acetilamino)fenil]etil]amino]metil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxilato de etilo (1:1).

Se lleva hasta el reflujo durante 4 hs. una solución de 0,2 g (0,41 mmol) de 2-[[[2-(4-(acetilamino)fenil]etil](fenilmetil)amino]metil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-carboxilato de etilo, de 0,3 g de formiato de amonio y de 0,03 g de paladio sobre carbón al 10% (50% de humedad) en una mezcla de 10 ml de metanol y de 0,7 ml de agua. Se elimina el insoluble por filtrado sobre célite, se concentra bajo presión

reducida, se retoma el residuo con una solución de hidrogenocarbonato de sodio y diclorometano. Se decanta la solución, se separa la fase orgánica, se la lava con agua, se la seca sobre sulfato de sodio y se la concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol. Se obtiene luego del secado 0,14 g (0,35 mmol) de aceite del cual se prepara la sal de ácido maleico. Se obtiene 0,1 g (0,19 mmol) de sólido.

Punto de fusión: 187-188°C.

Ejemplo 21 (Compuesto N°35).

Clorhidrato de *N*-[4-[2-[[(7-tienil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]acetamida (1:1).

21.1. *N*-[4-(cianometil)fenil]acetamida.

Se agrega por goteo bajo agitación 10,6 ml (0,149 mol) de cloruro de acetilo en una solución de 16,4 g (0,124 mol) de 4-aminofenilacetonitrilo y de 22,5 ml de trietilamina en 250 ml de diclorometano. Luego de la adición, se agita 17 hs. a temperatura ambiente, se agrega agua, se decanta la solución, se lava la fase orgánica sucesivamente con una solución de hidrogenocarbonato de sodio, con agua, con una solución de ácido clorhídrico 1N y con agua. Se la seca sobre sulfato de sodio, se la concentra bajo presión reducida, se retoma el residuo con éter etílico, se recoge el precipitado por filtrado, se lo lava con éter etílico y se lo seca bajo presión

reducida. Se aíslan 17,6 g (0,101 mol) de sólido que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

21.2. *N*-[4-(2-aminoetil)fenil]acetamida.

Se trata bajo presión de hidrógeno una solución de 17,4 g (0,098 mol) de *N*-[4-(cianometil)fenil]acetamida en 1 l de etanol en presencia de 16 g aproximadamente de níquel de Raney previamente enjuagado con etanol. Se elimina el insoluble por filtrado, se concentra bajo presión reducida, se agrega diclorometano, se recoge el precipitado por filtrado, se lo lava, se le extrae en caliente en el tolueno y se recoge nuevamente el precipitado que se lava con éter etílico. Luego del secado, se obtienen 8,4 g (0,47 mol) de sólido que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

21.3. 4-Metilbencensulfonato de [7-(2-tienil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metilo.

Se desgasifica con argón durante 15 min. una solución de 2,5 g (6,25 mmoles) de 4-metilbencensulfonato de (7-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metilo, de 1,04 g (8,1 mmoles) de ácido 2-tiofenborónico y de 1,9 g (12,5 mmoles) de fluoruro de cesio en 65 ml de dimetoxietano. Se agrega 1,1 g (0,9 mmol) de tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0), se calienta hasta el reflujo durante 7 hs. Se agrega agua y acetato de etilo, se decanta la solución, se lava la fase orgánica con una solución saturada de cloruro de sodio, se la seca sobre sulfato de sodio y se la concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo

por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano y se recristaliza el sólido en el etanol. Se obtiene luego del secado 1,36 g (3,38 mmoles) de producto que se utiliza tal cual en la etapa siguiente.

21.4. Clorhidrato de *N*-[4-[2-[[[7-(2-tienil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]acetamida (1:1).

Se calienta hasta el reflujo durante 73 hs. una solución de 1,25 g (3,1 mmoles) de 4-metilbencensulfonato de [7-(2-tienil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metilo, de 1,10 g (6,17 mmoles) de *N*-[4-(2-aminoetil)fenil]acetamida y de 0,55 g de carbonato de potasio en 45 ml de acetonitrilo. Se concentra bajo presión reducida, se agrega agua y diclorometano, se decanta la solución, se extrae la fase acuosa con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se las lava con agua y con una solución saturada de cloruro de sodio, se las seca sobre sulfato de sodio, se las concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano y de metanol. Se obtiene 1,2 g (2,93 mmoles) de sólido del cual se prepara la sal de ácido clorhídrico que es recristalizada en el etanol. Se aísla luego del secado 0,4 g (0,98 mmol) de sólido.

Punto de fusión: 257-259°C.

Ejemplo 22 (Compuesto N°62)

Fumarato de 2[[[2-[4-(acetilamino)fenil]etil]amino]metil]-2,3-

dihidro-1,4-benzodioxin-5-acetato de etilo (1:2).

22.1. [(5-Bromo-benzodioxin-2-il)metil](fenilmetil)éter

Se agita vigorosamente durante 6 hs. una solución de 5 g (20,4 mmoles) de 5-bromo-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-metanol, de 4,3 g (25 mmoles) de bromuro de bencilo y de 0,7 g de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio en 100 ml de sosa al 50% y 100 ml de tetrahidrofurano. Se decanta, se extrae la fase acuosa con diclorometano, se reúnen las fases orgánicas, se las seca sobre sulfato de sodio y se las concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de ciclohexano y de diclorometano. Se obtienen 6,5 g de aceite que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

22.2. 2-[(fenilmetiloxi)metil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-acetato de etilo.

Se calienta durante 4 hs. a 80°C una solución previamente desgasificada de 3 g (8,95 mmoles) de [(5-Bromo-benzodioxin-2-il)metil](fenilmetil)éter, de 4,37 g (11,6 mmoles) de (tributilestanil)acetato de etilo, de 2,63 g (11,6 mmoles) de bromuro de cinc y de 0,08 g (0,1 mmol) de cloruro de bis[tris-[(2-metil)fenil]]fosfina paladio(II) en 20 ml de dimetilformamida. Se agrega 0,02 g de catalizador, se continúa calentando durante 4 hs., se vierte el medio enfriado en una mezcla de 100 ml de agua y de 50 ml de éter etílico. Luego de decantar, se extrae la fase acuosa, se reúnen las fases

orgánicas, se las seca sobre sulfato de sodio y se las concentra bajo presión reducida. Se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con diclorometano. Se obtienen 2,2 g (6,4 mmoles) de producto que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

22.3. 2(Hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-acetato de etilo.

Se efectúa a 60°C una desbencilación bajo presión de hidrógeno en presencia de carbón paladiado a partir del compuesto precedente para obtener el compuesto deseado.

22.4. Fumarato de 2[[[2-[4-(acetilamino)fenil]etil]amino]metil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-acetato de etilo (1:2).

Se procede como en los ejemplos 1.3 y 7.3 para obtener el compuesto deseado del cual se prepara la sal de ácido fumárico. Punto de fusión: 181-182°C.

Ejemplo 23 (Compuesto N°67)

Clorhidrato de *N*-[4-[2-[[(8-Metoxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]-N-metilpropanamida

23.1.*N*-[4-[2-[[(8-Metoxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil](fenilmetil)amino]etil]fenil]-*N*-metilpropanamida.

Se agrega por goteo una solución de 0,5 g (1,1 mmoles) de *N*-[4-[2-[[(8-Metoxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil](fenilmetil)amino]etil]fenil]propanamida en 3 ml de tetrahidrofurano a una suspensión de 0,044 g (1,1 mmoles) de hidruro de sodio al 60% previamente lavado con pentano en 10

ml de tetrahidrofurano. Se calienta a 60°C durante 1 h., se enfría el medio, se agrega a temperatura ambiente 0,0163 g (1,15 mmoles) de yoduro de metilo, se continúa la agitación durante 16 hs. Se concentra bajo presión reducida, se retoma el residuo con diclorometano y agua, se decanta, se lava la fase orgánica con agua, se la seca sobre sulfato de sodio y se la concentra bajo presión reducida. Se obtiene 0,5 g (1,05 mmoles) de aceite que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

23.2. Clorhidrato de *N*-[4-[2-[[(8-Metoxi-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]fenil]-N-metilpropanamida.

Se efectúa una desbencilación como en el ejemplo 2.4 para obtener el compuesto deseado del cual se prepara el clorhidrato.

Punto de fusión: 131-132°C.

Ejemplo 24 (Compuesto N°76).

Clorhidrato de 6-[2-[[(7-ciano-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil]amino]etil]-3,4-dihidroquinolin-2-ona (1:1).

24.1. 6-(2-Aminoetil)-3,4-dihidroquinolin-2-ona.

Se calienta a 120°C durante 5 hs. una solución de 7,6 g (36,25 mmoles) de 6-(2-cloroetil)-3,4-dihidroquinolin-2-ona, de 10 g (54 moles) de ftalimidato de potasio y una cantidad catalítica de yoduro de potasio en 50 ml de dimetilformamida. Se enfría la solución que se vierte sobre una mezcla hielo-agua, se recoge el sólido por filtrado, se lo lava con agua y

se lo seca bajo presión reducida. Se obtienen 8,9 g (29,3 mmoles) de producto. Se calienta hasta el reflujo una solución de 8,35 (27,4 mmoles) del producto precedente y de 13,76 g de hidracina hidratada en 250 ml de etanol. Se enfría la solución, se elimina el insoluble por filtrado, se concentra el filtrado bajo presión reducida y se purifica el residuo por cromatografía sobre columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de diclorometano, de metanol y de amoníaco. Se obtienen 4,45 g (23,7 mmoles) de producto que se utiliza tal cual en la siguiente etapa.

24.2. 6-[2-[[(7-ciano-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil] amino]etil]-3,4-dihidroquinolin-2-ona

Se opera como en el ejemplo 7.3 para obtener el compuesto deseado del cual se prepara el clorhidrato.

Punto de fusión: 260-262°C.

La tabla que sigue ilustra las estructuras químicas y las propiedades físicas de algunos compuestos.

En dicha tabla, C_6H_5 designa un grupo fenilo, cC_3H_5 designa un grupo ciclopropilo, cC_6H_{11} designa un grupo ciclohexilo, 2-C_4H_4S designa un grupo 2-tienilo, 3-C_4H_4S designa un grupo 3-tienilo, C_6H_3 designa un grupo fenilo disustituido por los sustituyentes indicados entre paréntesis, 4-C_5H_4N designa un grupo 4-piridinilo.

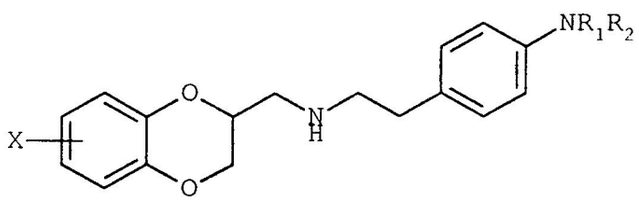
En el compuesto N°76, el grupo $COCH_2CH_2$, el átomo de nitrógeno y el ciclo bencénico forman juntos un grupo 2-

oxoquinolein-6-ilo.

En la columna "Sal", "-" designa un compuesto en estado de base, "mal" designa un maleato, "fum" designa un fumarato y "Hcl" designa un clorhidrato; las relaciones molares ácido:base están indicadas enfrente.

En la columna "F (°C)", "(d)" indica un punto de fusión con descomposición.

Tabla



(I)

N°	X	R_1	R_2	Sal	F (°C)
1	H	H	COC_6H_5	-	101-102
2	H	H	$COCH_2C_6H_5$	-	96-97
3	H	H	$COCH_3$	-	90-92
4	H	H	COC_6H_4-4-CH_2OCH_3	-	116-118
5	H	H	$COCH_2CH_2C_6H_5$	-	86-88
6	H	H	$CO_2CH_2CH_3$	fum 1:1	140-141
7	H	H	SO_2CH_3	fum 1:2	209-210
8	H	H	$CONHCH_3$	HCl 1:1	203-205
9	H	-$COOCH_2CH_2$-		-	82-83

N°	X	R_1	R_2	Sal		F (°C)
10	5-F	H	$CONHCH_3$	fum	1:2	189-190
11	5-F	H	$CONHCH_2CH_2OCH_3$	mal	1:1	198-199
12	5-F	H	COC_6H_5	-		123-124
13	5-F	H	$SO_2CH_2CH_3$	fum	1:2	183-184
14	5-F	H	$COCH_2OCH_3$	fum	1:2	161-162
15	5-F	H	$COCH_3$	fum	1:2	200-205
16	5-F	H	$SO_2C_6H_5$	fum	1:2	198-200
17	5-F	H	$COcC_6H_{11}$	-		129-130
18	6-CN	H	$COCH_3$	mal	1:1	195-196
19	5-F	H	$CONHC_6H_5$	fum	1:1	194-195
20	5-F		$-CO_2CH_2CH_2-$	-		111-112
21	$5-CH_3$	H	$COCH_3$	HCl	1:1	277 (d)
22	6-F	H	COC_6H_5	-		124-125
23	6-F	H	$COcC_6H_{11}$	-		126-127
24	6-Br	H	COC_6H_5	-		135-136
25	7-Cl	H	$COCH_3$	HCl	1:1	262-264
26	7-Cl	H	COC_6H_5	HCl	1:1	292-294
27	$7-CH_3$	H	$COCH_3$	HCl	1:1	263-264

N°	X	R_1	R_2	Sal		F (°C)
28	7-CN	H	$COCH_3$	HCl	1:1	248-250
29	7-Br	H	$COCH_3$	HCl	1:1	262-263
30	8-OCH_3	H	$COCH_3$	HCl	1:1	225-226
31	8-$OCH_2C_6H_5$	H	$COCH_3$	HCl	1:1	218-219
32	H	CH_3	$COCH_3$	-		114-116
33	5-F	CH_3	$COcC_6H_{11}$	fum	1:1	177-178
34	6-F	CH_3	COC_6H_5	HCl	1:1	199-200
35	7-(2-C_4H_4S)	H	$COCH_3$	HCl	1:1	257-259 (d)
36	H	H	COC_6H_3(2-OCH_3, 5-$SO_2CH_2CH_3$)	HCl	1:1	220-221
37	6-$COOCH_2CH_3$	H	$COCH_3$	mal	1:1	187-188
38	7-$COOCH_3$	H	$COCH_3$	HCl	1:1	235-239
39	7-$CONH_2$	H	$COCH_3$	HCl	1:1	262-263 (d)
40	5-C_6H_5	H	$COCH_3$	HCl	1:1	280 (d)
41	8-$OCON(CH_3)_2$	H	$COCH_3$	HCl	1:1	80-120
42	8-$OCH_2CON(CH_3)_2$	H	$COCH_3$	HCl	1:1	214-215
43	7-$CH_2NHCOCH_3$	H	$COCH_3$	HCl	1:1	194-195
44	8-OSO_2CF_3	H	$COCH_3$	HCl	1:1	204-205
45	7-NO_2	H	$COCH_3$	HCl	1:1	245-246

N°	X	R_1	R_2	Sal		F (°C)
46	5-Br	H	$COCH_3$	fum	1:2	235-236
47	5-OCH_3	H	$COCH_3$	mal	1:1	189-190
48	5-CN	H	$COCH_3$	mal	1:1	194-195
49	8-CN	H	$COCH_3$	HCl	1:1	257-259
50	8-C_6H_5	H	$COCH_3$	HCl	1:1	222-224
51	8-OH	H	$COCH_3$	HCl	1:1	253-255 (d)
52	7-$NHCOCH_3$	H	$COCH_3$	HCl	1:1	210-212
53	5-Br, 8-OCH_3	H	$COCH_3$	HCl	1:1	260-262
54	5-OSO_2CF_3	H	$COCH_3$	HCl	1:1	259-260
55	5-$COOCH_2CH_3$	H	$COCH_3$	mal	1:1	181-182
56	5-OCH_3, 8-Br	H	$COCH_3$	HCl	1:1	225-227
57	5-NO_2, 8-OCH_3	H	$COCH_3$	HCl	1:1	246-249 (d)
58	7-OCH_3	H	$COCH_3$	HCl	1:1	249-251 (d)
59	6-NO_2, 8-OCH_3	H	$COCH_3$	HCl	1:1	225-230 (d)
60	5-OCH_3, 8-NO_2	H	$COCH_3$	HCl	1:1	226-230 (d)
61	5-OCH_3, 7-NO_2	H	$COCH_3$	HCl	1:1	245-250 (d)
62	5-$CH_2COOCH_2CH_3$	H	$COCH_3$	fum	1:2	181-182
63	7-CN	H	$COCH_3$	HCl	1:1	245-248

N°	X	R_1	R_2	Sal		F (°C)
				$[\alpha]_D^{20}$=-50° (c=0.2, CH_3OH)		
64	8-$OCH(CH_3)_2$	H	$COCH_3$	HCl	1:1	225-226
65	8-OCH_2(3-C_4H_4S)	H	$COCH_3$	HCl	1:1	206-207
66	8-OCH_3	H	$COCH_2CH_3$	HCl	1:1	255-257
67	8-OCH_3	CH_3	$COCH_2CH_3$	HCl	1:1	131-132
68	8-OCH_3	H	$COCH_3$	HCl	1:1	229-230
				$[\alpha]_D^{20}$=-47.8° (c=0.2, CH_3OH)		
69	8-OCH_3	H	$COCH_3$	HCl	1:1	229-230
				$[\alpha]_D^{20}$=+55° (c=0.2, CH_3OH)		
70	8-OCH_3	H	$COCH_2CH(CH_3)_2$	HCl	1:1	249-250
71	8-OCH_3	H	$COcC_3H_5$	HCl	1:1	236-237
72	7-CN	H	$COCH_2CH_3$	HCl	1:1	253-255
73	8-OCH_3	H	CO(4-C_5H_4N)	HCl	1:1	254-255
74	8-OCH_3	CH_3	$COCH_3$	HCl	1:1	171-172
75	7-CN	H	$COCH_3$	HCl	1:1	241-243
				$[\alpha]_D^{20}$=+57° (c=0.2, CH_3OH)		
76	7-CN	H	$COCH_2CH_2$-*orto*	HCl	1:1	260-262
77	8-$OCH_2cC_3H_5$	H	$COCH_3$	HCl	1:1	266-268

Los compuestos de la invención fueron sometidos a una serie de pruebas farmacológicas que pusieron en evidencia su interés como sustancias de actividad terapéutica.

Estudio de la afinidad para los receptores dopaminérgicos D3 en el núcleo caudado de bovino.

Los compuestos fueron objeto de una estudio in vitro en cuanto a su afinidad para los receptores dopaminérgicos D3 obtenidos a partir de una preparación de membrana del núcleo caudado de bovino, esencialmente como lo describe Schoemaker H. en *Eur. J. Pharmacol.* (1993) **242** R1-R2.

El día del experimento, los núcleos caudados de bovino (Iffa Credo, L'Arbresis, Francia), guardados a -80°C, son descongelados y homogeneizados a 4°C en 10 volúmenes de tampón (Tris 10 mM, EDTA 1 mM, pH 7,5 a 25°C) por medio de un PolytronTM (posición 5, 30 s). El homogenado se centrifuga a 2500 g durante 1 min. (centrifugadora SorvallTM provista de un rotor SS34). El sobrenadante es recuperado y centrifugado a 35000 g durante 15 min., el fondo es lavado poniendo en suspensión en 10 volúmenes de tampón, homogeneizando y centrifugando, y el fondo final es puesto en suspensión en 10 volúmenes de tampón y preincubado a 37°C durante 10 min.

El homogenado es centrifugado a 35000 durante 15 min., el fondo es vuelto a colocar en suspensión en el tampón de incubación, (HEPES 50mM, EDTA 1mM, 8-hidroxiquinoleína 50 µM, ácido ascórbico 0,005%, pH 7,5 a 25°C), a razón de 100 mh de

tejido inicial por ml.

La suspensión de membrana (150 µl) es incubada a 23°C durante 60 min. en tubos, en presencia de 0,8 nM de [3H]7-OH-DPAT (actividad específica 120-160 Ci/mmol, AmershamTM) en un volumen final de 1 ml de tampón de incubación que contiene 0,2 µM de clorhidrato de eliprodil y 1 mg de albúmina de suero bovino, en presencia o en ausencia del compuesto a testear. La incubación se detiene con el filtrado sobre Brandel Harvester M-48TM, con la utilización de los filtros Whatman GF/CTM previamente tratados con la albúmina de suero bovino (0,1% durante 30 min). Luego de la predilución con 4 ml de tampón (Tris 50mM, NaCl 120 mM, Kcl 5 mM, pH 7,4 a 25°C) de cada medio reactivo, los tubos son enjuagados 2 veces con 4 ml de este tampón.

Los filtros son recortados, luego secados en una estufa a 120°C durante 10 min. y la radiactividad retenida sobre los filtros se determina por espectrometría de centelleo líquido. El enlace no específico se determina en presencia de 1 µM de dopamina.

Para cada concentración de compuesto estudiado, el porcentaje de inhibición del enlace específico del [3H]7-OH-DPAT es calculado, determinándose luego la CI50, concentración que inhibe el 50% del enlace.

Las CI50 de los compuestos de la invención son del orden de 0,001 a 0,8 µM.

Estudio de la afinidad para los receptores dopaminérgicos de tipo D2.

Los compuestos desplazan el enlace de un ligando específico marcado, la espiperona (designada en adelante "[3H]espiperona" y descripta por Briley y Langer., *Eur. J. Pharmacol.* (1978) **50** 283) sobre los receptores D2 presentes en el estriato de la rata.

Los animales utilizados son ratas macho Sprague-Dawley con un peso de 150 a 250 g. Luego de decapitarlas, se les extrae el cerebro y se saca cortando el estriato. Se tritura el tejido por medio de un triturador PolytronTM en 50 volúmenes de tampón Tris-HCl 50 mM que contiene cloruro de sodio (120 mM), cloruro de potasio (5mM) y cuyo pH es ajustado a 7,4 (o sea 100 mg de tejido fresco por 5 ml). Se lavan los tejidos homogeneizados dos veces a 4°C, se los centrifuga cada vez durante 10 min a 40000 xg y volviendo a colocar el fondo en suspensión en tampón fresco enfriado. Finalmente se coloca el último fondo en suspensión en el mismo volumen de tampón y se agrega ácido ascórbico (0,1% en concentración final) y pargilina (10 µM en concentración final). Luego se deja incubar a 37°C durante 10 min.

Se determina el enlace de la [3H]espiperona (New England Nuclear, actividad específica 20-40 mCi/mmol) haciendo incubar 100 µl de la suspensión de membrana con el radioligando (0,25 nM) en un volumen final de 1 ml, durante 20 minutos, a 37°C,

en presencia o en ausencia del compuesto a estudiar. Se determina el enlace no específico en presencia de haloperidol en la concentración de 10 µM. Luego de incubar, se recuperan las membranas por filtrado sobre filtros Whatman GF/BTM que se lavan con dos volúmenes de 5 ml de tampón helado. Se extraen los filtros en el líquido de centelleo y se mide la radiactividad por centellografía líquida con una eficacia del 50 al 60%. Para cada compuesto testeado, se expresan los resultados por la CI50, es decir por la concentración que inhibe el 50% del enlace de la [3H]espiperona, calculada por un método gráfico o matemático.

Los compuestos de la invención, en este test, poseen una CI50 del orden de 0,05 a 10 µM.

Estudio de la afinidad para los receptores serotoninérgicos de tipo 5-HT1A.

Los compuestos desplazan el enlace de un ligando específico marcado, la [3H]-8-hidroxi-2-(dipropilamino) tetralina (designada en adelante como "[3H]-8-OH-DPAT" y descripta por Gozlan y col., Nature (1983) 305 140) sobre los receptores 5-HT1A presentes en el hipocampo de la rata.

Los animales utilizados son ratas machos Sprague-Dawley de 160 a 200 g. Luego de decapitarlas se les extrae el cerebro y se saca cortando el hipocampo. Se tritura el tejido en un aparato Ultra-Turrax PolytronTM durante 30 s a la mitad de la velocidad máxima en 10 volúmenes de tampón Tris 50mM de un pH

ajustado a 7,4 con ácido clorhídrico (o sea 100 mg de tejido fresco por ml). Se lavan los tejidos homogeneizados dos veces a 4°C, centrifugándolos cada vez durante 10 min a 48000xg y volviendo a colocar el fondo en suspensión en tampón fresco enfriado. Finalmente se coloca el último fondo en suspensión en el tampón para llegar a una concentración de 50 mg de tejido de partida por ml de tampón a 50mM. Luego se deja incubar a 37°C durante 10 min. Se determina el enlace con la [3H]-8-OH-DPAT (1nM) por incubación de 50 ml de suspensión de membranas en un volumen final de 250 ml de tampón que contiene 10 mM de pargilina y 3 mM de paroxetina. Luego de incubar 15 min a 37°C, se recuperan las membranas por filtrado sobre filtros Whatman GF/BTM que se lavan tres veces con cantidades alícuotas de 5 ml de tampón helado. Se extraen los filtros en el líquido de centelleo y se mide su radiactividad por centellografía líquida. Se define el enlace específico de la [3H]-8-OH-DPAT como la cantidad de radiactividad retenida sobre los filtros y que puede ser inhibida por coincubación con 5-hidroxitriptamina a 10 mM. A una concentración de 1nM de [3H]-8-OH-DPAT, el enlace específico representa el 90% de la radiactividad total recuperada sobre el filtro.

Para cada concentración de compuesto estudiado se determina el porcentaje de inhibición del enlace con la [3H]-8-OH-DPAT, luego la concentración CI50, concentración que inhibe el 50% del enlace.

Los compuestos de la invención, en este test, poseen una CI50 del orden de 0,005 a 10 mM.

Los resultados de los ensayos efectuados sobre los compuestos de la invención demuestran que los mismos presentan una fuerte afinidad para los receptores dopaminérgicos de tipo D3, una afinidad escasa o moderada para los receptores dopaminérgicos de tipo D2 y una afinidad para los receptores de tipo 5-HT1A.

Las selectividades, representadas por las relaciones CI50 (D2)/CI50(D3), están comprendidas entre 4 y 1000, y las especificidades, representadas por las relaciones CI50(5-HT1A)/CI50 (D3), están comprendidas entre 0,02 y 1000.

Los resultados de los ensayos sugieren que los compuestos de la invención pueden ser utilizados para el tratamiento de las psicosis, en particular de la esquizofrenia (forma deficitaria y forma productiva) y de los síntomas extrapiramidales agudos o crónicos inducidos por los neurolépticos, para el tratamiento de las diversas formas de ansiedad, de los ataques de pánico, de las fobias, de los trastornos obsesivos compulsivos, para el tratamiento de las diferentes formas de depresión, incluida la depresión psicótica, para el tratamiento de los trastornos provocados por el abuso o la dependencia del alcohol, del tabaco o de estupefacientes, trastornos del comportamiento sexual, de los

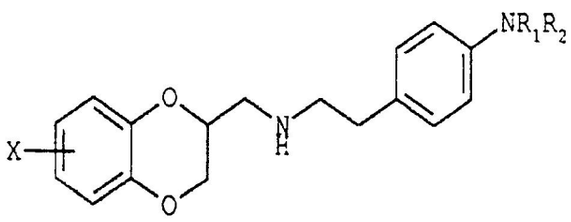
trastornos del comportamiento alimentario y para el tratamiento de la migraña.

También pueden ser utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer o de los trastornos cognitivos relacionados con la edad. Finalmente, pueden ser utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y de los trastornos disquinéticos.

Con este fin, pueden presentarse en cualquier forma galénica, asociados con excipientes apropiados, para la administración enteral o parenteral, por ejemplo en forma de comprimidos, grageas, cápsulas, soluciones o suspensiones bebibles o inyectables, parches transdérmicos, supositorios, etc., dosificados para permitir una posología diaria de 1 a 1000 mg.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto, en forma de enantiómero puro o de mezcla de enantiómeros, que responde a la fórmula general (I)



(I)

en la cual

X representa un átomo de hidrógeno o de halógeno o un grupo ciano, un grupo nitro, un grupo hidroxi, un grupo (C1-C4)alquilo, un grupo fenilo, un grupo tienilo, un grupo tienilmetoxi, un grupo(C1-C4)alcoxi, un grupo ciclo (C3-C6)alquilmetoxi, un grupo fenilmetoxi, un grupo (C1-C4)alcoxicarbonilo, un grupo (C1-C4)alcoxicarbonilmetilo, un grupo pirrolidin-1-ilcarbonilo, un grupo carbamoilo, un grupo *N*-(C1-C4)alquilcarbamoilo, un grupo *N,N*-di (C1-C4) alquilcarbamoilo,, un grupo trifluorometilsulfoniloxi, un grupo dimetilaminocarboniloxi, un grupo dimetilaminocarbonilmetoxi, un grupo acetilamino, un grupo acetilaminometilo, o bien dos grupos elegidos entre los átomos de halógenos y los grupos nitro, ciano, (C1-C4)alquilos y (C1-C4)alcoxi,

R1 representa un átomo de hidrógeno o un grupo metilo, y R2, tomado aisladamente, representa ya sea un grupo (C1-C4)

alcanoilo, ya sea un grupo fenil (C1-C4)alcanoilo, ya sea un grupo metoxiacetilo, ya sea un grupo (C3-C6)cicloalquilcarbonilo, ya sea un grupo benzoilo eventualmente sustituido por un átomo de halógeno, por un grupo (C1-C4)alquilo, por un grupo (C1-C4)alcoxi, por un grupo metoximetilo o por un grupo metoxi y un grupo etilsulfonilo, ya sea un grupo N-fenilcarbamoilo, ya sea un grupo N-(C1-C4)alquilcarbamoilo, ya sea un grupo N-(2-metoxietil)carbamoilo, ya sea un grupo (C1-C4)alcoxicarbonilo, ya sea un grupo (C1-C4)alquilsulfonilo, ya sea un grupo fenilsulfonilo, ya sea un grupo piridin-4-ilcarbonilo, ya sea también un grupo divalente de fórmula $COCH_2$ ó COCH2CH2 enlazado al ciclo fenilo en posición orto del átomo de nitrógeno, de manera tal de formar con este ciclo un grupo 2-oxo-3H-indol-5-ilo ó 2-oxo-3,4-dihidroquinolein-6-ilo,
o también
NR1R2 representa un grupo 2-oxo-4,5-dihidrooxazolidin-3-ilo, en estado de base o de sal de adición a un ácido.

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque R2 representa un grupo acetilo.

3. Medicamento caracterizado porque consiste en un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 y 2 .

4. Composición farmacéutica caracterizada porque contiene un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 y 2, asociado a un excipiente.

Los folios

72-73 Extracto para publicación
74 Tarjeta archivo temático
75 " " propietarios,

fueron retirados para archivar.

Junio 22, 2000

Nota:
Se retiran los folios 72 y 73
correspondientes al extracto
para publicación

202040

72

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00022433 00000000 Folios: 75
Fecha (AMD): 2000-03-29 15:41:31
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

76

REQUISITOS MINIMOS PARA ADM

PATENTE DE INVENCIÓN [ ] **MODELO DE UTILIDAD [ ]**

- Nombre e identificación del Solicitante [ ]
- Nombre e identificación del Inventor [ ]
- Título o nombre de la Invención [ ]
- Descripción [ ]
- Reivindicaciones [ ]
- Resumen [ ]
- Comprobante de Pago [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Nombre e identificación del peticionario [ ]
- Nombre e identificación del inventor o diseñador [ ]
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse [ ]
- Representación gráfica [ ]
- Comprobante de pago [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

_____.
Firma Responsable

Fecha:_____.

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

77
73

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-022433.

Fecha: 30 de marzo del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 7 de septiembre de 1999

del folio 109.113 **al folio** 109.119 **del libro de Protocolo**

Nº 382 **obra el poder Nº** 19670 **conferido por** SANOFI-SINTHELABO

domiciliado(a) en Paris- Francia

al doctor Jose LLoreda Camacho y/o Alfonso Lloreda Camacho y/o Jose Antonio LLoreda

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los mismos

Facultad para desistir Y Sustituir Si.

Revisado_____.

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

78
74

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

430
2000-04-30

EXPEDIENTE 00-022433
Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).

SI [x] **NO [ ]** **EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [ ] **NO [x]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS: En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, **en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses**, contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la perdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [ ] **NO [x]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [ ] **NO [x]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C.,30 de marzo del 2000.

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

SIC SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO 75

Folio 79

formade.344

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

430
2000-06-22

CONCEPTO TECNICO 970
EXPEDIENTE 00 022.433
IPC A61K 31/395 11 31/13

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

SI [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
SI [X] NO [ ] Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
SI [X] NO [ ] Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
SI [X] NO [ ] Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).

SI [X] NO [ ] Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
SI [X] NO [ ] Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
SI [X] NO [ ] Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).

SI [X] NO [ ] Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [ ] NO [X] Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
SI [X] NO [ ] Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI [ ] NO [X] CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI [X] NO [ ] ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Junio 22, 2000.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

76

Folio 80

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

370
2000-06-22

CONCEPTO TECNICO 970
EXPEDIENTE 00 022.433
IPC A 61 K 31/335 // 31/13

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. Debe adjuntarse el arte final de la fórmula química característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.

2. Dentro de la descripción debe aclararse cuáles son los compuestos que han demostrado ser activos y cuáles son las ventajas que tienen sobre compuestos conocidos.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Junio 22, 2000

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

EXPEDIENTE 00-022433

AUTO 0902

430
2000-06-04

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor Jose Antonio LLoreda, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 04 JUL 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 06 JUL 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia