

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0712608-5 A2**

(22) Data de Depósito: 25/05/2007
(43) Data da Publicação: 14/08/2012
(RPI 2171)



(51) *Int.Cl.:*
C07D 319/20

(54) Título: OXINDOLDIOXANOS, SÍNTESE DOS MESMOS E INTERMEDIÁRIOS DOS MESMOS

(30) Prioridade Unionista: 25/05/2006 US 60/808394

(73) Titular(es): Wyeth

(72) Inventor(es): Rocco J. Galante

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2007012622 de 25/05/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/139998de 06/12/2007

(57) Resumo: OXINDOLDIOXANOS, SÍNTESE DOS MESMOS E INTERMEDIÁRIOS DOS MESMOS. A presente invenção refere-se a processos para a preparação de compostos tendo atividade como agonistas de auto-receptor de dopamina e agonistas parciais no receptor D2 de dopamina pós-sináptica. Esses compostos são úteis para o tratamento de distúrbios dopaminérgicos, tais como esquizofrenia, distúrbio esquizoafetivo, Doença de Parkinson, Síndrome de Tourette, hiperprolactinemia e vício em drogas.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "OXINDOLDI-
OXANOS, SÍNTESE DOS MESMOS E INTERMEDIÁRIOS DOS MESMOS".

Referência Cruzada a Pedidos Correlatos

5 Esse pedido reivindica a prioridade do pedido de Patente Provi-
sório Norte-americano de número de série 60/808.394, depositado em 25 de
maio de 2006, a totalidade do qual é aqui incorporada por referência.

Campo da Invenção

10 A presente invenção refere-se a processos para a síntese de
compostos úteis como agonistas de auto-receptores de dopamina e agonis-
tas parciais no receptor D₂ de dopamina pós-sináptica, a seus derivados e a
seus intermediários.

Antecedentes da Invenção

15 O tratamento clínico de esquizofrenia há muito tempo tem sido
definido pela hipótese de dopamina de esquizofrenia, que sustenta que a
esquizofrenia é um resultado de hiperatividade de neurotransmissão dopa-
minérgica, particularmente, nas estruturas límbicas do cérebro, tal como o
nucleus accumbens (o sistema de dopamina mesolímbico). De fato, os sin-
tomas positivos de esquizofrenia (alucinações, delírios, distúrbios do pensa-
20 mento) são tratados de maneira bem-sucedida com neurolépticos, que blo-
queiam os receptores de dopamina. Entretanto, tal tratamento é acompa-
nhado pela produção de distúrbios de movimento ou discinesias (efeitos co-
laterais extrapiramidais), devido ao bloqueio de receptores de dopamina
nigroestriatais. Em adição, neurolépticos não tratam os sintomas negativos
25 de esquizofrenia (retração social, anedonia, pobreza da fala), que estão re-
lacionados a uma hipoatividade relativa de neurotransmissão no sistema de
dopamina mesocortical e que respondem ao tratamento por agonistas de
dopamina.

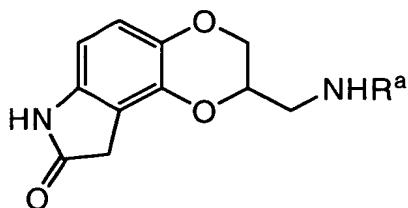
30 Esforços para induzir a atividade antipsicótica com agonistas de
auto-receptores de dopamina têm sido bem-sucedidos (Corsini et al., Adv.
Biochem. Psychopharmacol. 16, 645-648, 1977; Tamminga et al., Psychiatry
398-402, 1986). Um método para determinar a atividade intrínseca no recep-
tor D₂ de dopamina foi recentemente publicado [Lahti et al., Mol. Pharm. 42,

432-438, (1993)]. Como relatado, a atividade intrínseca é prevista usando-se a razão do estado de “agonista de baixa afinidade” (BaixoAg) do receptor e do estado “agonista alta afinidade” (AltoAg) do receptor, isto é, Baixo-Ag/AltoAg. Essas razões se correlacionam com atividades de agonista, de
5 agonista parcial e de antagonista para um dado composto, atividades essas que caracterizam uma capacidade do composto de elicitar um efeito antipsi-cótico.

Agonistas de auto-receptores de dopamina produzem um anta-
gonismo funcional de neurotransmissão dopaminérgica pela redução de ex-
citação neuronal e a inibição de síntese e liberação de dopamina. Uma vez
10 que agonistas de auto-receptores de dopamina são agonistas parciais em receptores de dopamina pós-sináptica, eles fornecem um nível residual de estimulação suficiente para prevenir a produção de discinesias. De fato, a-
gonistas parciais são capazes de funcionar ou como agonistas ou como an-
15 tagonistas, dependendo do nível de estimulação dopaminérgica em um dado tecido ou região do cérebro, e, portanto, espera-se que tenham eficácia em face de sintomas tanto positivos quanto negativos de esquizofrenia. Portan-
to, novos agonistas parciais de dopamina são de grande interesse para o tratamento de esquizofrenia e distúrbios correlatos.

20 Sumário da Invenção

Conforme aqui descrito, a presente invenção fornece processos para a preparação de compostos tendo atividade como agonistas de auto-receptores de dopamina e agonistas parciais no receptor D₂ de dopamina pós-sináptica. Esses compostos são úteis para o tratamento de distúrbios
25 dopaminérgicos, tais como esquizofrenia, distúrbio esquizoafetivo, Doença de Parkinson, Síndrome de Tourette, hiperprolactinemia e vício em drogas. Tais compostos incluem aqueles de fórmula 1:



ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, no qual:

R^a é $-(CH_2)_n$ fenila; e

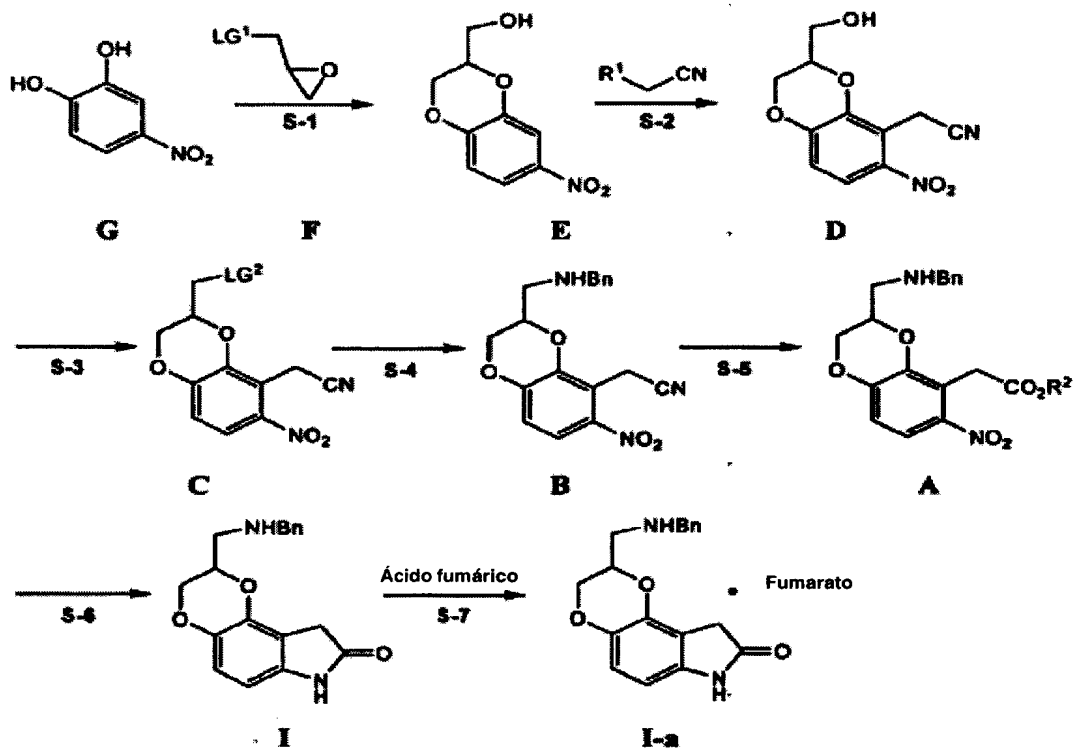
n é 1 ou 2.

- 5 A presente invenção também fornece intermediários de síntese, úteis para a preparação de tais compostos.

Descrição Detalhada de Certas Concretizações

- Os processos e intermediários da presente invenção são úteis para a preparação de compostos, conforme descrito em, por exemplo, o documento norte-americano de número 5.756.532, no nome de Stack, et al, a
10 totalidade do qual é aqui incorporada por referência. A presente síntese é vantajosa para a preparação de tais compostos em uma grande escala, usando reagentes prontamente disponíveis. Em certas concretizações, os presentes compostos são, em geral, preparados de acordo com o Esquema I, mostrado abaixo:

15 Esquema I



No Esquema I acima, cada um de R^1 , R^2 , LG^1 e LG^2 é conforme definido abaixo e em classes e subclasses conforme aqui descrito.

Na etapa S-1, o 4-nitro-catecol G é tratado com um epóxido de fórmula F, na qual LG¹ é um grupo de partida adequado, para formar um composto de fórmula E. Grupos de partida adequados são bem-conhecidos na técnica, por exemplo, ver, "Advanced Organic Chemistry," Jerry March, quinta edição, páginas 445-448, John Wiley and Sons, N.Y. Tais grupos de partida incluem, mas, não estão limitados a, halogênio, sulfonilóxi, alquilsulfonilóxi opcionalmente substituído, alquenilsulfonilóxi opcionalmente substituído, arilsulfonilóxi opcionalmente substituído. Exemplos de grupos de partida adequados incluem cloro, iodo, bromo, flúor, metanossulfonilóxi (mesilóxi), tosilóxi, triflilóxi, nitrofenilsulfonilóxi (nosilóxi) e bromofenilsulfonilóxi (brosilóxi). Em certas concretizações, LG¹ é halogênio. Em outras concretizações, LG¹ é um grupo alquilsulfonilóxi opcionalmente substituído, alquenilsulfonilóxi opcionalmente substituído ou arilsulfonilóxi opcionalmente substituído. Em certas concretizações, LG¹ é halogênio. Em outras concretizações, LG¹ é cloro.

O uso de substituição nucleofílica vicariosa de Makosza de reação com hidrogênio na etapa S-2 é realizado por tratamento de um composto de fórmula E com o composto de acetonitrila substituído de maneira apropriada, para formar um composto de fórmula D. Conforme aqui definido, o grupo R¹ é um grupo de partida adequado. Em certas concretizações, R¹ é -Ofenila, na qual o anel fenila está substituído com um ou mais grupos que retiram elétrons. Em outras concretizações, R¹ é -Ofenila, na qual o anel fenila está substituído com cloro. De acordo com outro aspecto, R¹ é cloro. A reação na etapa S-2 é realizada na presença de uma base adequada. Em certas concretizações, a base adequada é uma base forte. Tais bases incluem alcóxidos de metais e hidretos de metais. Em certas concretizações, a base é terc-butóxido de potássio. Em certas concretizações, pelo menos um equivalente de base é usado na etapa S-2. Em outras concretizações, desde cerca de 2 a cerca de 5 equivalentes de base são usados. Ainda em outras concretizações, desde cerca de 2,3 a cerca de 4 equivalentes de base são usados.

Na etapa S-3, o grupo hidroxila do composto D é convertido em

um grupo de partida adequado, LG². A conversão de grupos hidroxila em grupos de partida é bem-conhecida por um técnico especializado no assunto e inclui aqueles processos descritos em March. Tais grupos LG² incluem, mas, não estão limitados a, porções de halogênio, alcóxi, sulfonilóxi, alquil-sulfonilóxi opcionalmente substituído, alquenilsulfonilóxi opcionalmente substituído e arilsulfonilóxi opcionalmente substituído.

Para as porções mencionadas acima, “opcionalmente substituído” denota que as porções podem estar, por exemplo, opcionalmente substituídas com C₁₋₄ alifático, C₁₋₄ alifático substituído com flúor, halogênio ou nitro. Exemplos de grupos de partida adequados incluem cloro, iodo, bromo, metanossulfonilóxi (mesilóxi), tosilóxi, trifililóxi, nitro-fenilsulfonilóxi (nosilóxi) e bromo-fenilsulfonilóxi (brosilóxi). De acordo com um aspecto da presente invenção, LG² em compostos de fórmula D é toluenossulfonilóxi (tosilóxi). De acordo com outro aspecto da invenção, um composto de fórmula E é deixado reagir com cloreto de toluenossulfonila (cloreto de tosila), para fornecer um composto de fórmula D, no qual LG² é toluenossulfonilóxi (tosilóxi).

Em certas concretizações, a etapa S-3 é realizada em solventes etéreos, solventes de éster, solventes de hidrocarbonetos halogenados solventes de nitrila. Em certas concretizações, essa reação é realizada em tetraidrofurano (THF), diclorometano, acetonitrila ou acetato de isopropila. Em outras concretizações, a reação é efetuada em THF. De acordo com um aspecto da presente invenção, a reação é efetuada na presença de base adequada. Exemplos de bases incluem aminas terciárias, tais como trietilamina (TEA), piridina e DIPEA. Em certas concretizações, a reação é conduzida em uma temperatura que esteja entre cerca de -20°C e cerca de 40°C. Em outras concretizações, a reação é conduzida em uma temperatura de cerca de 0°C.

Na etapa S-4, o grupo LG² de fórmula D é deslocado por benzilamina, para formar o composto B. Em certas concretizações, essa etapa de deslocamento é realizada usando desde cerca de 1 a cerca de 5 equivalentes de benzilamina. Em outras concretizações, essa etapa é realizada usando desde cerca de 1 a cerca de 3,5 equivalentes de benzilamina. De acordo

com outro aspecto, S-4 é realizada em um meio adequado.

Um meio adequado é um solvente ou uma mistura de solventes que, em combinação com os compostos combinados, podem facilitar o progresso da reação entre eles. O solvente adequado pode solubilizar um ou mais dos componentes de reação, ou, alternativamente, o solvente adequado pode facilitar a agitação de uma suspensão de um ou mais dos componentes de reação. Exemplos de solventes úteis na presente invenção incluem, mas, não estão limitados a, um solvente prótico, um hidrocarboneto halogenado, um éter, um éster, um hidrocarboneto aromático, um solvente aprótico polar ou um solvente aprótico não-polar ou qualquer de suas misturas. Esses e outros tais solventes adequados são bem-conhecidos na técnica, por exemplo, ver, "Advanced Organic Chemistry", Jerry March, quinta edição, John Wiley and Sons, N.Y. Tais solventes adequados incluem solventes apróticos polares. Em certas concretizações, a etapa S-4 é realizada em DMSO.

Em certas concretizações, a reação de deslocamento na etapa S-4 é opcionalmente realizada na presença de uma base adequada. Um técnico especializado no assunto reconheceria que o deslocamento de um grupo de partida por uma porção de amina é conseguido com ou sem a presença de uma base adequada. Tais bases adequadas são bem-conhecidas na técnica e incluem bases orgânicas e inorgânicas.

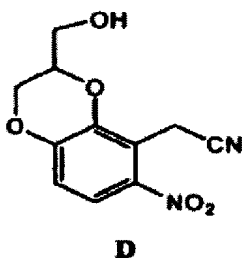
A conversão do grupo ciano de fórmula B ao grupo $-\text{CO}_2\text{R}^2$ de fórmula A é alcançada por hidrólise na etapa S-5. Em certas concretizações, a etapa S-5 é realizada em um solvente alcoólico, tal que um composto de fórmula A seja formado, no qual R^2 forme o éster correspondente. De acordo com um aspecto da presente invenção, a hidrólise na etapa S-5 é realizada por tratamento de um composto de fórmula B com HCl aquoso em um álcool. Em certas concretizações, a hidrólise na etapa S-5 é realizada por tratamento de um composto de fórmula B com HCl gasoso em um álcool de alquila inferior. Tais álcoois de alquila inferior incluem metanol, etanol, propanol e isopropanol.

Na etapa S-6, o grupo nitro de fórmula A é reduzido para formar

a amina. O composto resultante se cicliza *in situ* para formar um composto de fórmula I. Um técnico especializado no assunto reconhecerá que há muitos processos para a redução de um grupo nitro para formar a amina correspondente. Em certas concretizações, a etapa de redução / ciclização é realizada por hidrogenação na presença de um catalisador adequado. Em outras concretizações, o catalisador adequado é um catalisador de platina, Fe/HCl ou Sn/HCl. Ainda em outras concretizações, o catalisador adequado é óxido de platina.

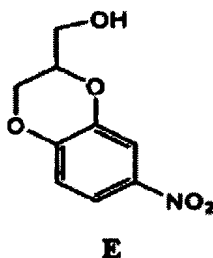
Na etapa S-7, o composto de fórmula I é opcionalmente tratado com ácido fumárico, para formar o composto de fórmula I-a.

Em certas concretizações, a presente invenção fornece um processo para a preparação de um composto de fórmula D:



compreendendo as etapas de:

(a) fornecimento de um composto de fórmula E:



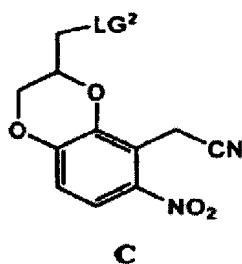
e (b) tratamento do composto de fórmula E com um composto da fórmula R^1-CH_2-CN , na qual R^1 é um grupo de partida adequado, na presença de uma base adequada.

Conforme definido de maneira geral acima, R^1 é um grupo de partida adequado. Grupos de partida são bem-conhecidos na técnica e incluem aqueles descritos em detalhes em March. Exemplos de grupos de partida incluem grupos halogênio, alcóxi e fenóxi, no qual o anel fenila está

opcionalmente substituído com um ou mais grupos halogênio, nitro e éster. Em certas concretizações, R^1 é um grupo fenóxi substituído com halogênio.

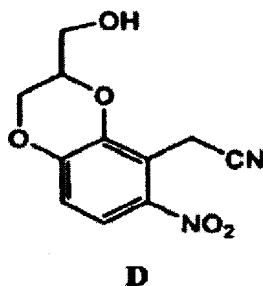
Conforme descrito acima, a etapa (b) é realizada na presença de uma base adequada. Em certas concretizações, a base adequada é uma base forte. Exemplos de bases fortes incluem alcóxidos de metais e hidretos de metais. Em certas concretizações, a etapa (b) é realizada na presença de um alcóxido de metal. Em outras concretizações, a etapa (b) é realizada na presença de terc-butoxido de potássio.

Em outras concretizações, a presente invenção fornece um processo para a preparação de um composto de fórmula C:



na qual LG^2 é um grupo de partida adequado, compreendendo as etapas de:

(a) fornecimento de um composto de fórmula D:



e (b) conversão da porção de hidroxila livre do composto de fórmula D em um grupo de partida adequado, para fornecer um composto de fórmula C.

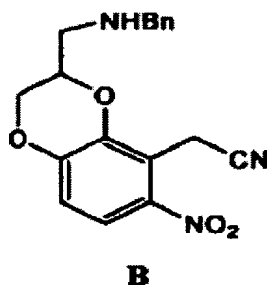
Na etapa (b), o grupo hidroxila do composto D é ativado de maneira tal que ele se torne o grupo de partida LG^2 , que esteja sujeito ao deslocamento nucleofílico. Um “grupo de partida” adequado, que esteja “sujeito ao deslocamento nucleofílico” é um grupo químico que seja prontamente deslocado por uma entidade química nucleofílica desejada que chega. De

acordo com um aspecto da presente invenção, um composto de fórmula D é deixado reagir com cloreto de toluenossulfonila (cloreto de tosila), para fornecer um composto de fórmula C, no qual LG^2 é toluenossulfonilóxi (tosilóxi).

Em certas concretizações, essa reação é realizada em um meio adequado. Em certas concretizações, o meio adequado é um solvente aprótico polar ou solvente de hidrocarboneto halogenado, tal como tetraidrofurano (THF), diclorometano, acetonitrila ou acetato de isopropila. Em outras concretizações, o meio adequado é diclorometano.

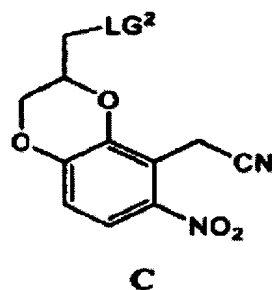
De acordo com um aspecto da presente invenção, a reação é conduzida na presença de uma base adequada. Em certas concretizações, a base adequada é trietilamina (TEA). Em outras concretizações, a conversão de um composto D em um composto C é conseguida na presença de uma quantidade catalítica de 4-(dimetilamino) piridina.

Outro aspecto da presente invenção fornece um processo para a preparação de um composto de fórmula B:



compreendendo as etapas de:

(a) fornecimento de um composto de fórmula C:



na qual LG^2 é um grupo de partida adequado;

e

(b) tratamento do composto de fórmula C com benzilamina.

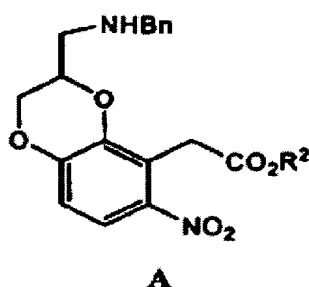
Em certas concretizações, a etapa de deslocamento (b) é realizada usando desde cerca de 1 a cerca de 5 equivalentes de benzilamina. Em outras concretizações, essa etapa é realizada usando desde cerca de 1 a cerca 3,5 equivalentes de benzilamina. De acordo com outro aspecto, a etapa (b) é realizada em um meio adequado.

Um meio adequado é um solvente ou uma mistura de solventes que, em combinação com os compostos combinados, podem facilitar o progresso da reação entre eles. O solvente adequado pode solubilizar um ou mais dos componentes de reação, ou, alternativamente, o solvente adequado pode facilitar a agitação de uma suspensão de um ou mais dos componentes de reação. Exemplos de solventes adequados, úteis na presente invenção, são um solvente prótico, um hidrocarboneto halogenado, um éter, um éster, um hidrocarboneto aromático, um solvente aprótico polar ou um solvente aprótico não-polar ou qualquer de suas misturas. Tais misturas incluem, por exemplo, misturas de solventes próticos e não-próticos, tais como benzeno / metanol / água; benzeno / água; DME / água, e os similares. Em outras concretizações, tais solventes adequados incluem solventes apróticos polares. Em certas concretizações, a etapa (b) é realizada em DMSO.

Esses e outros tais solventes adequados são bem-conhecidos na técnica, por exemplo, ver, "Advanced Organic Chemistry", Jerry March, quinta edição, John Wiley and Sons, N.Y.

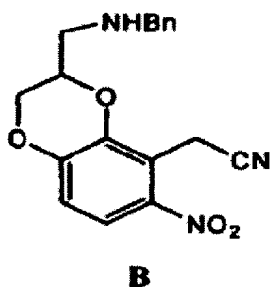
Em certas concretizações, a reação de deslocamento na etapa (b) é opcionalmente realizada na presença de uma base adequada. Um técnico especializado no assunto reconheceria que o deslocamento de um grupo de partida por uma porção de amino é conseguido com ou sem a presença de uma base adequada. Bases adequadas são bem-conhecidas na técnica e incluem bases orgânicas e inorgânicas.

Em certas concretizações, a presente invenção fornece um processo para a preparação de um composto de fórmula A:



na qual R^2 é um grupo de proteção de carboxilato, compreendendo as etapas de:

(a) fornecimento de um composto B:



e

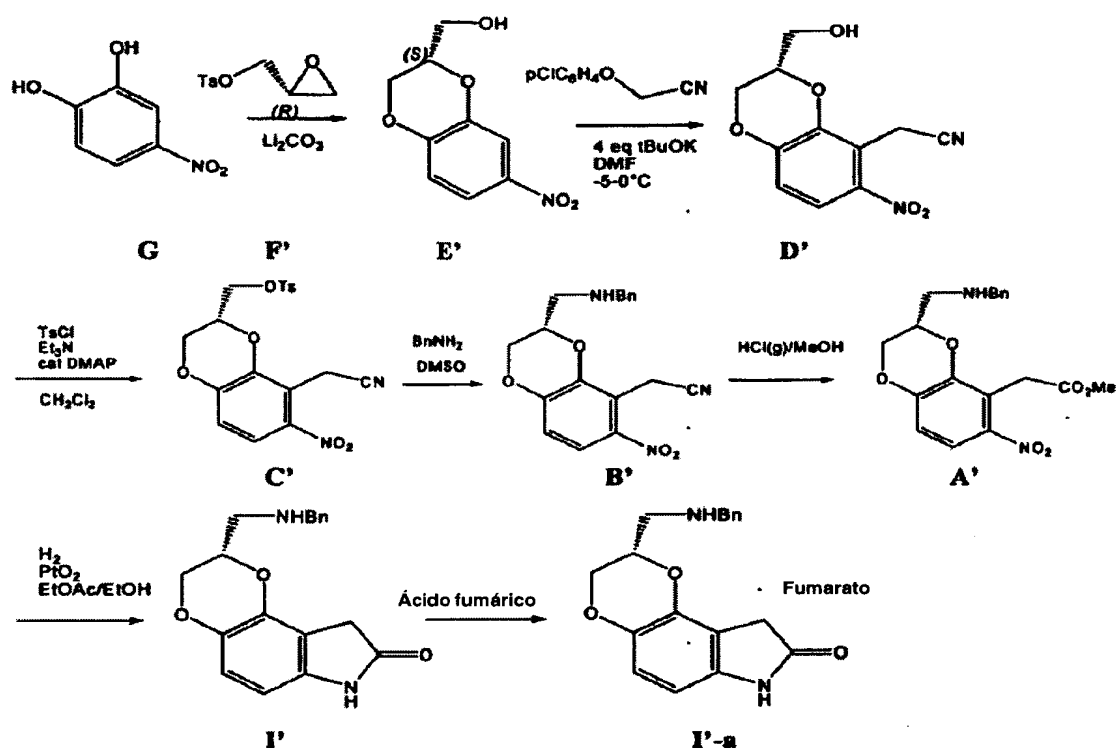
- 5 (b) hidrólise da porção de nitrila do composto B, para formar um composto de fórmula A.

Conforme definido, R^2 é um grupo de proteção de carboxilato adequado. Ácidos carboxílicos protegidos são bem-conhecidos na técnica e incluem aqueles descritos em detalhes em Greene (1999). Ácidos carboxílicos protegidos adequados incluem adicionalmente, mas, não estão limitados a, ésteres de C_{1-6} alifáticos opcionalmente substituídos, ésteres de arila opcionalmente substituídos, ésteres de silila, ésteres ativados, amidas, hidrazidas e os similares. Exemplos de tais grupos éster incluem ésteres de metila, etila, propila, isopropila, butila, isobutila, benzila e fenila, nos quais cada grupo está opcionalmente substituído. Ácidos carboxílicos protegidos adequados adicionais incluem oxazolinas e orto ésteres. Em certas concretizações, R^2 é um éster alifático de C_{1-6} opcionalmente substituído ou um éster de arila opcionalmente substituído. Em outras concretizações, R^2 é um éster alifático de C_{1-6} . Tais ésteres alifáticos de C_{1-6} incluem metila, etila, propila e isopropila.

A conversão do grupo ciano de fórmula B no grupo $-\text{CO}_2\text{R}^2$ de fórmula A é conseguida por hidrólise na etapa (b). Em certas concretizações, a etapa (b) é realizada em presença de um solvente alcoólico, de maneira tal que um composto de fórmula A seja formado, no qual R^2 forma o éster correspondente. De acordo com um aspecto da presente invenção, a hidrólise na etapa (b) é realizada por tratamento de um composto de fórmula B, com HCl gasoso em um álcool. Em certas concretizações, a hidrólise na etapa (b) é realizada por tratamento de um composto de fórmula B com HCl gasoso, em um álcool de alquila inferior. Tais álcoois de alquila inferior incluem metanol, etanol, propanol e isopropanol.

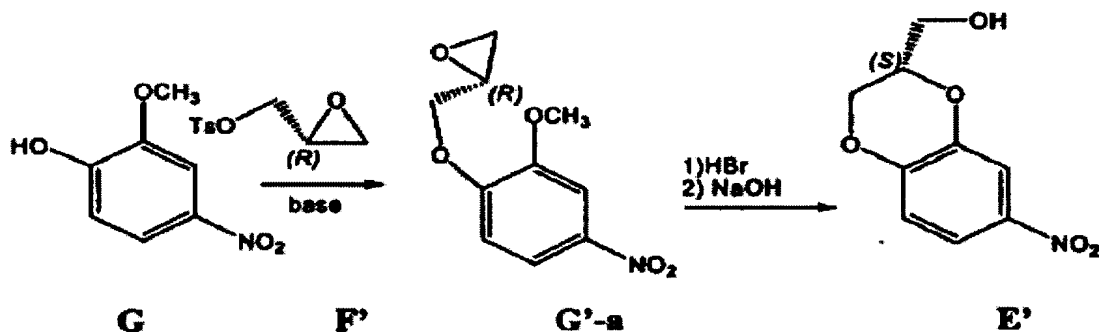
Em um aspecto, a presente invenção fornece processos para a preparação de compostos quirais de fórmula I-a, de acordo com as etapas retratadas no Esquema I, acima. Será apreciado que, embora o Esquema I retrate um processo para a preparação de um composto racêmico de fórmula I-a, um enantiômero desejado é preparado de maneira similar usando o éter de glicidila quiral apropriado de fórmula F. Um processo geral para a preparação de um composto quiral de fórmula I-a é retratado no Esquema II, abaixo.

Esquema II



Um processo alternativo para a preparação de um composto de fórmula **E'** é retratado no esquema III abaixo.

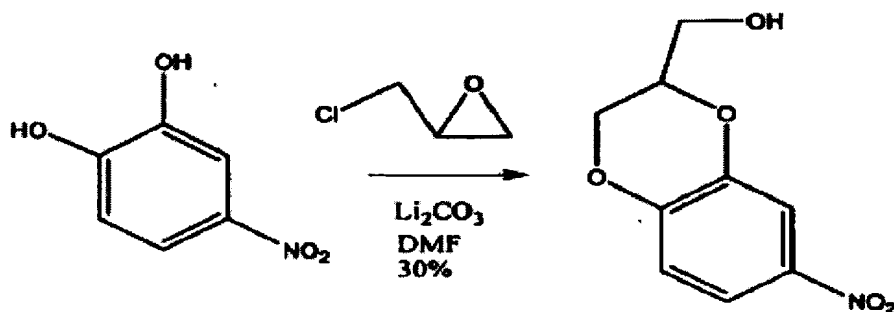
Esquema III



Exemplos

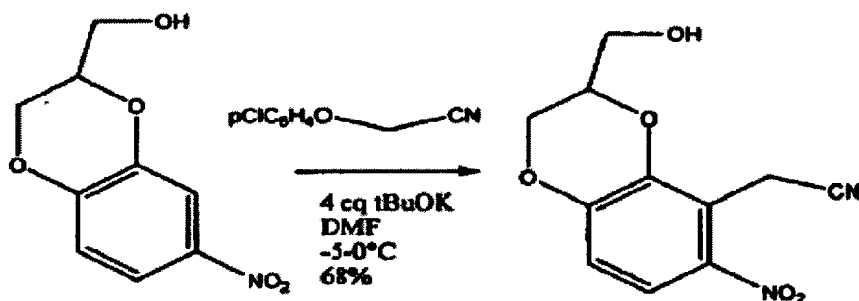
- 5 Pontos de fusão foram obtidos em um aparelho de ponto de fusão Buchi B-545 e não estão corrigidos. Espectros de ^1H RMN foram obtidos em um Bruker DPX 301 em 300 MHz e espectros de ^{13}C RMN foram obtidos em um Bruker DPX 301 75 MHz. Os deslocamentos químicos são relatados em ppm com relação a TMS (padrão interno).

10 Exemplo 1



(7-Nitro-2,3-dihidrobenzo [b] [1,4] dioxin-2-il) metanol: 4-Nitrocatecol (30 g, 0,19 mol), carbonato de lítio (36 g, 0,49 mol) e epicloridrina (38 mL, 0,49 mol) em DMF (180 mL) foram aquecidos para 70 - 85°C durante 47 horas. Água foi adicionada e a mistura foi extraída com EtOAc (3 x). Concentração dos extratos de EtOAc combinados e a cristalização a partir de MeOH deram o composto do título, primeira colheita, 5,98 g, 14,7% de rendimento, p.f. 131,8-135°C, e, segunda colheita, 1,64 g, 4% de rendimento, p.f. 133,1 - 136,7°C, (p.f. lit. 131 - 134°C). ¹H RMN (d₆-DMSO) δ 7,78 (1H, dd, J = 8,9, 2,7 Hz); 7,72 (1H, d, J = 2,7 Hz); 7,11 (1H, d, J = 8,9 Hz); 5,16 (1H, br s); 4,48 (1H, dd, J = 11,4, 2,1 Hz); 4,32-4,23 (1H, m); 4,17 (1H, dd, J = 11,4, 7,4 Hz); 3,66 (2H, br s).

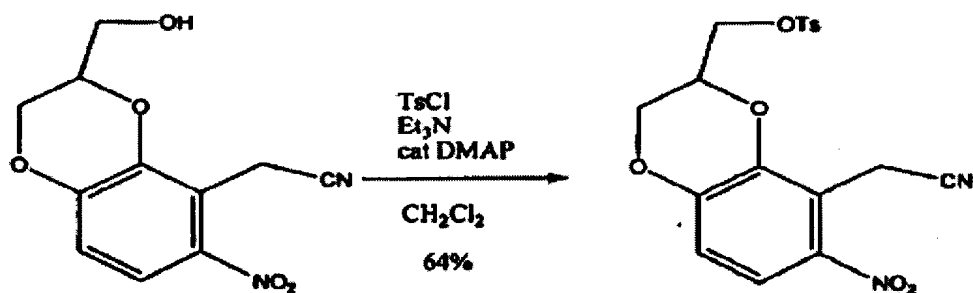
Exemplo 2



2-(3-(Hidroximetil)-6-nitro-2,3-dihidrobenzo [b] [1,4] dioxin-5-il) acetonitrila: Uma solução de (7-nitro-2,3-di-hidrobenzo [b] [1,4] dioxin-2-il) metanol racêmico (1,00 g, 4,73 mmoles) e 4-clorofenóxi-acetonitrila (827 mg, 4,94 mmoles) em DMF (12 mL) foi adicionada gota a gota a uma solução de terc-butoxido de potássio (2,12 g, 18,9 mmoles) em DMF (20 mL) em -5 - 0°C. Depois da adição completa (7 minutos), a mistura de reação foi agitada durante 1 hora a -5 - 0°C. A mistura de reação foi acidificada com HCl a 1 N antes de ser submersa em água (200 mL). A mistura foi extraída com EtOAc

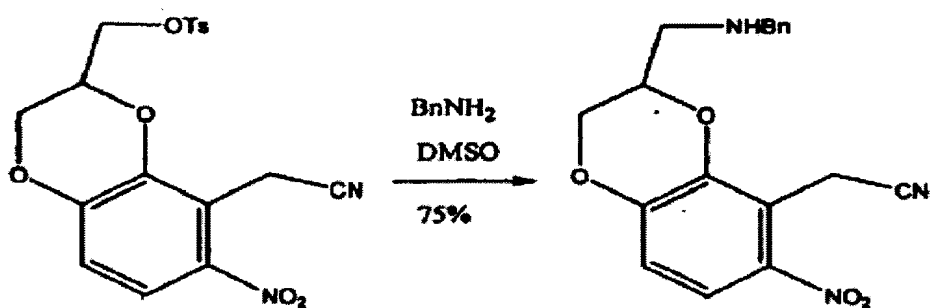
(3 x 100 mL) e as camadas orgânicas combinadas foram lavadas com NaOH a 1 N (3 x 50 mL), para remover a maioria do 4-clorofenol. Depois da remoção do solvente, o resíduo foi purificado por cromatografia instantânea sobre sílica-gel, eluição de gradiente usando acetato de etila / hexano 2:3, 1:1, 3:2, 100:0, para dar 139 mg, 14% de material de partida recuperado e 804 mg, 68% de rendimento no composto do título como um sólido. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,77 (1H, d, $J = 9,12$ Hz); 7,01 (1H, d, $J = 9,12$ Hz); 4,50-4,40 (2H, m); 4,30-3,91 (5H, m); 2,25-2,21 (1H, m), ^{13}C RMN (CDCl_3) δ 148,07, 141,71, 141,55, 119,44, 117,07, 116,96, 115,71, 74,36, 65,31, 61,18, 14,89,

10 Exemplo 3



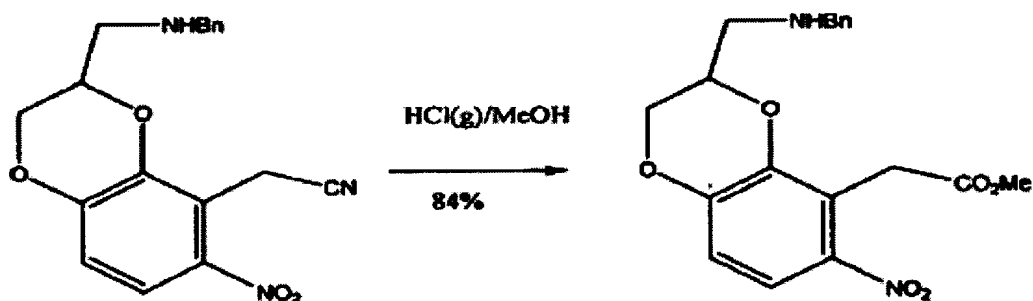
Metil-4-metilbenzeno sulfonato de (8-(cianometil)-7-nitro-2,3-dihidrobenzo [b] [1,4] dioxin-2-ila): Uma solução da 2-(3-(hidróxi-metil)-6-nitro-2,3-dihidrobenzo [b] [1,4] dioxin-5-il) acetonitrila formada no Exemplo 2, (721,5 mg, 2,88 mmoles), em CH_2Cl_2 (30 mL) foi tratada com cloreto de tosila (604,7 mg, 3,17 mmols), trietilamina (602 μL , 4,32 mmols) e DMAP catalítico. Depois de 4 horas, o material de partida ainda estava presente por TLC (CH_2Cl_2 a 100%) e mais cloreto de tosila (60 mg) foi adicionado. Depois de 18 horas, a solução foi lavada com HCl aquoso a 10%, então NaOH a 1 N. A concentração e a trituração com CH_2Cl_2 deram 746 mg, 64% de rendimento do composto do título como um sólido. ^1H RMN ($\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ 7,82 (2H, d, $J = 8,31$ Hz); 7,75 (1H, d, $J = 9,09$ Hz); 7,48 (2H, d, $J = 8,13$ Hz); 7,12 (1H, d, $J = 9,12$ Hz); 4,74-4,66 (1H, m); 4,49-4,42 (2H, m); 4,30-4,15 (2H, m); 3,94 (2H, ab q, $J_{\text{ab}} = 16,83$ Hz); 2,41 (3H, s).

Exemplo 4



- 2-(3-((Benzilamino) metil)-6-nitro-2,3-dihidrobenzo [b] [1,4] dioxin-5-il) aceto-
nitrila: Uma solução do composto de tosilato formado no Exemplo 3 (700 mg,
1,73 mmoles) em DMSO (6 mL) foi tratada com benzilamina (416 μ L, 3,81
mmoles). A solução imediatamente se tornou roxa quando foi adicionada
5 benzilamina. A mistura foi aquecida para 85°C durante 23 horas e mais ben-
zilamina (200 μ L) foi adicionada. Depois de outras 18 horas a 85°C, a solu-
ção foi resfriada para a temperatura ambiente, diluída com CH_2Cl_2 , lavada
com NaHCO_3 aquoso à 5% (3 x) e concentrada. Cromatografia instantânea
(eluindo com CH_2Cl_2 , então EtOAc / CH_2Cl_2 à 40%) deu 29,9 mg de material
10 de partida recuperado, 440 mg, 75% de rendimento no composto do título.
 ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,75 (1H, d, $J = 9,15$ Hz); 7,45-7,18 (5H, m); 6,97 (1H, d,
 $J = 9,12$ Hz); 4,43-4,34 (2H, m); 4,21-4,01 (3H, m); 3,68 (2H, s); 3,05-2,93
(2H, m); 1,85 (1H, br s).

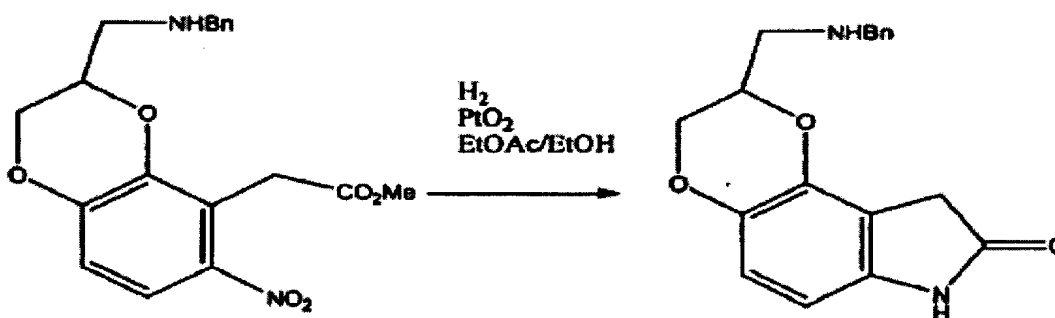
Exemplo 5



- 2-(3-((Benzilamino) metil)-6-nitro-2,3-dihidrobenzo [b] [1,4] dioxin-5-il) aceta-
to de metila: Cloreto de hidrogênio foi borbulhado através de uma solução da
nitrila a partir do Exemplo 4 (374 mg, 1,10 mmol) em MeOH (5 mL) a 0°C,
durante 1 hora. O frasco foi selado e deixado em um freezer durante uma
noite. A mistura foi concentrada, diluída com EtOAc e lavada com NaOH a-

quoso diluído. A camada aquosa foi extraída uma vez com EtOAc e as camadas orgânicas combinadas foram concentradas para dar 344 mg, 84% de rendimento no composto do título como um óleo escuro. ^1H RMN (CDCl_3) δ 7,67 (1H, d, $J = 9,09$ Hz); 7,34-7,23 (5H, m); 6,92 (1H, d, $J = 9,09$ Hz); 4,40-4,30 (2H, m); 4,17-4,11 (1H, m); 3,93-3,80 (4H, m); 3,67 (3H, s); 2,98-2,89 (2H, m).

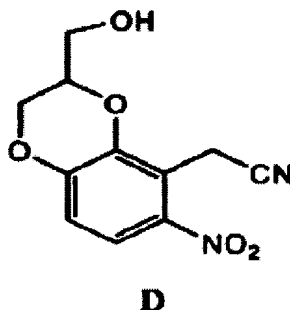
Exemplo 6



2-((Benzilamino) metil)-2,3-dihidro-7H-[1,4] dioxino [2,3-e] indol-8(9H)-ona: O éster de metila a partir do Exemplo 5 (43 mg) foi dissolvido em acetato de etila / etanol 1:1 (10 mL) e filtrado através de um filtro de seringa para remover material insolúvel. Óxido de platina (35% em peso) foi adicionado e a mistura foi colocada sob 344,7 kPa (50 psi) de gás de hidrogênio em um agitador Parr durante uma noite. Análise por TLC com 95:5 CH_2Cl_2 / MeOH mostrou o consumo de material de partida com um produto mais polar tendo sido formado. A mistura foi filtrada através de um filtro de seringa de 0,5 μm , lavagem com EtOAc / EtOH 1:1, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida para formar um vidro marrom avermelhado pálido. O material bruto foi redissolvido em etanol (20 mL) e 20 μL de HCl concentrado foram obtidos. A solução foi aquecida para 70°C e deixada agitar durante uma noite. TLC da mistura de reação (CH_2Cl_2 / MeOH 96:4) mostrou a formação de um novo produto sem qualquer material de partida restante. A mistura de reação foi resfriada para a temperatura ambiente e concentrada sob pressão reduzida para formar um filme laranja claro. Esse foi cromatografado sobre sílica-gel eluindo com CH_2Cl_2 / MeOH 96:4. O produto do título foi isolado com 22% de rendimento.

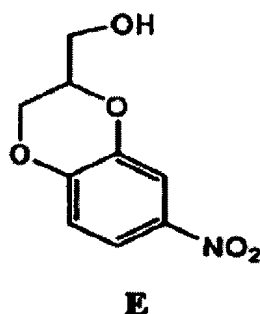
REIVINDICAÇÕES

1. Processo para a preparação de um composto de fórmula D:



compreendendo as etapas de:

(a) fornecimento de um composto de fórmula E:



5 e

(b) tratamento do composto de fórmula E com um composto da fórmula R^1-CH_2-CN , na qual R^1 é um grupo de partida adequado, na presença de uma base adequada.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, em que R^1 é halogênio ou um grupo fenóxi, no qual o anel fenila está opcionalmente substituído com um ou mais grupos halogênio, nitro ou éster.

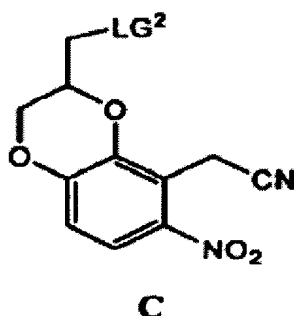
3. Processo, de acordo com a reivindicação 2, em que R^1 é um grupo fenóxi substituído com halogênio.

4. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, em que a base adequada na etapa (b) é uma base forte.

5. Processo, de acordo com a reivindicação 4, em que a base forte é um alcóxido de metal ou um hidreto de metal.

6. Processo, de acordo com a reivindicação 5, em que a base forte é terc-butoxido de potássio.

7. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, compreendendo adicionalmente a etapa de conversão da porção de hidroxila livre do composto de fórmula D em um grupo de partida adequado, para fornecer um composto de fórmula C:



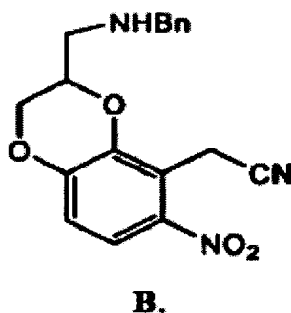
5 em que LG^2 é um grupo de partida adequado.

8. Processo, de acordo com a reivindicação 7, em que LG^2 é tosila.

9. Processo, de acordo com a reivindicação 8, em que a etapa de conversão da porção de hidroxila livre do composto de fórmula D em um grupo de partida adequado é realizada na presença de uma base adequada.

10. Processo, de acordo com a reivindicação 9, em que a base adequada é trietilamina.

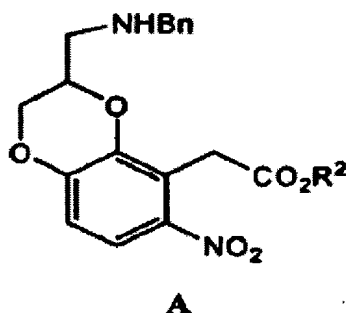
11. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 7 a 10, compreendendo adicionalmente a etapa de tratamento do composto de fórmula C com benzilamina, para formar um composto B:



12. Processo, de acordo com a reivindicação 11, em que o composto de fórmula C é tratado com cerca de 1 a cerca de 5 equivalentes de benzilamina.

13. Processo, de acordo com a reivindicação 11 ou reivindicação

12, compreendendo adicionalmente a etapa de hidrólise do grupo nitrila do composto B, para formar um composto de fórmula A:

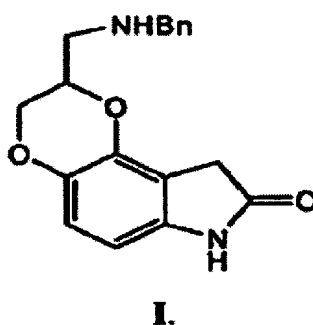


em que R^2 é um grupo de proteção de carboxilato.

14. Processo, de acordo com a reivindicação 13, em que R^2 é um éster alifático de C_{1-6} opcionalmente substituído ou um éster de arila opcionalmente substituído.

15. Processo, de acordo com a reivindicação 14, em que R^2 é metila, etila, propila ou isopropila.

16. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 13 a 15, compreendendo adicionalmente a etapa de redução do grupo nitro do composto de fórmula A, para formar o composto I:



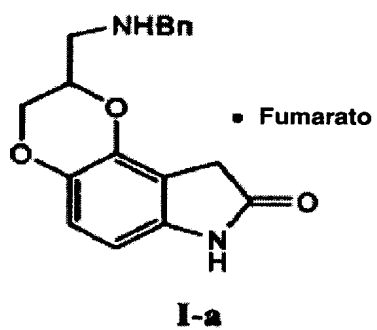
17. Processo, de acordo com a reivindicação 16, em que a redução é realizada por hidrogenação na presença de um catalisador adequado.

18. Processo, de acordo com a reivindicação 17, em que o catalisador adequado é um catalisador de platina, Fe/HCl ou Sn/HCl.

19. Processo, de acordo com a reivindicação 18, em que o catalisador adequado é óxido de platina.

20. Processo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 19, compreendendo adicionalmente a etapa de tratar o composto I com

ácido fumárico, para formar o composto I-a:



RESUMO

Patente de Invenção: "OXINDOLDIOXANOS, SÍNTESE DOS MESMOS E INTERMEDIÁRIOS DOS MESMOS".

- 5 A presente invenção refere-se a processos para a preparação de compostos tendo atividade como agonistas de auto-receptor de dopamina e agonistas parciais no receptor D₂ de dopamina pós-sináptica. Esses compostos são úteis para o tratamento de distúrbios dopaminérgicos, tais como esquizofrenia, distúrbio esquizoafetivo, Doença de Parkinson, Síndrome de Tourette, hiperprolactinemia e vício em drogas.