



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 269 678**

51 Int. Cl.:
C07D 519/00 (2006.01)
C07D 491/04 (2006.01)
A61K 31/5025 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02725787 .2**
86 Fecha de presentación : **23.04.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1381614**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **21.01.2004**

54 Título: **Derivados azaheterocicliiméticos antidepresivos de 2,3-dihidro-1,4-dioxino [2,3-f]quinolaxina.**

30 Prioridad: **26.04.2001 US 286438 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2007

73 Titular/es: **Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940-0874, US**

72 Inventor/es: **Gross, Jonathan, Laird y
Stack, Gary, Paul**

74 Agente: **Curell Suñol, Marcelino**

ES 2 269 678 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados azaheterociclilmetflicos antidepressivos de 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolaxina.

5 La presente invención se refiere derivados azaheterociclilmetflicos antidepressivos de 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolaxina, a procedimientos para la preparación de los mismos, a métodos para su utilización, y a composiciones farmacéuticas que contienen los mismos.

Antecedentes de la invención

10 La depresión severa es un problema sanitario grave que afecta a más del 5% de la población, con una prevalencia a lo largo de la vida de 15 a 20%.

15 Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina han supuesto un avance significativo en el tratamiento de la depresión y de enfermedades relacionadas, y se han convertido en algunos de los fármacos más recetados. No obstante, presentan un comienzo de acción lento y necesitan a menudo varias semanas para producir todo su efecto terapéutico. Además, son eficaces en menos de dos tercios de los pacientes.

20 Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son fármacos bien conocidos para el tratamiento de la depresión y de otros trastornos. Los ISRS actúan bloqueando la recaptación neuronal de serotonina, aumentando de esta manera la concentración de serotonina en el espacio sináptico, y, por tanto, aumentando la activación de los receptores postsinápticos de serotonina.

25 Sin embargo, aunque una sola dosis de ISRS puede inhibir el transportador neuronal de serotonina, con lo que cabría esperar un aumento en la serotonina sináptica, es necesario un tratamiento a largo plazo para alcanzar una mejoría clínica.

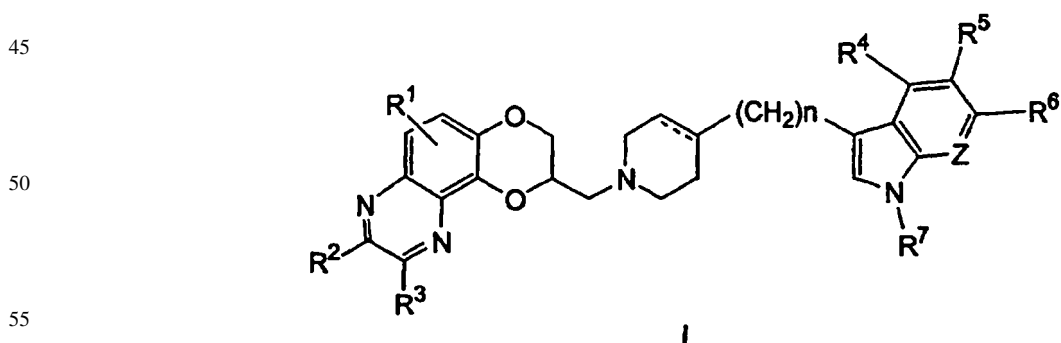
30 Se ha postulado que los ISRS aumentan los niveles de serotonina en las cercanías de los cuerpos celulares serotoninérgicos, y que el exceso de serotonina activa los autorreceptores somatodendríticos, los receptores 5-HT_{1A}, provocando una disminución de la liberación de serotonina en áreas importantes del prosencéfalo. Esta retroalimentación negativa limita el aumento en la serotonina sináptica que puede lograrse con antidepressivos.

35 Un antagonista 5-HT_{1A} limitaría la retroalimentación negativa y mejoraría la eficacia del mecanismo de recaptación de serotonina. (Perez, V., *et al.*, *The Lancet*, 349: 1594-1597 (1997)). Cabe esperar que dicha terapia combinada acelere el efecto del inhibidor de la recaptación de serotonina.

Por tanto, es muy deseable proporcionar compuestos mejorados que inhiban la recaptación de serotonina y que sean al mismo tiempo antagonistas del receptor 5-HT_{1A}.

40 Descripción de la invención

Según la presente invención, se proporciona un grupo de nuevos compuestos de fórmula:



en los que

60 R¹ R⁴, R⁵, R⁶ y R⁸ son, independientemente, hidrógeno, hidróxido, halo, ciano, carboxamido, carboalcoxi de dos a seis átomos de carbono, trifluorometilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alcanoiloxi de 2 a 6 átomos de carbono, amino, mono- o di-alquilamino en el que cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono, alcanamido de 2 a 6 átomos de carbono, o alcanosulfonamido de 1 a 6 átomos de carbono;

65 R² y R³ son, independientemente, hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, hidróxido, ciano o amino;

R⁷ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

ES 2 269 678 T3

la línea de puntos representa un enlace doble opcional;

Z es CR⁸ o N; y

5 n es un número entero 0, 1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10 Los miembros preferidos de estos compuestos son aquellos en los que R¹ es hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, alquilo de uno a seis átomos de carbono o alcoxi de uno a seis átomos de carbono. Son aún más preferidos los compuestos en los que R¹ es hidrógeno.

15 En otras formas de realización preferidas R² es hidrógeno, alquilo de uno a seis átomos de carbono, amino, mono- o di-alquilamino en el que cada grupo alquilo tiene uno a seis átomos de carbono. Son aún más preferidos los compuestos en los que R² es hidrógeno o alquilo inferior.

R³ es preferentemente hidrógeno o alquilo de uno a seis átomos de carbono. Son aún más preferidos los compuestos en los que R³ es hidrógeno o alquilo inferior.

20 En algunas formas de realización de la presente invención se prefiere que R² y R³ sean iguales y se seleccionen de entre hidrógeno y alquilo inferior.

25 R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan preferentemente independientemente de entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, carboxamido, alquilo de uno a seis átomos de carbono, y alcoxi de uno a seis átomos de carbono. R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan más preferentemente independientemente de entre hidrógeno y halógeno.

R⁷ es preferentemente hidrógeno.

30 Cuando Z es CR⁸, entonces R⁸ es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, carboxamido, alquilo de uno a seis átomos de carbono, o alcoxi de uno a seis átomos de carbono.

En algunas formas de realización de la invención se prefiere que n sea 0 o 1. Es aún más preferible que n sea 0.

35 En otras formas de realización preferidas de la presente invención R¹ es hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, alquilo de uno a seis átomos de carbono o alcoxi de uno a seis átomos de carbono; R² es hidrógeno, alquilo de uno a seis átomos de carbono, amino, mono- o di-alquilamino en el que cada grupo alquilo tiene uno a seis átomos de carbono; R³ es hidrógeno o alquilo de uno a seis átomos de carbono; R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, carboxamido, alquilo de uno a seis átomos de carbono, o alcoxi de uno a seis átomos de carbono; y n es un número entero 0 ó 1.

40 Los más preferidos son compuestos en los que R² y R³ son iguales y son hidrógeno o alquilo de uno a seis átomos de carbono, R⁴, R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, halógeno y ciano, R⁷ es hidrógeno, Z es CR⁸, R⁸ es preferentemente hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, carboxamido, alquilo de uno a seis átomos de carbono o alcoxi de uno a seis átomos de carbono, n es 0 y la línea de puntos representa un enlace doble.

45 Alquilo, tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a una cadena de hidrocarburo alifático e incluye cadenas lineales y ramificadas tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neo-pentilo, n-hexilo e isohexilo. Alquilo inferior se refiere a alquilo que tiene 1 a 3 átomos de carbono.

50 Alcanamido, tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere al grupo R-C(=O)-NH-, en el que R es un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, tal como los que tienen hasta cinco átomos de carbono, como se ha ilustrado anteriormente.

55 Alcanoiloxi, tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere al grupo R-C(=O)-O-, en el que R es un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, tal como los que tienen hasta cinco átomos de carbono, como se ha ilustrado anteriormente.

60 Alcanosulfonamido, tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere al grupo R-S(O)₂-NH-, en el que R es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo: tal como se ha ilustrado anteriormente.

Alcoxi, tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere al grupo R-O-, en el que R es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, por ejemplo: tal como se ha ilustrado anteriormente.

Carboxamido, tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere al grupo -CO-NH₂.

65 Carboalcoxi, tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere al grupo R-O-C(=O)-, en el que R es un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, tal como los que tienen hasta cinco átomos de carbono, como se ha ilustrado anteriormente.

ES 2 269 678 T3

Halógeno (o halo), tal como se utiliza en la presente memoria, se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo.

La presente invención se refiere tanto a los estereoisómeros R y S de amino-metil-2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinoxalinas como a mezclas de los estereoisómeros R y S. A lo largo de la presente solicitud, el nombre del producto de la presente invención, cuando no se indica la configuración absoluta de las aminometil-2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]-quinoxalinas, tiene por objeto comprender los enantiómeros individuales R y S, así como las mezclas de ambos. En algunas formas de realización preferidas de la presente invención es preferido el estereoisómero S.

Cuando un estereoisómero es preferido, puede proporcionarse en algunas formas de realización sustancialmente exento del enantiómero correspondiente. Así, un enantiómero sustancialmente exento del enantiómero correspondiente se refiere a un compuesto que se aísla o se separa mediante técnicas de separación, o se prepara exento del enantiómero correspondiente. Sustancialmente exento, tal como se utiliza en la presente memoria, quiere decir que el compuesto se compone de una proporción significativamente mayor de un estereoisómero. En formas de realización preferidas, el compuesto se compone de por lo menos aproximadamente 90% en peso de un estereoisómero preferido. En otras formas de realización de la invención, el compuesto se compone de por lo menos aproximadamente 99% en peso de un estereoisómero preferido. Los estereoisómeros preferidos pueden aislarse a partir de mezclas racémicas por cualquier método conocido por los expertos en la materia, incluidas la cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales, o pueden prepararse siguiendo métodos descritos en la presente memoria. Véanse, por ejemplo, Jacques, *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S. H., *et al.*, *Tetrahedron* 33: 2725 (1977); Eliel, E. L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill), NY, 1962); Wilen, S. H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

Se reconoce asimismo que pueden existir tautómeros de los compuestos reivindicados, por ejemplo: cuando R² o R³ es OH los compuestos pueden existir en varias formas tautoméricas. Las reivindicaciones de la presente solicitud tienen por objeto comprender, ya sea para los compuestos del título o para los intermediarios, los tautómeros individuales, así como mezclas de los mismos.

Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico son las derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos tales como acético, láctico, cítrico, cinámico, tartárico, succínico, fumárico, maleico, malónico, mandélico, málico, oxálico, propiónico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, glicólico, pirúvico, metanosulfónico, etanosulfónico, toluenosulfónico, salicílico, benzoico y ácidos aceptables conocidos similares.

Los compuestos específicos de la presente invención incluyen:

2-{{4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinil}metil}-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoxalina;

2-{{4-(1H-indol-3-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinil}metil}-2,3-dihidro-[1,4]-dioxino[2,3-f]quinoxalina;

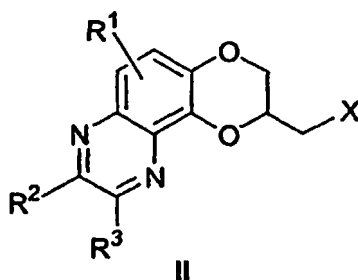
2-{{4-(1H-indol-3-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinil}metil}-8,9-dimetil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinoxalina;

2-{{4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinil}metil}-8,9-dimetil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinoxalina;

8,9-dietil-2-{{4-(1H-indol-3-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinil}metil}-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinoxalina; y

8,9-dietil-2-{{4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinil}-metil}-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinoxalina; y las sales de los mismos, aceptables desde el punto de vista farmacéutico.

En algunas formas de realización de la invención se proporcionan nuevos intermediarios. Dichos intermediarios tienen la fórmula



en la que

R¹ es hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, carboxamido, carboalcoxi de dos a seis átomos de carbono, trifluorometilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alcanoiloxi de 2 a 6 átomos de carbono, amino,

ES 2 269 678 T3

mono- o di-alquilamino en el que cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono, alcanamido de 2 a 6 átomos de carbono, o alcanosulfonamido de 1 a 6 átomos de carbono;

5 R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, ciano y amino;

10 X es hidroxilo, halógeno, alquilsulfonato de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometanosulfonato o bencenosulfonato, en el que el anillo bencénico está opcionalmente sustituido con halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono.

15 Los compuestos de Fórmula II son particularmente útiles en la preparación de compuestos de Fórmula I. Los ejemplos preferidos de compuestos de Fórmula II incluyen:

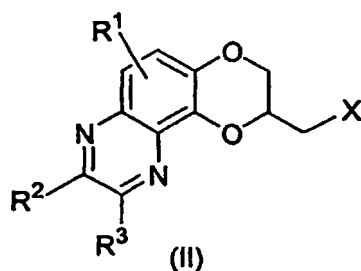
4-metilbencenosulfonato de 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinoxalin-2-ilmetilo;

15 4-metilbencenosulfonato de 8,9-dimetil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinoxalin-2-ilmetilo; y

4-metilbencenosulfonato de 8,9-dietil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]-quinoxalin-2-ilmetilo.

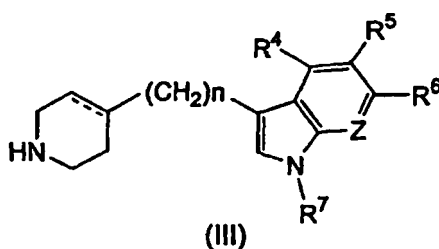
20 La presente invención proporciona asimismo un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) como se ha definido anteriormente, o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, que comprende una de las etapas siguientes:

25 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



en el que R^1 , R^2 y R^3 son como se ha definido anteriormente y X es halógeno, hidroxilo, alquilsulfonato de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometanosulfonato o bencenosulfonato, en el que el anillo bencénico está opcionalmente sustituido con halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

40 con un compuesto de fórmula (III):



en el que n, Z, R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son como se ha definido anteriormente; o

55 (b) convertir un compuesto básico de fórmula (I) en una sal del mismo por adición de ácido, farmacéuticamente aceptable; o

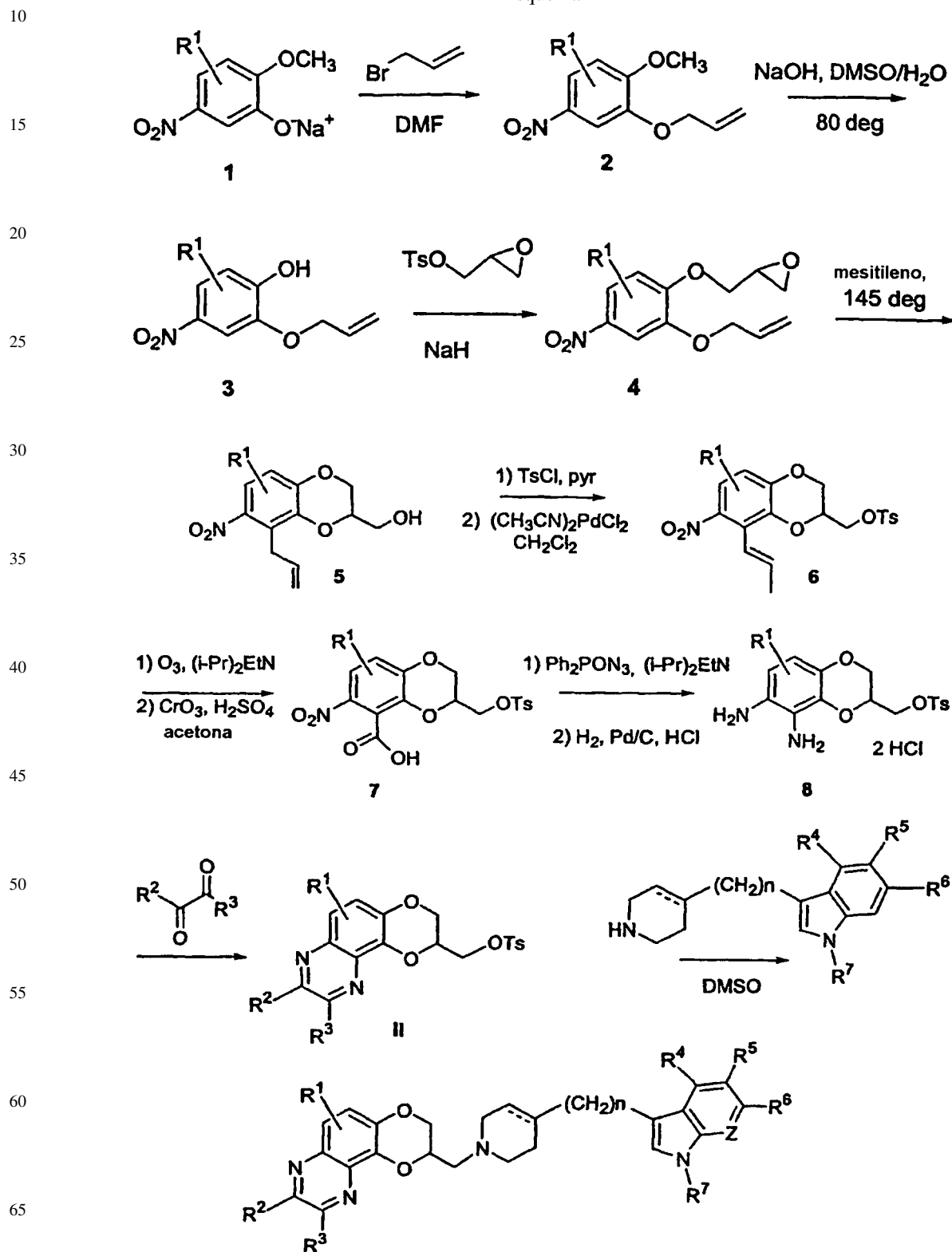
60 (c) resolver una mezcla isomérica de compuestos de fórmula (I) para aislar un enantiómero de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Si es necesario en las reacciones descritas en la presente memoria, los grupos sustituyentes reactivos pueden protegerse antes de la reacción y eliminarse después.

65 Las 2-azaheterociclilmetil-2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinoxalinas de la invención se preparan de forma práctica como se ilustra en los Esquemas I-III. Específicamente, el nitroguayacol (1) sustituido de manera adecuada se alquila con bromuro de alilo en presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio, para producir (2), y se desmetila a continuación con un reactivo tal como hidróxido de sodio. El 4-nitro-2-aliloxifenol (3) resultante se alquila a continuación con tosilato de glicidilo o con una epihalohidrina en presencia de una base tal como hidruro de sodio,

para producir (4), y se calienta en un disolvente de alto punto de ebullición tal como mesitileno o xileno, para efectuar tanto la reordenación de Claisen del grupo alilo como la ciclación del anillo de dioxano. El alcohol primario (5) resultante se convierte en el tosilato por reacción con cloruro de p-toluenosulfonilo en presencia de una amina terciaria o, alternativamente, en un haluro, por reacción con tetrabromuro de carbono o tetracloruro de carbono en combinación con trifenilfosfina. A continuación, la cadena lateral de alilo se isomeriza mediante tratamiento con cloruro de bis-acetonitrilo paladio (II) catalítico en cloruro de metileno o

Esquema I

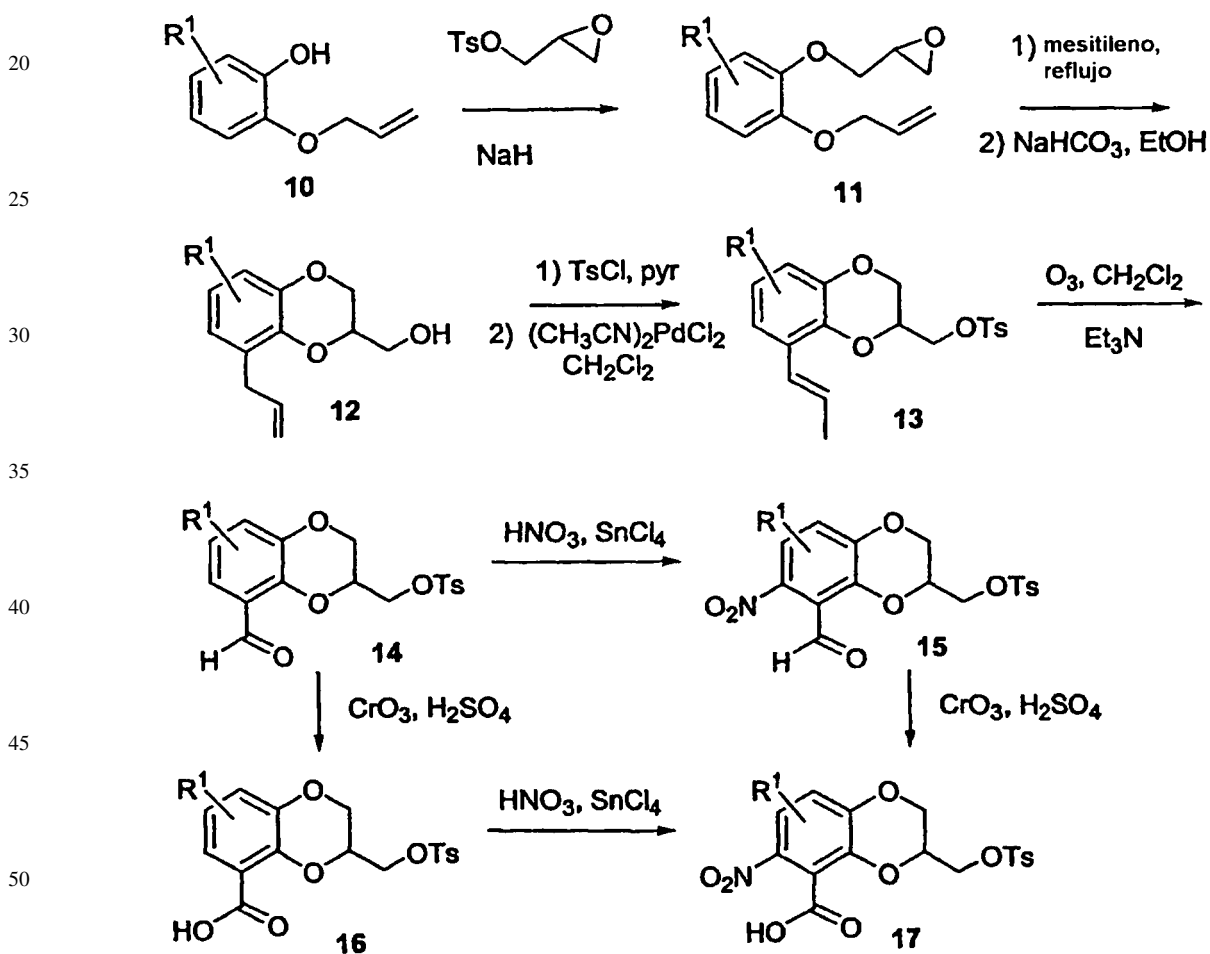


benceno en condiciones de reflujo, para producir (6), y se escinde para formar el o-nitrobenzaldeído correspondiente mediante tratamiento con ozono, seguido por diisopropiletilamina, o mediante tratamiento con tetróxido de osmio catalítico en presencia de peryodato de sodio. El aldehído se oxida hasta formar el ácido o-nitrobenzoico (8) utilizando un oxidante adecuado tal como trióxido de cromo (oxidación de Jones) o clorito de sodio, y el ácido se convierte en la o-nitroanilina con difenilfosforil-azida (DPPA) en presencia de una base terciaria tal como la diisopropiletilamina. La reducción de la nitroanilina resultante hasta formar la diamina (8) con hidrógeno y paladio en carbono, y la ciclación mediante tratamiento con el compuesto adecuado de dicarbonilo en un disolvente de alto punto de ebullición tal el como dimetilsulfóxido da lugar a los compuestos del título de fórmula I.

Los o-nitrobenzaldeídos y los ácidos o-nitrobenzoicos utilizados en los procedimientos químicos descritos en el Esquema I pueden prepararse de forma alternativa como se describe en el Esquema II. El catecol mono-alilado (10) adecuado se trata con tosilato de glicidilo, como se ha descrito anteriormente, para dar lugar a (11), y se somete a reordenación en mesitileno en condiciones de reflujo. La ciclación del

15

Esquema II



55

benzodioxano-metanol (12) se efectúa mediante tratamiento con bicarbonato de sodio en etanol, y el alcohol se convierte en el tosilato o haluro como se ha descrito anteriormente. Tras la reordenación del enlace doble mediante tratamiento con cloruro de bis-acetonitrilo-paladio (II) catalítico en cloruro de metileno en condiciones de reflujo, para producir (13), y la escisión con ozono o tetróxido de osmio/periyodato de sodio como se ha descrito anteriormente, el aldehído resultante (14) se somete a nitración regioselectiva con una combinación de ácido nítrico y cloruro de estaño (IV), para producir (15). Como alternativa, el aldehído puede oxidarse hasta formar el correspondiente ácido benzoico en las condiciones de Jones, como se ha descrito anteriormente, para producir (16), y someterse después a nitración para producir el ácido o-nitrobenzoico adecuado (17).

65

Los compuestos de la invención en los que R² y R³ no son idénticos pueden prepararse a partir de compuestos asimétricos de dicarbonilo como se ha descrito anteriormente, y los regioisómeros pueden separarse por cromatografía. Como alternativa, pueden prepararse a partir de la o-nitroanilina descrita anteriormente, como se muestra en el Esquema III. La o-nitroanilina (18), sustituida de manera adecuada, se desprotona con una base tal como el hidruro

de sodio y se alquila con una α -haloacetona o aldehído adecuados, o con un α -haloacetal o cetal, para producir (19). El grupo nitro se convierte después en una amina por hidrogenación con un catalizador tal como el paladio en carbono, y la ciclación se lleva a cabo en ácido clorhídrico. Se emplea un oxidante adecuado tal como dicloro-dicianoquinona para aromatizar de nuevo el anillo heterocíclico, para producir (IIa). La sustitución de la α -haloacetona por un α -halo-

5

nitrilo en este procedimiento da lugar a los compuestos de la invención en los que R^2 es amino; la sustitución de un α -haloéster da lugar a los compuestos en los que R^2 es hidroxilo. Este grupo hidroxilo puede

10

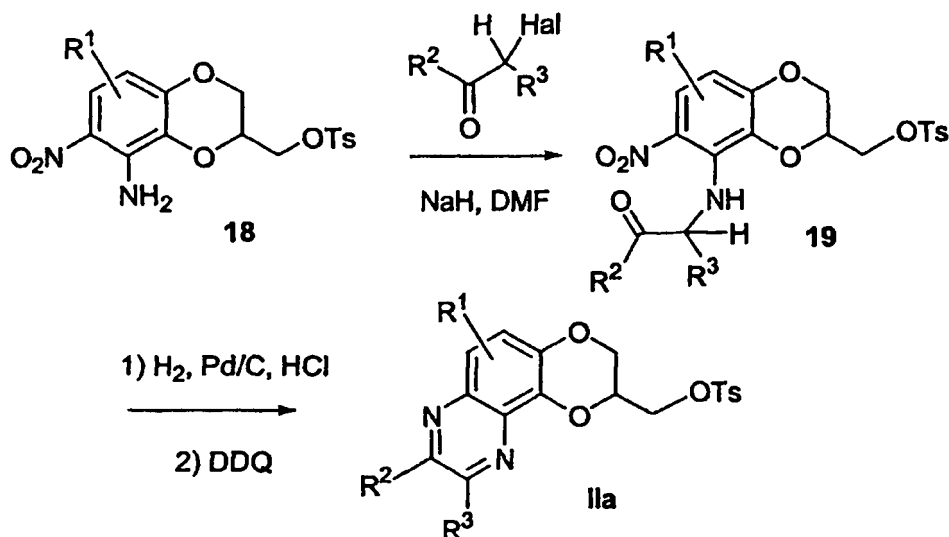
Esquema III

15

20

25

30



35

convertirse en un halógeno utilizando métodos estándar, tales como el tratamiento con cloruro de fosforilo o cloruro de tionilo, y el haluro puede utilizarse para preparar los compuestos de la invención en los que R^2 es mono- o dialquilamino o alcoxi. La sustitución del tosilato con el azaheterociclo sustituido de modo adecuado como se ha descrito anteriormente da lugar a los compuestos del título de la invención.

40

Los guayacoles, catecoles y azaheterociclos apropiados para los procedimientos químicos anteriores son compuestos conocidos o pueden ser preparados por un experto en la materia. Los compuestos de la invención pueden resolverse en sus enantiómeros por métodos convencionales o, preferentemente, los enantiómeros individuales pueden prepararse directamente por sustitución del 3-nitrobenzenosulfonato o tosilato de (2R)-(-)-glicidilo (para la S-benzodioxanometanamina) o del 3-nitrobenzenosulfonato o tosilato de (2S)-(+)-glicidilo (para el enantiómero R) en lugar de la epihalohidrina o del tosilato de glicidilo racémico en los procedimientos anteriores.

45

Se empleó un protocolo similar al utilizado por Cheetam *et al.* (Neuropharmacol., 32: 737 (1993) para determinar la afinidad de los compuestos de la invención por el transportador de serotonina. La capacidad del compuesto para desplazar la ^3H -paroxetina de membranas del córtex frontal de ratas machos se determinó utilizando un dispositivo de filtración Tom Tech para separar la ^3H -paroxetina fijada de la libre, y un contador Wallac 1205 Beta Plate[®] para cuantificar la radiactividad fijada. Las K_i determinadas de esta manera para los antidepresivos clínicos de referencia son: 1,96 nM para la fluoxetina, 14,2 nM para la imipramina y 67,6 nM para la zimeldina. Se ha encontrado una estrecha correlación entre la unión de ^3H -paroxetina en el córtex frontal de ratas y la inhibición de la captación de ^3H -serotonina.

50

55

La alta afinidad por el receptor de serotonina 5-HT_{1A} se determinó analizando la capacidad del compuesto reivindicado para desplazar la [^3H]8-OHDPAT (dipropilamino-tetralina) del receptor de serotonina 5-HT_{1A}, siguiendo una modificación del procedimiento de Hall *et al.*, J. Neurochem. 44, 1685 (1985), que utiliza células CHO transfectadas de forma estable con receptores 5-HT_{1A} humanos. Las afinidades de los compuestos de la invención por el 5-HT_{1A} se expresan más adelante en forma de K_i .

60

Se comprobó la actividad antagonista en los receptores 5-HT_{1A} utilizando un ensayo de fijación de [^{35}S]-GTP γ S similar al utilizado por Lazareno y Birdsall, (Br. J. Pharmacol. 109: 1120, 1993), en el que se determinó la capacidad del compuesto problema de interferir en la unión de ^{35}S -GTP γ S a membranas que contenían el receptor de 5-HT_{1A} humano clonado. Los agonistas producen un aumento en la unión, mientras que los antagonistas no producen ningún aumento, sino que contrarrestan los efectos del agonista estándar 8-OHDPAT. El efecto máximo inhibitor del compuesto problema se representa como I_{max} , mientras que su potencia se define por la CI_{50} .

65

ES 2 269 678 T3

Los resultados de los tres procedimientos estándar de análisis experimental descritos en los tres párrafos anteriores son los siguientes:

5	Afinidad por el transportador de 5-HT	Afinidad por el receptor 5-HT _{1A}	Función 5-HT _{1A}
10	<u>Compuesto</u>	<u>KI (nM)</u>	<u>KI (nM)</u>
15	<u>Compuesto</u>	<u>KI (nM)</u>	<u>CI₅₀ (nM) (I_{max})</u>
10	Ejemplo 1	0,50	17,72
	Ejemplo 2	2,86	29,99
	Ejemplo 3	1,19	15,28
	Ejemplo 4	1,57	25,53
15	Ejemplo 5	9,50	99,18
	Ejemplo 6	14,00	264,30
			270,5 (100)
			203,0 (100)
			332,0 (100)
			389,0 (100)
			1859,0 (98,0)
			2242,0 (100)

Por tanto, los compuestos de la presente invención son al mismo tiempo inhibidores de la recaptación de serotonina y antagonistas 5-HT_{1A}, y son útiles para el tratamiento de enfermedades relacionadas o afectadas por la recaptación de serotonina y por el receptor de serotonina 1A, tales como depresión (incluidos, sin limitarse a los mismos, trastorno depresivo severo, depresión infantil y distimia), ansiedad, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático, trastorno disfórico premenstrual (también conocido como síndrome premenstrual), trastorno por déficit de atención (con o sin hiperactividad), trastorno obsesivo-compulsivo (incluida la tricotilomanía), fobia social, trastorno de ansiedad generalizada, obesidad, trastornos de la alimentación tales como anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, eritema vasomotor, adicción a la cocaína y al alcohol, disfunción sexual (incluida la eyaculación precoz) y enfermedades relacionadas. Además, los compuestos de la presente invención tienen una potente afinidad por, y actividad antagonista en, los receptores cerebrales de serotonina 5-HT_{1A}. Los ensayos clínicos recientes empleando mezclas de fármacos (por ejemplo, fluoxetina y pindolol) han demostrado un comienzo más rápido de la eficacia antidepresiva para un tratamiento que combinaba la actividad ISRS y el antagonismo 5-HT_{1A} (Blier y Bergeron, 1995; F. Artigas *et. al.*, 1996; M. B. Tome *et. al.*, 1997). Los compuestos de la invención son, por tanto, extremadamente interesantes y útiles para el tratamiento de las enfermedades depresivas.

Por tanto, la presente invención proporciona métodos para tratar, prevenir, inhibir o aliviar cada una de las afecciones mencionadas anteriormente en un mamífero, preferentemente en un ser humano, mediante la administración de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención al mamífero que lo necesita.

La presente invención comprende asimismo composiciones farmacéuticas para el tratamiento o el control de afecciones o estados patológicos del sistema nervioso central, que comprenden por lo menos un compuesto de Fórmula I, mezclas del mismo y/o sales farmacéuticas del mismo, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones se preparan siguiendo procedimientos farmacéuticos aceptables, tales como los descritos en *Remingtons Pharmaceutical Sciences*, 17^a edición, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985). Los excipientes aceptables desde el punto de vista farmacéutico son aquellos que son compatibles con el resto de los ingredientes de la formulación y son aceptables desde el punto de vista biológico.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral o parenteral, solos o en combinación con excipientes farmacéuticos convencionales. Los excipientes sólidos aplicables pueden incluir una o más sustancias que pueden actuar asimismo como saborizantes, lubricantes, solubilizantes, dispersantes, sustancias de relleno, deslizantes, aditivos para la compresión, aglutinantes o disgregantes de comprimidos, o un material encapsulante. En los polvos, el excipiente es un sólido finamente dividido que está mezclado con el principio activo finamente dividido. En los comprimidos, el principio activo está mezclado con un excipiente que tiene las propiedades de compresión necesarias en proporciones adecuadas y se compacta para adquirir la forma y tamaño deseados. Los polvos y comprimidos contienen preferentemente hasta 99% del principio activo. Los excipientes sólidos adecuados incluyen, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, polivinilpirrolidina, ceras de bajo punto de fusión y resinas intercambiadoras de iones.

Pueden utilizarse excipientes líquidos en la preparación de soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires. El principio activo de la presente invención puede disolverse o suspenderse en un excipiente líquido, farmacéuticamente aceptable, tal como agua, un disolvente orgánico, una mezcla de ambos o aceites o grasas aceptables desde el punto de vista farmacéutico. El excipiente líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados tales como solubilizantes, emulsionantes, tampones, conservantes, edulcorantes, saborizantes, dispersantes, espesantes, colorantes, reguladores de la viscosidad, estabilizantes u osmorreguladores. Ejemplos adecuados de excipientes líquidos para la administración oral y parenteral incluyen agua (especialmente cuando contiene aditivos como los mencionados anteriormente, por ejemplo, derivados de celulosa, preferentemente solución de carboximetilcelulosa de sodio), alcoholes (entre ellos alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos, por ejemplo, glicoles) y sus derivados, y aceites (por ejemplo, aceite de coco y aceite de cacahuete fraccionados). Para la administración parenteral el excipiente puede ser también un éster graso tal como oleato de etilo y miristato de isopropilo. Los excipientes líquidos estériles se utilizan en composiciones en forma de líquido estéril para la administración parenteral.

ES 2 269 678 T3

Las composiciones farmacéuticas líquidas que son soluciones o suspensiones estériles pueden utilizarse, por ejemplo, en inyecciones intramusculares, intraperitoneales o subcutáneas. Las soluciones estériles también pueden administrarse por vía intravenosa. La administración oral puede ser en forma de composición líquida o sólida.

5 Preferentemente, la composición farmacéutica está en forma de dosis unitaria, por ejemplo, en forma de comprimidos, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos o supositorios. En dicha forma, la composición se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del principio activo. Las formas de dosis unitarias pueden ser composiciones envasadas, por ejemplo, envases con polvos, viales, ampollas, jeringuillas precargadas o bolsitas que contienen líquidos. La forma de dosis unitaria puede ser, por ejemplo, una cápsula o comprimido, por sí mismos, o puede ser el número apropiado de cualquiera de dichas composiciones en forma envasada.

15 La cantidad que se ha de administrar a un paciente variará en función del producto administrado, el propósito de la administración, tal como profilaxis o terapia, y el estado del paciente, la forma de administración, y similares. En aplicaciones terapéuticas, los compuestos de la presente invención se proporcionan a un paciente que ya sufre una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o por lo menos mejorar parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para lograr este objetivo se define como una “cantidad eficaz desde el punto de vista terapéutico”. La dosis que se ha de utilizar en el tratamiento de un caso específico deberá ser determinada de forma subjetiva por el médico encargado. Las variables involucradas incluyen el trastorno específico y la talla, edad y pauta de respuesta del paciente. En general, una dosis inicial es aproximadamente 5 mg al día, con un incremento gradual en la dosis diaria hasta aproximadamente 150 mg al día, para proporcionar el nivel de dosis deseado en un ser humano.

20 Proporcionar, tal como se utiliza en la presente memoria, significa administrar directamente un compuesto o composición de la presente invención, o bien administrar un profármaco, derivado o análogo que formará una cantidad equivalente de compuesto o sustancia activa en el interior del organismo.

25 La presente invención incluye profármacos de los compuestos de Fórmula I. “Profármaco”, tal como se utiliza en la presente memoria, significa un compuesto que puede convertirse *in vivo* por vía metabólica (por ejemplo, por hidrólisis) en un compuesto de Fórmula I. Varias formas de profármacos son conocidas en la técnica, por ejemplo, las que se describen en Bundgaard, (ed.), *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985); Widder, *et al.* (ed.), *Methods in Enzymology*, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, *et al.*, (ed). “Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, Capítulo 5, 113-191 (1991), Bundgaard, *et al.*, *Journal of Drug Delivery Reviews*, 8: 1-38 (1992), Bundgaard, *J. of Pharmaceutical Sciences*, 77: 285 y ss. (1988); e Higuchi y Stella (eds.) *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, American Chemical Society (1975).

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

Intermediario 1

40 *3-aliloxi-4-metoxinitrobenzono*

Se disolvieron 97,5 g (0,51 moles) de la sal de sodio de 5-nitroguayacol en un litro de DMF y se añadieron 1,5 equivalentes de bromuro de alilo. La reacción se calentó hasta 65°C durante dos horas, después de lo cual había desaparecido la mayor parte del color oscuro y la TLC (CH₂Cl₂/hexano 1:1) indicó pérdida del material de partida. El disolvente se concentró en vacío y el residuo se lavó con agua. El producto se aisló por filtración y se secó en vacío, para dar lugar a 112 g de un sólido amarillo pálido. Una muestra que se recrystalizó en metanol dio un p.f. 93-94°C.

Intermediario 2

50 *2-aliloxi-4-nitrofenol*

A 1 l de dimetilsulfóxido se le añadieron 750 ml de hidróxido de sodio acuoso 2 N y la mezcla se calentó hasta 65°C. Se le añadió el sólido amarillo pálido 3-aliloxi-4-metoxinitrobenzono preparado anteriormente, en porciones, durante un período de 30 minutos y después se aumentó la temperatura hasta 95°C y se mantuvo durante 3 horas, después de lo cual el material de partida se había consumido. La mezcla se dejó enfriar y se vertió en una mezcla de 1 l de hielo y 1 l de HCl 2 N. Se aislaron, por filtración, 73 gramos del producto deseado, crudo pero homogéneo (por TLC con cloruro de CH₂Cl₂/hexano 1:1), en forma de sólido de color marrón claro. Este material se disolvió a continuación en hexano/cloruro de metileno 1:1 y se filtró a través de gel de sílice, para dar lugar a 68 g de un sólido amarillo pálido, que, cuando se recrystalizó en acetato de etilo/hexano, dio un p.f. 61-62°C. Los licores madre acuosos de la cristalización inicial anterior se extrajeron con 2 l de acetato de etilo y después se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron hasta obtener un aceite oscuro. La cromatografía en columna de sílice con CH₂Cl₂/hexano 1:1 dio lugar a otros 12 g del compuesto del título en forma de sólido amarillo. La elución con MeOH al 2% en CHCl₃ dio lugar a 12 g de un aceite oscuro, que cristalizó lentamente en vacío. Se comprobó que se trataba del producto de Claisen, 3-alil-4-nitrocatecol.

65

ES 2 269 678 T3

Intermediario 3

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

5 Se colocaron 20 g (0,50 moles) de NaH al 60%/aceite mineral en un matraz de dos litros y se lavaron con 500 ml de hexano. Se añadió un litro de DMF, seguido por 77 g (0,40 moles) del 2-aliloxi-4-nitrofenol preparado en la etapa anterior. La adición de fenol se realizó en porciones en atmósfera de argón. Tras agitar la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente en atmósfera de argón, se añadieron 108 g (0,48 moles) de tosilato de (R)-glicidilo y la mezcla se calentó a 70-75°C en atmósfera de nitrógeno durante toda la noche. Tras enfriar, la DMF se eliminó en vacío y se
10 sustituyó por un litro de cloruro de metileno, que se lavó con porciones de 500 ml de HCl 2 N, bicarbonato de sodio saturado y salmuera saturada, y se secó con sulfato de sodio. La mezcla se filtró, se concentró en vacío hasta obtener un aceite y se cromatografió en una columna de gel de sílice utilizando hexano/cloruro de metileno 1:1 como eluyente, para dar lugar a 43 g del producto contaminado con rastros de dos materiales de partida, seguido por 21 g del producto
15 puro en forma de sólido amarillo pálido. El material impuro se recristalizó en 1,2 l de acetato de etilo al 10%/hexano, para dar lugar a 34 g de (R)-2-(2-aliloxi-4-nitrofenoximetil)-oxirano puro (homogéneo por TLC en gel de sílice con hexano/cloruro de metileno 1:1) (p.f. 64°C).

Análisis elemental de: C₁₂H₁₃NO₅

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

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

Intermediario 4

25 *(8-alil-7-nitro-2,3-dihidro-benzo(1,4)dioxin-2-il)-metanol*

El (R)-2-(2-aliloxi-4-nitrofenoximetil)-oxirano (20 g, 80 mmol), preparado como se ha descrito anteriormente, se calentó a 155°C en mesitileno durante 24 horas en atmósfera de nitrógeno. La filtración del sólido negro formado dio
30 lugar a 1,5 g de un material muy polar. La evaporación del disolvente en vacío, seguido por la cromatografía en una columna de gel de sílice con cloruro de metileno como eluyente dio lugar a 10 g del material de partida recuperado y 7,5 g del (S)-(8-alil-7-nitro-2,3-dihidro-benzo(1,4)dioxin-2-il)-metanol deseado, reordenado, que cristalizó lentamente al reposar en vacío (p.f. 67°C). El rendimiento basado en el material de partida recuperado es 75%.

35 Análisis elemental de: C₁₂H₁₃NO₅

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

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

40

Intermediario 5

Éster 8-alil-7-nitro-2,3-dihidrobenczo(1,4)dioxin-2-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico

45 Se disolvieron 9,55 g (38,0 mmol) de (S)-(8-alil-7-nitro-2,3-dihidro-benzo(1,4)dioxin-2-il)-metanol en 465 ml de piridina, se añadieron 29,0 g (152 mmol) de cloruro de p-toluenosulfonilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante toda la noche. Después se añadió agua para desactivar el exceso de cloruro de tosilo, y el disolvente se eliminó en vacío y se sustituyó con cloruro de metileno. Esta solución se lavó con HCl 2 N, con bicarbonato de sodio saturado y con salmuera saturada, y se secó con sulfato de magnesio. La filtración, la evaporación
50 en vacío y la cromatografía en una columna de gel de sílice con hexano/cloruro de metileno 1:1 como eluyente dieron lugar a 12,6 g (92%) del éster (R)-alil-7-nitro-2,3-benczo(1,4)dioxin-2-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico, que cristalizó lentamente al reposar, hasta formar un sólido de color canela (p.f. 60-62°C).

Análisis elemental de: C₁₉H₁₉NO₇S

55

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

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

60 Intermediario 6

4-metilbencenosulfonato de [7-nitro-8-[1-propenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metilo

65 A una solución de 10,0 g (24,0 mmol) de 4-metilbencenosulfonato de (R)-[8-alil-7-nitro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metilo en 700 ml de benceno se le añadieron 1,03 g de bis(acetonitrilo)dichloropaladio (II) y la mezcla se sometió a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 48 horas. El catalizador se eliminó después por filtración y el filtrado se concentró en vacío hasta obtener un aceite de color marrón. La cromatografía en columna en gel de sílice

ES 2 269 678 T3

con cloruro de metileno como eluyente proporcionó 7,2 g del compuesto del título en forma de mezcla de isómeros E y Z. Una muestra de 4-metilbencenosulfonato de {(2R)-7-nitro-8[(E)-1-propenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il}metilo se obtuvo en forma de sólido de color amarillo (p.f. 105-106°C) por evaporación de una fracción que contenía el isómero E puro.

5 Análisis elemental de: C₁₉H₁₉NO₇S

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

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

Intermediario 7

4-metilbencenosulfonato de (8-formil-7-nitro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metilo

15 Se trató 4-metilbencenosulfonato de {(2R)-7-nitro-8-[1-propenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il}metilo (10,5 g, 25,9 mmol), disuelto en 400 ml de cloruro de metileno, con exceso de ozono a -78°C. Después se añadió diisopropil-etilamina (11,5 ml, 66,0 mmol) gota a gota durante 30 minutos y se dejó que la mezcla alcanzase la temperatura ambiente, y se agitó durante toda la noche en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó después hasta 600 ml con cloruro de metileno, se lavó tres veces con porciones de 100 ml de HCl 2 N (acuoso), dos veces con porciones de 200 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado y con 200 ml de salmuera saturada. La solución se secó con sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en vacío hasta obtener un aceite crudo de color marrón, que se cromatografió en una columna de gel de sílice con hexano al 10%/cloruro de metileno, para dar lugar a 7,52 g del enantiómero (R) del compuesto del título en forma de sólido de color amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃): doblete 7,8 δ (2 H); doblete 7,6 δ (1 H);
20 doblete 7,4 δ (2 H); doblete 7,0 δ (1 H); multiplete 4,4-4,6 δ (2 H); multiplete 4,2 δ (3 H); singlete 2,4 δ (3 H).

Intermediario 8

Ácido 6-nitro-3-(tolueno-4-sulfoniloximetil)-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-5-il)carboxílico

30 El reactivo de oxidación se preparó disolviendo 7,0 g (70 mmol) de trióxido de cromo en 10 ml de agua en un vaso de precipitado de 50 ml. El vaso de precipitado se sumergió en un baño de hielo y se añadieron 6,1 ml (110 mmol) de ácido sulfúrico concentrado, seguido por otros 20 ml de agua. El oxidante se añadió gota a gota a una solución de 4-metil-bencenosulfonato de (2R)-(8-formil-7-nitro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metilo (12,4 g, 30,6 mmol)
35 disuelta en 100 ml de acetona y enfriada en un baño de hielo. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas después de completar la adición. A continuación se añadió bisulfito de sodio en pequeñas porciones hasta que desapareció el color marrón. La mezcla se diluyó hasta 500 ml con agua y se extrajo dos veces con porciones de 300 ml de acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con 300 ml de agua y con 300 ml de salmuera saturada, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron, para obtener 13,4 g del enantiómero (R) del compuesto del título en forma de aceite viscoso de color amarillo. ¹H-RMN (CDCl₃): 2 dobletes superpuestos 7,8 δ (3 H); doblete 7,4 δ (2 H);
40 doblete 7,0 δ (1 H); multiplete 4,55 δ (1 H); doblete 4,45 δ (1 H); multiplete 4,25 δ (3 H); singlete 2,4 δ (3 H).

Intermediario 9

Éster 8-amino-7-nitro-2,3-dihidrobenczo[1,4]dioxin-2-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico

45 A 7,0 g (17 mmol) de ácido (S)-6-nitro-3-(tolueno-4-sulfoniloximetil)-2,3-dihidro-benczo[1,4]dioxin-5-il)carboxílico en 250 ml de THF se le añadieron 9,4 g (34 mmol) de difenilfosforil-azida y 5,2 g (40 mmol) de diisopropil-etilamina, y la mezcla se sometió a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 24 horas. Se añadió agua (3 ml) y la
50 mezcla se sometió a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante toda la noche. La reacción se diluyó hasta 600 ml con acetato de etilo y se lavó con porciones de 300 ml de HCl 1 N, bicarbonato de sodio acuoso saturado y salmuera saturada. La mezcla se secó después con sulfato de sodio, se filtró y se concentró en vacío, y el residuo se cromatografió en una columna de gel de sílice utilizando cloruro de metileno como eluyente, para dar lugar a 4,1 g del enantiómero (R) del compuesto del título en forma de sólido de color amarillo (p.f. 155°C).

55 Análisis elemental de: C₁₆H₁₆N₂O₇S

Calculado: C, 50,52; H, 4,24; N, 7,36

60 Encontrado: C, 50,27; H, 3,99; N, 7,23

Intermediario 10

4-metilbencenosulfonato de [7,8-diamino-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metilo

65 Se disolvió el éster (2R)-8-amino-7-nitro-2,3-dihidro-benczo(1,4)dioxin-2-ilmetílico del ácido tolueno-4-sulfónico (4,1 g, 11 mmol) en 200 ml de metanol al que se habían añadido 0,50 g de paladio al 10% en carbono. Después se

ES 2 269 678 T3

añadió HCl isopropanólico 4 N (10 ml) y la mezcla se sometió a tratamiento con 60 psi de hidrógeno en un aparato Parr durante toda la noche. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró en vacío, para dar lugar a 4,6 g del enantiómero (R) del compuesto del título en forma de sólido de color rosado, diclorhidrato, (p.f. 178-180°C).

5 Análisis elemental de: $C_{16}H_{18}N_2O_5S \cdot 2 HCl$

Calculado: C, 45,40; H, 4,76; N, 6,62

Encontrado: C, 45,06; H, 4,63; N, 6,47

10

Intermediario 11

4-metilbencenosulfonato de 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinoxalin-2-ilmetilo

15 A una solución de 4-metilbencenosulfonato de [(2R)-7,8-diamino-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metilo (2,226 g, 5,258 mmol) en agua (50 ml) se le añadió una solución de glioxal trimérico dihidrato (1,104 g, 5,258 mmol) en alcohol etílico (50 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se diluyó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), cloruro de sodio acuoso (100 ml), se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó en vacío, para dar lugar a un sólido crudo. La purificación por cromatografía rápida en columna (sílice, acetato de etilo:hexanos 7:3) proporcionó 1,135 g (58%) del enantiómero (R) del compuesto del título en forma de sólido cristalino de color marrón. $R_f = 0,27$ (sílice, acetato de etilo:hexanos 3:2); p.f. 124-127°C.

25 Análisis elemental de: $C_{18}H_{16}N_2O_5S \cdot 0,2 H_2O$

Calculado: C, 57,50; H, 4,39; N, 7,45

Encontrado: C, 57,27; H, 4,37; N, 7,04

30

Ejemplo 1

2-[[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinil]metil]-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinoxalina

35 A una solución de 4-metilbencenosulfonato de (2R)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinoxalin-2-ilmetilo (0,462 g, 1,241 mmol) en metilsulfóxido (25 ml) se le añadió 5-fluoro-3-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (1,073 g, 4,962 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (250 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml), cloruro de sodio acuoso (100 ml), se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó en vacío, para dar lugar a un sólido crudo. La purificación por cromatografía rápida en columna (sílice, metanol:acetato de etilo 1:9) seguido por recristalización en etanol dio lugar a 0,382 g (74%) del enantiómero (S) del compuesto del título en forma de sólido de color canela. $R_f = 0,37$ (sílice, metanol:acetato de etilo 1:9); p.f. > 200°C, desc.

45

Análisis elemental de: $C_{24}H_{21}FN_4O_2 \cdot 0,2 H_2O$

Calculado: C, 68,63; H, 5,14; N, 13,34

Encontrado: C, 68,61; H, 5,35; N, 13,16

50

Ejemplo 2

2-[[4-(1H-indol-3-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinil]metil]-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinoxalina

55 A una solución de 4-metilbencenosulfonato de (2R)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinoxalin-2-ilmetilo (0,300 g, 0,856 mmol) en metilsulfóxido (20 ml) se le añadió 3-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (0,639 g, 3,222 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (200 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml), cloruro de sodio acuoso (100 ml), se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó en vacío, para dar lugar a un sólido crudo. La purificación por cromatografía rápida en columna (sílice, metanol:acetato de etilo 1:9) seguido por recristalización en etanol dio lugar a 0,248 g (77%) del enantiómero (S) del compuesto del título en forma de sólido de color amarillo pálido. $R_f = 0,36$ (sílice, metanol:acetato de etilo 1:9); p.f. > 220°C, desc.

60

Análisis elemental de: $C_{24}H_{22}N_4O_2 \cdot 0,25 H_2O$

Calculado: C, 71,54; H, 5,63; N, 13,90

Encontrado: C, 71,36; H, 5,63; N, 13,62

65

ES 2 269 678 T3

Intermediario 12

4-metilbencenosulfonato de 8,9-dimetil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinoxalin-2-ilmetilo

5 A una solución de 4-metilbencenosulfonato de [(2R)-7,8-diamino-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]-metilo (2,170 g, 5,126 mmol) en agua (50 ml) se le añadió una solución de 2,3-butanodiona (0,552 g, 6,408 mmol) en alcohol etílico (50 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se diluyó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), cloruro de sodio acuoso (100 ml), se secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó en vacío, para dar lugar a un sólido crudo. La purificación por cromatografía rápida en columna (sílice, acetato de etilo:hexanos 7:3) proporcionó 1,525 g (74%) del enantiómero (R) del compuesto del título en forma de sólido blanco cristalino. $R_f = 0,50$ (sílice, acetato de etilo:hexanos 7:3); p.f. 153-155°C.

15 Análisis elemental de: $C_{20}H_{20}N_2O_5S \cdot 0,21 C_4H_8O_2$

Calculado: C, 59,75; H, 5,22; N, 6,69

Encontrado: C, 59,36; H, 5,02; N, 6,69

20

Ejemplo 3

2-[[4-(1H-indol-3-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinil]metil]-8,9-dimetil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinoxalina

25 A una solución de 4-metilbencenosulfonato de [(2R)-8,9-dimetil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]-quinoxalin-2-il]metilo (0,400 g, 1,000 mmol) en metilsulfóxido (20 ml) se le añadió 3-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (0,495 g, 2,497 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (250 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml), cloruro de sodio acuoso (100 ml), se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó en vacío, para dar lugar a un sólido crudo. La purificación por cromatografía rápida en columna (sílice, metanol:acetato de etilo 1:9) seguido por recristalización en etanol, dio lugar a 0,262 g (62%) del enantiómero (S) del compuesto del título en forma de sólido de color amarillo pálido. $R_f = 0,32$ (sílice, metanol:acetato de etilo 1:9); p.f. 153-155°C.

35

Análisis elemental de: $C_{26}H_{26}N_4O_2 \cdot 0,2 H_2O$

Calculado: C, 72,60; H, 6,19; N, 13,03

Encontrado: C, 72,39; H, 6,15; N, 12,83

40 Ejemplo 4

2-[[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinil]metil]-8,9-dimetil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinoxalina

45 A una solución de 4-metilbencenosulfonato de [(2R)-8,9-dimetil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]-quinoxalin-2-il]metilo (0,400 g, 1,000 mmol) en metilsulfóxido (20 ml) se le añadió 5-fluoro-3-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (0,540 g, 2,497 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (250 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml), cloruro de sodio acuoso (100 ml), se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó en vacío, para dar lugar a un sólido crudo. La purificación por cromatografía rápida en columna (sílice, metanol:acetato de etilo 1:9) seguido por recristalización en etanol, dio lugar a 0,239 g (54%) del enantiómero (S) del compuesto del título en forma de sólido de color amarillo pálido. $R_f = 0,35$ (sílice, metanol: acetato de etilo 1:9); p.f. 138-141°C.

55

Análisis elemental de: $C_{26}H_{25}FN_4O_2 \cdot H_2O$

Calculado: C, 67,37; H, 6,09; N, 12,09

Encontrado: C, 66,96; H, 5,95; N, 11,85

60 Intermediario 13

4-metilbencenosulfonato de 8,9-dietil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinoxalin-2-ilmetilo

65 A una solución de 4-metilbencenosulfonato de [(2R)-7,8-diamino-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]-metilo (2,226 g, 5,258 mmol) en agua (50 ml) se le añadió una solución de 3,4-hexanodiona (0,750 g, 6,572 mmol) en alcohol etílico (50 ml) y la mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se diluyó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml), cloruro de sodio acuoso (100 ml), se

ES 2 269 678 T3

secaron (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó en vacío, para dar lugar a un sólido crudo. La purificación por cromatografía rápida en columna (sílice, acetato de etilo:hexanos 7:3) proporcionó 1,796 g (80%) del enantiómero (R) del compuesto del título en forma de sólido cristalino de color canela. $R_f = 0,85$ (sílice, acetato de etilo:hexanos 7:3); p.f. 132-135°C.

5 Análisis elemental de: $C_{22}H_{24}N_2O_5S \cdot 0,1 H_2O$

Calculado: C, 61,41; H, 5,67; N, 6,51

10 Encontrado: C, 61,21; H, 5,67; N, 6,43

Ejemplo 5

15 *8,9-dietil-2-{{4-(1H-indol-3-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinil}metil}-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinoxalina*

A una solución de 4-metilbencenosulfonato de (2R)-8,9-dietil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]-quinoxalin-2-ilmetilo (0,300 g, 0,700 mmol) en metilsulfóxido (20 ml) se le añadió 3-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (0,555 g, 2,800 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (250 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml), cloruro de sodio acuoso (100 ml), se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó en vacío, para dar lugar a un sólido crudo. La purificación por cromatografía rápida en columna (sílice, metanol:acetato de etilo 1:9) seguido por recristalización en etanol dio lugar a 0,184 g (58%) del enantiómero (S) del compuesto del título en forma de sólido cristalino de color amarillo. $R_f = 0,41$ (sílice, metanol:acetato de etilo 1:9); p.f. > 120°C, desc.

25 Análisis elemental de: $C_{28}H_{30}N_4O_2 \cdot 0,7 H_2O$

Calculado: C, 71,99; H, 6,77; N, 11,99

Encontrado: C, 71,85; H, 6,91; N, 11,96

Ejemplo 6

30 *8,9-dietil-2-{{4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-3,6-dihidro-1(2H)-piridinil}-metil}-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinoxalina*

35 A una solución de 4-metilbencenosulfonato de (2R)-8,9-dietil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinoxalin-2-ilmetilo (0,300 g, 0,700 mmol) en metilsulfóxido (20 ml) se le añadió 5-fluoro-3-(1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinil)-1H-indol (0,606 g, 2,800 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 80°C durante 12 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (250 ml), se lavó con agua (2 x 100 ml), cloruro de sodio acuoso (100 ml), se secó (sulfato de magnesio) y el disolvente se eliminó en vacío, para dar lugar a un sólido crudo. La purificación por cromatografía rápida en columna (sílice, metanol:acetato de etilo 1:9) seguido por recristalización en etanol dio lugar a 0,161 g (49%) del enantiómero (S) del compuesto del título en forma de sólido cristalino de color amarillo. $R_f = 0,38$ (sílice, metanol: acetato de etilo 1: 9); p.f. > 120°C, desc.

45 Análisis elemental de: $C_{28}H_{29}FN_4O_2 \cdot H_2O$

Calculado: C, 68,55; H, 6,37; N, 11,42

Encontrado: C, 68,33; H, 6,43; N, 11,27

50

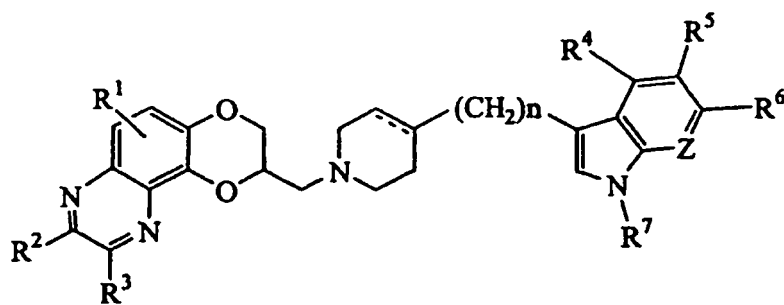
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula I



I

en el que

R^1 , R^4 , R^5 , R^6 y R^8 son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, carboxamido, carboalcoxi de dos a seis átomos de carbono, trifluorometilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alcanoiloxi de 2 a 6 átomos de carbono, amino, mono- o di-alquilamino en el que cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono, alcanamido de 2 a 6 átomos de carbono, o alcanosulfonamido de 1 a 6 átomos de carbono;

R^2 y R^3 son, independientemente, hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, ciano o amino;

R^7 es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

la línea de puntos representa un enlace doble opcional;

Z es CR^8 o N; y

n es un número entero 0, 1 ó 2;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, alquilo de uno a seis átomos de carbono o alcoxi de uno a seis átomos de carbono.

3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2, en el que R^2 es hidrógeno, alquilo de uno a seis átomos de carbono, amino, mono- o di-alquilamino en el que cada grupo alquilo tiene uno a seis átomos de carbono.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R^3 es hidrógeno o alquilo de uno a seis átomos de carbono.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R^2 y R^3 son iguales.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, ciano, carboxamido, alquilo de uno a seis átomos de carbono, y alcoxi de uno a seis átomos de carbono.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que n es un número entero 0.

8. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, alquilo de uno a seis átomos de carbono o alcoxi de uno a seis átomos de carbono; R^2 es hidrógeno, alquilo de uno a seis átomos de carbono, amino, mono- o di-alquilamino en el que cada grupo alquilo tiene uno a seis átomos de carbono; R^3 es hidrógeno o alquilo de uno a seis átomos de carbono; R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, carboxamido, alquilo de uno a seis átomos de carbono, y alcoxi de uno a seis átomos de carbono; n es un número entero 0 ó 1; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, trifluorometilo, alquilo de uno a seis átomos de carbono o alcoxi de uno a seis átomos de carbono; R^2 y R^3 son iguales y son hidrógeno o alquilo de uno a seis átomos de carbono, R^4 , R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, halógeno y ciano, R^7 es hidrógeno, n es 0 y la línea de puntos representa un enlace doble; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

ES 2 269 678 T3

10. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que Z es CR⁸ y R⁸ es hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, carboxamido, alquilo de uno a seis átomos de carbono, o alcoxi de uno a seis átomos de carbono.

11. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que Z es CR⁸ y R⁸ es hidrógeno, halógeno o ciano.

12. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que es el estereoisómero S.

13. Compuesto según la reivindicación 1, que es uno de los siguientes:

2-{[4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-3,6-dihidro-1(2*H*)-piridinil]metil}-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*f*]quinoxalina;

2-{[4-(1*H*-indol-3-il)-3,6-dihidro-1(2*H*)-piridinil]metil}-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*f*]quinoxalina;

2-{[4-(1*H*-indol-3-il)-3,6-dihidro-1(2*H*)-piridinil]metil}-8,9-dimetil-2,3-dihidro[1,4]dioxino [2,3-*f*]quinoxalina;

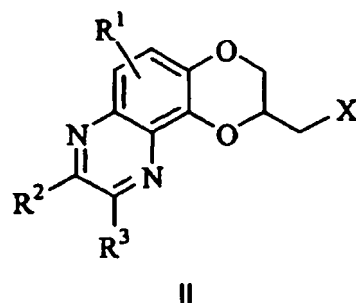
2-{[4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-3,6-dihidro-1(2*H*)-piridinil]metil}-8,9-dimetil-2,3-dihidro [1,4]dioxino [2,3-*f*]quinoxalina;

8,9-dietil-2-{[4-(1*H*-indol-3-il)-3,6-dihidro-1(2*H*)-piridinil]metil}-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*f*]quinoxalina;

8,9-dietil-2-{[4-(5-fluoro-1*H*-indol-3-il)-3,6-dihidro-1(2*H*)-piridinil]metil}-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*f*]quinoxalina;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

14. Compuesto de fórmula



en el que

R¹ es hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, carboxamido, carboalcoxi de dos a seis átomos de carbono, trifluorometilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alcanoiloxi de 2 a 6 átomos de carbono, amino, mono- o di-alquilamino en el que cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono, alcanamido de 2 a 6 átomos de carbono, o alcanosulfonamido de 1 a 6 átomos de carbono;

R² y R³ se seleccionan independientemente de entre hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, hidroxilo, ciano o amino;

X es hidroxilo, halógeno, alquilsulfonato de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometanosulfonato o benzenosulfonato, en el que el anillo bencénico está opcionalmente sustituido con halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono.

15. Compuesto según la reivindicación 14, que es:

4-metilbenzenosulfonato de 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*f*]quinoxalin-2-ilmetilo;

4-metilbenzenosulfonato de 8,9-dimetil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*f*]quinoxalin-2-ilmetilo; o

4-metilbenzenosulfonato de 8,9-dietil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-*f*]quinoxalin-2-ilmetilo.

16. Utilización de un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para tratar a un individuo que padece de una afección seleccionada de entre el grupo constituido por depresión, ansiedad, trastorno de pánico, trastorno de estrés posttraumático, trastorno disfórico premenstrual, trastorno por déficit de atención, trastorno obsesivo-compulsivo, fo-

ES 2 269 678 T3

bia social, trastorno de ansiedad generalizada, obesidad, trastornos de la alimentación, eritema vasomotor, adicción a la cocaína y al alcohol, y disfunción sexual.

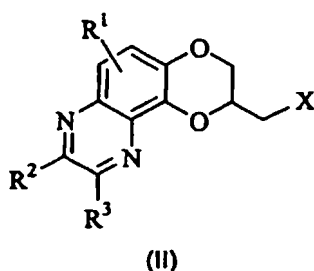
17. Utilización según la reivindicación 16, en la que la afección es la depresión.

18. Utilización según la reivindicación 16, en la que la afección es trastorno obsesivo-compulsivo, ataques de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, o fobia social.

19. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

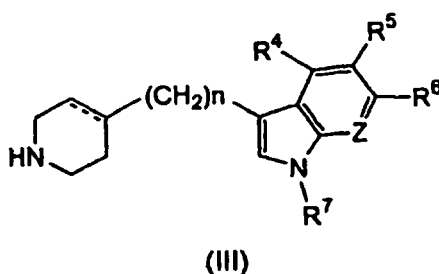
20. Procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula (I) según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende una de las etapas siguientes:

(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (II)



en el que R^1 , R^2 y R^3 son como se ha definido en la reivindicación 1 y X es halógeno, hidroxilo, alquilsulfonato de 1 a 6 átomos de carbono, trifluorometanosulfonato o bencenosulfonato, en el que el anillo bencénico está opcionalmente sustituido con halógeno, nitro, trifluorometilo, ciano, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono;

con un compuesto de fórmula (III):



en el que n, Z, R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son como se ha definido en la reivindicación 1; o

(b) convertir un compuesto básico de fórmula (I) en una sal por adición de ácido farmacéuticamente aceptable;

(c) resolver una mezcla isomérica de compuestos de fórmula (I) para aislar un enantiómero de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.