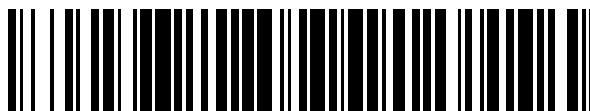


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 901**

51 Int. Cl.:
C07D 319/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07795426 .1**
- 96 Fecha de presentación: **25.05.2007**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **2046771**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.04.2009**

54 Título: **Síntesis de un compuesto que es apropiado como intermedio en la síntesis de derivados del oxindoledioxano**

30 Prioridad:
25.05.2006 US 808394 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.10.2012

73 Titular/es:
**WYETH LLC
FIVE GIRALDA FARMS
MADISON, NJ 07940, US**

72 Inventor/es:
GALANTE, Rocco J.

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

ES 2 387 901 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

Síntesis de un compuesto que es apropiado como intermedio en la síntesis de derivados del oxindoledioxano

Campo de la invención

5 La presente invención se relaciona con los métodos para sintetizar compuestos útiles como intermedios de agonistas del autoreceptor de dopamina y agonistas parciales en el receptor D₂ post-sináptico de la dopamina.

Antecedentes de la invención

10 Hace mucho tiempo el tratamiento clínico de la esquizofrenia ha sido definido mediante la hipótesis de la dopamina de esquizofrenia, la cual sostiene que la esquizofrenia es un resultado de la hiperactividad de neurotransmisión dopaminérgica, particularmente en estructuras del cerebro límbicas tales como núcleo accumbens (el sistema de dopamina mesolímbico). De hecho, los síntomas positivos de la esquizofrenia (alucinaciones, delirios, trastornos del pensamiento) se tratan con éxito con los neurolépticos, que bloquean los receptores de la dopamina. Sin embargo, dicho tratamiento se acompaña de la producción de trastornos del movimiento o disquinesias (efectos secundarios extrapiramidales), debido al bloqueo de los receptores de la dopamina nigroestriados. Además, los neurolépticos no tratan los síntomas negativos de la esquizofrenia (retraimiento social, anhedonia, pobreza del lenguaje) que se relacionan con una relativa hipoactividad de neurotransmisión en el sistema de la dopamina mesocortical y que responden al tratamiento por agonistas de la dopamina.

20 Los esfuerzos para inducir la actividad antipsicótica con los agonistas del autoreceptor de dopamina han tenido éxito (Corsini et al., Adv. Biochem. Psychopharmacol. 16, 645-648, 1977; Tamminga et al., Psychiatry 398-402, 1986). Un método para determinar la actividad intrínseca en el receptor D₂ de la dopamina se ha publicado recientemente [Lahti et al., Mol. Pharm. 42, 432-438, (1993)]. Como se reporta, la actividad intrínseca se predice utilizando la relación de la condición "agonista de afinidad baja" (LowAg) del receptor y la condición de "agonista de afinidad alta" (HighAg) del receptor, i.e. LowAg/HighAG. Estas relaciones se correlacionan con agonista, agonista parcial, y actividades antagonistas para un compuesto dado, actividades que caracterizan una capacidad del compuesto para producir un efecto antipsicótico.

25 EP 771 800 se relaciona con los derivados de dioxino y su uso como agonistas de la dopamina. Los compuestos de EP 771 800 se preparan de la siguiente manera:

- El nitroguyacol sustituido apropiadamente se alquila con bromuro de alilo en el presencia de una base apropiada tal como hidruro de sodio y luego se desmetila mediante un reactivo tal como hidróxido de sodio.
- 30 • El 4-nitro-2-aliloxifeno resultante luego se alquila con glicidil tosilato o una epihalohidrina en la presencia de una base tal como hidruro de sodio y se calienta en un solvente de alto punto de ebullición tal como mesitileno o xileno para efectuar tanto la reorganización del grupo alil como la ciclación del anillo dioxano.
- El alcohol primario resultante se convierte al tosilato, mediante la reacción con cloruro de p-toluenosulfonil en la presencia de piridina o de manera alterna a un haluro mediante la reacción con tetrabromuro de carbono o tetracloruro de carbono en combinación con trifenilfosfina.
- 35 • La cadena lateral alil se convierte a una fracción de ácido acético mediante el clivaje oxidativo con permanganato de potasio y el grupo nitro se reduce a una amina con hidrógeno y paladio sobre carbono y se cicla con la lactama con ácido clorhídrico acuoso.
- Reemplazo del tosilato o haluro con una amina sustituida apropiada en algún solvente de alto punto de ebullición tal como el dimetil sulfóxido produce los compuestos de EP 771 800.

40 EP 771 800 describe otro oficio previo para derivados de dioxino, en particular WO 91/13872 y US 5 318 988.

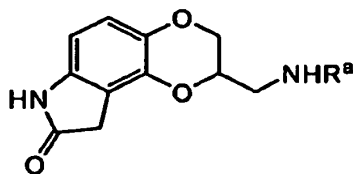
EP 1 375 503 también se relaciona con el campo de derivados de dioxino y es una solicitud divisional para EP 771 800 discutida anteriormente.

45 Los agonistas del autoreceptor de la dopamina producen un antagonismo funcional de la neurotransmisión dopaminérgica, mediante la reducción de la activación neuronal y la inhibición de la liberación y la síntesis de la dopamina. Dado que los agonistas del autoreceptor de la dopamina son agonistas parciales en los receptores postsinápticos de la dopamina, proporcionan un nivel residual de estimulación suficiente para prevenir la producción de disquinesias. De hecho, los agonistas parciales son capaces de funcionar ya sea como agonistas o antagonistas dependiendo del nivel de estimulación dopaminérgica en una región del cerebro o tejido dado, y por lo tanto se

esperaría que tengan eficacia frente a ambos síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia. Por lo tanto, los agonistas novedosos de la dopamina parciales son de gran interés para el tratamiento de la esquizofrenia y los trastornos relacionados.

Resumen de la invención

- 5 Como se describe en este documento, la presente invención provee un método para preparar los intermedios sintéticos de compuestos que tienen actividad como agonistas del autoreceptor de dopamina y agonistas parciales en el receptor D₂ post-sináptico de la dopamina. Estos compuestos son útiles para el tratamiento de trastornos dopaminérgicos, tales como esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo, enfermedad de Parkinson, síndrome de Tourette, hiperprolactinemia, y adicción a las drogas. Tales compuestos incluyen aquellos de fórmula 1:



1

10

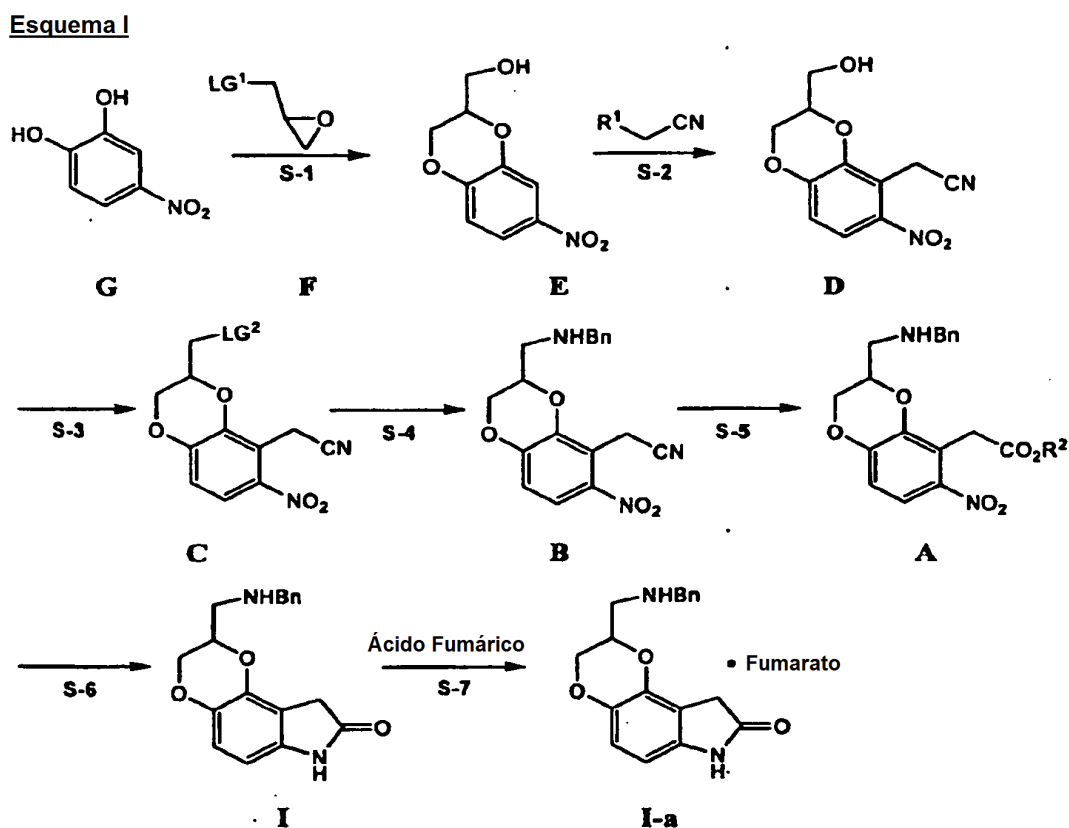
o una sal de este farmacéuticamente aceptable, en donde:

R^a es -(CH₂)_nfenil; y

n es 1 o 2.

Descripción detallada de ciertas modalidades

- 15 Los métodos e intermedios de la presente invención son útiles para preparar los compuestos como se describe en, por ejemplo United States patent number 5,756,532, en el nombre de Stack, et al, La presente síntesis es ventajosa para preparar tales compuestos sobre una gran escala utilizando reactivos fácilmente disponibles. En ciertas modalidades, los presentes compuestos generalmente se preparan de acuerdo con el Esquema I, descrito a continuación:



20

En el anterior Esquema I, cada uno de R¹, R², LG¹, y LG² es como se define a continuación y en clases y subclases como se describe en este documento.

5 En la etapa S-1, el 4-nitro catecol G se trata con un epóxido de fórmula F, donde LG¹ es un grupo saliente apropiado, para formar un compuesto de fórmula E. Los grupos salientes apropiados son bien conocidos en la técnica, por ejemplo, ver, "Advanced Organic Chemistry," Jerry March, 5th Ed., pp. 445-448, John Wiley and Sons, N.Y. Tales grupos salientes incluyen, pero no se limitan a, halógeno, sulfoniloxi, alquilsulfoniloxi opcionalmente sustituido, alquenisulfoniloxi opcionalmente sustituido, arilsulfoniloxi opcionalmente sustituido. Ejemplos de grupos salientes apropiados incluyen cloro, yodo, bromo, flúor, metanosulfoniloxi (mesiloxi), tosiloxi, trifiloxi, nitrofenilsulfoniloxi (nosiloxi), y bromofenilsulfoniloxi (brosiloxi). En ciertas modalidades, LG¹ es un halógeno. En
10 otras modalidades, LG¹ es un grupo alquilsulfoniloxi opcionalmente sustituido, alquenisulfoniloxi opcionalmente sustituido, o arilsulfoniloxi opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, LG¹ es un halógeno. En otras modalidades, LG¹ es un cloro.

15 El uso de sustitución nucleofílica vicario de Makosza de la reacción de hidrógeno en la etapa S-2, se realiza mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula E con el compuesto acetonitrilo sustituido apropiadamente para formar un compuesto de fórmula D. Como se define en este documento, el grupo R¹ es un grupo saliente apropiado. En ciertas modalidades, R¹ es -OFenil, en donde el anillo fenil es sustituido por uno o más grupos aceptores de electrones. En otras modalidades, R¹ es -OFenil, en donde el anillo fenil es sustituido por un cloro. De acuerdo con otro aspecto, R¹ es cloro. La reacción en la etapa S-2 se realiza en la presencia de una base apropiada. En ciertas modalidades, la base apropiada es una base fuerte. Tales bases incluyen alcóxidos metálicos e hidruros metálicos.
20 En ciertas modalidades, la base es el ter-butóxido de potasio. En ciertas modalidades, al menos un equivalente de base se utiliza en la etapa S-2. En otras modalidades, se utilizan de aproximadamente 2 a cerca de 5 equivalentes de base. En incluso otras modalidades, se utilizan de aproximadamente 2.3 a cerca de 4 equivalentes de base.

25 En la etapa S-3, el grupo hidroxilo del compuesto D se convierte a un grupo saliente apropiado, LG². La conversión de grupos hidroxilos a grupos salientes es bien conocida por un experto en la técnica, incluye aquellos métodos descritos en March. Tales grupos LG² incluyen, pero no se limitan a, fracciones halógeno, alcoxi, sulfoniloxi, alquilsulfoniloxi opcionalmente sustituido, alquenisulfoniloxi opcionalmente sustituido, y arilsulfoniloxi opcionalmente sustituido. Para las fracciones "opcionalmente sustituidas" mencionadas anteriormente, las fracciones pueden ser, por ejemplo, opcionalmente sustituidas con alifático C₁₋₄, alifático C₁₋₄ flúor-sustituido, halógeno, o nitro. Ejemplos de grupos salientes apropiados incluyen cloro, yodo, bromo, metanosulfoniloxi (mesiloxi), tosiloxi, trifiloxi, nitrofenilsulfoniloxi (nosiloxi), y bromo-fenilsulfoniloxi (brosiloxi). De acuerdo con un aspecto de la presente invención,
30 LG² en los compuestos de fórmula D es el toluenosulfoniloxi (tosiloxi). De acuerdo con otro aspecto de la invención, un compuesto de fórmula E se deja reaccionar con toluenosulfonil cloruro (cloruro de tosilo), para proporcionar un compuesto de fórmula D, en el cual LG² es toluenosulfoniloxi (tosiloxi).

35 En ciertas modalidades, la etapa S-3 se realiza en solventes etéreos, solventes éster, solventes hidrocarburos halogenados, o solventes nitrilo. En ciertas modalidades esta reacción se realiza en tetrahidrofurano (THF), diclorometano, acetonitrilo, o acetato de isopropilo. En otras modalidades la reacción se realiza en THF. De acuerdo con un aspecto de la presente invención, la reacción se realiza en la presencia de una base apropiada. Las bases ejemplares incluyen aminas terciarias tales como trietilamina (TEA), piridina, y DIPEA. En ciertas modalidades, la reacción se realiza a una temperatura que es entre aproximadamente -20 °C y aproximadamente 40 °C. En o tras
40 modalidades, la reacción se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 0 °C.

En la etapa S-4, el grupo LG² de fórmula D se desplaza por la bencilamina para formar el compuesto B. En ciertas modalidades, esta etapa de desplazamiento se realiza utilizando de aproximadamente 1 a cerca de 5 equivalentes de bencilamina. En otras modalidades, esta etapa se realiza utilizando aproximadamente 1 a cerca de 3.5 equivalentes de bencilamina. De acuerdo con otro aspecto, S-4 se realiza en un medio apropiado.

45 Un medio apropiado es un solvente o una mezcla de solvente que, en combinación con los compuestos combinados, puede facilitar el progreso de la reacción entre estos. El solvente apropiado puede solubilizar uno o más de los componentes de reacción, o, de manera alterna, el solvente apropiado puede facilitar la agitación de una suspensión de uno o más de los componentes de reacción. Ejemplos de solventes apropiados útiles en la presente invención incluyen pero no se limitan a un solvente prótico, un hidrocarburo halogenado, un éter, un éster, un hidrocarburo
50 aromático, un solvente aprótico polar o no-polar, o cualquier mezcla de estos. Estos y otros solventes apropiados son bien conocidos en la técnica, por ejemplo, ver, "Advanced Organic Chemistry", Jerry March, 5th edition, John Wiley and Sons, N.Y. Tales solventes apropiados incluyen solventes apróticos polares. En ciertas modalidades, la etapa **S-4** se realiza en DMSO.

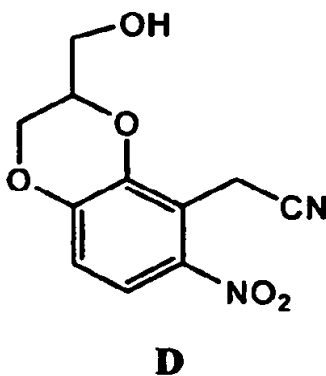
55 En ciertas modalidades, la reacción de desplazamiento en la etapa **S-4**, opcionalmente se realiza en la presencia de una base apropiada. Un experto reconocerá que el desplazamiento de un grupo saliente por una fracción amino se logra ya sea con o sin la presencia de una base apropiada. Tales bases apropiadas son bien conocidas en la técnica e incluyen bases orgánicas e inorgánicas.

5 La conversión del grupo ciano de fórmula **B** al grupo $-\text{CO}_2\text{R}^2$ de fórmula **A** se logra mediante la hidrólisis en la etapa **S-5**. En ciertas modalidades, la etapa **S-5** se realiza en un solvente alcohólico de tal manera que un compuesto de fórmula **A** se forma en donde R^2 forma el éster correspondiente. De acuerdo con un aspecto de la presente invención, la hidrólisis en la etapa **S-5** se realiza mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula **B** con HCl gaseoso en un alcohol. En ciertas modalidades, la hidrólisis en la etapa **S-5** se realiza mediante el tratamiento de un compuesto de fórmula **B** con HCl gaseoso en un alcohol alquilo inferior. Tales alcoholes alquilo inferiores incluyen metanol, etanol, propanol, e isopropanol.

10 En la etapa **S-6**, el grupo nitro de fórmula **A** se reduce para formar la amina. El compuesto resultante es ciclado *in situ* para formar un compuesto de fórmula **I**. Un experto en el oficio reconocerá que existen muchos métodos para reducir un grupo nitro a la correspondiente amina. En ciertas modalidades, la etapa de reducción/ciclación se realiza mediante la hidrogenación en la presencia de un catalizador apropiado. En otras modalidades, el catalizador apropiado es un catalizador de platino, Fe/HCl , o Sn/HCl . En incluso otras modalidades, el catalizador apropiado es el óxido de platino.

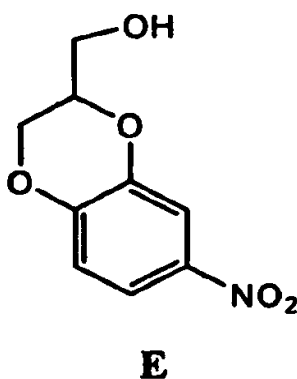
15 En la etapa S-7, el compuesto de fórmula **I**, opcionalmente se trata con ácido fumárico para formar el compuesto de fórmula **I-a**.

La presente invención provee un método para preparar un compuesto de fórmula **D**:



que comprende las etapas de:

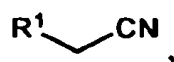
(a) proporcionar un compuesto de fórmula **E**:



20

y

(b) tratamiento de dicho compuesto de fórmula **E**, con un compuesto de la fórmula

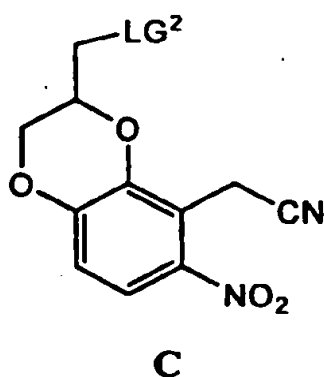


en donde R^1 es un grupo saliente apropiado, en la presencia de una base apropiada.

Como se define por lo general anteriormente, R^1 es un grupo saliente apropiado. Los grupos salientes son bien conocidos en la técnica e incluyen aquellos descritos en detalle en March. Los grupos salientes ejemplares incluyen grupos halógeno, alcoxi, y fenoxi en donde el anillo fenil es sustituido opcionalmente con uno o más grupos halógeno, nitro, y éster. En ciertas modalidades, R^1 es un grupo fenoxi sustituido con un halógeno.

- 5 Como se describe anteriormente, la etapa (b) se realiza en la presencia de una base apropiada. En ciertas modalidades, la base apropiada es una base fuerte. Las bases fuertes ejemplares incluyen alcóxidos metálicos e hidruros metálicos. En ciertas modalidades, la etapa (b) se realiza en la presencia de un metal alcóxido. En otras modalidades, la etapa (b) se realiza en la presencia de ter-butóxido de potasio.

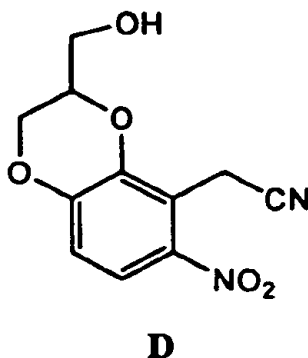
- 10 En otras modalidades, el método de la presente invención incluye un método para preparar un compuesto de fórmula C:



en donde LG^2 es un grupo saliente apropiado,

que comprende las etapas de:

- (a) proporcionar un compuesto de fórmula D:



15

y

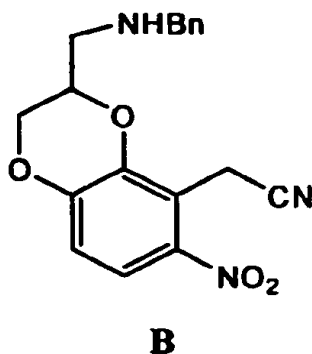
- (b) convertir la fracción hidroxilo libre de dicho compuesto de fórmula D, en un grupo saliente apropiado para proporcionar un compuesto de fórmula C.

- 20 En la etapa (b), el grupo hidroxilo del compuesto D se activa de tal manera que convierte el grupo saliente LG^2 que se somete a un desplazamiento nucleofílico. Un "grupo saliente" apropiado que se "somete al desplazamiento nucleofílico" es un grupo químico que se desplaza fácilmente por una deseada entidad química nucleofílica de entrada. De acuerdo con un aspecto de la presente invención, un compuesto de fórmula **D**, se deja reaccionar con cloruro de toluenosulfonyl (cloruro de tosilo), para proporcionar un compuesto de fórmula **C**, en el cual LG^2 es el toluenosulfonyloxi (tosiloxi).

- 25 En ciertas modalidades esta reacción se realiza en un medio apropiado. En ciertas modalidades, el medio apropiado es un solvente aprótico polar o solvente hidrocarburo halogenado tal como tetrahidrofurano (THF), diclorometano, acetonitrilo, o acetato de isopropilo. En otras modalidades el medio apropiado es el diclorometano.

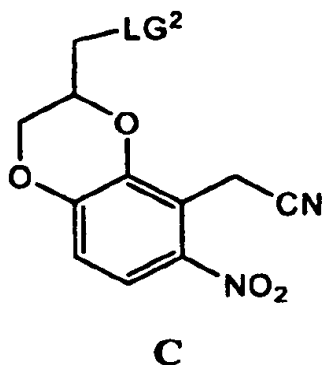
De acuerdo con un aspecto de la presente invención, la reacción se realiza en la presencia de una base apropiada. En ciertas modalidades, la base apropiada es la trietilamina (TEA). En otras modalidades, la conversión de un compuesto **D** a un compuesto **C**, se logra en la presencia de una cantidad catalítica de 4-(dimetilamino)piridina.

5 En otro aspecto, el método de la presente invención además comprende un método para preparar un compuesto de fórmula B:



que comprende las etapas de:

(a) proporcionar un compuesto de fórmula C:



10 en donde LG^2 es un grupo saliente apropiado;

y

(b) tratamiento de dicho compuesto de fórmula C con bencilamina.

15 En ciertas modalidades, la etapa de desplazamiento (b) se realiza utilizando de aproximadamente 1 a cerca de 5 equivalentes de bencilamina. En otras modalidades, esta etapa se realiza utilizando de aproximadamente 1 a cerca de 3.5 equivalentes de bencilamina. De acuerdo con otro aspecto, la etapa (b) se realiza en un medio apropiado.

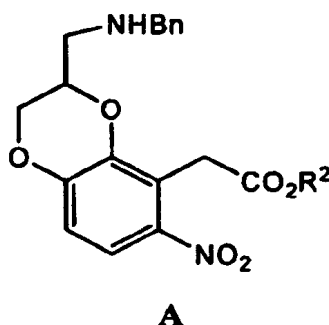
20 Un medio apropiado es un solvente o una mezcla de solvente que, en combinación con los compuestos combinados, puede facilitar el progreso de la reacción entre estos. El solvente apropiado puede solubilizar uno o más de los componentes de reacción, o, de manera alterna, el solvente apropiado puede facilitar la agitación de una suspensión de uno o más de los componentes de reacción. Ejemplos de solventes apropiados útiles en la presente invención son un solvente prótico, un hidrocarburo halogenado, un éter, un éster, un hidrocarburo aromático, un solvente aprótico polar o no-polar, o cualquier mezcla de estos. Tales mezclas incluyen, por ejemplo, mezclas de solventes próticos y no-próticos tales como benceno/metanol/agua; benceno/agua; DME/agua, y similares. En otras modalidades, tales solventes apropiados incluyen solventes apróticos polares. En ciertas modalidades, la etapa (b) se realiza en DMSO.

25 Estos y otros solventes apropiados son bien conocidos en la técnica, por ejemplo, ver, "Advanced Organic Chemistry", Jerry March, 5th edition, John Wiley and Sons, N.Y.

En ciertas modalidades, la reacción de desplazamiento en la etapa (b), opcionalmente se realiza en la presencia de una base apropiada. Un experto reconocerá que el desplazamiento de un grupo saliente por una fracción amino se

logra ya sea con o sin la presencia de una base apropiada. Tales bases apropiadas son bien conocidas en la técnica e incluyen bases orgánicas e inorgánicas.

En ciertas modalidades, el método de la presente invención además comprende un método para preparar un compuesto de fórmula **A**:

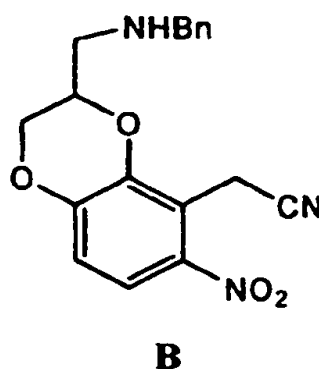


5

en donde R^2 es un grupo protector carboxilato,

que comprende las etapas de:

(a) proporcionar un compuesto **B**:



10 y

(b) hidrólisis de la fracción nitrilo de dicho compuesto **B**, para formar un compuesto de fórmula **A**.

Como se define anteriormente, R^2 es un grupo protector carboxilato apropiado. Los ácidos carboxílicos protegidos son bien conocidos en la técnica e incluyen aquellos descritos en detalle en Greene (1999). Los ácidos carboxílicos protegidos apropiados además incluyen, pero no se limitan a, ésteres alifáticos C_{1-6} opcionalmente sustituidos, ésteres arilo opcionalmente sustituidos, ésteres sililo, ésteres activados, amidas, hidrazidas, y similares. Ejemplos de tales grupos éster incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, bencil, y fenil éster, en donde cada grupo opcionalmente es sustituido. Otros ácidos carboxílicos protegidos apropiados incluyen oxazolinas y ortoésteres. En ciertas modalidades, R^2 es un éster alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido o un ariléster opcionalmente sustituido. En otras modalidades, R^2 es un éster alifático C_{1-6} . Tales ésteres alifáticos C_{1-6} incluyen metilo, etilo, propilo, e isopropilo.

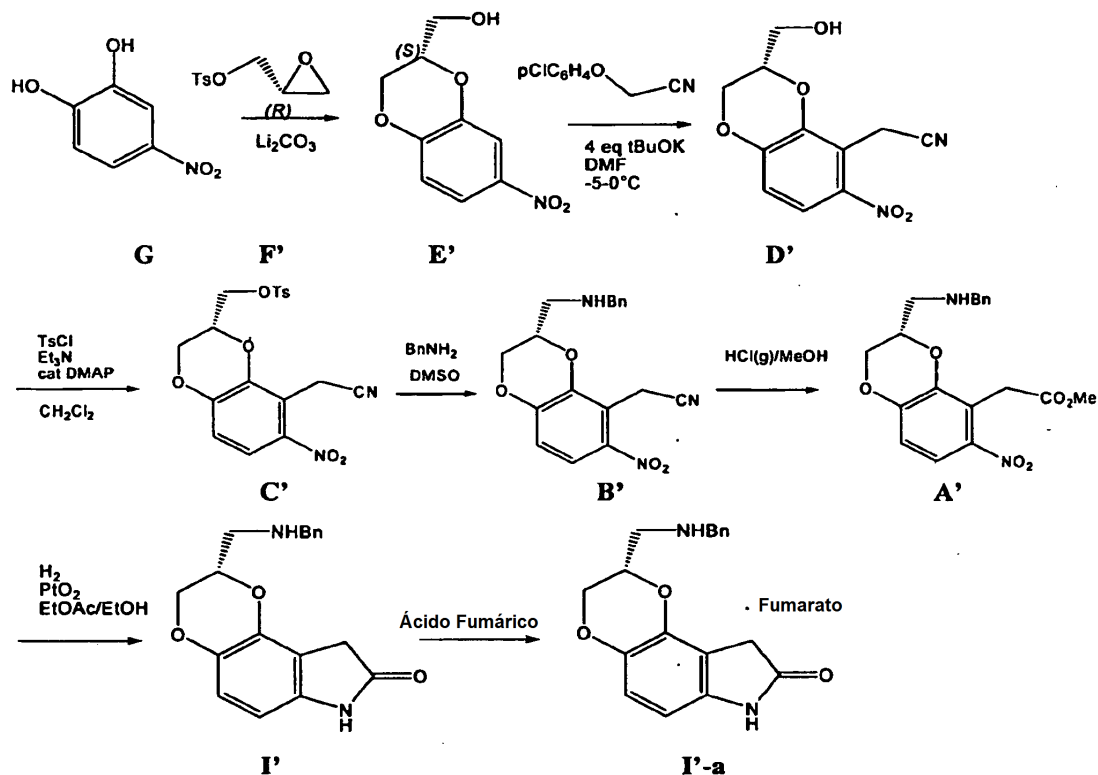
La conversión del grupo ciano de fórmula **B** al grupo $-CO_2R^2$ de fórmula **A**, se logra mediante la hidrólisis en la etapa (b). En ciertas modalidades, la etapa (b) se realiza en un solvente alcohólico, de tal manera que se forma un compuesto de fórmula **A**, en donde R^2 forma el éster correspondiente. De acuerdo con un aspecto de la presente invención, la hidrólisis en la etapa (b) se realiza mediante el tratamiento un compuesto de fórmula **B** con HCl gaseoso en un alcohol. En ciertas modalidades, la hidrólisis en la etapa (b) se realiza mediante el tratamiento un compuesto de fórmula **B** con HCl gaseoso en un alcohol alquilo inferior. Tales alcoholes alquilo inferiores incluyen metanol, etanol, propanol, e isopropanol.

En un aspecto, la presente invención considera los métodos para preparar los compuestos quirales de fórmula **I-a** de acuerdo con las etapas descritas en el Esquema I, anteriormente. Será apreciado que aunque el Esquema I describe un método para preparar un compuesto racémico de fórmula **I-a**, un enantiómero deseado se prepara de forma

30

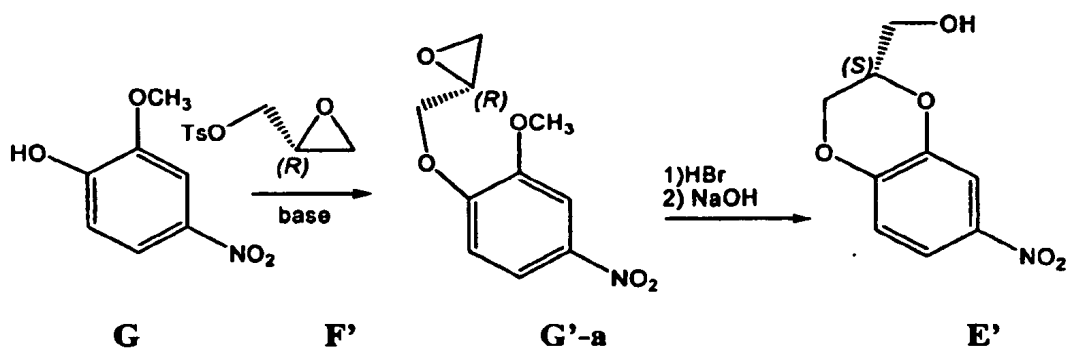
similar utilizando el apropiado glicidil éter quiral de fórmula F. Un método general para preparar un compuesto quiral de fórmula I-a se describe en el Esquema II, a continuación.

Esquema II



Un método alternativo para preparar un compuesto de fórmula E' se describe en el Esquema III a continuación.

Esquema III

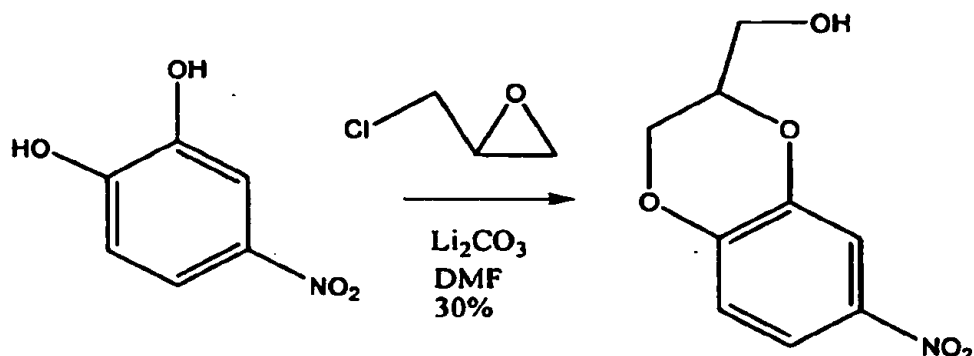


5

EJEMPLOS

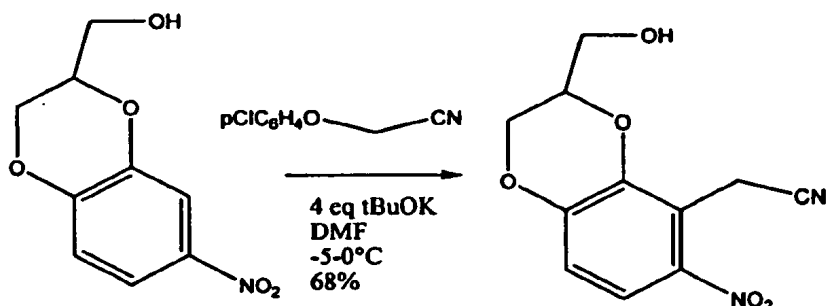
Los puntos de fusión fueron obtenidos en un equipo de punto de fusión Buchi B-545 y no se corrigen. Los espectros ^1H NMR fueron obtenidos en un Bruker DPX 301 a 300 MHz y los espectros ^{13}C NMR fueron obtenidos en un Bruker DPX 301 75 MHz. Los desplazamientos químicos se reportan en ppm con respecto a TMS (estándar interno).

10 Ejemplo 1



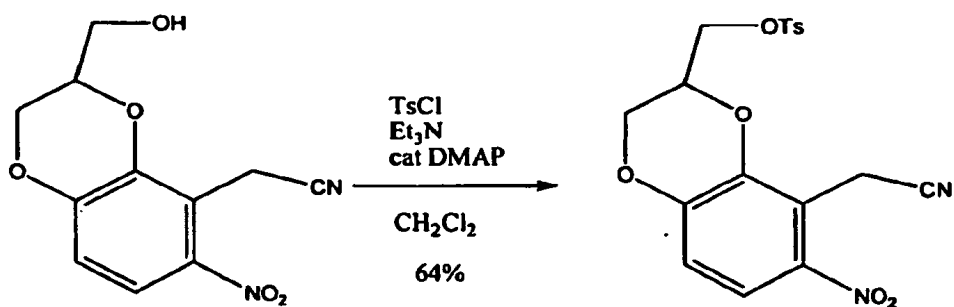
5
(7-nitro-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)metanol: 4-Nitrocatecol (30g, 0.19 mol), carbonato de litio (36 g, 0.49 mol), y epiclorohidrina (38 mL, 0.49 mol) en DMF (180mL) se calentaron a 70-85°C, durante 47 horas. Se adicionó agua y la mezcla se extrae con EtOAc (3x). La concentración de los extractos de EtOAc combinado y la cristalización a partir de MeOH proporciona el compuesto base, primera cosecha, 5.98 g, 14.7% de rendimiento, mp 131.8-135°C y segunda cosecha, 1.64 g, 4% de rendimiento, mp 133.1-136.7°C, (lit. mp 131-134°C). ¹H NMR (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).

Ejemplo 2



10
2-(3-(hidroximetil)-6-nitro-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)acetonitrilo: Una solución de (7-nitro-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-yl)metanol racémico (1.00 g, 4.73 mmol) y 4-clorofenoxiacetonitrilo (827 mg, 4.94 mmol) en DMF (12 mL) se adicionó gota a gota a una solución de ter-butóxido de potasio (2.12 g, 18.9 mmol) en DMF (20 mL) a -5-0°C. Después de que la adición se completó (7 minutos), la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a -5-0°C. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N, antes de anegarse en agua (200 mL). La mezcla fue extraída con EtOAc (3 x 100 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaOH 1N (3 x 50 mL) para retirar la mayoría del 4-clorofenol. Después de eliminar el solvente, el residuo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica gel, utilizando un gradiente de elución 2:3, 1:1, 3:2, 100:0 acetato de etilo/hexano, para proporcionar 139 mg, 14% de material inicial recuperado y 804 mg, 68% de rendimiento del compuesto base como un sólido. ¹H NMR (CDCl₃) 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). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 148.07, 141.71, 141.55, 119.44, 117.07, 116.96, 115.71, 74.36, 65.31, 61.18, 14.89.

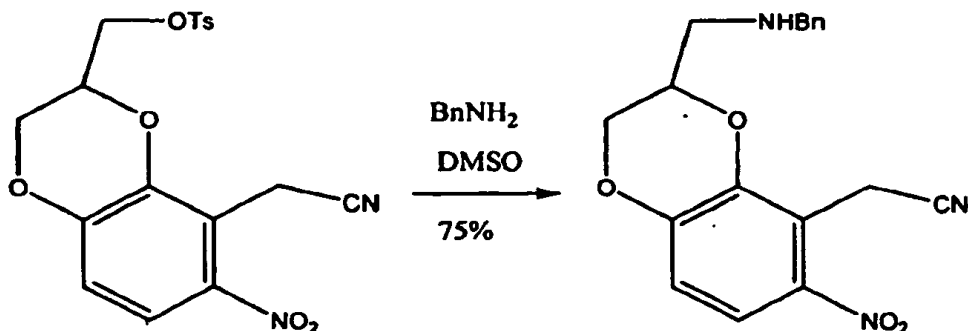
Ejemplo 3



25
(8-(Cianometil)-7-nitro-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-2-il) metil4-metilbenceno sulfonato: Una solución del 2-(3-(hidroximetil)-6-nitro-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)acetonitrilo formado en el Ejemplo 2, (721.5 mg, 2.88 mmol), en CH₂Cl₂(30 mL) se trató con cloruro de tosilo (604.7 mg, 3.17 mmol), trietilamina (602 μL, 4.32 mmol), y DMAP

5 catalítico. Después de 4 horas, el material inicial aún estaba presente por TLC (100% de CH_2Cl_2) y se adicionó más cloruro de tosilo (60 mg). Después de 18 horas la solución se lavó con HCl acuoso al 10%, a continuación NaOH 1N. La concentración y la trituración con CH_2Cl_2 proporcionó 746 mg, 64% de rendimiento del compuesto base como un sólido. $^1\text{H NMR}$ (d_6 -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, $J_{ab}=16.83$ Hz); 2.41 (3H, s).

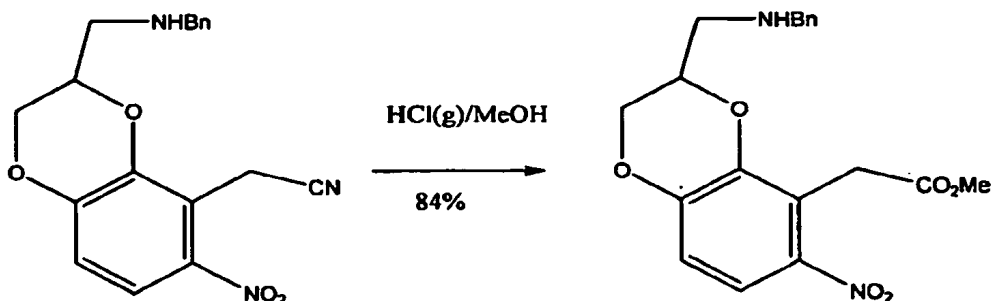
Ejemplo 4



10 **2-(3-((Bencilamino)metil)-6-nitro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)acetonitrilo:** Una solución del compuesto de tosilato formado en el Ejemplo 3 (700 mg, 1.73 mmol) en DMSO (6 mL) se trató con bencilamina (416 μL , 3.81 mmol). La solución inmediatamente se vuelve púrpura con la adición de bencilamina. La mezcla se calentó a 85°C durante 23 horas y se adicionó más bencilamina (200 μL). Después de otras 18 horas a 85°C, la solución se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con CH_2Cl_2 , se lavó con NaHCO_3 acuoso al 5% (3x), y se concentró. La cromatografía instantánea (eluyendo con CH_2Cl_2 luego EtOAc/ CH_2Cl_2 al 40%) proporcionó 29.9 mg de material inicial recuperado, 440 mg, 75% de rendimiento del compuesto base. $^1\text{H NMR}$ (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).

15

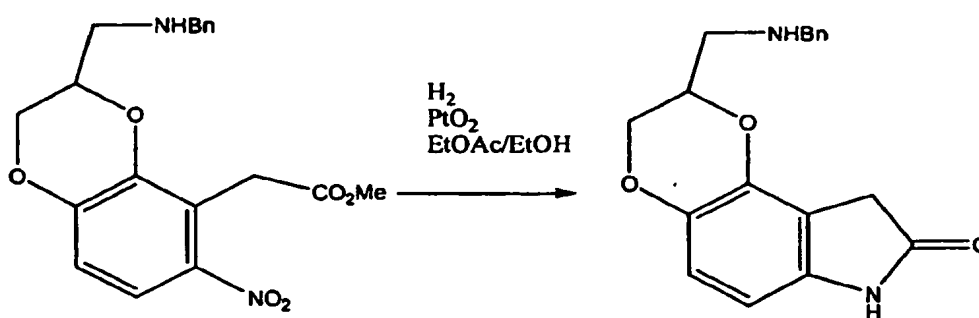
Ejemplo 5



20 **Metil 2-(3-((bencilamino)metilo)-6-nitro-2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxin-5-il)acetato:** se burbujeo cloruro de hidrógeno a través de una solución del nitrilo a partir del Ejemplo 4 (374 mg, 1.10 mmol) en MeOH (5 mL) a 0°C durante 1 hora. El matraz se selló y dejó en un congelador durante la noche. La mezcla se concentró, se diluyó con EtOAc, y se lavó con NaOH acuoso diluido. La capa acuosa fue extraída una vez con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se concentraron para proporcionar 344 mg, 84% de rendimiento del compuesto base como un aceite oscuro. $^1\text{H NMR}$ (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).

25

Ejemplo 6



5 **2-((Bencilamino)methyl)-2,3-dihidro-7H-[1,4]dioxino[2,3-e]indol-8(9H)-one:** El metil éster del Ejemplo 5 (43 mg) se disolvió en acetato de etilo/etanol 1:1 (10 mL) y se filtró a través de un filtro de jeringa para retirar material insoluble. Se adicionó el óxido de platino (35 por ciento en peso) y la mezcla se colocó bajo 50 psi de hidrógeno gaseoso sobre un shaker Parr durante la noche. El análisis TLC con CH₂Cl₂/MeOH 95:5 mostró consumo de material inicial con un producto más polar que se formó. La mezcla se filtró a través de un filtro de jeringa de 0.5 μm, se lavó con EtOAc/EtOH 1:1, y el filtrado se concentró bajo presión reducida a un cristal de color marrón-rojizo pálido. El material crudo se volvió a disolver en etanol (20 mL) y se adicionaron 20 μL de HCl concentrado. La solución se calentó a 70 °C y se dejó con agitación durante la noche. La TLC de la mezcla de reacción (CH₂Cl₂/MeOH 96:4) mostró la formación de un nuevo producto con material inicial no remanente. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida a una película de color naranja claro. Se sometió a cromatografía sobre sílica gel eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH 96:4. El producto base se aisló con el 22% de rendimiento.

15

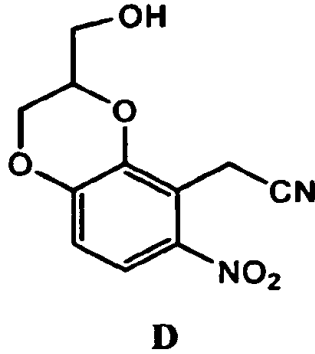
20

25

30

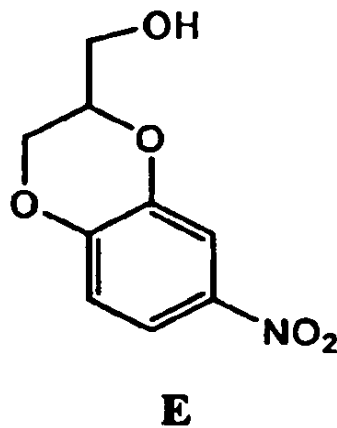
REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar un compuesto de fórmula D:



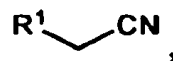
que comprende las etapas de:

5 (a) proporcionar un compuesto de fórmula E:



y

(b) tratamiento de dicho compuesto de fórmula E, con un compuesto de la fórmula



10 en donde R¹ es un grupo saliente apropiado, en la presencia de una base apropiada.

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R¹ es un halógeno o un grupo fenoxi, en donde opcionalmente el anillo fenilo es sustituido por uno o más grupos halógeno, nitro, o éster.

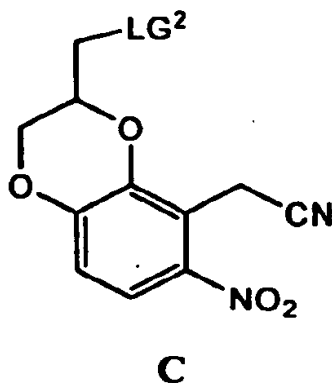
3. El método de acuerdo con la reivindicación 2, en donde R¹ es un grupo fenoxi sustituido con halógeno.

15 4. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la base apropiada en la etapa (b) es una base fuerte.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la base fuerte es un metal alcóxido o un hidruro metálico.

6. El método de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la base fuerte es el ter-butóxido de potasio.

7. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que además comprende la etapa de convertir la fracción hidroxilo libre de dicho compuesto de fórmula D, en un grupo saliente apropiado, para proporcionar un compuesto de fórmula C:



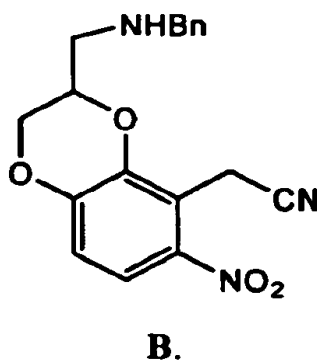
5 en donde LG^2 es un grupo saliente apropiado.

8. El método de acuerdo con la reivindicación 7, en donde LG^2 es el tosilato.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, en donde la etapa de conversión de la fracción hidroxilo libre de dicho compuesto de fórmula D en un grupo saliente apropiado, se realiza en la presencia de una base apropiada.

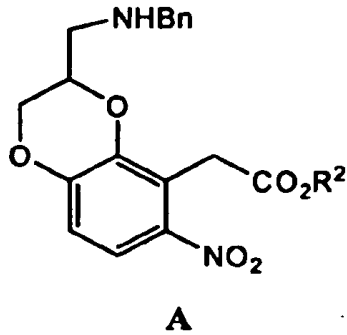
10. El método de acuerdo con la reivindicación 9, en donde la base apropiada es la trietilamina.

10 11. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, que además comprende la etapa de tratamiento del compuesto de fórmula C con bencilamina para formar un compuesto B:



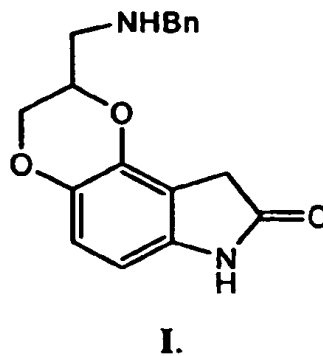
12. El método de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el compuesto de fórmula C, se trata con aproximadamente 1 a aproximadamente 5 equivalentes de bencilamina.

15 13. El método de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12, que además comprende la etapa de hidrólisis del grupo nitrilo del compuesto B, para formar un compuesto de fórmula A:



en donde R² es un grupo protector carboxilato.

14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en donde R² es un éster alifático C₁₋₆ opcionalmente sustituido o un aril éster opcionalmente sustituido.
- 5 15. El método de acuerdo con la reivindicación 14, en donde R² es metilo, etilo, propilo, o isopropilo.
16. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, que además comprende la etapa de reducción del grupo nitro del compuesto de fórmula A, para formar un compuesto I:



- 10 17. El método de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la reducción se realiza mediante la hidrogenación en la presencia de un catalizador apropiado.
18. El método de acuerdo con la reivindicación 17, en donde el catalizador apropiado es un catalizador de platino, Fe/HCl o Sn/HCl.
19. El método de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el catalizador apropiado es el óxido de platino.
- 15 20. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19, que además comprende la etapa de tratamiento del compuesto I con ácido fumárico para formar el compuesto I-a:

