

TM TAMAYO & ASOCIADOS
INTERNATIONAL PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Patent
Health Permit
Software
Commercial Name
Design

Key
Soporte Lógico
Nombres Comerciales
Diseños

5/232

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 05022409 00000001

Fecha: 07

Fecha (UTC): 2005-01-21 11:22:45

Tramite: 811 PCT-PATENT 379 FASE NACI 229 OCUPLEZEN

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señores

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

E. S. D.

REF: EXPEDIENTE: 05-022409

**PATENTE DE INVENCION PCT: DERIVADOS DE
AZAHETEROCICLILMETILO DE BENZODIOXANOS FUSIONADOS CON
HETEROCITOS ANTIDEPRESIVOS.**

Estimados señores:

Damos alcance a la solicitud de patente PCT en fase nacional, presentada ante su Despacho y radicada el día 10 de marzo del año en curso según expediente citado en la referencia, con el fin de presentar copias de los siguientes documentos expedidos según el Tratado en Materia de Cooperación de Patentes:

1. Copia de carta remisoría y formulario de solicitud internacional PCT, con su traducción al español.
2. Copia del formulario de notificación, para informar al solicitante sobre la comunicación de la solicitud internacional a las oficinas designadas, con su traducción al español, Formulario PCT/IB/308.
3. Copia Del formulario de notificación sobre la presentación o transmisión del documento de prioridad, con su traducción al español, Formulario PCT/IB/304.
4. Copia de la publicación internacional No. WO 2004/024730 A1 de la patente PCT/US2003/028413 Con su traducción al español.
5. Copia del formulario de notificación de la transmisión del informe del examen preliminar Internacional, con su traducción al español, Formulario PCT/IPEA/416

Carrera 13 A No. 28-38 Mz 2 Bufetta 245 Parque Central Bavaria
PBX (57 1) 341 9841 - FAX (57 1) 336 8592 - Cel. (315) 317 1181
E-mails: tncarlos@etb.net.co , trademarks1@hotmail.com
Bogotá D.C.; COLOMBIA, S.A.



TM TAMAYO & ASOCIADOS
INTERNATIONAL PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Trademark
Patent
Health Permit
Software
Commercial Name
Design

Marcas
Patentes
Registros Sanitarios
Soporte Lógico
Nombres Comerciales
Diseños

6. Copia del formulario sobre la notificación de las oficinas elegidas de su elección, CON SU TRADICIÓN AL ESPAÑOL. Formulario PCT/IB/332

En consecuencia, ruego a usted tener en cuenta los anteriores documentos y una vez finiquitado esta diligencia, ordenar lo pertinente para que el expediente siga su curso normal.

Del señor Jefe,

CARLOS ORLANDO MAYA RODRIGUEZ
N .17.117.818 expedida en Bogotá,
T.P No. 17.402 del C.S.J.

Anexo.- Seis (6) Documentos

Carrera 13 A No. 28-38 Mz 2 Bufette 245 Parque Central Bavaria
PBX (57 1) 341 9841 - FAX (57 1) 336 8592 - Cel. (315) 317 1181
E-mails: trncarlos@etb.net.co , trademarks1@hotmail.com
Bogotá D.C.; COLOMBIA, S.A.

594

PCT INTERNATIONAL APPLICATION TRANSMITTAL LETTER	Date: September 11, 2003
Regarding The International Application Of: WYETH, et al.	Docket or Reference Number: WYNC-0320
Entitled: ANTIDEPRESSANT AZAHETEROCYCLYL METHYL DERIVATIVES OF HETEROCYCLE-FUSED BENZODIOXANS	

EV321476368US

"Express Mail" mailing number

September 11, 2003

Date of Deposit

To the United States Receiving Office (RO/US):
 Accompanying this transmittal letter is the above-identified International application, including a completed Request form (PCT/RO/101). Please process the application according to the provisions of the Patent Cooperation Treaty:

The following requests are made of the RO/US:

1. ☒ **PREPARATION AND TRANSMITTAL OF CERTIFIED COPY OF PRIORITY DOCUMENTS** -- Please prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the United States origin priority documents identified in Box VI of the Request form (37 CFR 1.451).

To cover the cost of copy preparation and certification (37 CFR 1.19(a)(3) and (b)(1)).

☒ a (check) (money order) in the amount of \$**SEE FEE SHEET** is attached to this transmittal letter.
☐ the RO/US is hereby authorized to charge the following deposit account no.:
2. ☒ **CHOICE OF INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY** -- It is requested that the International Search be performed by the following International Searching Authority:

☐ United States Patent and Trademark Office (ISA/US)
☒ European Patent Office (ISA/EP)

The appropriate Search fee for the above-named Authority is indicated on the Fee Calculation Sheet (PCT/RO/101 Annex).
3. ☐ **SUPPLEMENTAL SEARCH FEES (ONLY WHEN ISA/US CONDUCTS THE INTERNATIONAL SEARCH.)**
 -- Please charge any Supplemental Search fees that may be required by the United States International Searching Authority (ISA/US) to deposit account no.: 23-3050.

I understand that this authorization is subject to my oral confirmation thereof in each instance and that it in no way limits my right to submit a protest against payment of the Supplemental Search fees, but is merely an administrative aid to assure that the ISA/US may timely complete the Search Report.

NOTE: SUPPLEMENTAL SEARCH FEES FOR ISA/EP ARE PAYABLE DIRECTLY TO THE EUROPEAN PATENT OFFICE

4. ☒ **DISCLOSURE INFORMATION** -- In order to assist in screening the accompanying International application for purposes of determining whether a license for foreign transmittal should and could be granted and for other purposes, the following information is supplied:

A. ☐ There is no prior filed application relating to this invention.
 B. ☒ There is a prior application, application number USSH 60/410,168 filed on September 12, 2002 which contains subject matter that is

 1. ☐ substantially identical to that of the accompanying International application.
 2. ☒ less than that of the accompanying International application. The additional subject matter of the International application appears on page(s) and line(s) generally throughout.
 3. ☐ more than that of the accompanying International application.

C. ☐ Disclosure information cannot be covered by the language of Points 4A or 4B above due to the involvement of several prior applications or for other reasons. A separate sheet on which the disclosure information is explained is attached to this transmittal letter.
5. ☒ **REQUEST FOR FOREIGN TRANSMITTAL LICENSE** -- According to the provisions of 35 U.S.C. 184 and 37 CFR 5.11, a license to transmit the accompanying International application to foreign agencies or international authorities is hereby requested.

SIGNER IS THE ☐ APPLICANT ☐ COMMON REPRESENTATIVE ☒ (ATTORNEY) (AGENT) REG. NO. 36,697	NAME OF SIGNER (typed) Wendy A. Choi SIGNATURE <i>Wendy A. Choi</i>
---	--

1/6.
95 1121 4

**PCT
REQUEST**

The undersigned requests that the present
International application be processed
according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

International Application No.

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum): WYNC-0320

**Box No. I TITLE OF INVENTION: ANTIDEPRESSANT AZAHETEROCYCLYL METHYL DERIVATIVES OF
HETEROCYCLE-FUSED BENZODIOXANS**

Box No. II APPLICANT

☐ This person is also inventor.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

WYETH
A Corporation of the State of Delaware, USA
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940-0874
United States of America

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with
the Office:

State (that is, country) of nationality: US

State (that is, country) of residence: US

This person is applicant ☐ all designated States ☒ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box for the purposes of:

Box No. III FURTHER APPLICANTS AND/OR (FURTHER) INVENTORS

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

ZHOU, Dahui
27 Christian Drive
East Brunswick, New Jersey 08816
United States of America

This person is:

☐ applicant only

☒ applicant and inventor

☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with
the Office:

State (that is, country) of nationality: US

State (that is, country) of residence: US

This person is applicant ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box for the purposes of:

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf
of the applicant(s) before the competent International Authorities as:

☒ agent

☐ common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

LUCCHI, Joseph; CHOI, Wendy A.
WOODCOCK WASHBURN LLP
One Liberty Place - 46th Floor
Philadelphia, Pennsylvania 19103 US

Telephone No. (215) 568-3100

Facsimile No. (215) 568-3439

Teleprinter No.

Agent's registration No. with the
Office: 33,307; 36,697

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

8
96

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANTS AND/OR (FURTHER) INVENTORS

If none of the following sub-boxes is used, this sheet is not to be included in the request.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

STACK, Gary Paul
525 Brookfield Lane
Ambler, Pennsylvania 19002
United States of America

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office:

State (that is, country) of nationality: US

State (that is, country) of residence: US

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office:

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office:

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (i.e. country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office:

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

976

Box No. V DESIGNATION OF STATES

Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.

The following designations are hereby made under Rule 4.9(a) :
Regional Patent

- ☒ AP ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZW Zimbabwe and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT
- ☒ EA Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
- ☒ EP European Patent: AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, HU Hungary, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, RO Romania, SE Sweden, SI Slovenia, SK Slovakia, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
- ☒ OA OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on line)

National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):

- | | | |
|---|--|---|
| ☒ AE United Arab Emirates | ☒ GM Gambia | ☒ NZ New Zealand |
| ☒ AG Antigua and Barbuda | ☒ HR Croatia | ☒ OM Oman |
| ☒ AL Albania | ☒ HU Hungary | ☒ PG Papua New Guinea |
| ☒ AM Armenia | ☒ ID Indonesia | ☒ PH Philippines |
| ☒ AT Austria | ☒ IL Israel | ☒ PL Poland |
| ☒ AU Australia | ☒ IN India | ☒ PT Portugal |
| ☒ AZ Azerbaijan | ☒ IS Iceland | ☒ RO Romania |
| ☒ BA Bosnia and Herzegovina | ☒ JP Japan | ☒ RU Russian Federation |
| ☒ BB Barbados | ☒ KE Kenya | ☒ SC Seychelles |
| ☒ BG Bulgaria | ☒ KG Kyrgyzstan | ☒ SD Sudan |
| ☒ BR Brazil | ☒ KP Democratic People's Republic of Korea | ☒ SE Sweden |
| ☒ BY Belarus | ☒ KR Republic of Korea | ☒ SG Singapore |
| ☒ BZ Belize | ☒ KZ Kazakhstan | ☒ SK Slovakia |
| ☒ CA Canada | ☒ LC Saint Lucia | ☒ SL Sierra Leone |
| ☒ CH & LI Switzerland and Liechtenstein | ☒ LK Sri Lanka | ☒ SY Syrian Arab Republic |
| ☒ CN China | ☒ LR Liberia | ☒ TJ Tajikistan |
| ☒ CO Colombia | ☒ LS Lesotho | ☒ TM Turkmenistan |
| ☒ CR Costa Rica | ☒ LT Lithuania | ☒ TN Tunisia |
| ☒ CU Cuba | ☒ LU Luxembourg | ☒ TR Turkey |
| ☒ CZ Czech Republic | ☒ LV Latvia | ☒ TT Trinidad and Tobago |
| ☒ DE Germany | ☒ MA Morocco | ☒ TZ United Republic of Tanzania |
| ☒ DK Denmark | ☒ MD Republic of Moldova | ☒ UA Ukraine |
| ☒ DM Dominica | ☒ MG Madagascar | ☒ UG Uganda |
| ☒ DZ Algeria | ☒ MK The former Yugoslav Republic of Macedonia | ☒ US United States of America |
| ☒ EC Ecuador | ☒ MN Mongolia | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ EE Estonia | ☒ MW Malawi | ☒ VC Saint Vincent and the Grenadines |
| ☒ EG Egypt | ☒ MX Mexico | ☒ VN Viet Nam |
| ☒ ES Spain | ☒ MZ Mozambique | ☒ ZA South Africa |
| ☒ FI Finland | ☒ NO Norway | ☒ ZM Zambia |
| ☒ GB United Kingdom | | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ GD Grenada | | |
| ☒ GE Georgia | | |
| ☒ GH Ghana | | |

Check-boxes reserved for designating States (for the purposes of a national patent) which have become party to the PCT after issuance of this sheet:

- ☒ CS Serbia and Montenegro ☐ _____ ☐ _____
- ☐ _____ ☐ _____ ☐ _____

Precautionary Designations Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation of a designation consists of the filing of a notice specifying that designation and the payment of the designation and confirmation fees. Confirmation must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

987

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing Date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1) 12 September 2002 (12.09.2002)	60/410,168	US		
item (2) 10 September 2003 (10.09.2003)		US		
item (3)				
item (4)				
item (5)				

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of the international application is the receiving Office) identified above as item(s):

☒ (all items) ☐ items 1 ☐ items 2 ☐ items 3 ☐ items 4 ☐ items 5 ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organisation for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii): _____

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA/EP

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

- | | | |
|--|---|--|
| ☐ Box No. VIII (i) Declaration as to the identity of the inventor | : | |
| ☐ Box No. VIII (ii) Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for an be granted a patent | : | |
| ☐ Box No. VIII (iii) Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | : | |
| ☐ Box No. VIII (iv) Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) | : | |
| ☐ Box No. VIII (v) Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty | : | |

Box No. IX CHECK LIST: LANGUAGE OF FILING																																																									
This international application contains (a) the following number of sheets in paper form: request (including declaration sheets) : 05 description (excluding sequence listing part) : 63 claims : 07 abstract : 01 drawings : 00 Sub-total number of sheets : 76 sequence listing part of description (actual number of sheets if filed in paper form whether or not also filed in computer readable form: see (b) below) : Total number of sheets : 76 (b) sequence listing part of description in computer readable form (i) ☐ only (under Section 801(a)(i)) (ii) ☐ in addition to being filed in paper form (under Section 801(a)(ii)) Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which the sequence listing part is containing (additional copies to be indicated under item 9(ii), in right column):	This international application is accompanied by the following <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 5%;"></th> <th style="width: 10%;"></th> <th style="width: 80%;"></th> <th style="width: 5%; text-align: right;">Nu of</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.</td> <td>☒</td> <td>Fee calculation sheet</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>2.</td> <td>☐</td> <td>Original separate power of attorney</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>3.</td> <td>☐</td> <td>Original general power of attorney</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>4.</td> <td>☐</td> <td>Copy of general power of attorney; reference number, if any:</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>5.</td> <td>☐</td> <td>Statement explaining lack of signature</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>6.</td> <td>☐</td> <td>Priority document(s) identified in Box No. VI as item(s)</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>7.</td> <td>☐</td> <td>Translation of international application into (language)</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>8.</td> <td>☐</td> <td>Separate indications concerning deposited microorganism or other biological material</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>9.</td> <td>☐</td> <td>Sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CR-ROM, CD-R or other))</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>(i) ☐ Copy submitted for the purpose of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>(ii) ☐ (Only where check-boxes (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>(iii) ☐ Together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column</td> <td>:</td> </tr> <tr> <td>10.</td> <td>☒</td> <td>Other (specify): Transmittal letter; return card; check</td> <td>:</td> </tr> </tbody> </table>				Nu of	1.	☒	Fee calculation sheet	:	2.	☐	Original separate power of attorney	:	3.	☐	Original general power of attorney	:	4.	☐	Copy of general power of attorney; reference number, if any:	:	5.	☐	Statement explaining lack of signature	:	6.	☐	Priority document(s) identified in Box No. VI as item(s)	:	7.	☐	Translation of international application into (language)	:	8.	☐	Separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	:	9.	☐	Sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CR-ROM, CD-R or other))	:			(i) ☐ Copy submitted for the purpose of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)	:			(ii) ☐ (Only where check-boxes (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter	:			(iii) ☐ Together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column	:	10.	☒	Other (specify): Transmittal letter; return card; check	:
			Nu of																																																						
1.	☒	Fee calculation sheet	:																																																						
2.	☐	Original separate power of attorney	:																																																						
3.	☐	Original general power of attorney	:																																																						
4.	☐	Copy of general power of attorney; reference number, if any:	:																																																						
5.	☐	Statement explaining lack of signature	:																																																						
6.	☐	Priority document(s) identified in Box No. VI as item(s)	:																																																						
7.	☐	Translation of international application into (language)	:																																																						
8.	☐	Separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	:																																																						
9.	☐	Sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CR-ROM, CD-R or other))	:																																																						
		(i) ☐ Copy submitted for the purpose of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)	:																																																						
		(ii) ☐ (Only where check-boxes (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter	:																																																						
		(iii) ☐ Together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column	:																																																						
10.	☒	Other (specify): Transmittal letter; return card; check	:																																																						
Figure of the drawings which should accompany the abstract:	Language of filing of the international application: ENGLISH																																																								
Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE																																																									
Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).																																																									
Wendy A. Choi Attorney for Applicant																																																									
1. Date of actual receipt of the purported international application:	2. Drawings:																																																								
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	☐ received:																																																								
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	☐ not received:																																																								
5. International Searching Authority specified by the applicant: ISA/	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid																																																								
For International Bureau use only																																																									
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:																																																									

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Request

For Receiving Office use only

International application No.

Applicant's or agent's
file reference

WYNC-0320

Date stamp of the receiving Office

Applicant:

WYETH, et al.

CALCULATION OF PRESCRIBED FEES

1. TRANSMITTAL FEE 240.00 T

2. SEARCH FEE 1,119.00S

International search to be carried out by EP

(If two or more International Searching Authorities are competent in relation to the international application, indicate the name of the Authority which is chosen to carry out the international Search.)

3. INTERNATIONAL FEE

Basic Fee

Where item (b) of Box No. IX applies, enter Sub-total number of sheets

Where item (b) of Box No. IX does not apply, enter Total number of sheets

b1 first 30 sheets 476.00 b1

b2 46 x 12.00 = 552.00 b2

number of sheets fee per sheet

in excess of 30

b3 additional component (only if sequence listing part of description
is filed in computer readable form under Section 801(a)(I), or
both in that form and on paper, under Section 801(a)(ii):400 x = b3Add amounts entered at b1, b2 and b3 and enter total at B 1,028.00 B

Designation Fee

International application contains Greater than 5 designations.5 x 104.00 = 520.00 Dnumber of designations amount of designation fee
payable (maximum 5)Add amounts entered at B and D and enter total at I. 1,548.00 I

(Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the international fee.

Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the total to be entered at I is
25% of the sum of the amounts entered at B and D.)

4. FEE FOR PRIORITY DOCUMENT 40.00 P

5. TOTAL FEES PAYABLE 2,947.00

Add amounts entered at T, S, I and P, and enter total in the TOTAL box TOTAL☐ The designation fee is not paid at this time.

MODE OF PAYMENT

☒ authorization to charge deposit account (see below) ☐ postal money order ☐ cash ☐ coupons☒ cheque ☐ bank draft ☐ revenue stamps ☐ other (specify):

AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT

(this mode of payment may not be available at all receiving Offices)

Receiving Office: RO/US

☐ Authorization to charge the total fees indicated above.

Deposit Account No.: 23-3050

☒ (This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts
of the receiving Office so permit) Authorization to charge any deficiency
or credit any overpayment in the total fees indicated above.

Date: September 11, 2003

Name: Wendy A. Choi

☐ Authorization to charge the fee for priority document.Signature: Wendy A. Choi

CARTA DE REMISIÓN DE SOLICITUD INTERNACIONAL PCT

Con respecto a la solicitud internacional de: **WYETH, et al.**

Intitulada: DERIVADOS DE AZAHETEROCICLILMETILO DE
BENZODIOXANOS FUSIONADOS CON HETEROCICLOS ANTIDEPRESIVOS

Fecha: 11 de septiembre de 2003

Número de referencia o de caso: WYNC-0320

Número de envío de "correo expreso": EV321476368US

Fecha de depósito: 11 de septiembre de 2003.

A la Oficina Receptora de los Estados Unidos de Norteamérica
(RO/US):

Adjunto a esta carta de remisión se encuentra la solicitud internacional anteriormente identificada. Se incluye un formulario de Pedido completado (PCT/RO/101). Por favor, tramitar esta solicitud internacional de acuerdo con el Tratado de Cooperación en materia de Patentes.

Los siguientes pedidos se realizan de la RO/US:

1. ☒ PREPARACIÓN Y REMISIÓN DE COPIAS CERTIFICADAS DE DOCUMENTOS DE PRIORIDAD—Por favor, preparar y remitir a la Oficina Internacional una copia certificada de los documentos de prioridad de origen estadounidense identificados en el casillero VI del formulario de pedido (Título 37, artículo 1.451 del Código de Normas Federales).

H
102

Para cubrir el costo de la preparación de la copia y de la certificación (Título 37, artículo 1.19(a)(3) y (b)(1) del Código de Normas Federales),

☒ se adjunta a esta carta de remisión un (cheque) (orden de pago) de la suma de \$ VÉASE LA HOJA DE ARANCELES

☐ se autoriza a la RO/US para cargar el importe en la cuenta de depósito No:

2. ☒ ELECCIÓN DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL—Se solicita que la Búsqueda Internacional la efectúe la Autoridad de Búsqueda Internacional que se indica a continuación:

☐ Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos de Norteamérica (ISA/US)

☒ Oficina de Patentes Europea.

El arancel de búsqueda asignado correspondiente a la Autoridad de Búsqueda Internacional mencionada anteriormente se indica en la Hoja de Cálculo de Aranceles (Anexo al formulario PCT/RO/101)

3. ☐ ARANCELES DE BÚSQUEDA COMPLEMENTARIOS (SÓLO CUANDO LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL SE EFECTÚA A TRAVÉS DE LA ISA/US). —Por

12
13

favor, cargar todo arancel de búsqueda complementario que sea requerido por la Autoridad de Búsqueda Internacional de los Estados Unidos de Norteamérica (ISA/US) a la cuenta de depósito No. 23.3050.

Comprendo que esta autorización está sujeta a mi confirmación oral en cada ocasión y que no limita en ningún aspecto mi derecho de presentar una nota de protesta contra el pago de los aranceles de Búsqueda Complementarios, sino que sólo es un aporte administrativo para asegurar que la ISA/US complete el Informe de Búsqueda en plazo.

NOTA: LOS ARANCELES DE BÚSQUEDA COMPLEMENTARIOS DE LA ISA/EP SON ABONADOS DIRECTAMENTE EN LA OFICINA DE PATENTES EUROPEA.

4. ☒ REVELACIÓN DE INFORMACIÓN—Para ayudar a determinar si es posible y si se debe otorgar una licencia de transmisión extranjera de la solicitud internacional adjunta y para otros fines, se proporciona la siguiente información:

A. ☐ No existe solicitud anterior presentada que se relacione con esta invención.

B. ☒ Existe una solicitud anterior, número de solicitud USSN 60/410.168 presentada el 12 de septiembre de 2002 que contiene un objeto que es

1. ☐ substancialmente idéntico al de la solicitud internacional adjunta.

2. ☒ menor que el de la solicitud internacional adjunta. El objeto adicional de la solicitud internacional se observa en la(s) página(s) y línea(s) en general en toda la solicitud.

3. ☐ mayor que el de la solicitud internacional adjunta.

C. ☐ La información sobre revelación no puede ser cubierta por los puntos 4A y 4B de arriba ya que existen varias solicitudes previas o por otros motivos. Se adjunta a esta carta de remisión una hoja aparte en donde se explica la información sobre revelación.

5. ☒ PEDIDO DE LICENCIA DE TRANSMISIÓN EXTRANJERA—Según lo estipula el Título 35, artículo 184 del Código de Estados Unidos y el Título 37, artículo 5.11 del Código de Normas Federales, se solicita una licencia para

transmitir la solicitud internacional a las agencias
extranjeras o a las autoridades internacionales.

EL QUE SUSCRIBE ES

☐ SOLICITANTE

☐ REPRESENTANTE GENERAL

☒ (APODERADO) (AGENTE)

NO. DE REG. 36.697

NOMBRE DE QUIEN SUSCRIBE (tipeado) Wendy A. Choi

FIRMA: Wendy A. Choi

PCT. PEDIDO

El que suscribe solicita que esta solicitud internacional siga el proceso de acuerdo con el Tratado de Cooperación en materia de Patentes.

Para uso exclusivo de la oficina receptora

Solicitud Internacional N°

Fecha de Presentación Internacional

Nombre de la oficina receptora y "Solicitud Internacional PCT"

Referencia de archivo del solicitante o agente (si se desea)
(12 caracteres máximo): WYNC-0320

Casillero N°I: TITULO DE LA INVENCION

DERIVADOS DE AZAHETEROCICLILMETILO DE BENZODIOXANOS FUSIONADOS
CON HETEROCICLOS ANTIDEPRESIVOS

Casillero N°II: SOLICITANTE

Nombre y domicilio: *(Apellido seguido del nombre; para empresas, razón social completa. El domicilio debe incluir código postal y país. El país del domicilio indicado en este Casillero es el Estado del solicitante (es decir el país) de residencia si no se indica Estado de residencia abajo)*

WYETH

Una sociedad del estado de Delaware, EEUU

Five Giralda Farms

Madison, New Jersey 07940-0874

Estados Unidos de Norteamérica.

☐ Esta persona también es inventor.

N° telefónico:

N° de fax:

N° de teletipo:

Número de registro del solicitante ante la oficina:

Estado (es decir, país) de nacionalidad: US

Estado (es decir, país) de residencia: US

Esta persona es solicitante para los propósitos de:

☐ todos los Estados designados ☒ todos los Estados designados salvo Estados Unidos de América ☐ sólo Estados Unidos de América

☐ los Estados indicados en el casillero complementario.

Casillero N°III: OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTROS)
INVENTOR(ES):

Nombre y domicilio: *(Apellido seguido del nombre; para empresas, razón social completa. El domicilio debe incluir código postal y país. El país del domicilio indicado en este Casillero es el Estado del solicitante (es decir el país) de residencia si no se indica Estado de residencia abajo)*

ZHOU, Dahui

27 Christian Drive

East Brunswick, New Jersey 08816

Estados Unidos de Norteamérica.

Esta persona es: ☐ sólo solicitante ☒ solicitante e
inventor ☐ sólo inventor (si marca este casillero, no
complete a continuación).

Número de registro del solicitante ante la oficina:

Estado (es decir, país) de nacionalidad: US

Estado (es decir, país) de residencia: US

Esta persona es solicitante para los propósitos de:

☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados
salvo Estados Unidos de América ☒ sólo Estados Unidos de
América

☐ los Estados indicados en el casillero complementario

☒ En una página a continuación se indican otros solicitantes
y/o (otros) inventores.

Casillero N°IV: AGENTE O REPRESENTANTE GENERAL; O DOMICILIO
PARA CORRESPONDENCIA

La persona identificada a continuación ha sido designada/es
designada por la presente para que actúe en nombre del(os)
solicitante(s) ante las Autoridades Internacionales
competentes, como: ☒ agente ☐ representante general

Nombre y domicilio: (Apellido seguido del nombre; para empresas, razón social completa. El domicilio debe incluir código postal y país. El país del domicilio indicado en este Casillero es el Estado del solicitante (es decir el país) de residencia si no se indica Estado de residencia abajo)

LUCCI, Joseph; CHOI, Wendy A.

WOODCOCK WASHBURN LLP

One Liberty Place-Piso 46

Filadelfia, Pensilvania 19103 US

Nº telefónico: (215) 568-3100

Nº de fax: (215) 568-3439

Nº de teletipo:

Número de registro del agente ante la oficina: 33.307; 36.697

☐ Domicilio para correspondencia: Marque este casillero si no se ha designado ningún agente o representante general y si el espacio precedente se utilizó en cambio para indicar un domicilio especial al cual ha de enviarse correspondencia.

19
110

Página No. 2

Continuación del casillero No. III. OTROS SOLICITANTES Y/O
(OTROS) INVENTORES

Si no se utilizan los siguientes subcasilleros, esta página no deberá incluirse en el pedido.

Nombre y domicilio: *(Apellido seguido del nombre; para empresas, razón social completa. El domicilio debe incluir código postal y país. El país del domicilio indicado en este Casillero es el Estado del solicitante (es decir el país) de residencia si no se indica Estado de residencia abajo)*

STACK, Gary Paul

525 Brookfield Lane

Ambler, Pensilvania 19002

Estados Unidos de Norteamérica

Esta persona es: ☐ sólo solicitante ☒ solicitante e
inventor ☐ sólo inventor *(si marca este casillero, no
complete a continuación).*

Número de registro del solicitante ante la oficina:

Estado *(es decir, país)* de nacionalidad: USEstado *(es decir, país)* de residencia: US

Esta persona es solicitante para los propósitos de:

☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados
salvo Estados Unidos de América ☒ sólo Estados Unidos de
América

20-111

☐ los Estados indicados en el casillero complementario

Nombre y domicilio: (Apellido seguido del nombre; para empresas, razón social completa. El domicilio debe incluir código postal y país. El país del domicilio indicado en este Casillero es el Estado del solicitante (es decir el país) de residencia si no se indica Estado de residencia abajo)

[en blanco]

Esta persona es: ☐ sólo solicitante ☐ solicitante e inventor

☐ sólo inventor (si marca este casillero, no complete a continuación).

Número de registro del solicitante ante la oficina:

Estado (es decir, país) de nacionalidad:

Estado (es decir, país) de residencia:

Esta persona es solicitante para los propósitos de:

☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo Estados Unidos de América ☐ sólo Estados Unidos de América

☐ los Estados indicados en el casillero complementario

Nombre y domicilio: (Apellido seguido del nombre; para empresas, razón social completa. El domicilio debe incluir código postal y país. El país del domicilio indicado en este Casillero es el Estado del solicitante (es decir el país) de residencia si no se indica Estado de residencia abajo)

[en blanco]

Esta persona es: ☐ sólo solicitante ☐ solicitante e inventor

☐ sólo inventor (si marca este casillero, no complete a continuación).

Número de registro del solicitante ante la oficina:

Estado (es decir, país) de nacionalidad:

Estado (es decir, país) de residencia:

Esta persona es solicitante para los propósitos de:

☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados salvo Estados Unidos de América ☐ sólo Estados Unidos de América

☐ los Estados indicados en el casillero complementario

☐ En una página a continuación se indican otros solicitantes y/o (otros) inventores.

Página No. 3

Casillero N°V DESIGNACION DE ESTADOS. *Marcar los casilleros que correspondan; marcar al menos uno.*

Por medio del presente se realizan las siguientes designaciones conforme a la Norma 4.9(a):

Patente Regional

☒ AP Patente ARIPO: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudán, SL Sierra Leona, SZ Suazilandia, TZ Tanzania, UG Uganda, ZW Zimbabwe y cualquier otro Estado que sea Estado contratante del Protocolo de Harare y de PCT

☒ EA Patente Euroasiática: AM Armenia, AZ Azerbaiján, BY Bielorrusia, KG Kirgistán, KZ Kazakstán, MD República de Moldavia, RU Federación Rusa, TJ Tajikistán, TM Turkmenistán, y cualquier otro Estado que sea Estado contratante de la Convención de Patentes Euroasiática y de PCT

☒ EP Patente Europea: AT Austria, BE Bélgica, CH y LI Suiza y Liechtenstein, CY Chipre, CZ República Checa, DE Alemania, DK Dinamarca, EE Estonia, ES España, FI Finlandia, FR Francia, GB Reino Unido, GR Grecia, HU Hungría, IE Irlanda, IT Italia, LU Luxemburgo, MC Mónaco, NL Países Bajos, PT Portugal, RO Rumania, SE Suecia, SI Eslovenia, SK Eslovaquia, TR Turquía y cualquier otro Estado que sea un Estado contratante de la Convención de Patentes Europea y de PCT

☒ OA Patente OAPI: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF República Centro Africana, CG Congo, CI Costa de Marfil, CM Camerún, GA Gabón, GN Guinea, GQ Guinea Ecuatorial, GW Guinea-Bissau, ML Malí, MR Mauritania, NE Níger, SN Senegal, TD El Chad, TG Togo, y cualquier otro Estado que sea miembro de OAPI y un Estado contratante de PCT (si se requiere otro tipo de protección o tratamiento, especificar en la línea) _____

Patente Nacional (si se requiere otro tipo de protección o tratamiento, especificar en la línea de puntos)

☒ AE Arabia Saudita	☒ GM Gambia	☒ NZ Nueva Zelanda
☒ AG Antigua y Barbuda	☒ HR Croacia	☒ OM Omán
☒ AL Albania	☒ HU Hungría	☒ PG Papua Nueva Guinea
☒ AM Armenia	☒ ID Indonesia	☒ PH Filipinas
☒ AT Austria	☒ IL Israel	☒ PL Polonia
☒ AU Australia	☒ IN India	☒ PT Portugal
☒ AZ Azerbaijón	☒ IS Islandia	☒ RO Rumania
☒ BA Bosnia y Herzegovina	☒ JP Japón	☒ RU Federación Rusa
☒ BB Barbados	☒ KE Kenia	☒ SC Seychelles
☒ BG Bulgaria	☒ KG Kirgistán	☒ SD Sudán

☒ BR Brasil	☒ KP República Democrática Popular de Corea	☒ SE Suecia
☒ BY Bielorrusia	☒ KR República de Corea	☒ SG Singapur
☒ BZ Belize	☒ KZ Kazakstán	☒ SK Eslovaquia
☒ CA Canadá	☒ LC Santa Lucía	☒ SL Sierra Leona
☒ CH y LI Suiza y Liechtenstein	☒ LK Sri Lanka	☒ SY República Árabe Siria
☒ CN China	☒ LR Liberia	☒ TJ Tajikistán
☒ CO Colombia	☒ LS Lesotho	☒ TM Turkmenistan
☒ CR Costa Rica	☒ LT Lituania	☒ TN Túnez
☒ CU Cuba	☒ LU Luxemburgo	☒ TR Turquía
☒ CZ República Checa	☒ LV Latvia	☒ TT Trinidad y Tobago
☒ DE Alemania	☒ MA Marruecos	☒ TZ Tanzania
☒ DK Dinamarca	☒ MD República de Moldavia	☒ UA Ucrania
☒ DM Dominica	☒ MG Madagascar	☒ UG Uganda
☒ DZ Algeria	☒ MK Antigua República Yugoslava de Macedonia	☒ US Estados Unidos de Norteamérica

28
116

- | | | |
|--|---|--|
| ☒ EC Ecuador | ☒ MN Mongolia | ☒ UZ Uzbekistan |
| ☒ EE Estonia | ☒ MW Malawi | ☒ VC San Vicente y
las Granadinas |
| ☒ EG Egipto | ☒ MX Méjico | ☒ VN Vietnam |
| ☒ ES España | ☒ MZ Mozambique | ☒ ZA Sudáfrica |
| ☒ FI Finlandia | ☒ NO Noruega | ☒ ZM Zambia |
| ☒ GB Reino Unido | | ☒ ZW Zimbabwe |
| ☒ GD Granada | | |
| ☒ GE Georgia | | |
| ☒ GH Ghana | | |

Casilleros reservados para designar Estados (para lós propósitos de ua patente nacional) que pasaron a ser miembros del PCT luego de la emisión de esta página:

☒ CS Serbia y Montenegro	☐ _____	☐ _____
☐ _____	☐ _____	☐ _____

Declaración de Designación Precautoria: Además de las designaciones realizadas anteriormente, el solicitante también realiza, conforme a la Norma 4.9(b), todas las designaciones que puedan permitirse según el PCT con excepción de la/s designación/es indicadas en el Casillero Complementario por estar excluidas del alcance de esta declaración. El

solicitante declara que aquellas designaciones adicionales están sujetas a confirmación y que cualquier designación que no sea confirmada antes de la caducidad de los 15 meses desde la fecha de prioridad se considerará como retirada por el solicitante al momento de la finalización de ese límite de tiempo. (La confirmación de una designación se realiza por la presentación de una notificación mediante la que se especifica dicha designación y el pago de los aranceles por designación y confirmación)

Página No. 4

Casillero N°VI REIVINDICACION DE PRIORIDAD

Por la presente se reivindica prioridad de la(s) siguiente(s)
solicitud(es) anterior(es)

Fecha de presentación de la solicitud anterior (día/mes/año)	Número de la solicitud anterior	Donde la solicitud anterior es:		
		solicitud nacional: País	solicitud regional: * Oficina regional	solicitud internacional: Oficina receptora
ítem(1) 12 de septiembre de 2002 (12.09.2002)	60/410.168	US		
ítem(2) 10 de septiembre de 2003 (10.09.2003)		US		
ítem(3)				
ítem(4)				
ítem(5)				

☐ Se indican otras reivindicaciones de prioridad en el

Casillero Complementario

Se solicita a la Oficina receptora la preparación y el envío de una copia de la(s) solicitud(es) anterior(es) a la Oficina Internacional (sólo si la solicitud internacional fue depositada ante la Oficina que resulta ser la Oficina receptora para los fines de la solicitud internacional) identificada anteriormente en el/los ítem(s):

☒ (todos los ítems) ☐ ítems 1 ☐ ítems 2 ☐ ítems 3 ☐ ítems 4 ☐ ítems 5 ☐ otro, véase el Casillero Complementario.

* Si la solicitud anterior es una solicitud ARIPO, indicar al menos un país miembro del Convenio de París para la Protección de la Propiedad Industrial o un Miembro de la Organización Mundial de Comercio para el cual se presentó la solicitud anterior (Norma 4.10(b)(ii): _____)

Casillero N°VII AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Elección de la Autoridad de Búsqueda Internacional (ISA) (Si dos o más Autoridades de Búsqueda Internacional son competentes para realizar la búsqueda internacional, indicar la autoridad elegida. Pueden utilizarse los códigos de dos letras):

ISA/EP

Pedido de uso de resultados de búsqueda anterior, referencia a dicha búsqueda (si se realizó una búsqueda anterior o si una búsqueda fue solicitada por la Autoridad de Búsqueda Internacional):

29
120

Fecha (dia/mes/año)

Número

País

(u

Oficina Regional)

Casillero No. VIII DECLARACIONES

Las siguientes declaraciones están contenidas en Número de los Casilleros VIII(i) a (v) (marcar los declaración siguientes casilleros de verificación aplicables e indicar en la columna de la derecha el número de cada tipo de declaración):

- ☐ Casillero N° VIII (i) Declaración sobre la identidad del inventor:
- ☐ Casillero N° VIII(ii) Declaración sobre derecho del solicitante, a la fecha de presentación internacional, de presentar una solicitud y que se le conceda una patente:
- ☐ Casillero N° VIII (iii) Declaración sobre el derecho del solicitante, a la fecha de presentación internacional, de reivindicar prioridad

de la solicitud
anterior:

☐ Casillero N° VIII (iv) Declaración de carácter
de inventor (solamente
para los propósitos de
la designación de
Estados Unidos):

☐ Casillero N°VIII (v) Declaración sobre
revelaciones no
perjudiciales o
excepciones a la falta
de novedad:

31
122

Página No. 5

Casillero N°VIII LISTA DE VERIFICACIÓN; IDIOMA DE LA PRESENTACIÓN

Esta solicitud internacional contiene el siguiente número de páginas en papel: pedido : 05 memoria descriptiva (excluyendo la parte del listado de secuencias) : 63 reivindicaciones : 07 resumen : 01 dibujos : 00 Subtotal de páginas : 76 Listado de secuencias parte de la memoria descriptiva (número se páginas real de páginas presentadas en papel aunque se haya presentado en formato de computadora:	Esta solicitud internacional está acompañada del/os ítem/s (marcar los casilleros de verificación aplicables e indicar en la columna de la derecha el número de cada ítem): 1. ☒ planilla de cálculo de aranceles 2. ☐ poder general original por separado 3. ☐ poder general original 4. ☐ copia de poder general; número de referencia, si hubiese 5. ☐ declaración que explica la falta de firma 6. ☐ documento(s) de prioridad
---	--

ver (b) abajo : Número total de páginas: 76 (b) listado de secuencias parte de la memoria descriptiva presentado en forma legible por computadora (i) ☐ solamente (conforme al artículo 801(a)(i)) (ii) ☐ además de ser presentado en papel (conforme al artículo 801(a)(ii)) Escribir y numerar los portadores (diskette, CD-ROM, CD-R u otro) en los cuales se encuentra la parte del listado de secuencias (se deberán indicar copias adicionales en el ítem 9(ii), en la columna de la derecha):	identificado(s) en el Casillero N°VI como ítem(s): 7. ☐ traducción de la solicitud internacional al (idioma): 8. ☐ indicaciones por separado sobre microorganismos depositados u otro material biológico 9. ☐ listado de secuencias en formato de computadora (indicar además el tipo y la cantidad de portadores (diskete, CR-ROM, CD-R u otro)) (i) ☐ copia presentada para los fines de la búsqueda internacional conforme a la Norma 13ter solamente (no como parte de la solicitud internacional)
--	---

	(ii) ☐ (sólo si están marcados los casilleros (b)(i) o (b)(ii) de la columna de la izquierda) copias adicionales entre las que se incluyen, cuando resultara aplicable, la copia para los fines de la búsqueda internacional conforme a la Norma 13ter (iii) ☐ junto con la declaración pertinente sobre la identidad de la copia o de las copias con la parte del listado de secuencias mencionado en la columna de la izquierda.
--	--

34
1.65

	10. ☒ Otro (especificar): Carta de transmisión, vuelta postal, cheque
Figura de los dibujos que debería acompañar al resumen:	Idioma de presentación de la solicitud internacional: INGLÉS

Casillero N°X FIRMA DEL SOLICITANTE, AGENTE O REPRESENTANTE GENERAL

Al lado de cada firma, indicar el nombre del firmante y en carácter de qué firma (si el mismo no se deduce de la lectura del pedido)

[firma ilegible] WENDY A. CHOI

Apoderada del solicitante

6. Fecha de recepción efectiva de solicitud internacional: ____

2. Dibujos: ☐ recibidos ☐ no recibidos

3. Corrección de fecha de recepción efectiva debido a la recepción posterior pero en plazo de documentos o dibujos que completan la solicitud internacional: ----

4. Fecha de recepción en plazo de las correcciones solicitadas conforme a la Sección 11(2) del PCT: ---

36
127

Pagina No. 5

Esta página no forma parte ni se cuenta como una página de la solicitud internacional.

PCT. PLANILLA DE CÁLCULO DE ARANCELES

Anexo al Pedido

-----Para uso exclusivo de la Oficina receptora-----

Solicitud Internacional N°

Timbre fechador de la Oficina receptora

Referencia de archivo del solicitante o agente: WYNC-0320

Solicitante: WYETH, et al.

CÁLCULO DE ARANCELES ESTABLECIDOS

1. ARANCEL DE TRANSMISIÓN-----240,00 T

2. ARANCEL DE BÚSQUEDA-----1.119,00 S

Búsqueda internacional a realizarse por EP

(Si dos o más Autoridades de Búsqueda Internacional son competentes con relación a la solicitud internacional, indicar el nombre de la Autoridad elegida para realizar la Búsqueda internacional):

3. ARANCEL INTERNACIONAL

Arancel Básico

Cuando el ítem (b) del Casillero N°IX es aplicable, ingresar el Subtotal del número de páginas

37
3
✓

Cuando el ítem (b) del Casillero N°IX no es aplicable, ingresar el **Total del número de páginas.**

b1 primeras 30 páginas-----476,00 b1

b2 46 x 12,00 = 552,00 b2

Número de páginas arancel por página

Por encima de 30

b3 componente adicional (solamente si se presenta

la parte de listado de secuencias de la

memoria descriptiva en forma legible por

computadora conforme al Artículo 801(a)(I), o

tanto en esa forma como en papel, conforme

al Artículo 801(a)(ii)):

400 x _____ = b3

Sume los importes ingresados en b1, b2 y b3 e ingrese el total

en B 1.028,00 B

Arancel de Designaciones

La solicitud internacional tiene más de 5 designaciones.

5 x 104,00 = 520,00 D

monto de importe del arancel

designaciones de designaciones

a pagar (máximo 5)

Sume los importes de B y D e ingrese el total en I-----

-----1.548,00 I

(Los solicitantes de ciertos Estados gozan de un descuento del 75% del arancel internacional. Cuando al solicitante (o a

38
129

todos los solicitantes) le corresponda este descuento, el total que debe ingresarse en I es el 25% de la suma de las cantidades ingresadas en B y D.)

4. ARANCEL POR DOCUMENTO DE PRIORIDAD----- 40,00 P

5. TOTAL DE ARANCELES A PAGAR

Sume los importes de T,S,I y P

e ingrese el total en el casillero TOTAL-----2,947,00

[TOTAL]

☐ El arancel de designación no se paga en este momento.

FORMA DE PAGO

☒ autorización para debitar de cuenta de depósito (véase abajo)

☐ giro postal ☐ efectivo ☐ cupones

☒ cheque ☐ giro bancario ☐ estampillas de ganancias

☐ otra (especificar):

AUTORIZACIÓN PARA DEBITAR (O ACREDITAR) CUENTAS DE DEPÓSITO

(esta forma de pago puede no estar disponible en todas las Oficinas receptoras)

☐ Autorización para debitar los Oficina Receptora: RO/US

aranceles totales indicados

23-3050

Fecha: 11 de septiembre de

2003

Nombre: Wendy A. Choi

Firma: [ilegibile]

arancel del documento de prioridad

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

JL/WAC (ABC)
LUCCI, Joseph
Woodcock Washburn LLP
One Liberty Place
46th Floor
Philadelphia, PA 19103
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED

APR 10 2004

Woodcock Washburn

Date of mailing (day/month/year) 25 March 2004 (25.03.2004)		RECEIVED APR 10 2004	
Applicant's or agent's file reference WYNC-0320		DOCKET DEPT WYKMAN	
International application No. PCT/US2003/028413	International filing date (day/month/year) 11 September 2003 (11.09.2003)	Priority date (day/month/year) 12 September 2002 (12.09.2002)	
Applicant WYETH et al			

IMPORTANT NOTICE

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

AU, AZ, BY, CH, CN, CO, DZ, EP, HU, JP, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, RU, TM, US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BH, BZ, CA, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID, IL, IN, IS, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, OA, OM, PG, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 25 March 2004 (25.03.2004) under No. WO 2004/024730

4. **TIME LIMITS** for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the national phase

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be **30 MONTHS** from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 1926, 1932 and 1933, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limits), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

For filing a demand for international preliminary examination, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume IA, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Gijsbertus Beijer - Carlos Roy

Telephone No. (41-22) 338.91.11

Form PCT/IB/308 (April 2002)

14223
2/6
41
132

WO 2004/024730

PCT/US2003/028413

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

NOTIFICACIÓN PARA INFORMAR AL SOLICITANTE SOBRE LA COMUNICACIÓN
DE LA SOLICITUD INTERNACIONAL A LAS OFICINAS DESIGNADAS

(Norma PCT 47.1(c), primera oración)

[En el margen superior derecho aparece un sello que reza:]

RECIBIDO, ABR. 10, 2004, WOODCOCK WASHBURN

[En la parte superior aparece un sello que reza:] RECIBIDO, ABR

12, 2004, DEPARTAMENTO DE REGISTROS, WWKMN

De la OFICINA INTERNACIONAL

A: LUCCI, Joseph

Woodcock Washburn LLP

One Liberty Place

Piso 46

Filadelfia, PA 19103

Estados Unidos de Norteamérica

Fecha de envío (día/mes/año): 25 de marzo de 2004 (25.03.2004)

Referencia de archivo del solicitante o agente: WYNC-0320

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud Internacional No. PCT/US2003/028413

Fecha de presentación internacional (día/mes/año): 11 de septiembre de 2003 (11.09.2003)

Fecha de Prioridad (día/mes/año): 12 de septiembre de 2002 (12.09.2002)

Solicitante: WYETH et al

1. Por la presente se notifica que la Oficina Internacional ha comunicado, conforme al Artículo 20, la solicitud internacional a las siguientes oficinas designadas en la fecha indicada más arriba como la fecha de envío de esta notificación:

AU, AZ, BY, CH, CN, CO, DZ, EP, HU, JP, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, RU, TM, US

Conforme a la Norma 47.1(c), tercera oración, dichas Oficinas aceptarán esta notificación como prueba definitiva de que la comunicación de la solicitud internacional se ha realizado debidamente en la fecha de envío indicada más arriba y que no es necesario que el solicitante presente copia de la solicitud internacional ante las Oficinas designadas.

2. Las siguientes Oficinas designadas han renunciado al requisito de dicha comunicación a esta fecha:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EA, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID, IL, IN, IS, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, OA, OM, PG, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

La comunicación se remitirá a esas Oficinas sólo a su pedido. Es más, esas Oficinas no exigen al solicitante que presente copia de la solicitud internacional (Norma 49.1(a-bis)).

3. Se adjunta a esta notificación una copia de la solicitud internacional publicada por la Oficina Internacional el 25 de marzo de 2004 (25.03.2004) con el No. WO 2004/024730

4. PLAZOS para presentar un pedido de examen preliminar internacional y para ingresar en fase nacional

El plazo aplicable para ingresar en fase nacional será, sujeto a lo expresado en el siguiente párrafo, de 30 MESES desde la fecha de prioridad, no sólo con respecto a cualquier oficina elegida si se presenta un pedido de examen preliminar internacional antes del vencimiento de 19 meses desde la fecha

de prioridad, sino también con respecto a cualquier oficina designada, en ausencia de la presentación de dicho pedido, donde se aplica el Artículo 22(1) tal como fuera modificado con vigencia a partir del 1 de abril de 2002 con respecto a dicha Oficina designada. Para más detalles, véase el Boletín PCT "PCT Gazette" No. 44/2001 del 1 de noviembre de 2001, páginas 19926, 19932 y 19934, así como el Boletín informativo PCT "PCT Newsletter", emisiones de octubre y noviembre de 2001 y febrero de 2002.

En la práctica, **los plazos distintos del plazo de 30 meses** continuarán aplicándose, por varios períodos de tiempo, con respecto a ciertas Oficinas designadas o elegidas. Para **actualizaciones regulares sobre los plazos aplicables** (20, 21, 30 o 31 meses, u otro límite de tiempo), de Oficina por Oficina, referirse al Boletín PCT, el Boletín informativo PCT y la Guía del Solicitante PCT "PCT Applicant's Guide", Volumen II, Capítulos Nacionales, todos disponibles en el sitio de internet de la OMPI, en: <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

Para presentar un **pedido de examen preliminar internacional**, véase la Guía del Solicitante PCT, Volumen I/A, Capítulo IX. Solamente un solicitante nativo o que tiene domicilio en un

Estado Firmante de PCT que se rige por el Capítulo II tiene el derecho de presentar un pedido de examen preliminar internacional (en este momento, todos los estados firmantes del PCT están obligados por el Capítulo II).

Es **responsabilidad exclusiva** del solicitante monitorear todos estos límites de tiempo.

La Oficina Internacional de la OMPI

34, chemin des Colombettes, 1211 Ginebra 20, Suiza.

Fax: (41-22) 740.14.35.

Funcionario Autorizado: Gijsbertus Beijer - Carlos Roy.

Tel. (41-22) 338.91.11

Formulario PCT/IB/308 (abril de 2002)

RECEIVED

PATENT COOPERATION TREATY

MAR 20 2004

C. 1/1/04

From the INTERNATIONAL BUREAU

DOCKET DEPT
WWKMN

PCT

To:

RECEIVED

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

LUCCI, Joseph
Woodcock Washburn LLP
One Liberty Place
46th Floor
Philadelphia, PA 19103
United States of America

MAR 20 2004

Woodcock Washburn

Date of mailing (day/month/year) 09 March 2004 (09.03.2004)	
Applicant's or agent's file reference WYNC-0320	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2003/028413	International filing date (day/month/year) 11 September 2003 (11.09.2003)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 12 September 2002 (12.09.2002)
Applicant WYETH et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable) An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
12 Sept 2002 (12.09.2002)	60/410,168	US	31 Octo 2003 (31.10.2003)
10 Sept 2003 (10.09.2003)	10/659,167	US	08 Marc 2004 (08.03.2004)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.89.95	Authorized officer Céline Faust (Fax 338-8995) Telephone No. (41-22) 338 9729
--	---

14223
3/6
4/7
138

PCT/US2003/028413

[En el margen superior izquierdo aparece un sello que reza:]
RECIBIDO, [ilegible] MAR. 2004, DEPARTAMENTO DE REGISTROS,
WWKMN

[En el margen superior derecho aparece un sello que reza:]
RECIBIDO, MAR. 20, 2004, Woodcock Washburn

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT. NOTIFICACIÓN SOBRE LA PRESENTACIÓN O TRANSMISIÓN DEL
DOCUMENTO DE PRIORIDAD

(Instrucciones Administrativas del PCT, Artículo 411)

De la OFICINA INTERNACIONAL

Para:

LUCCI, Joseph

Woodcock Washburn LLP

One Libery Place

Piso 46

Filadelfia, PA 19103

Estados Unidos de Norteamérica

Fecha de envío (día/mes/año): 9 de marzo de 2004 (09.03.2004)

Referencia de expediente del solicitante o agente: WYNC-0320

No. de solicitud internacional: PCT/US2003/028413

Fecha de Publicación Internacional: no se ha publicado aún.

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Fecha de presentación internacional (día/mes/año): 11 de septiembre de 2003 (11.09.2003)

Fecha de prioridad (día/mes/año): 12 de septiembre de 2002 (12.09.2002)

Solicitante: WYETH et al.

1. Por medio de este formulario, el cual reemplaza toda notificación previamente emitida sobre la presentación o transmisión de documentos de prioridad, se notifica al solicitante la fecha de recepción de la Oficina Internacional del(os) documento(s) de prioridad cuya prioridad se reivindica. A menos que se indique lo contrario con las letras "NR" en la columna de la derecha, o con un asterisco al lado de la fecha de recepción, el documento de prioridad referido se presentó o se transmitió a la Oficina Internacional conforme a la Norma 17.1(a) o (b).

2. (Si fuera aplicable) Las letras "NR" que aparecen en la columna de la derecha indican un documento de prioridad que, a la fecha de envío de este Formulario, la Oficina Internacional no había recibido aun conforme a la Norma 17.1(a) o (b). Cuando, conforme a la Norma 17.1(a), el solicitante deba presentar el documento de prioridad ante la Oficina receptora o ante la Oficina Internacional, pero no lo presenta dentro del plazo establecido conforme a esa Norma, se llama la

49
140

atención al solicitante sobre la Norma 17.1(c) que dispone que ninguna Oficina designada puede denegar la reivindicación de prioridad referida antes de darle al solicitante la oportunidad, al ingreso en la fase nacional, de presentar el documento de prioridad dentro de un plazo que sea razonable en tales circunstancias.

3. (Si fuera aplicable) Un **asterisco (*)** que aparece junto a la fecha de recepción, en la columna de la derecha, indica un **documento de prioridad presentado o transmitido a la Oficina Internacional pero no conforme a la Norma 17.1(a) o (b)**. (el documento de prioridad fue recibido después del plazo determinado en la Norma 17.1(a) o el pedido de preparación y transmisión del documento de prioridad se presentó a la Oficina receptora después del plazo aplicable conforme a la Norma 17.1(b)). Aunque el documento de prioridad no se haya presentado en conformidad con la Norma 17.1(a) o (b), la Oficina Internacional de todos modos transmitirá una copia del documento a las Oficinas designadas para su estudio. En caso de que dicha copia no sea aceptada por la Oficina designada como documento de prioridad, la Norma 17.1(c) dispone que ninguna Oficina designada puede denegar la reivindicación de prioridad referida antes de darle al solicitante la oportunidad, al ingreso en la fase nacional, de presentar el

50
141

documento de prioridad dentro de un plazo que sea razonable en tales circunstancias.

<u>Fecha de prioridad</u>	<u>No. de Solicitud</u>	<u>País u Oficina</u>	<u>Fecha de recibo</u>
	<u>de la prioridad</u>	<u>Regional u Oficina</u>	<u>del documento de</u>
		<u>receptora del PCT</u>	<u>prioridad</u>
12 sept. 2002	60/410,168	US	31 oct. 2003
(12.09.2002)			(31.10.2003)
10 sept. 2003	10/659,167	US	08 mar. 2004
(10.09.2003)			(08.03.2004)

La Oficina Internacional de la OMPI

34, chemin des Colombettes, 1211 Ginebra 20, Suiza.

Nº de fax: (41-22) 338-89-95

Funcionario autorizado: Céline Faust (Fax 338-8995)

Nº de teléfono: (41-22)338 9729

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
25 March 2004 (25.03.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/024730 A1

(51) International Patent Classification: C07D 491/04.
A61K 31/47 // (C07D 491/04, 319:00, 221:00)

(21) International Application Number:
PCT/US2003/028413

(22) International Filing Date:
11 September 2003 (11.09.2003)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/410,168 12 September 2002 (12.09.2002) US
10/659,167 10 September 2003 (10.09.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH
[US/US]; A Corporation of the State of Delaware, USA,
Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): ZHOU, Dahui
[US/US]; 27 Christian Drive, East Brunswick, NJ 08816
(US). STACK, Gary, Paul [US/US]; 525 Brookfield Lane,
Ambler, PA 19002 (US).

(74) Agents: LUCCHI, Joseph et al.; Woodcock Washburn LLP,
One Liberty Place, 46th Floor, Philadelphia, PA 19103
(US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AI, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE,
GI, GM, GR, GU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

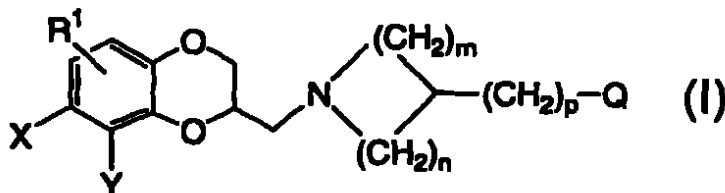
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IL, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: ANTIDEPRESSANT AZAHETEROCYCLYLMEETHYL DERIVATIVES OF HETEROCYCLIC-FUSED BENZODI-
OXANS



(57) Abstract: Compounds of the Formula: are
useful for the treatment of depression (including
but not limited to major depressive disorder,
childhood depression and dysthymia), anxiety,
panic disorder, post-traumatic stress disorder,
premenstrual dysphoric disorder (also known as
premenstrual syndrome), attention deficit disorder
(with and without hyperactivity), obsessive
compulsive disorder, social anxiety disorder,

generalized anxiety disorder, obesity, eating disorders such as anorexia nervosa and bulimia nervosa, vasomotor flushing, cocaine
and alcohol addiction, sexual dysfunction and related illnesses.

52
143

**ANTIDEPRESSANT AZAHETEROCYCLYMETHYL DERIVATIVES OF
HETEROCYCLE-FUSED BENZODIOXANS**

Cross-Reference to Related Applications

[0001] This application is continuation-in-part application of U.S. Application Serial No. 60/410,168, filed September 12, 2002, the disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety.

Field of the Invention

[0002] This invention relates to antidepressant azaheterocyclymethyl derivatives of heterocycle-fused benzodioxans, to processes for preparing them, methods of using them and to pharmaceutical compositions containing them.

Background of the Invention

[0003] Major depression is a serious health problem affecting more than 5% of the population, with a lifetime prevalence of 15-20%.

[0004] Selective serotonin reuptake inhibitors have produced success in treating depression and related illnesses and have become among the most prescribed drugs. They nonetheless have a slow onset of action, often taking several weeks to produce their full therapeutic effect. Furthermore, they are effective in less than two-thirds of patients.

[0005] Serotonin selective reuptake inhibitors (SSRIs) are well known for the treatment of depression and other conditions. SSRIs work by blocking the neuronal reuptake of serotonin, thereby increasing the concentration of serotonin in the synaptic space, and thus increasing the activation of postsynaptic serotonin receptors.

[0006] However, although a single dose of an SSRI can inhibit the neuronal serotonin transporter which would be expected to increase synaptic serotonin, long-term treatment is required before clinical improvement is achieved.

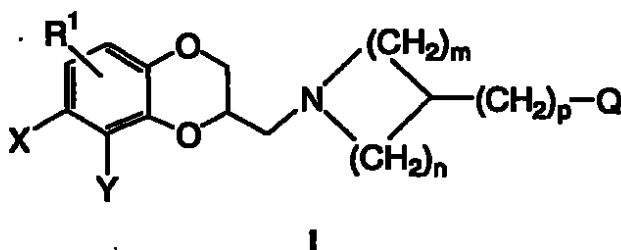
[0007] It has been suggested that the SSRIs increase the serotonin levels in the vicinity of the serotonergic cell bodies and that the excess serotonin activates somatodendritic autoreceptors, 5HT_{1A} receptors, causing a decrease in serotonin release in major forebrain areas. This negative feedback limits the increment of synaptic serotonin that can be induced by antidepressants.

[0008] A 5HT_{1A} antagonist would limit the negative feedback and should improve the efficacy of the serotonin reuptake mechanism (Perez, V., *et al.*, *The Lancet*, 349:1594-1597 (1997)). Such a combination therapy would be expected to speed up the effect of the serotonin reuptake inhibitor.

[0009] Thus, it is highly desirable to provide improved compounds which both inhibit serotonin reuptake and which are antagonists of the 5HT_{1A} receptor.

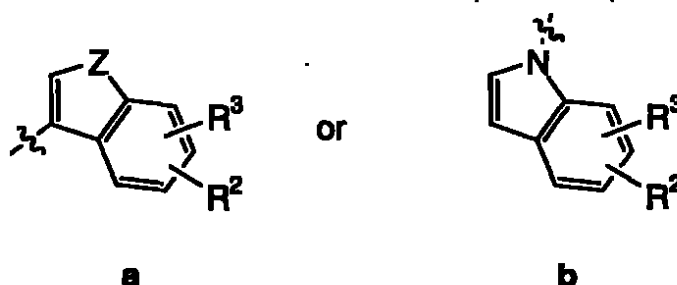
Description of the Invention

[0010] In accordance with this invention, there is provided a group of novel compounds of Formula I:



wherein

Q is

53
144

R^1 , R^2 and R^3 are, independently, hydrogen, hydroxy, halo, cyano, carboxamido, carboalkoxy of two to six carbon atoms, trifluoromethyl, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, alkoxy of 1 to 6 carbon atoms, alkanoyl of 2 to 6 carbon atoms, alkanoyloxy of 2 to 6 carbon atoms, amino, mono- or di-alkylamino in which each alkyl group has 1 to 6 carbon atoms, alkanamido of 2 to 6 carbon atoms, alkanesulfonyl of 1 to 6 carbon atoms or alkanesulfonamido of 1 to 6 carbon atoms;

X and Y are, independently, hydrogen, hydroxy, halo, cyano, carboxamido, carboalkoxy of two to six carbon atoms, trifluoromethyl, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, alkoxy of 1 to 6 carbon atoms, alkanoyl of 2 to 6 carbon atoms, alkanoyloxy of 2 to 6 carbon atoms, amino, mono- or di-alkylamino in which each alkyl group has 1 to 6 carbon atoms, alkanamido of 2 to 6 carbon atoms, alkanesulfonyl of 1 to 6 carbon atoms or alkanesulfonamido of 1 to 6 carbon atoms, or X and Y, taken together, form $-N=C(R^4)-C(R^5)=N-$, $-N=C(R^4)-C(R^6)=CH-$, $-N=C(R^4)-N=CH-$, $-N=C(R^4)-O-$, $-NH-C(R^7)=N-$ or $-NH-C(R^8)=CH-$;

R^4 and R^5 are, independently, hydrogen, halo, amino, mono- or di-alkylamino in which each alkyl group has 1 to 6 carbon atoms or alkyl of 1 to 6 carbon atoms;

R^6 is hydrogen or alkyl of 1 to 6 carbon atoms;

R^7 is hydrogen, halo, trifluoromethyl, pentafluoroethyl, amino, mono- or di-alkylamino in which each alkyl group has 1 to 6 carbon atoms or alkyl of 1 to 6 carbon atoms;

R^8 is hydrogen, halo, trifluoromethyl, pentafluoroethyl, or alkyl of 1 to 6 carbon atoms;

Z is O, S, or NR^9 , in which R^9 is hydrogen or alkyl of 1 to 6 carbon atoms;

n is an integer 0, 1, or 2;

m is an integer from 1 to 4, provided that $m + n \leq 4$ and that when $m = n = 2$, and **Q** is **b** then **X** and **Y** are not $\text{NH-C(R}^5\text{)=CH-}$; and

p is an integer from 1 to 3, provided that $p + n$ is 2 or 3;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0011] R^1 is preferably hydrogen, halo, cyano, trifluoromethyl, alkyl of 1 to 6 carbon atoms or alkoxy of 1 to 6 carbon atoms. More preferably, R^1 is hydrogen, halo or alkoxy of 1 to 6 carbon atoms. In still more preferred embodiments of the present invention, R^1 is hydrogen.

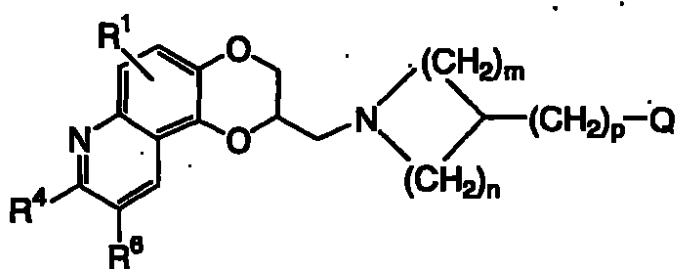
[0012] R^2 and R^3 are preferably independently selected from hydrogen, hydroxy, halo, cyano, carboxamido, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, or alkoxy of 1 to 6 carbon atoms. In still more preferred embodiments of the present invention R^2 and R^3 are preferably independently selected from hydrogen, cyano or halogen.

[0013] R^4 and R^5 are preferably independently hydrogen, amino or alkyl of 1 to 6 carbon atoms. More preferably, R^4 and R^5 are independently hydrogen or alkyl of 1 to 3 carbon atoms.

[0014] R^7 and R^8 are preferably independently selected from hydrogen, trifluoromethyl, pentafluoroethyl or alkyl of 1 to 6 carbon atoms. More preferably, R^7 and R^8 are independently hydrogen, trifluoromethyl or alkyl of 1 to 3 carbon atoms.

[0015] R^6 is preferably hydrogen or alkyl of 1 to 3 carbon atoms, **Z** is preferably NR^9 in which R^9 is hydrogen or alkyl of 1 to 3 carbon atoms, **n** is preferably 0 or 1, **m** is preferably 1 to 3 and **p** is preferably 1 or 2.

In other preferred embodiments of the invention are provided compounds of Formula Ia.

54
145

1a

wherein R^1 , R^4 , R^6 , Q , m , n and p are as described above.

[0016] This invention relates to both the R and S stereoisomers of the benzodioxan methylamines as well as to mixtures of the R and S stereoisomers. Throughout this application, the name of the product of this invention, where the absolute configuration of the compounds of the invention is not indicated, is intended to embrace the individual R and S enantiomers as well as mixtures of the two. In some embodiments of the present invention the S configuration of the 2-aminomethyl-2,3-dihydro-1,4-benzodioxan moiety is preferred. Certain of the compounds of this invention (i.e., m does not equal n) contain two stereogenic centers and thus may exist as diastereomers. This invention relates to both diastereomers, as well as to mixtures of diastereomers. For certain of the compounds of the invention (i.e., X and Y form an imidazole), tautomeric forms may exist. This application thus encompasses all tautomeric forms of compounds of the present invention.

[0017] Where a stereoisomer is preferred, it may, in some embodiments be provided substantially free of the corresponding enantiomer. Thus, an enantiomer substantially free of the corresponding enantiomer refers to a compound which is isolated or separated via separation techniques or prepared free of the corresponding enantiomer. "Substantially free," as used herein, means that the compound is made up of a significantly greater proportion of one stereoisomer. In preferred embodiments, the compound is made up of at least about 90% by weight of a preferred stereoisomer. In other embodiments of the invention, the compound is made up of at least about 99% by weight of a preferred stereoisomer. Preferred stereoisomers may be isolated from racemic mixtures by any method known to those

skilled in the art, including high performance liquid chromatography (HPLC) and the formation and crystallization of chiral salts or prepared by methods described herein. See, for example, Jacques, *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New 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).

[0018] "Alkyl," as used herein, refers to an aliphatic hydrocarbon chain and includes straight and branched chains such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, n-pentyl, isopentyl, neo-pentyl, n-hexyl, and isohexyl. Lower alkyl refers to alkyl having 1 to 3 carbon atoms.

[0019] "Alkanamido," as used herein, refers to the group $R-C(=O)-NH-$ where R is an alkyl group of 1 to 5 carbon atoms.

[0020] "Alkanoyl," as used herein, refers to the group $R-C(=O)-$ where R is an alkyl group of 1 to 5 carbon atoms.

[0021] "Alkanoyloxy," as used herein, refers to the group $R-C(=O)-O-$ where R is an alkyl group of 1 to 5 carbon atoms.

[0022] "Alkanesulfonamido," as used herein, refers to the group $R-S(O)_2-NH-$ where R is an alkyl group of 1 to 6 carbon atoms.

[0023] "Alkanesulfonyl," as used herein, refers to the group $R-S(O)_2-$ where R is an alkyl group of 1 to 6 carbon atoms.

[0024] "Alkoxy," as used herein, refers to the group $R-O-$ where R is an alkyl group of 1 to 6 carbon atoms.

[0025] "Carboxamido," as used herein, refers to the group $NH_2-C(=O)-$.

[0026] "Carboalkoxy," as used herein refers to the group R-O-C(=O)- where R is an alkyl group of 1 to 5 carbon atoms.

[0027] "Halogen" (or "halo"), as used herein, refers to chlorine, bromine, fluorine, and iodine.

[0028] Pharmaceutically acceptable salts are those derived from such organic and inorganic acids as: acetic, lactic, citric, cinnamic, tartaric, succinic, fumaric, maleic, malonic, mandelic, malic, oxalic, propionic, hydrochloric, hydrobromic, phosphoric, nitric, sulfuric, glycolic, pyruvic, methanesulfonic, ethanesulfonic, toluenesulfonic, salicylic, benzoic, and similarly known acceptable acids.

[0029] Specific examples of compounds of Formula I are:

2-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-ylmethyl)-azetidin-1-ylmethyl]-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline;

2-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-ylmethyl)-piperidin-1-ylmethyl]-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline;

2-[3-(6-Fluoro-1H-indol-3-ylmethyl)-piperidin-1-ylmethyl]-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline;

2-[3-(1H-indol-3-ylmethyl)-azetidin-1-ylmethyl]-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline;

2-[3-(5-Fluoro-1-methyl-1H-indol-3-ylmethyl)-azetidin-1-ylmethyl]-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline;

2-((4-[(6-Fluoro-1H-indol-1-yl)methyl]piperidin-1-yl)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline;

2-({4-[(6-Fluoro-1H-indol-1-yl)methyl]piperidin-1-yl}-8-ethyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline;

1-[(1-[(8-Methyl-2,3-dihydro[1,4]-dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl)methyl]piperidin-4-yl)-1H-indole-6-carbonitrile;

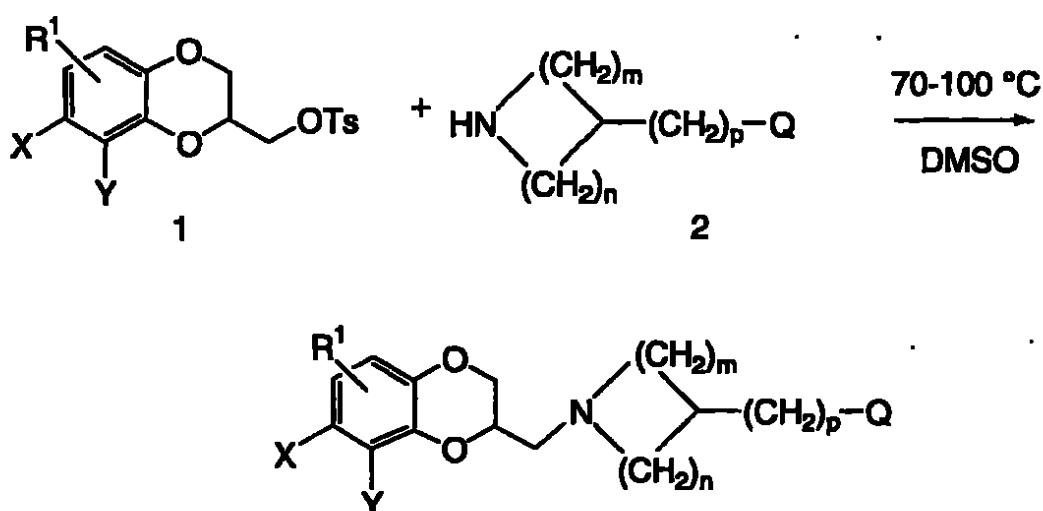
2-[3-(6-Fluoro-indol-1-ylmethyl)-azetidin-1-ylmethyl]-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline;

2-[3-[2-(6-Fluoro-indol-1-yl)-ethyl]-azetidin-1-ylmethyl]-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline;

1-[2-[1-(8-Methyl-2,3-dihydro-[1,4]-dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-azetidin-3-yl]-ethyl]-1H-Indole-6-carbonitrile; and

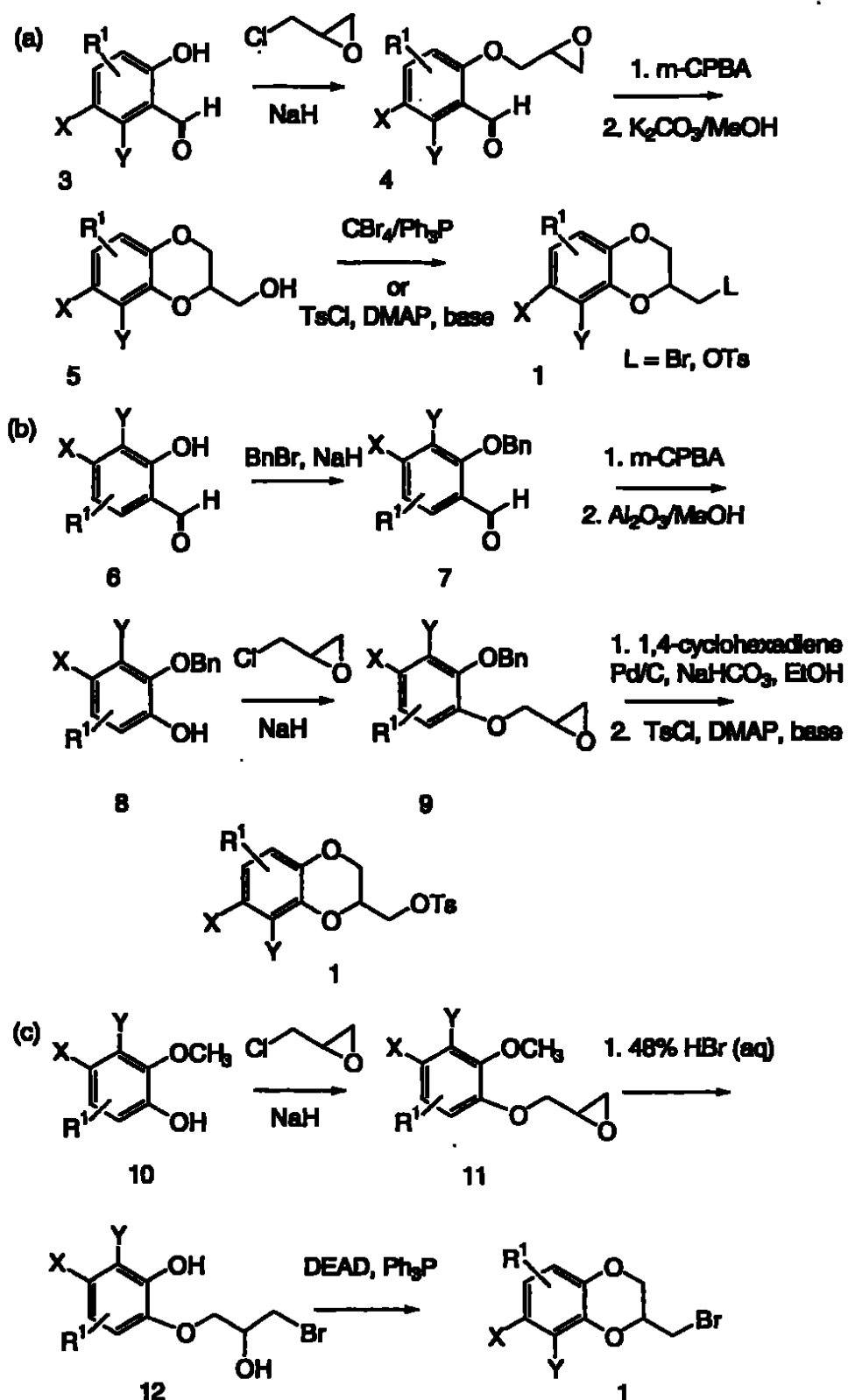
8-Methyl-2-[3-(5-methyl-1H-indol-3-ylmethyl)-azetidin-1-ylmethyl]-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline

[0030] Compounds of the present invention are suitably prepared in accordance with the following general description and specific examples. Variables used are as defined for Formula I, unless otherwise noted. Specifically (Scheme 1), the appropriately substituted azaheterocycle (2) is combined with a suitably substituted benzodioxan methyltosylate or bromide (1) in a solvent such as dimethyl sulfoxide and heated to a temperature of 70-100°C for several hours as illustrated below. Alternatively, the appropriately substituted azaheterocycle may be acylated with a suitably substituted benzodioxan carboxylic acid chloride, and the resulting amide reduced to the amine with a suitable reducing agent such as lithium aluminum hydride or borane/THF. The azaheterocycle may also be combined with a suitably substituted benzodioxan carboxaldehyde in the presence of a reducing agent such as sodium cyanoborohydride.

56
147

Scheme 1

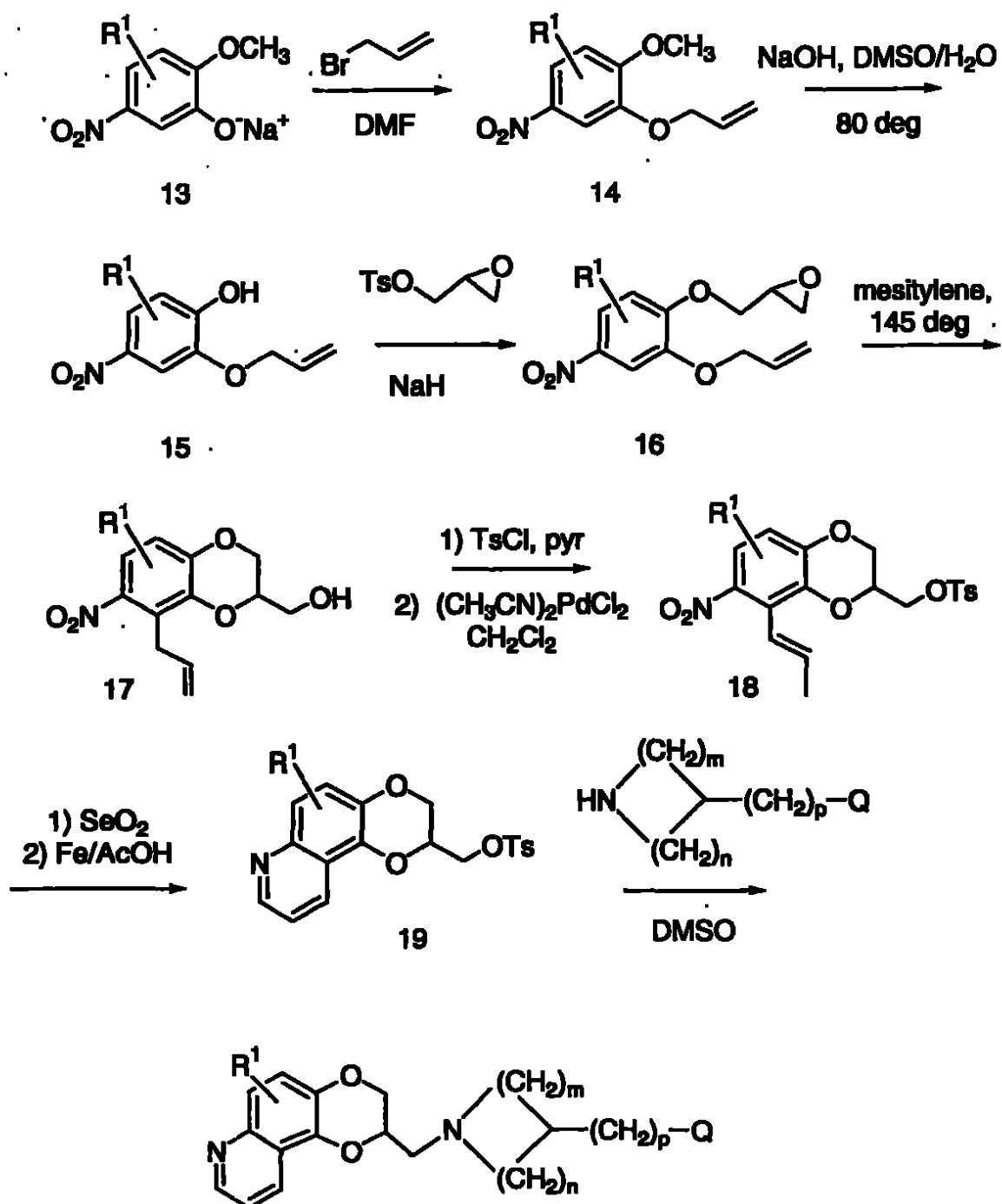
[0031] The benzodioxan methyl tosylates and halides (1) are known compounds or they may be prepared from the appropriately substituted salicylaldehydes by the method (a) described in Scheme 2 below. The salicylaldehyde (3) is alkylated with an epihalohydrin or glycidyl arylsulfonate in the presence of a suitable base. The aldehyde moiety is then converted to a phenol by a Baeyer-Villiger procedure and cyclization to the benzodioxan methanol (5) effected by treatment with a base such as potassium carbonate. The alcohol is elaborated to a tosylate (1) by treatment with *p*-toluenesulfonyl chloride and a tertiary amine base or to a bromide by treatment. Alternatively (b), the substituted salicylaldehyde (6) may be protected with a suitable protecting group such as benzyl and the aldehyde (7) converted to a phenol (8) as described above. Following elaboration of the phenol to the glycidyl ether (9) by treatment with an epihalohydrin or glycidyl arylsulfonate, deprotection and cyclization are effected in a single step via a transfer hydrogenation in the presence of sodium bicarbonate. The bromide or tosylate is prepared as described above. Or the benzodioxan methylbromide may be prepared from a suitably substituted guaiacol (10) by procedure (c) shown above. The guaiacol is alkylated with a glycidyl arylsulfonate or an epihalohydrin as described above. The methyl ether (11) is then cleaved by treatment with 48% HBr; this also converts the epoxide to a bromohydrin (12). Cyclization directly to the benzodioxan methylbromide (1) is effected by the Mitsunobu procedure.



Scheme 2

57
148

[0032] The 2,3-dihydro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyamines of the invention in which R⁴ is H are alternatively prepared as illustrated in Scheme 3 below. Specifically, the appropriately substituted nitrogualacol (13) is alkylated with allyl bromide in the presence of a suitable base such as sodium hydride and then demethylated by a reagent such as sodium hydroxide. The resulting 4-nitro-2-allyloxyphenol (15) is then alkylated with glycidyl tosylate or an epihalohydrin in the presence of a base such as sodium hydride and heated in a high boiling solvent such as mesitylene or xylene to effect both rearrangement of the allyl group and cyclization of the dioxan ring. The resulting primary alcohol (17) is converted to the tosylate by reaction with p-toluenesulfonyl chloride in the presence of a tertiary amine or pyridine, or alternatively to a halide by reaction with carbon tetrabromide or carbon tetrachloride in combination with triphenylphosphine. The allyl side chain is then isomerized by treatment with catalytic bis-acetonitrile palladium (II) chloride in refluxing methylene chloride or benzene. Allylic oxidation of 18 with selenium dioxide in refluxing dioxane/water gives the o-nitrocinnamaldehyde, which upon reduction with iron in acetic acid cyclizes to the 2,3-dihydro-1,4-dioxino[2,3-f]quinoline-2-methyltosylate (19) or halide. Replacement of the tosylate or halide with the appropriately substituted azaheterocycles in some high boiling solvent such as dimethyl sulfoxide gives the title compounds of the invention.

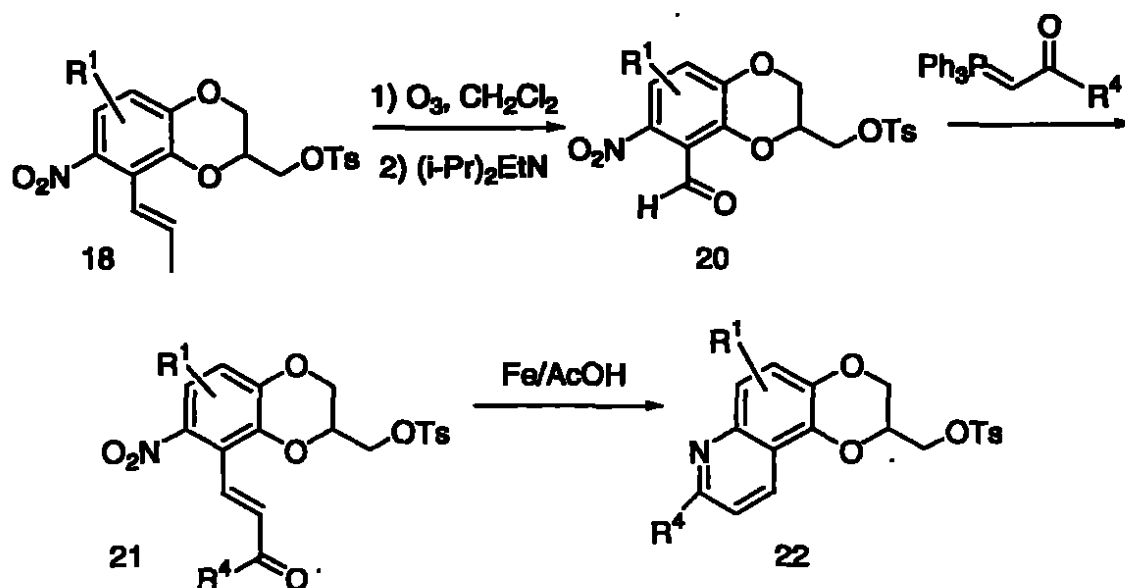


Scheme 3

[0033] The 2,3-dihydro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethylamines of the invention in which R^1 is alkyl may be prepared from the nitro olefin described above in the following manner (Scheme 4). The rearranged olefin (18) is treated sequentially with ozone and a tertiary amine or with osmium tetroxide and sodium periodate to give the

58
149

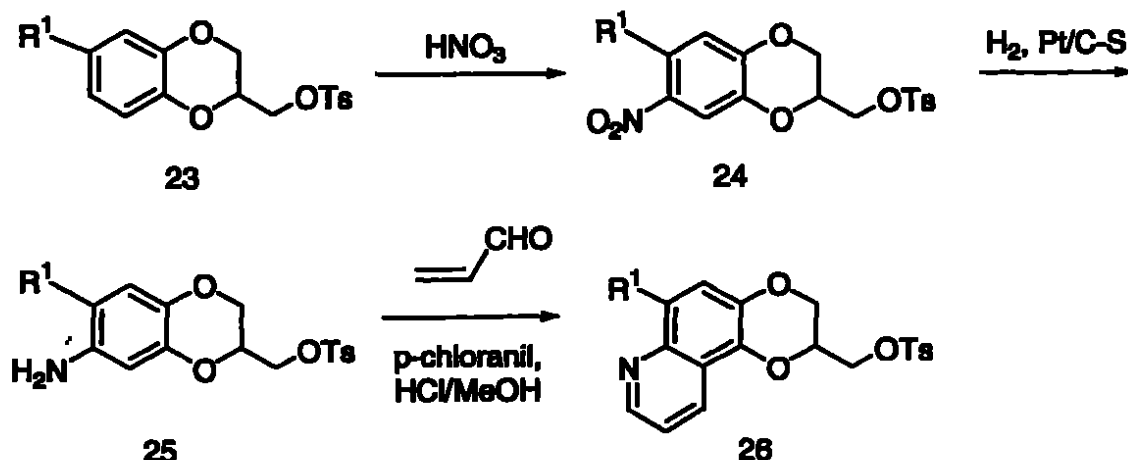
o-nitrobenzaldehyde (20). Condensation with the appropriate triphenylphosphorylidene ketone under Wittig conditions gives the o-nitrocinnamyl ketone (21), which upon reduction by iron in acetic acid, cyclizes to the corresponding 2,3-dihydro-1,4-dioxino[2,3-f]quinoline-2-methyltosylate (22). Replacement of the tosylate with the appropriately substituted azaheterocycles as above gives the title compounds of the invention. Substitution of trimethyl phosphonoacetate for the triphenylphosphorylidene ketone in the Wittig procedure above, followed by reduction of the nitro group with tin (II) chloride and cyclization in acid gives the compounds of the invention in which R⁴ is hydroxy. Treatment of the hydroxy derivative with an inorganic acid chloride such as phosphoryl chloride or bromide gives the compounds of the invention in which R⁴ is halo. Substitution of diethyl cyanomethylphosphonate for the triphenylphosphorylidene ketone in the Wittig procedure above, followed by reduction of the nitro group with tin (II) chloride and cyclization in acid gives the compounds of the invention in which R⁴ is amino.



Scheme 4

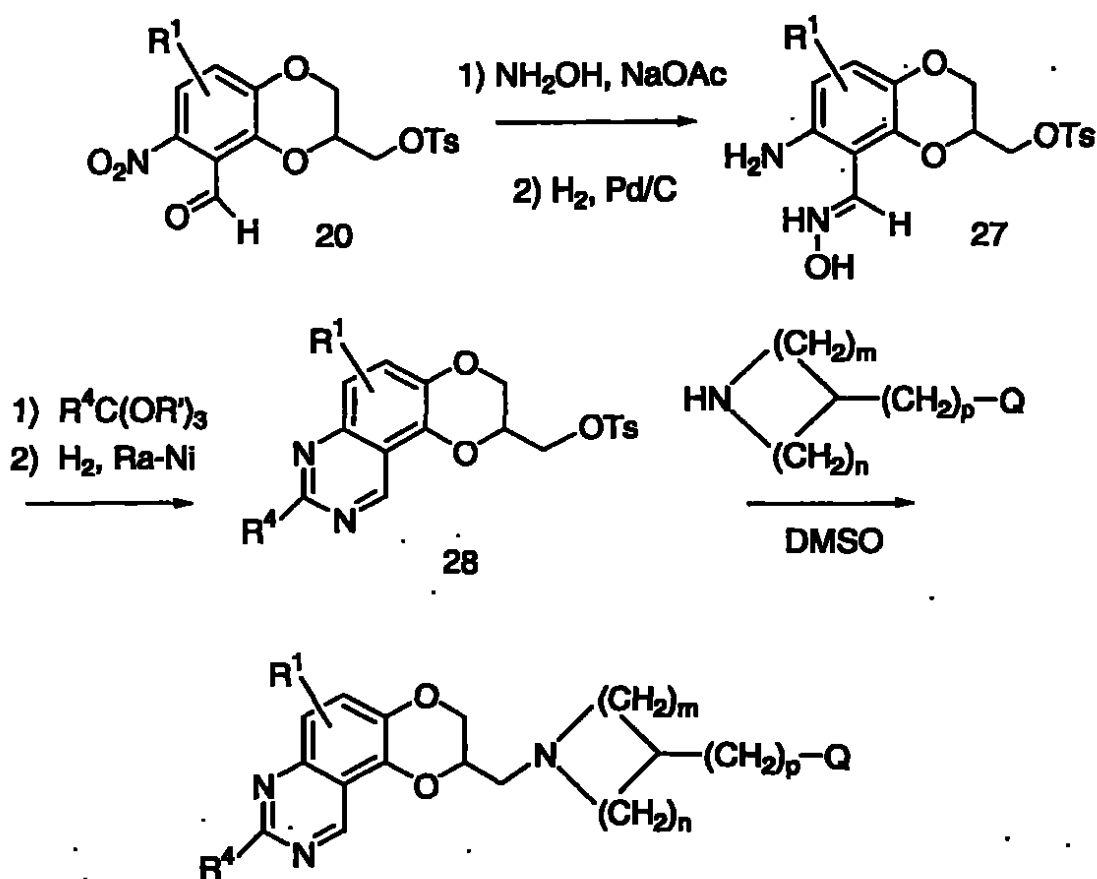
[0034] Compounds of the invention in which R¹ is attached to position 6 of the 2,3-dihydro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethylanilines may be alternatively prepared by a variation of the Skraup quinoline syntheses according to Scheme 5 below. The appropriately substituted benzodioxan methyltosylate (23) is nitrated under standard conditions with nitric acid in a solvent such as dichloroethane and the resulting nitro compound (24) reduced by treatment with hydrogen in the presence of a catalyst

such as platinum on sulfide carbon. Treatment of the resulting aniline (25) with acrolein in the presence of hydrogen chloride and an oxidant such as p-chloranil or naphthoquinone gives the corresponding 2,3-dihydro-1,4-dioxino[2,3-f]quinoline (26). Replacement of the tosylate with the appropriately substituted azaheterocycles as above gives the title compounds of the invention.



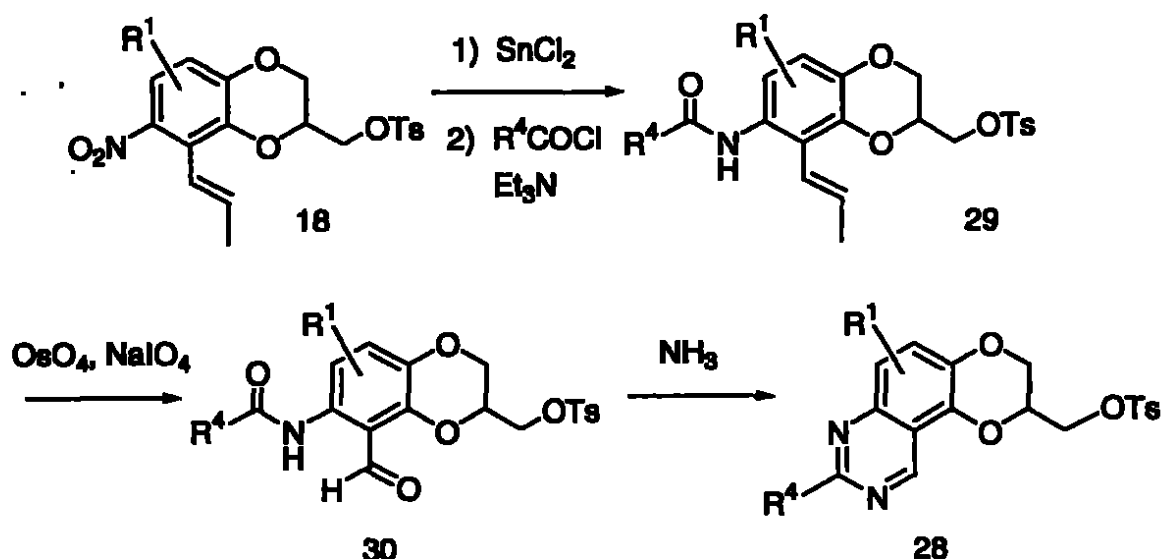
Scheme 5

[0035] The 2,3-dihydro-1,4-dioxino[2,3-f]quinazolin-2-ylmethylenamines of the invention are prepared as illustrated below (Scheme 6). The o-nitrobenzaldehyde (20) described above is converted to the oxime (27) by treatment with hydroxylamine hydrochloride in the presence of a suitable base such as sodium acetate and the nitro group reduced to the amine by hydrogenation over palladium on carbon. Cyclization to the quinazoline N-oxide is effected by treatment at reflux with the appropriate ortho ester according to the method of Ostrowski (*Heterocycles*, vol. 43, No. 2, p. 389, 1996). The quinazoline N-oxide may be reduced to the quinazoline (28) by a suitable reducing agent such as hydrogen over Raney-nickel. Alternatively, an extended period of reflux in the ortho ester gives the reduced quinazoline directly via a disproportionation reaction and the 2,3-dihydro-1,4-dioxino[2,3-f]quinazoline-2-methyltosylate or halide may be isolated by column chromatography. Replacement of the tosylate or halide with the appropriately substituted azaheterocycles in some high boiling solvent such as dimethyl sulfoxide gives the title compounds of the invention.

89
150

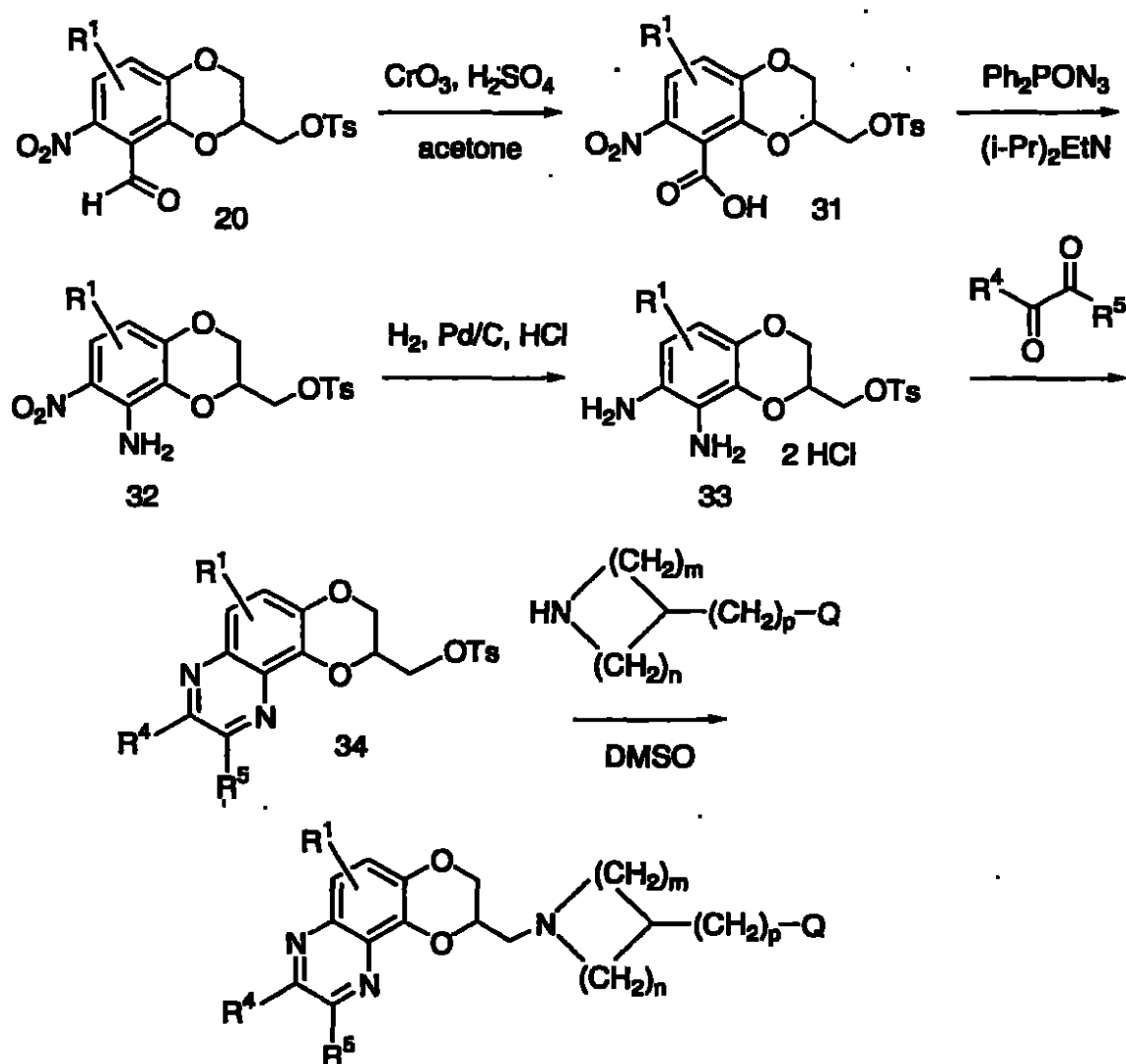
Scheme 6

[0036] The 2,3-dihydro-1,4-dioxino[2,3-f]quinazolin-2-ylmethylamines of the invention may be alternatively prepared from the rearranged olefin described above by the method outlined in Scheme 7 below. The nitro olefin (18) is first reduced to the aniline by treatment with a suitable reducing agent such as stannous chloride dihydrate in refluxing ethyl acetate and the resulting amine acylated with the appropriate acyl halide or anhydride. The olefin (29) is then converted to the aldehyde (30) by cleavage with catalytic osmium tetroxide in the presence of excess sodium periodate. Cyclization directly to the 2,3-dihydro-1,4-dioxino[2,3-f]quinazoline-2-methyltosylate (28) or halide is effected by treatment of the amido aldehyde (30) with ammonia and replacement of the tosylate or halide with the appropriately substituted azaheterocycles in some high boiling solvent such as dimethyl sulfoxide as described above gives the title compounds of the invention.



Scheme 7

[0037] The 2,3-dihydro-1,4-dioxino[2,3-f]quinoxaline-2-ylmethanamines of the invention are prepared as illustrated in Scheme 8 below. The o-nitrobenzaldehyde (20) described above is oxidized to the o-nitrobenzoic acid (31) by a suitable oxidant such as chromium trioxide (Jones' oxidation) or sodium chlorite and the acid converted to the o-nitroaniline (32) with diphenylphosphoryl azide (DPPA) in the presence of a tertiary base such as diisopropylethylamine. Reduction of the resulting nitroaniline to the diamine (33) with hydrogen and palladium on carbon and cyclization by treatment with the appropriate dicarbonyl compound (for example, glyoxal, 2,3-butanedione, 3,4-hexanedione) gives the 2,3-dihydro-1,4-dioxino[2,3-f]quinoxaline-2-methyltosylate (34) or halide. Replacement of the tosylate or halide with the appropriately substituted azaheterocycles in some high boiling solvent such as dimethyl sulfoxide gives the title compounds of the invention.

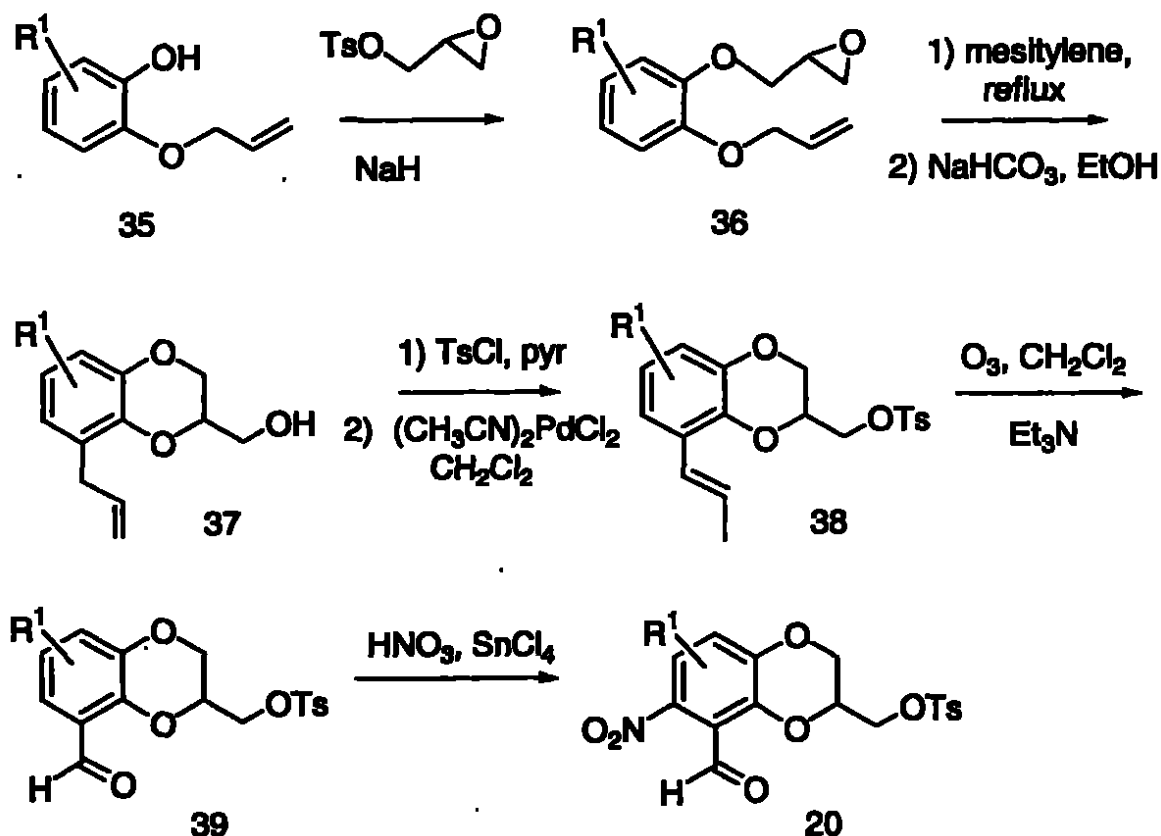


Scheme 8

[0038] The *o*-nitrobenzaldehyde (20) used in the chemistry described above may be alternatively prepared as shown in scheme 9 below. The appropriate mono-allylated catechol (35) is elaborated with glycidyl tosylate as described above and rearranged in refluxing mesitylene. Cyclization to the benzodioxan methanol (37) is

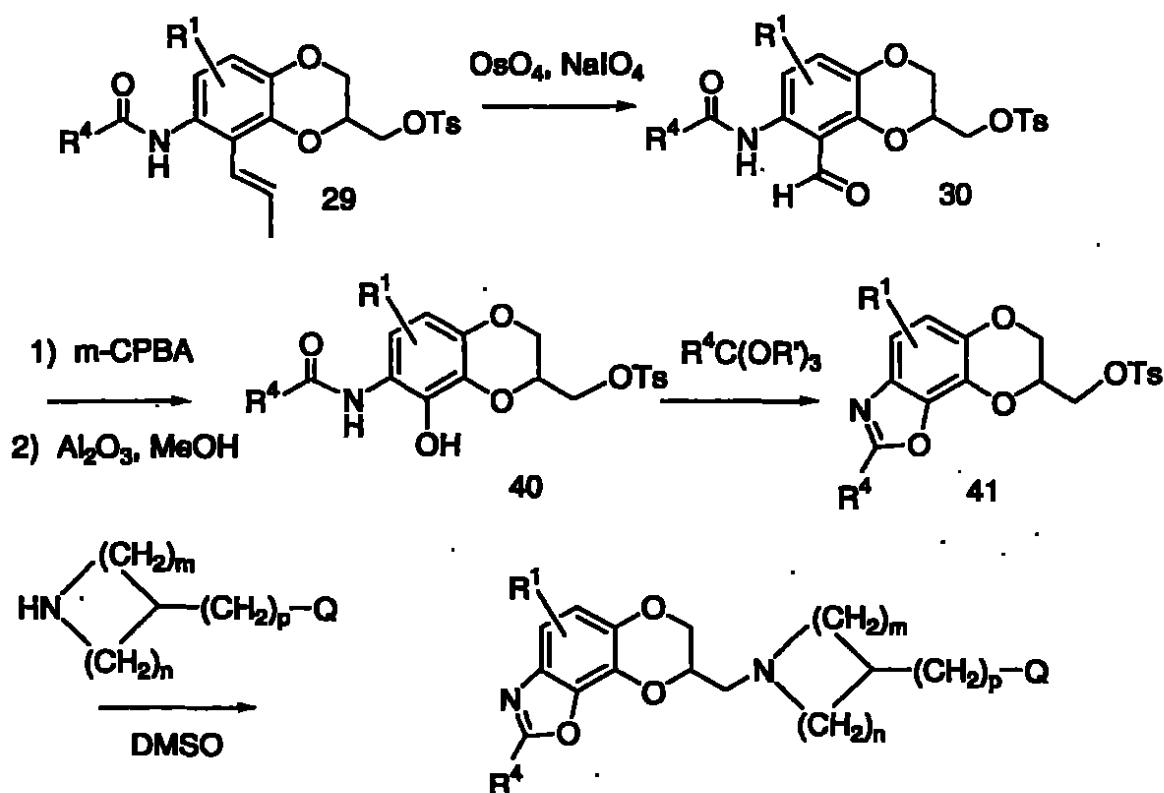
effected by treatment with sodium bicarbonate in ethanol and the alcohol is converted to the tosylate (38) or halide as described above. After rearrangement of the double bond by treatment with catalytic bis-acetonitrile palladium (II) chloride in refluxing methylene chloride and cleavage with ozone or osmium tetroxide/sodium

periodate as described above, the resulting aldehyde (39) is regioselectively nitrated with a combination of nitric acid and tin (IV) chloride.



Scheme 9

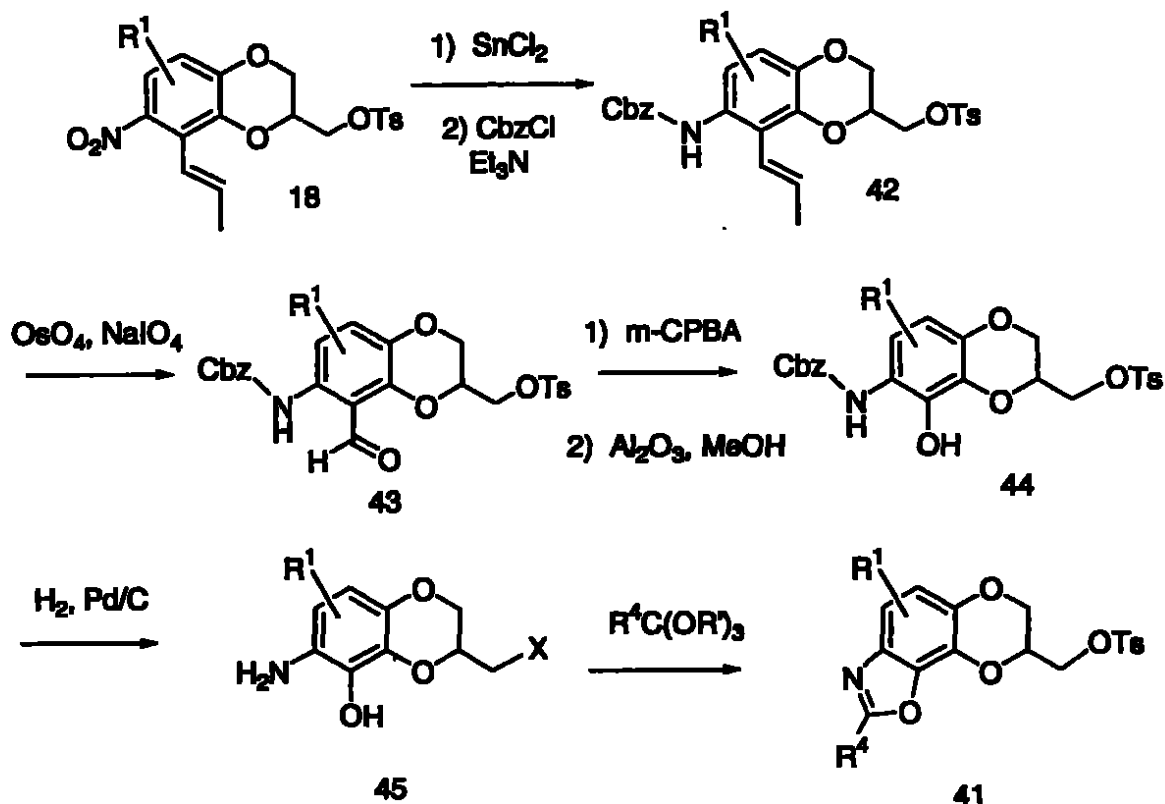
[0039] The 7,8-dihydro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-ylmethylanilines of the invention are prepared as illustrated in Scheme 10 below. The amido olefin (29) described in Scheme 7 is cleaved to the corresponding o-amidobenzaldehyde (30) by treatment with catalytic osmium tetroxide in the presence of sodium periodate. The aldehyde is converted to the phenol (40) by treatment with meta-chloroperoxybenzoic acid in a Baeyer-Villiger reaction and cyclization to the 7,8-dihydro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazole (41) is effected by treatment at reflux with an appropriate dehydrating agent such as an ortho ester or an acid catalyst such as p-toluenesulfonic acid. Replacement of the tosylate or halide with the appropriately substituted azaheterocycles in some high boiling solvent such as dimethyl sulfoxide gives the title compounds of the invention.

61
152

Scheme 10 .

[0040] Alternatively (Scheme 11), the nitro olefin (18) may be reduced with tin (II) chloride as described in Scheme 7 above and protected with a suitable protecting group such as carbobenzoxy (Cbz) before the olefin is cleaved to the aldehyde (43) by treatment with osmium tetroxide/sodium periodate and the aldehyde converted to a phenol (44) by the Baeyer-Villiger procedure. Deprotection by treatment with hydrogen over palladium on carbon gives the o-aminophenol, (45) which is cyclized to the 7,8-dihydro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazole (41) by treatment with the appropriate ortho ester, carboxylic acid or anhydride. Treatment of the o-aminophenol with cyanogen bromide or chloride or a suitably substituted carbamoyl

chloride leads to compounds of the invention in which R^4 is amino. Treatment of the o-aminophenol with carbonyl diimidazole gives the oxazolone that leads to compounds of the invention in which R^4 is halo via treatment with an inorganic anhydride such as phosphoryl chloride or bromide. Replacement of the tosylate with the appropriately substituted azaheterocycles as above gives the title compounds of the invention.

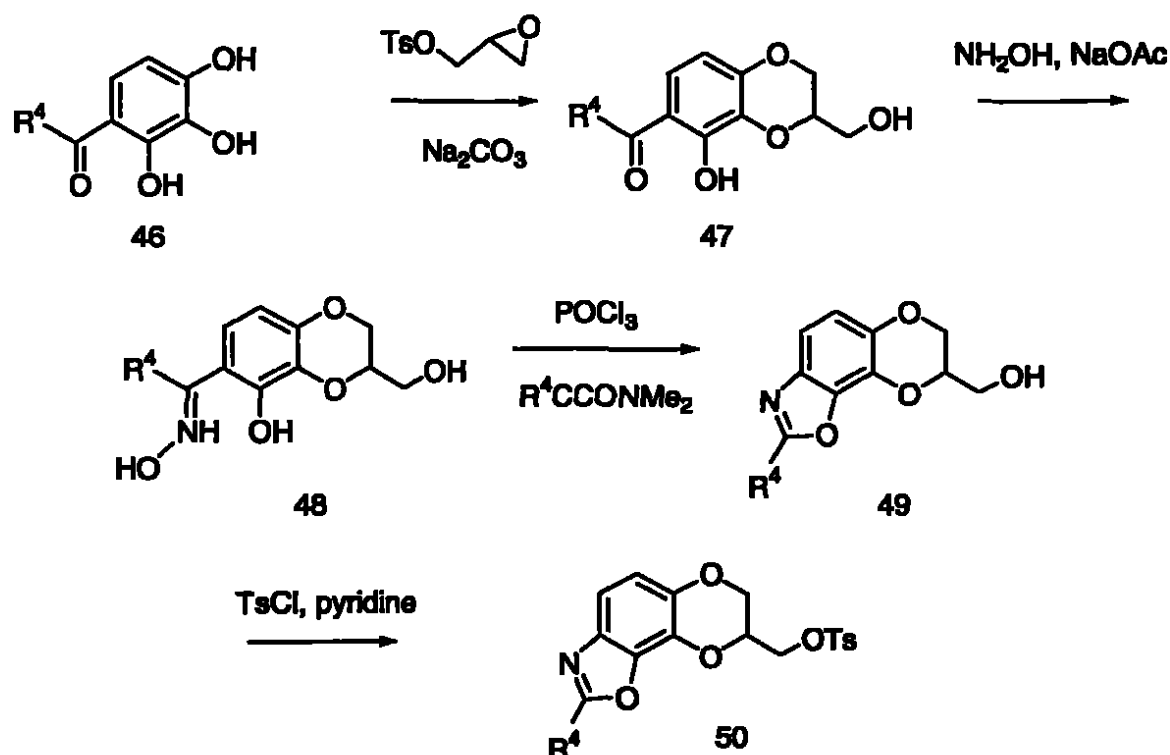


Scheme 11

[0041] Compounds of the invention in which R^1 is hydrogen and R^4 is alkyl are most conveniently prepared according to scheme 12 below. The appropriate 2',3',4'-trihydroxyacylphenone (46) is regioselectively alkylated with glycidyl tosylate or an epihalohydrin in the presence of a base such as sodium carbonate to give the corresponding 7-acyl-8-hydroxybenzodioxan-2-methanol (47). Following conversion of the ketone to the oxime (48) by reaction with hydroxylamine hydrochloride and sodium acetate, cyclization to the oxazole (49) is effected by treatment with phosphoryl chloride in the appropriate dimethylalkanolic acid amide. The resulting 7,8-dihydro-1,6,9-trioxa-3-aza-cyclopenta[a]naphthalene-8-methanol is converted to the tosylate (50) by treatment with p-toluenesulfonyl chloride in pyridine and

62
153

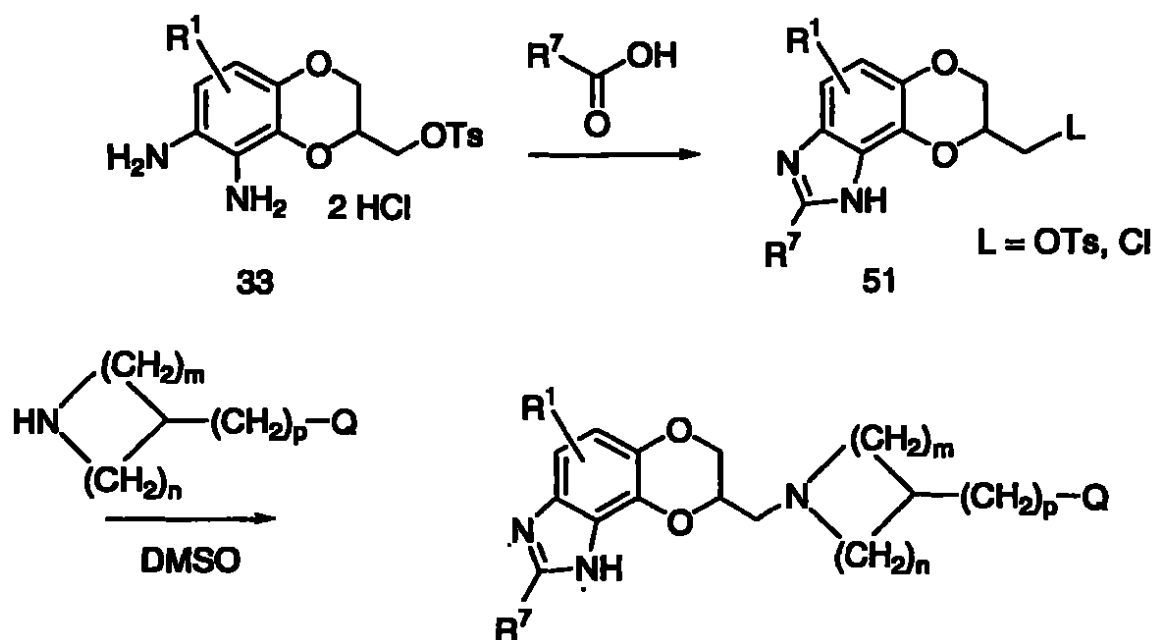
combined with the appropriate azaheterocycles as described above to give the title compounds of the invention.



Scheme 12

[0042] The 7,8-dihydro-3H-6,9-dioxo-1,3-diaza-cyclopenta[a]naphthalenes of the invention are prepared as illustrated in Scheme 13 below. The diamine 33 described in Scheme 8 is cyclized by treatment at reflux with the appropriate carboxylic acid to give the imidazole (51). Refluxing the diamine dihydrochloride in higher boiling carboxylic acids occasionally causes replacement of a tosylate group with a chloride. Replacement of the tosylate or halide with the appropriately substituted piperidine in some high boiling solvent such as dimethyl sulfoxide gives the 7,8-dihydro-3H-6,9-dioxo-1,3-diaza-cyclopenta[a]naphthalenes of the invention in which R^7 is hydrogen, perfluoroalkyl, or alkyl. Treatment of the diamine described above with cyanogen bromide or chloride or a suitably substituted carbamoyl chloride leads to compounds of the invention in which R^7 is amino. Treatment of the diamine with carbonyl diimidazole gives the imidazolone that leads to compounds of the invention in which

R^7 is halo via treatment with an inorganic anhydride such as phosphoryl chloride or bromide. Replacement of the tosylate with the appropriately substituted azaheterocycles as above gives the title compounds of the invention.

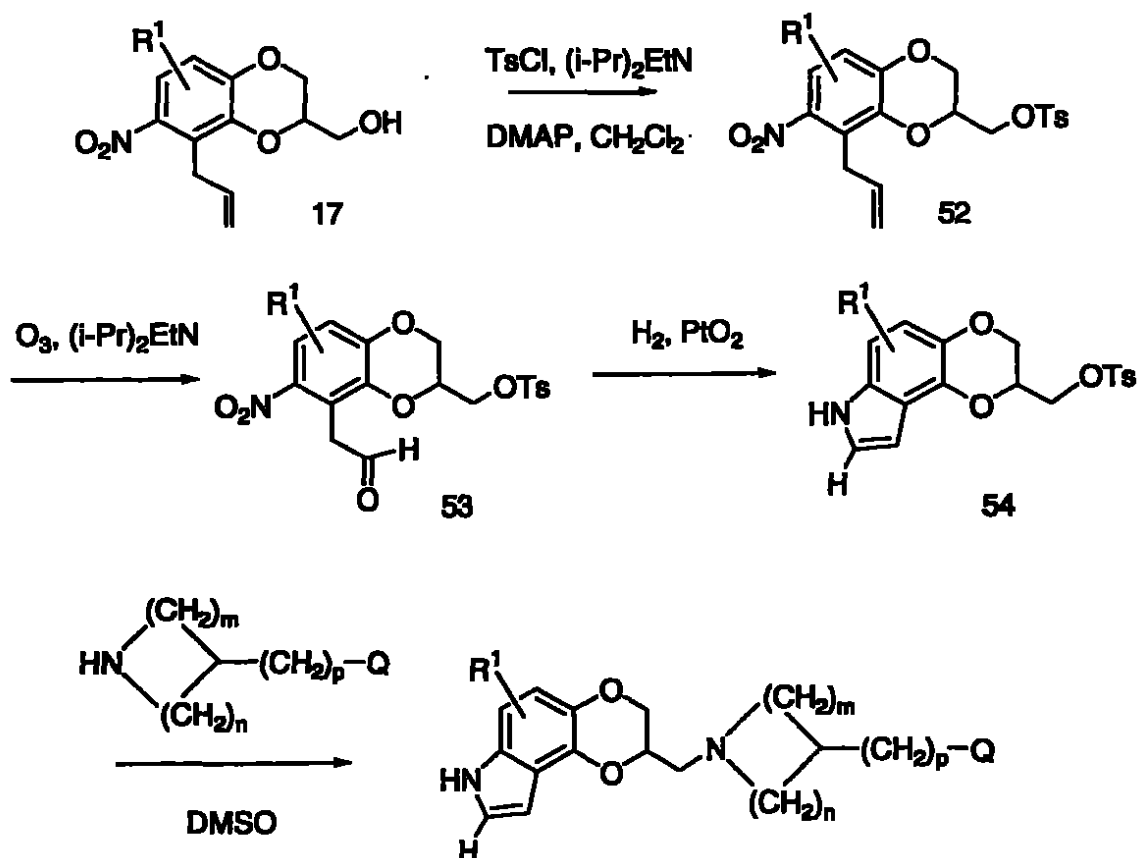


Scheme 13

[0043] The 2,3-dihydro-7H-[1,4]dioxino[2,3-e]indoles of the invention are prepared as illustrated in Scheme 14 below. Specifically, the primary alcohol (17) from the Claisen rearrangement described in Scheme 3 is converted to the tosylate (52) by reaction with p-toluenesulfonyl chloride in the presence of a tertiary amine or pyridine, or alternatively to a halide by reaction with carbon tetrabromide or carbon tetrachloride in combination with triphenylphosphine. The allyl side chain is then cleaved to the aldehyde (53) by treatment with ozone at low temperature, followed by work-up with a tertiary base such as diisopropylethylamine or triethylamine, or by treatment with catalytic osmium tetroxide and sodium periodate. Reduction of the nitro group with hydrogen over platinum oxide leads directly to formation of the indole (54) in which R^8 is hydrogen. Alternatively, the aldehyde may be treated with an appropriate alkyl Grignard reagent or with trifluoromethyl trimethylsilane in the presence of cesium fluoride, then oxidized to a ketone with a suitable oxidant such as pyridinium chlorochromate (PCC) or the Swern reagent and reduced with hydrogen

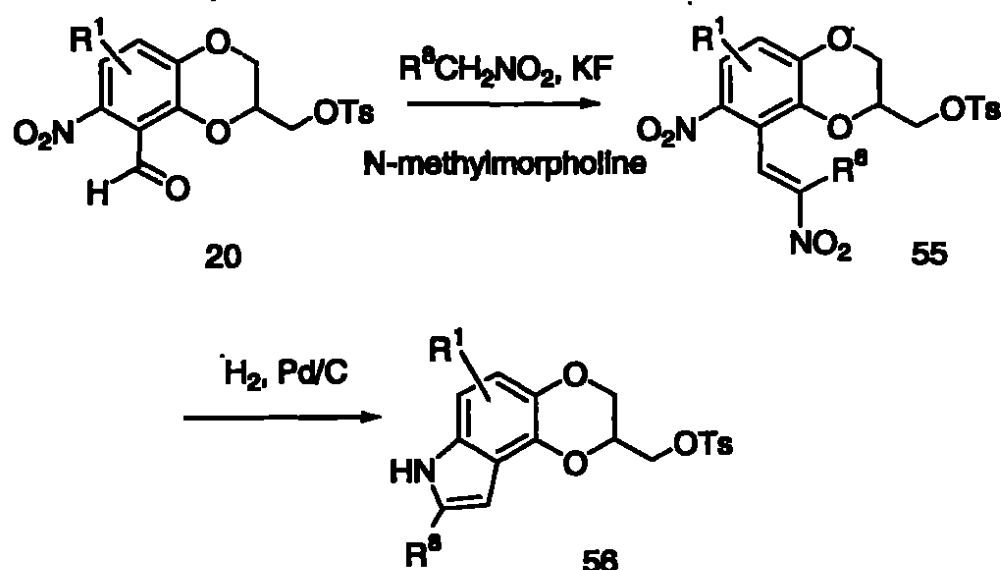
63
154

over platinum oxide to give the indoles in which R^8 is alkyl or trifluoromethyl. Replacement of the tosylate or halide with the appropriately substituted azaheterocycles in some high boiling solvent such as dimethyl sulfoxide gives the title compounds of the invention.



Scheme 14

[0044] The 2,3-dihydro-7H-[1,4]dioxino[2,3-e]indoles of the invention may alternatively be prepared from nitroaldehyde 20 by the following procedure (Scheme 15). The o-nitrobenzaldehyde (20) is condensed with the appropriate nitroalkane in the presence of a suitable base catalyst to yield the corresponding o, β -dinitrostyrene (55). Reduction of both nitro groups with hydrogen over palladium on carbon is accompanied by cyclization to form the indole (56). Replacement of the tosylate with the appropriately substituted azaheterocycles as above gives the title compounds of the invention.



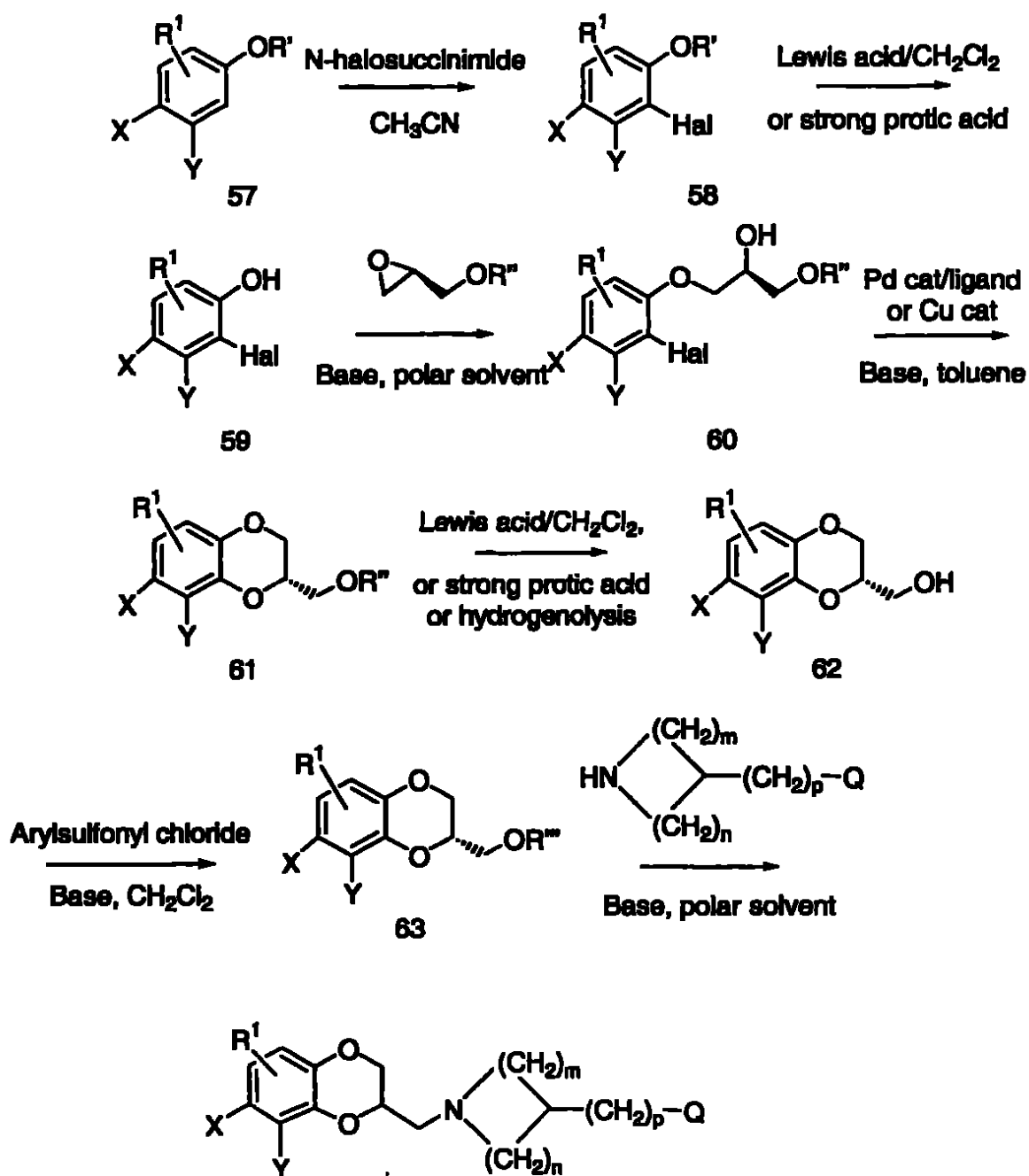
Scheme 15

[0045] The compounds of the invention may be resolved into their enantiomers by conventional methods or, preferably, the individual enantiomers may be prepared directly by substitution of (2R)-(-)-glycidyl 3-nitrobenzene-sulfonate or tosylate (for the S benzodioxan methanamine) or (2S)-(+)-glycidyl 3-nitrobenzene-sulfonate or tosylate (for the R enantiomer) in place of epichlorohydrin or racemic glycidyl tosylate in the procedures above.

In yet another method, the heterocycle-fused benzodioxans of the present invention may be prepared in accordance with Scheme 16. The synthesis of compound I is comprised of steps that begin with halogenation of 57 where R' is alkyl of 1-6 carbon atoms, with reagents such as N-halosuccinimide in acetonitrile to give 58 (where Hal is halogen such as Br, Cl or I). Deprotecting 58 with Lewis acids such as boron tribromide, boron trichloride, aluminum trichloride, ferric chloride, or trimethylsilyl iodide in a suitable solvent such as methylene chloride, or with strong protic acids such as HBr and HCl gives the salt 59. Free base 59 may be obtained by neutralization with an Amberlyst A-21 resin slurry in polar solvents such as ethanol or methanol.

69
155

[0046] Alkylation of 59, either as the free base or as the salt, with benzyl or substituted benzyl protected glycidyl ethers (, where R'' is benzyl, substituted benzyl such as 4-bromobenzyl, 3,4-dimethoxybenzyl, 2- or 4-nitrobenzyl, or 4-methoxybenzyl) in suitable polar solvents such as DMSO, DMF, or DMA in the presence of bases such as sodium carbonate, potassium carbonate, or triethylamine gives 60. 60 was then cyclized using palladium catalysts such as tris(dibenzylideneacetone)dipalladium, tetrakis(triphenylphosphine)palladium, or palladium acetate with ligands from the group consisting of (±) BINAP and separate enantiomers thereof, (±) Tol-BINAP and separate enantiomers thereof, 1,1'-bis(diphenylphosphino) ferrocene, 1,3-bis(diphenylphosphino)propane, and 1,2-bis(diphenylphosphino)ethane in the presence of bases such as NaH, LiH, KH, potassium carbonate, sodium carbonate, titanium carbonate, cesium carbonate, potassium t-butoxide or potassium phosphate tribasic in suitable solvent such as toluene, or alternatively, with copper catalyst such as copper iodide in the presence of bases such as NaH, LiH, KH in a suitable solvent such as toluene to afford 61.



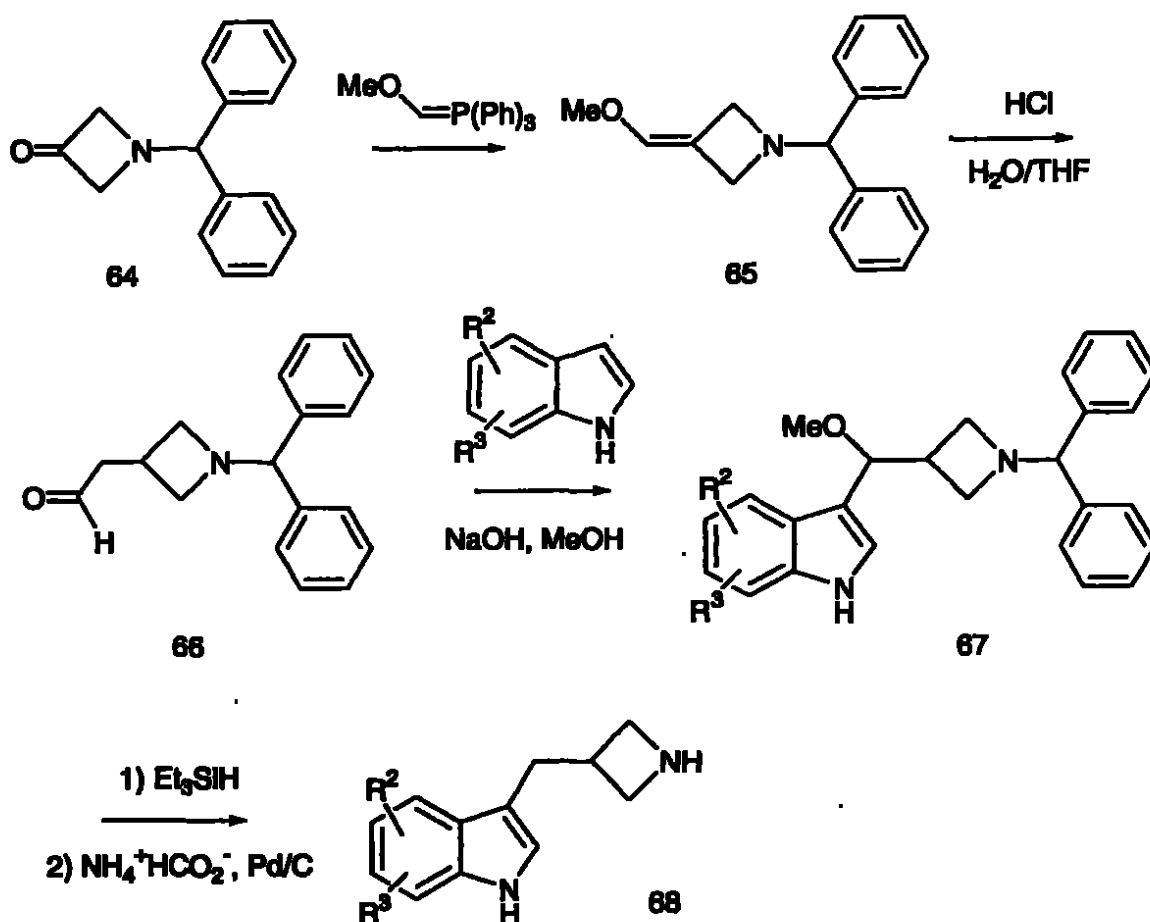
Scheme 16

[0047] Deprotection of quinoline 61 with Lewis acids such as boron tribromide, boron trichloride, aluminum trichloride, ferric chloride, trimethylsilyl iodide in a suitable solvent such as methylene chloride, or with strong protic acids such as HBr and HCl or under reductive cleavage conditions using Pd catalyst and hydrogen transfer reagents such as hydrogen, cyclohexene, methyl cyclohexene, or

65
156

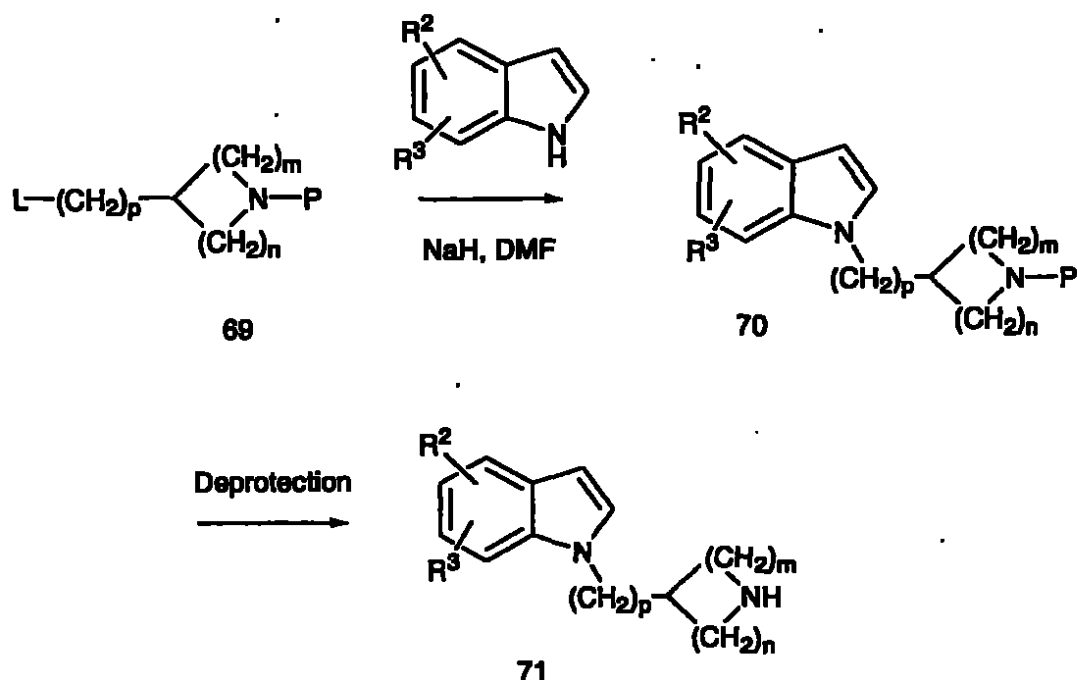
ammonium formate gives the heterocycle-fused benzodioxanmethanol 62. The hydroxyl moiety of 62 can be activated with an aryl- or alkylsulfonyl chloride such as *p*-toluenesulfonyl chloride, methanesulfonyl chloride, 2-, 3- or 4-nitrobenzenesulfonyl chloride, or 2- or 4-bromobenzenesulfonyl chloride in the presence of bases such as triethylamine or pyridine in suitable solvents such as methylene chloride, THF, or toluene to afford 63 where R^m is a sulfonate such as *p*-toluenesulfonate, methanesulfonate, 2-, 3-, or 4-nitrobenzenesulfonate, or 2- or 4-bromobenzenesulfonate. The final coupling of 63 with azaheterocycles appropriate to the invention, in the presence of bases such as Hunig's base (diisopropylethylamine), potassium carbonate, or sodium carbonate in polar solvents such as THF, dioxane, DMSO, DMF, or DMA affords the compounds of the invention 1.

[0048] The phenols, guaiacols, catechols, 2',3',4'-trihydroxyacylphenones and benzodioxan methyltosylates appropriate to the above chemistry are known compounds or can be prepared by one skilled in the art. The azaheterocycles are known compounds or they can readily be prepared by one skilled in the art using the procedures outlined by Baker et al. in WO 94/02477, Gil et. al. in WO 94/24125 or Arora et. al. in WO 00/38677. The azaheterocycles in which Q is a) and m, n and p are 1 may alternatively be prepared according to the method outlined in Scheme 17. The suitably protected azetidinone (64) is converted to the homologous aldehyde (66) by a two step procedure involving Wittig reaction of 64 with the betaine generated from (methoxymethyl)triphenylphosphonium chloride and sodium hydride, followed by hydrolysis of the resulting enol ether (65) with aqueous acid. The aldehyde (66) is reacted with a suitably substituted indole under the influence of a base such as sodium hydroxide to give the condensation product (67). Reduction with triethylsilane, followed by deprotection by transfer hydrogenation gives the indolemethylazetidine (68) useful for the preparation of certain of the compounds of the invention.



Scheme 17

[0049] The azaheterocycles in which Q is b) may alternatively be prepared according to the method outlined in Scheme 18. The suitably protected (P represents a protecting group such as carbobenzyloxy, t-butoxycarbonyl, benzhydryl, benzyl, etc.) heterocyclalkyl halide, tosylate or methanesulfonate 69, in which L represents the leaving group, is combined with the appropriately substituted indole and heated to 40-100°C in the presence of a base such as sodium hydride in a polar solvent such as N,N-dimethylformamide or dimethylsulfoxide. The resulting alkylated indole 70 is then deprotected by the appropriate means, for example hydrogenolysis over palladium on carbon for carbobenzyloxy, benzyl or benzhydryl or treatment with acid for t-butoxycarbonyl, to give the azaheterocycles useful for the preparation of certain of the compounds of the invention.



Scheme 18

[0050] A protocol similar to that used by Cheetham *et al.* (*Neuropharmacol.* 32:737, 1993) was used to determine the affinity of the compounds of the invention for the serotonin transporter. The compound's ability to displace ^3H -paroxetine from male rat frontal cortical membranes was determined using a Tom Tech filtration device to separate bound from free ^3H -paroxetine and a Wallac 1205 Beta Plate[®] counter to quantify bound radioactivity. K_i 's thus determined for standard clinical antidepressants are 1.96 nM for fluoxetine, 14.2 nM for imipramine and 67.6 nM for zimelidine. A strong correlation has been found between ^3H -paroxetine binding in rat frontal cortex and ^3H -serotonin uptake inhibition.

[0051] High affinity for the serotonin 5-HT_{1A} receptor was established by testing the claimed compound's ability to displace [^3H] 8-OHDPAT (dipropylaminotetralin) from the 5-HT_{1A} serotonin receptor following a modification of the procedure of Hall *et al.*, *J. Neurochem.* 44, 1685 (1985) which utilizes CHO cells stably transfected with human 5-HT_{1A} receptors. The 5-HT_{1A} affinities for the compounds of the invention are reported below as K_i 's.

[0052] Antagonist activity at 5-HT_{1A} receptors was established by using a ³⁵S-GTPγS binding assay similar to that used by Lazareno and Birdsall (Br. J. Pharmacol. 109: 1120, 1993), in which the test compound's ability to affect the binding of ³⁵S-GTPγS to membranes containing cloned human 5-HT_{1A} receptors was determined. Agonists produce an increase in binding whereas antagonists produce no increase but rather reverse the effects of the standard agonist 8-OHDPAT. The test compound's maximum inhibitory effect is represented as the I_{max}, while its potency is defined by the IC₅₀.

[0053] The results of the three standard experimental test procedures described in the preceding three paragraphs were as follows:

5-HT _{1A} Function		5-HT Transporter Affinity	5-HT _{1A} Receptor Affinity
<u>Compound</u>	<u>KI (nM)</u>	<u>KI (nM)</u>	<u>IC₅₀ (nM) (I_{max})</u>
Example 1	2.50	1.29	59.5 (73.7)
Example 2	3.30	15.30	552.4 (100)
Example 3	3.40	15.12	666.4 (100)
Example 4	9.20	0.56	37.2 (76.4)
Example 5	16.70	0.72	34.5 (96.3)
Example 6	9.55	1.01	241.8 (85.5)
Example 7	15.18	1.61	208.1 (81.5)
Example 8	6.56	0.60	243.2 (100)
Example 9	55.00	0.11	
Example 10	1.90	4.26	342.8 (80.0)
Example 11	1.52	2.86	250.9 (85.0)
Example 12		1.04	38.6 (89.5)

[0054] Like the antidepressants fluoxetine, paroxetine, and sertraline, the compounds of this invention have the ability to potently block the reuptake of the brain neurotransmitter serotonin. They are thus useful for the treatment of diseases commonly treated by the administration of serotonin selective reuptake inhibitor

67
158

(SSRI) antidepressants, such as depression (including but not limited to major depressive disorder, childhood depression and dysthymia), anxiety, panic disorder, post-traumatic stress disorder, premenstrual dysphoric disorder (also known as premenstrual syndrome), attention deficit disorder (with and without hyperactivity), obsessive compulsive disorders (including but not limited to trichotillomania), obsessive compulsive spectrum disorders (including but not limited to autism), social anxiety disorder, generalized anxiety disorder, obesity, eating disorders such as anorexia nervosa, bulimia nervosa, vasomotor flushing, cocaine and alcohol addiction, sexual dysfunction (including but not limited to premature ejaculation), incontinence (including, but not limited to fecal incontinence, urge incontinence, overflow incontinence, passive incontinence, reflex incontinence, stress urinary incontinence, urinary exertional incontinence and urinary incontinence), and pain (including, but not limited to migraine, chronic back pain, phantom limb pain, neuropathic pain such as diabetic neuropathy, and post herpetic neuropathy) and related illnesses. Moreover, the compounds of this invention have potent affinity for and antagonist activity at brain 5HT_{1A} serotonin receptors. Recent clinical trials employing drug mixtures (e.g., fluoxetine and pindolol) have demonstrated a more rapid onset of antidepressant efficacy for a treatment combining SSRI activity and 5HT_{1A} antagonism (Blier and Bergeron, 1995; F. Artigas et. al., 1996; M. B. Tome et. al., 1997). The compounds of the invention are thus exceedingly interesting and useful for treating depressive illnesses.

[0055] Thus the present invention provides methods of treating, preventing, inhibiting or alleviating each of the maladies listed above in a mammal, preferably in a human, the methods comprising providing a pharmaceutically effective amount of a compound of this invention to the mammal in need thereof.

[0056] Also encompassed by the present invention are pharmaceutical compositions for treating or controlling disease states or conditions of the central nervous system comprising at least one compound of Formula I, mixtures thereof, and or pharmaceutical salts thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier therefore. Such compositions are prepared in accordance with acceptable pharmaceutical procedures, such as described in *Remington's Pharmaceutical*

Sciences, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985). Pharmaceutically acceptable carriers are those that are compatible with the other ingredients in the formulation and biologically acceptable.

[0057] The compounds of this invention may be administered orally or parenterally, neat or in combination with conventional pharmaceutical carriers. Applicable solid carriers can include one or more substances that may also act as flavoring agents, lubricants, solubilizers, suspending agents, fillers, glidants, compression aids, binders or tablet-disintegrating agents or an encapsulating material. In powders, the carrier is a finely divided solid that is in admixture with the finely divided active ingredient. In tablets, the active ingredient is mixed with a carrier having the necessary compression properties in suitable proportions and compacted in the shape and size desired. The powders and tablets preferably contain up to 99% of the active ingredient. Suitable solid carriers include, for example, calcium phosphate, magnesium stearate, talc, sugars, lactose, dextrin, starch, gelatin, cellulose, methylcellulose, sodium carboxymethyl cellulose, polyvinylpyrrolidone, low melting waxes, and ion exchange resins.

[0058] Liquid carriers may be used in preparing solutions, suspensions, emulsions, syrups, and elixirs. The active ingredient of this invention can be dissolved or suspended in a pharmaceutically acceptable liquid carrier such as water, an organic solvent, a mixture of both or pharmaceutically acceptable oils or fat. The liquid carrier can contain other suitable pharmaceutical additives such as solubilizers, emulsifiers, buffers, preservatives, sweeteners, flavoring agents, suspending agents, thickening agents, colors, viscosity regulators, stabilizers, or osmo-regulators. Suitable examples of liquid carriers for oral and parenteral administration include water (particularly containing additives as above, e.g. cellulose derivatives, preferably sodium carboxymethyl cellulose solution), alcohols (including monohydric alcohols and polyhydric alcohols e.g. glycols) and their derivatives, and oils (e.g. fractionated coconut oil and arachis oil). For parenteral administration the carrier can also be an oily ester such as ethyl oleate and isopropyl myristate. Sterile liquid carriers are used in sterile liquid form compositions for parenteral administration.

68
159

[0059] Liquid pharmaceutical compositions that are sterile solutions or suspensions can be administered by, for example, intramuscular, intraperitoneal, or subcutaneous injection. Sterile solutions can also be administered intravenously. Oral administration may be either liquid or solid composition form.

[0060] Preferably the pharmaceutical composition is in unit dosage form, e.g. as tablets, capsules, powders, solutions, suspensions, emulsions, granules, or suppositories. In such form, the composition is sub-divided in unit dose containing appropriate quantities of the active ingredient; the unit dosage forms can be packaged compositions, for example packeted powders, vials, ampoules, prefilled syringes or sachets containing liquids. The unit dosage form can be, for example, a capsule or tablet itself, or it can be the appropriate number of any such compositions in package form.

[0061] The amount provided to a patient will vary depending upon what is being administered, the purpose of the administration, such as prophylaxis or therapy, and the state of the patient, the manner of administration, and the like. In therapeutic applications, compounds of the present invention are provided to a patient already suffering from a disease in an amount sufficient to cure or at least partially ameliorate the symptoms of the disease and its complications. An amount adequate to accomplish this is defined as a "therapeutically effective amount." The dosage to be used in the treatment of a specific case must be subjectively determined by the attending physician. The variables involved include the specific condition and the size, age, and response pattern of the patient. Generally, a starting dose is about 5 mg per day with gradual increase in the daily dose to about 150 mg per day, to provide the desired dosage level in the human.

[0062] Provide, as used herein, means either directly administering a compound or composition of the present invention, or administering a prodrug, derivative or analog that will form an equivalent amount of the active compound or substance within the body.

[0063] The present invention includes prodrugs of compounds of Formula I and Ia. "Prodrug," as used herein, means a compound which is convertible *in vivo* by metabolic means (e.g. by hydrolysis) to a compound of Formula I. Various forms of prodrugs are known in the art, for example, as discussed in Bundgaard, (ed.), *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985); Widder, *et al.* (ed.), *Methods in Enzymology*, vol. 4, Academic Press (1985); Krosgaard-Larsen, *et al.*, (ed). "Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, Chapter 5, 113-191 (1991), Bundgaard, *et al.*, *Journal of Drug Deliver Reviews*, 8:1-38(1992), Bundgaard, *J. of Pharmaceutical Sciences*, 77:285 *et seq.* (1988); and Higuchi and Stella (eds.) *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, American Chemical Society (1975).

[0064] The following examples illustrate the production of representative compounds of this invention.

INTERMEDIATE 1

3-Allyloxy-4-methoxynitrobenzene

[0065] 97.5 g (0.51 mole) of the sodium salt of 5-nitrogualacol was dissolved in one liter of DMF and 1.5 equivalents of allyl bromide added. The reaction was heated to 65 °C for two hours, after which time much of the dark color had discharged and tlc (1:1 CH₂Cl₂/hexane) indicated loss of starting material. The solvent was concentrated in vacuum and the residue washed with water. The product was isolated by filtration and dried in a vacuum. This gave 112 g of pale yellow solid. A sample recrystallized from methanol, gave m.p. 93-94°C.

INTERMEDIATE 2

2-Allyloxy-4-nitrophenol

[0066] To one liter of dimethyl sulfoxide was added 750 mL of 2 N aqueous sodium hydroxide and the mixture was heated to 65°C. The pale yellow solid 3-allyloxy-4-methoxynitrobenzene prepared above was added in portions over a 30-minute period and then the temperature was raised to 95°C and maintained for 3 hours, after which time the starting material had been consumed. The mixture was allowed to cool and

69
160

poured into a mixture of 1 L ice and 1 L 2 N HCl. 73 Grams of crude but homogeneous (by tlc 1:1 CH₂Cl₂/hexane) desired product was isolated as a light brown solid by filtration. This material was subsequently dissolved in 1:1 hexane/methylene chloride and filtered through silica gel to give 68 g of pale yellow solid, which, when recrystallized from ethyl/acetate/hexane, gave m.p. 61-62 °C. The aqueous mother liquors from the initial crystallization above were extracted with 2 L of ethyl acetate. This was dried over sodium sulfate, filtered, and evaporated to a dark oil. Column chromatography on silica with 1:1 CH₂Cl₂/hexane gave an additional 12 g of the title compound as a yellow solid. Elution with 2% MeOH in CHCl₃ gave 12 g of a dark oil that slowly crystallized in vacuum. This proved to be the Claisen product, 3-allyl-4-nitrocatechol.

INTERMEDIATE 3

2-(2-Allyloxy-4-nitrophenoxyethyl)-oxirane

[0067] 20 g (0.50 mole) of 60% NaH/mineral oil was placed in a two-liter flask and washed with 500 mL of hexane. 1 L of DMF was added, followed by 77 g (0.40 mole) of the 2-allyloxy-4-nitrophenol prepared in the previous step. Addition of the phenol was performed in portions under argon. After stirring the mixture for 30 minutes at room temperature under argon, 108 g (0.48 moles) of (R)-glycidyl tosylate was added and the mixture heated at 70-75°C under nitrogen overnight. Upon cooling, the DMF was removed in vacuum and replaced with one liter of methylene chloride. This was washed with 500 mL portions of 2 N HCl, saturated sodium bicarbonate and saturated brine and dried over sodium sulfate. The mixture was filtered, concentrated to an oil in vacuum and column chromatographed on silica gel using 1:1 hexane/methylene chloride as eluent. This gave 43 g of product contaminated with traces of the two starting materials, followed by 21 g of pure product as a pale yellow solid. The impure material was recrystallized from 1.2 L of 10% ethyl acetate/hexane to give 34 g of pure (homogeneous on silica gel tlc with 1:1 hexane/methylene chloride) (R)-2-(2-allyloxy-4-nitrophenoxyethyl)-oxirane (m.p. 64°C).

Elemental Analysis for: C₁₂H₁₃NO₅

Calc'd: C, 57.37; H, 5.21; N, 5.58

Found: C, 57.50; H, 5.21; N, 5.43

INTERMEDIATE 4

(8-Allyl-7-nitro-2,3-dihydro-benzo(1,4)dioxin-2-yl)-methanol

[0068] (R)-2-(2-Allyloxy-4-nitrophenoxy-methyl)-oxirane (20 g, 80 mmols) prepared as above was heated at 155°C in mesitylene for 24 hours under nitrogen. Filtration of the black solid that formed gave 1.5 g of very polar material. Evaporation of the solvent in vacuum followed by column chromatography on silica gel with methylene chloride as eluent gave 10 g of recovered starting material and 7.5 g of the desired rearranged (S)-(8-allyl-7-nitro-2,3-dihydro-benzo(1,4)dioxin-2-yl)-methanol, which slowly crystallized on standing in vacuum (m.p. 67°C). The yield based on recovered starting material is 75%.

Elemental Analysis for: C₁₂H₁₃NO₅

Calc'd: C, 57.37; H, 5.21; N, 5.58

Found: C, 57.26; H, 5.20; N, 5.35

INTERMEDIATE 5

Toluene-4-sulfonic acid 8-allyl-7-nitro-2,3-dihydro-benzo(1,4)dioxin-2-ylmethyl ester

[0069] 9.55 g (38.0 mmole) of (S)-(8-allyl-7-nitro-2,3-dihydro-benzo(1,4)dioxin-2-yl)-methanol was dissolved in 485 mL of pyridine, 29.0 g (152 mmole) of p-toluenesulfonyl chloride was added and the mixture stirred at room temperature under nitrogen overnight. Water was then added to quench the excess tosyl chloride and the solvent was removed in vacuum and replaced with methylene chloride. This solution was washed with 2 N HCl, with saturated sodium bicarbonate, and with saturated brine, and dried over magnesium sulfate. Filtration, evaporation in vacuum and column chromatography on silica gel with 1:1 hexane/methylene chloride as eluent gave 12.6 g (92%) of toluene-4-sulfonic acid (R)-allyl-7-nitro-2,3-benzo(1,4)dioxin-2-ylmethyl ester, which slowly crystallized to a tan solid (m.p. 60-62°C) upon standing.

Elemental Analysis for: C₁₉H₁₉NO₇S

Calc'd: C, 56.29; H, 4.72; N, 3.45

Found: C, 56.13; H, 4.58; N, 3.44

INTERMEDIATE 6

{7-Nitro-8-[1-propenyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate

[0070] To a solution of 10.0 g (24.0 mmole) of (R)-[8-allyl-7-nitro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate in 700 mL of benzene was added 1.03 g of bis(acetonitrile)dichloropalladium (II) and the mixture was refluxed under nitrogen for 48 hours. The catalyst was then removed by filtration and the filtrate concentrated in vacuum to a brown oil. Column chromatography on silica gel with methylene chloride as eluent gave 7.2 g of the title compound as a mixture of E and Z isomers. A sample of {(2R)-7-nitro-8[(E)-1-propenyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate was obtained as a yellow solid (m.p. 105-106°C) by evaporation of a pure E isomer-containing fraction.

Elemental Analysis for: C₁₉H₁₉NO₇S

Calc'd: C, 56.29; H, 4.72; N, 3.45

Found: C, 56.12; H, 4.64; N, 3.39

INTERMEDIATE 7

{7-Nitro-8-[3-oxo-1-propenyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate

[0071] {(2R)-7-nitro-8-[1-propenyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methyl 4-methyl benzenesulfonate (6.15 g, 15.2 mmole) was dissolved in 180 mL of dioxane. Selenium dioxide (4.20 g, 37.9 mmole) was then added, followed by 0.70 mL of water. The heterogeneous mixture was heated at reflux under nitrogen for 5 hours. Upon cooling, the reaction was filtered and concentrated in vacuum to yield a dark yellow solid. This was dissolved in minimal ethyl acetate and column chromatographed on silica gel using 30% ethyl acetate in hexane as eluent to give 5.75 g of the (R)-enantiomer of the title compound as a light yellow solid (m.p. 138-140°C).

Elemental Analysis for: C₁₉H₁₇NO₈S

Calc'd: C, 54.41; H, 4.09; N, 3.34

Found: C, 54.10; H, 3.85; N, 3.31

INTERMEDIATE 8

2,3-Dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl 4-methylbenzenesulfonate

[0072] To a solution of ((2R)-7-nitro-8-[3-oxo-1-propenyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate (3.50 g, 8.35 mmole) in 200 mL of acetic acid/ethanol (1:1) was added 2.35 g (42.1 mmole) of Iron powder and the mixture was heated at reflux under nitrogen for 8 hours. After the reaction was complete, 150 mL of water was added and the mixture filtered through a pad of celite. The filtrate was neutralized with saturated sodium bicarbonate and extracted with ethyl acetate. The extract was dried over magnesium sulfate, filtered, and evaporated in vacuum. The residue was column chromatographed on silica gel using a gradient elution commencing with 20% ethyl acetate/hexane and ending with 70% ethyl acetate/hexane to give 1.85 g of the (R)-enantiomer of the title compound as a yellow oil. ¹H-NMR (CDCl₃): doublet 8.8 δ (1 H); doublet 8.2 δ (1 H); doublet 7.8 δ (2 H); doublet 7.6 δ (1 H); multiplet 7.35 δ (1 H); multiplet 7.25 δ (3 H); multiplet 4.6 δ (1 H); multiplet 4.3-4.4 δ (3 H); multiplet 4.2 δ (1 H); singlet 2.4 δ (3 H).

INTERMEDIATE 9

(8-Formyl-7-nitro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate

[0073] ((2R)-7-Nitro-8-[1-propenyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methyl 4-methyl benzenesulfonate (10.5 g, 25.9 mmole) dissolved in 400 mL of methylene chloride was treated with excess ozone at -78°C. Diisopropylethylamine (11.5 mL, 66.0 mmole) was then added dropwise over 30 minutes and the mixture allowed to come to room temperature and stir overnight under a nitrogen atmosphere. The mixture was then diluted to 600 mL with methylene chloride, washed three times with 100 mL portions of 2N HCl (aq), twice with 200 mL portions of saturated aqueous sodium bicarbonate and with 200 mL of saturated brine. The solution was dried over

magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuum to a crude brown oil, which was column chromatographed on silica gel with 10% hexane/methylene chloride to give 7.52 g of the (R)-enantiomer of the title compound as a yellow solid. ¹H-NMR (CDCl₃): doublet 7.8 δ (2 H); doublet 7.62 δ (1 H); doublet 7.4 δ (2 H); doublet 7.0 δ (1 H); multiplet 4.4-4.6 δ (2 H); multiplet 4.2 δ (3 H); singlet 2.4 δ (3 H).

INTERMEDIATE 10

{7-Nitro-8-[(E)-3-oxo-1-butenyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate

[0074] To a solution of 3.00 g (7.37 mmole) of [(2R)-8-formyl-7-nitro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate in 250 mL of toluene was added 2.90 g (9.10 mmole) of 1-triphenylphosphorylidene-2-propanone. The mixture was stirred at room temperature under nitrogen for 5 hours, during which time some product precipitated from solution. The solvent was removed in vacuum and the crude residue was column chromatographed on silica gel with methylene chloride as eluent to give 3.0 g of the (R)-enantiomer of the title compound as a yellow solid. ¹H-NMR (CDCl₃): doublet 7.8 δ (2 H); doublet 7.6 δ (1 H); doublet 7.5 δ (2 H); doublet 7.4 δ (2 H); doublet 6.95 δ (1 H); doublet 6.6 δ (1 H); multiplet 4.5 δ (1 H); doublet of doublets 4.0 δ (1 H); multiplet 4.2 δ (3 H); singlet 2.45 δ (3 H); singlet 2.4 δ (3 H).

INTERMEDIATE 11

(8-Methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate

[0075] To a solution of {(2R)-7-nitro-8-[(E)-3-oxo-1-butenyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate (3.40 g, 7.83 mmole) in 200 mL of acetic acid/ethanol (3:2) was added 2.25 g (40.2 mmole) of iron powder and the mixture was heated at reflux under nitrogen for 8 hours. After the reaction was complete, 150 mL of water was added and the mixture filtered through a pad of celite. The filtrate was neutralized with saturated aqueous sodium bicarbonate and extracted with ethyl acetate. The extract was dried over magnesium sulfate, filtered, and evaporated in vacuum. The residue was column chromatographed on silica gel

using a gradient elution commencing with 20% ethyl acetate/hexane and ending with 70% ethyl acetate/hexane to give 2.5 g of the (R)-enantiomer of the title compound as a yellow oil. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): doublet 8.1 δ (1 H); doublet 7.6 δ (2 H); doublet 7.45 δ (1 H); multiplet 7.2 δ (4 H); multiplet 4.6 δ (1 H); multiplet 4.3 δ (3 H); multiplet 4.1 δ (1 H); singlet 2.5 δ (3H); singlet 2.4 δ (3 H).

INTERMEDIATE 12

[(7-Nitro-8-(2-oxoethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate]

[0076] A solution of 4.2 g (10 mmole) of toluene-4-sulfonic acid (2R)-8-allyl-7-nitro-2,3-dihydro-benzo(1,4)dioxin-2-ylmethyl ester in 400 mL of methylene chloride was cooled in a dry ice/isopropanol bath and saturated with ozone. It was then purged with oxygen and 2.6 g (20 mmole) of diisopropylethylamine added. The mixture was allowed to come to room temperature and stirred under nitrogen for 24 hours. It was then washed with 300 mL portions of 2 N HCl (aq), water and saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuum to give 3.8 g of the (R)-enantiomer of the title compound as a white solid one-quarter hydrate, m.p. 116-120°C.

Elemental Analysis for: $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_6\text{S} \cdot 0.25 \text{H}_2\text{O}$

Calc'd: C, 52.49; H, 4.28; N, 3.40

Found: C, 52.33; H, 3.92; N, 3.36

INTERMEDIATE 13

2,3-Dihydro-7H-[1,4]dioxino[2,3-e]indol-2-ylmethyl 4-methylbenzenesulfonate

[0077] A mixture of 3.75 g (9.2 mmole) of [(2R)-7-nitro-8-(2-oxoethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate and 3.0 g of platinum oxide in 50 mL of ethyl acetate was treated with 45 psi of hydrogen on a Parr hydrogenation apparatus for 6 hours. The mixture was then filtered through celite and concentrated in vacuum. The residue was column chromatographed on silica gel with first 10% hexane/methylene chloride, then 1% methanol/methylene chloride and finally 2%

72
163

methanol/methylene chloride to give 1.50 g of the (R)-enantiomer of the title compound as a white solid one-quarter hydrate, m.p. 145°C.

Elemental Analysis for: $C_{18}H_{17}NO_5S \cdot 0.25 H_2O$

Calc'd: C, 59.41; H, 4.85; N, 3.85

Found: C, 59.41; H, 4.57; N, 3.72

INTERMEDIATE 14

1-[5-Hydroxy-3-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]-1-ethanone

[0078] To a solution of 2',3',4'-trihydroxyacetophenone (10.6 g, 63.0 mmole) in DMF (75 mL) was added potassium carbonate (17.4 g, 126 mmole). After 5 minutes (R)-glycidyl tosylate (9.67 g, 42.3 mmole) was added, then the heterogeneous mixture was heated to 70 °C for 3 hours. After removal of the solvent in vacuum, the residue was taken into water (800 mL) and was then extracted with ethyl acetate (4 x 300 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and evaporate to dryness in vacuum. The crude brown oil thus obtained was column chromatographed on silica gel with 40% hexane/ethyl acetate as eluent to give the (S)-enantiomer of the title compound as a yellow oil which solidifies upon standing (7.5 g, 78%). MS (ESI) m/z 223 (M-H)⁻.

Elemental Analysis for: $C_{11}H_{12}O_5 \cdot 0.10 H_2O$

Calc'd: C, 58.48; H, 5.44

Found: C, 58.02; H, 5.09

INTERMEDIATE 15

1-[5-Hydroxy-3-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]-1-ethanone oxime

[0079] A solution of hydroxylamine hydrochloride (2.38 g, 34.2 mmole) in 1:1 ethanol/pyridine (100 mL) was added to a solution of 1-[(3S)-5-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]-1-ethanone (1.92 g, 8.57 mmole) in ethanol (200 mL). It was then heated to reflux under nitrogen for 5 hours. Upon cooling, the solvent was removed and replaced with ethyl acetate. The solution was then washed with water (200 mL) and with aqueous 2N HCl (100 mL), dried over

magnesium sulfate, filtered and evaporated in vacuum to give 1.89 g (93%) of the (S)-enantiomer of the title compound as a gray solid, m.p. 162°C. MS (ESI) m/z 240 (M+H)+.

Elemental Analysis for: $C_{11}H_{13}NO_5 \cdot 0.35 H_2O$

Calc'd: C, 53.81; H, 5.62; N, 5.71

Found: C, 53.51; H, 5.30; N, 5.58

INTERMEDIATE 16

[2-Methyl-7,8-dihydro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-yl]methanol

[0080] 3.03 g (12.6 mmole) of 1-[(3S)-5-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]-1-ethanone oxime was dissolved in a mixture of 1:3 N,N-dimethylacetamide/acetonitrile (100 mL). The solution was cooled in an ice/water bath and a solution of phosphorus oxychloride (1.26 mL, 35 mmole) in 1:3 N,N-dimethylacetamide/acetonitrile (30 mL) was added. The reaction mixture was stirred under nitrogen over a period of 48 hours. It was then added to an ice cold, saturated solution of sodium acetate, extracted with ethyl acetate, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated in vacuum. The resulting crude oil was column chromatographed on silica gel with 60% hexane/ethyl acetate to remove impurities and the product eluted with 40% hexane/ethyl acetate. After evaporation of the solvent in vacuum, 2.08 g (75%) of the (S)-enantiomer of the title compound was obtained as a white solid, m.p. 120°C. MS (ESI) m/z 222 (M+H)+.

Elemental Analysis for: $C_{11}H_{11}NO_4 \cdot 0.20 H_2O$

Calc'd: C, 58.77; H, 5.11; N, 6.23

Found: C, 58.93; H, 4.91; N, 6.14

INTERMEDIATE 17

[2-Methyl-7,8-dihydro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-yl]methyl 4-methylbenzenesulfonate

[0081] To a solution of [(8S)-2-methyl-7,8-dihydro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-yl]methanol (1.80 g, 8.14 mmole) in methylene chloride (100 mL) was added p-toluenesulfonyl chloride (3.90 g, 20.4 mmole). The mixture was cooled

73
164

in an ice bath and a solution of diisopropylethylamine (3.55 mL, 20.4 mmole) in methylene chloride (20 mL) was then added dropwise, followed by 4-dimethylaminopyridine (0.65 g, 5.30 mmole). The solution was allowed to warm to room temperature and was stirred under nitrogen overnight. The reaction was diluted to 500 mL in volume with methylene chloride, then washed with aqueous 2 N HCl (200 mL), with saturated aqueous sodium bicarbonate (200 mL), and with brine (150 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated in vacuum to a yellow oil. The crude oil was column chromatographed on silica gel using methylene chloride to remove impurities and 3% methanol/methylene chloride to elute the (R)-enantiomer of the title compound, which becomes a white solid under vacuum (2.56 g, 84%), m.p. 123°C. MS (ESI) m/z 376 (M+H)⁺.

Elemental Analysis for: C₁₈H₁₇NO₆S • 0.20 H₂O

Calc'd: C, 57.04; H, 4.63; N, 3.70

Found: C, 56.75; H, 4.62; N, 3.51

INTERMEDIATE 18

5-Bromo-6-methoxy-2-methylquinoline

[0082] A solution of 6-methoxy-2-methylquinoline (177 g, 1.02 mol) in acetonitrile (1.77 L) was cooled to 0-3°C followed by portion-wise addition of N-bromo-succinimide (200 g, 1.12 mol) over a period of 30 minutes while maintaining the same temperature. The resulted brown slurry was warmed to ambient temperature and stirred for an additional 6 h. The reaction was then quenched by a 10% NaHSO₃ solution (211 mL). The reaction mixture was concentrated to a volume of 600 mL then slowly poured into 0.1 N NaOH (2.5 L). The slurry (pH=9) was stirred at room temperature for 1 h then filtered, washed with water (2 x 1 L) and dried in a vacuum oven to give 253 g (98.6%) of the title compound as a brown solid. R_f = 0.39 (3:7) EtOAc:heptane; ¹H NMR (DMSO) δ 8.30 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J=6.5 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.66 (s, 3H);

Elemental Analysis for: C₁₁H₁₀NOBr

Calc'd: C 52.40 H 3.97 N 5.56

Found: C 52.13 H 3.94 N 5.61

INTERMEDIATE 19**5-Bromo-2-methyl-6-quinolinol**

[0083] A mixture of 5-bromo-2-methyl-6-methoxyquinoline (30 g, 0.12 mol) in 48% HBr (135 mL) was heated to reflux for 7 h then cooled to 5°C in 1 hour to give a brown and thick slurry. The slurry was stirred at 0-5°C for 1 hour then filtered, washed with EtOAc (2 x 50 mL) and dried in a vacuum oven to give 34.9 g (92%) of the hydrobromide of the title compound as a brown solid. ¹H NMR (DMSO) δ 8.26 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.7 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H). A slurry of the hydrobromide salt of 5-bromo-2-methyl-6-quinolinol (3.4 g, 10.5 mmol) and Amberlyst A-21 ion-exchange resin (1.7 g, pre-washed with MeOH then dried in oven) in MeOH (35 mL) was stirred at room temperature for 3 h. The mixture was then filtered and concentrated *in vacuo* to give 2.5 g (100%) of a yellow solid. *R*_f = 0.36 (1:1) EtOAc:heptane; ¹H NMR (DMSO) δ 8.26 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.47 (t, J=9.1 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H).

INTERMEDIATE 20**(2S)-1-(Benzyloxy)-3-[(5-bromo-2-methyl-6-quinolinyl)oxy]-2-propanol**

[0084] A solution of 5-bromo-2-methyl-6-quinolinol (30.1 g, 126 mmol), (R)-benzyl glycidyl ether (24.9 g, 152 mmol) and triethylamine (17.4 g, 172 mmol) in DMA (200 mL) was heated in a 95-98°C oil bath for 2 days. The solution was cooled and poured into water (300 mL) while stirring. The tan precipitate formed was filtered, washed with water (100 mL) and dried in a vacuum oven to give 37 g (73%) of the title compound as a tan solid. *R*_f = 0.35 (EtOAc); ¹H NMR (DMSO) δ 8.31 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.25-7.36 (m, 5H), 5.28 (d, J=5.1 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.22-4.29 (m, 2H), 4.08-4.15 (m, 1H), 3.61-3.73 (m, 2H), 2.66 (s, 3H); Specific rotation = +6.2 ° (c=1, CH₃OH);

Elemental Analysis for: C₂₀H₂₀BrNO₃

Calc'd: C 59.66 H 4.97 N 3.48

Found: C 59.43 H 4.97 N 3.55

74
165**INTERMEDIATE 21****(2S)-2[(Benzyloxy)methyl-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino [2,3-f]quinoline**

[0085] To a mixture of (2S)-1-(benzyloxy)-3-[5-bromo-2-methyl-6-quinolinyloxy]-2-propanol (100 g, 0.249 mol) and copper (I) iodide (47.4 g, 0.249 mol) in toluene (2 L), NaH (10.9 g, 0.45 mol) was added in portions at 30-35°C over 20 min. The reaction mixture was kept at 35°C for 30 min then heated to 110 °C slowly. After 30 min, the reaction was cooled to 60°C, additional NaH (10.9 g, 0.45 mol) was added. This was warmed to 110 °C for an additional 2 hours then cooled to room temperature before dropwise addition of water (200 mL). After stirring for 15 min, the mixture was filtered through a bed of celite then washed with toluene (3 x 50 mL) and water (50 mL). The two layers were separated. The organic layer was extracted with water (100 mL), NH₄OH (100 mL), 25% NaCl (100 mL) and concentrated *in vacuo* to give 387.6 g of the crude product as a brown syrup. The crude product was carried through to the debenzylation step before purification.

INTERMEDIATE 22**[(2R)-8-Methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methanol**

[0086] To a solution of (2S)-2[(benzyloxy)methyl-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino [2,3-f]quinoline (0.16 g, 0.5 mmol) in EtOH (1 mL) was added cyclohexene (0.5 mL) then 10% Pd/C (0.016 g, 10 mol %). The mixture was heated to reflux under N₂ for 18 h then cooled and filtered. The catalyst was rinsed with methanol and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford 0.113 g (98%) of the title alcohol as an off-white solid.

¹H NMR (CD₃OD) δ 8.46 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 2.68 (s, 3H).

INTERMEDIATE 23**[(2R)-8-Methyl-2,3-Dihydro[1,4]Dioxino[2,3-f]Quinolin-2-yl]Methyl 4-Bromobenzenesulfonate**

[0087] A solution of [(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]-methanol (4.0 g, 17.3 mmol), brosyl chloride (4.86 g, 19.0 mmol), dimethylamino pyridine (20 mg, 0.16 mmol) and triethylamine (3.62 mL, 25.8 mmol) in toluene (40 mL) was stirred at 60°C for 6 h. The reaction mixture was cooled to room temperature then water (20 mL) was added. After 30 min, the two layers were separated. The organic layer was extracted with 8% NaHCO₃ (20 mL) and H₂O (20 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo*. The solid obtained was dissolved in isopropyl alcohol (50 mL) and toluene (10 mL) at 80°C, cooled to room temperature over 1 h then filtered, washed with (5:1) IPA: toluene (2 x 5 mL) and dried in a vacuum oven to give 5.99 g (78.9%) of the title compound as an off-white solid. ¹³C NMR (CDCl₃) δ 157.9, 144.3, 138.1, 134.7, 132.9, 129.7, 129.6, 129.0, 122.4, 121.7, 121.3, 118.8, 70.7, 67.6, 64.5, 25.4

INTERMEDIATE 24**1-Benzhydryl-azetidin-3-one**

[0088] Triethylamine (11.6 mL, 42 mmol) was added to a solution of 1-benzhydryl-azetidin-3-ol (2.0 g, 4.2 mmol) in dimethylsulfoxide (60 mL) at room temperature. The resulting mixture was cooled to 10 °C, then pyridine sulfur trioxide (8.64 g, 33.6 mmol) in dimethylsulfoxide was introduced. The mixture was stirred at 10 °C for 1 hour and then for 2 hours at room temperature. The reaction mixture was poured into water (100 mL) and extracted with methylene chloride (3 x 100 mL). The organic layer was washed with water (3 x 150 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The crude oil was column chromatographed on silica gel (30% ethyl acetate-hexane). The product-containing fractions were concentrated under vacuum to give 1.7 g (86%) of the title compound as a yellow solid, m.p. 52-54°C.

38
166**INTERMEDIATE 25****1-Benzhydryl-3-methoxymethylene-azetidine**

[0089] To a suspension of sodium hydride (60% mineral oil dispersion, 0.10 g, 2.3 mmol) in anhydrous tetrahydrofuran (30 mL) was added (methoxymethyl)triphenylphosphonium chloride (0.80 g, 2.3 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 40 minutes, then a solution of 1-benzhydryl-azetidin-3-one (0.50 g, 2.1 mmol) in tetrahydrofuran was introduced at 0 °C. The resulting mixture was refluxed for 2 hours. The reaction was quenched with water and extracted with methylene chloride (3 x 50 mL). The organic layer was washed with water (3 x 50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuum. The crude oil was column chromatographed on silica gel (20% ethyl acetate-hexane). The product-containing fractions were concentrated under vacuum to give 0.29 g (52%) of the title compound as a light yellow solid, m.p. 56-58°C.

Elemental Analysis for: C₁₈H₁₉NO

Calc'd: C, 81.48 H, 7.22 N, 5.28

Found: C, 81.03 H, 7.24 N, 5.19

INTERMEDIATE 26**(1-Benzhydryl-azetidin-3-yl)-acetaldehyde**

[0090] A solution of 1-benzhydryl-3-methoxymethylene-azetidine (0.19 g, 0.88 mmol) in tetrahydrofuran (20 mL) and 1N hydrogen chloride (10 mL) was refluxed overnight. The mixture was neutralized with saturated sodium bicarbonate and extracted with methylene chloride (3 x 50 mL). The combined organic extracts were washed with water (3 x 50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuum to afford 0.17 g of the title compound as a light yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.2 (br, 4H), 4.42 (s, 1H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.23-7.27 (m, 4H), 7.37-7.40 (m, 4H).

INTERMEDIATE 27**1-[(1-Benzhydryl-azetidin-3-yl)-methoxy-methyl]-5-fluoro-1H-indole**

[0091] A solution of (1-benzhydryl-azetidin-3-yl)-acetaldehyde (0.30 g, 1.2 mmol), 5-fluoroindole (0.8 g, 6.0 mmol) and sodium hydroxide (0.06 g, 1.6 mmol) in methanol (20 mL) was refluxed for 6 hours. The reaction was quenched with water and extracted with methylene chloride (3 × 100 mL). The organic layer was washed with water (3 × 80 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuum. The crude oil was column chromatographed on silica gel (30-40% ethyl acetate/hexane). The product-containing fractions were concentrated under vacuum to give 0.27 g (56%) of the title compound as a light yellow oil. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.62 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.90-2.95 (m, 2H), 3.02 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.26-3.31 (m, 1H), 4.40 (br, 1H), 4.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (m, 1H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.22-7.27 (m, 4H), 7.31-7.39 (m, 7H), 11.10 (br, 1H).

INTERMEDIATE 28**1-[(1-Benzhydryl-azetidin-3-yl)-methoxy-methyl]-1H-indole**

[0092] This compound was prepared as described for Intermediate 27, using (1-benzhydryl-azetidin-3-yl)-acetaldehyde (0.3 g, 1.2 mmol) and indole (0.7 g, 6.0 mmol), to afford 0.23 g of the title compound as a clear oil.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.62 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 2.89 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 2.98 (m, 1H), 3.03 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 3.28 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.39 (br, 1H), 4.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.97 (m, 1H), 7.04-7.07 (m, 1H), 7.12-7.17 (m, 2H), 7.22-7.29 (m, 5H), 7.33 (m, 1H), 7.37-7.41 (m, 4H), 7.61 (m, 1H), 10.98 (br, 1H).

INTERMEDIATE 29**3-[(1-Benzhydryl-3-azetidine-3-yl)methyl]-5-fluoro-1H-indole**

[0093] A solution of 1-[(1-benzhydryl-azetidin-3-yl)-methoxy-methyl]-5-fluoro-1H-indole (0.34 g, 0.84 mmol), triethylsilane (2.7 mL, 17 mmol) and trifluoroacetic acid (3.2 mL, 42 mmol) in methylene chloride (20 mL) was refluxed overnight. The reaction was poured into ice and neutralized with concentrated ammonium

hydroxide. The mixture was extracted with methylene chloride (3 x 100 mL). The combined organic extracts were washed with water (3 x 80 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuum. The resulting crude oil was column chromatographed on silica gel (40% ethyl acetate/hexane). The product-containing fractions were concentrated under vacuum to give 0.32 g (100%) of the title compound as a clear oil. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.70-2.78 (m, 3H), 2.88 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.40 (br, 1H), 6.86-6.90 (m, 1H), 7.15-7.18 (m, 3H), 7.22-7.31 (m, 6H), 7.40-7.42 (m, 4H), 10.85 (br, 1H).

INTERMEDIATE 30

3-[(1-Benzhydryl-3-azetidine-3-yl)methyl]-1H-indole

[0094] This compound was prepared as described for Intermediate 29, using 1-[(1-benzhydryl-azetidin-3-yl)-methoxy-methyl]-1H-indole (1.39 g, 3.6 mmol), triethylsilane (11.6 ml, 72 mmol) and trifluoroacetic acid (13.7 mL, 0.18 mol), to afford 0.66 g of the title compound as a light brown oil. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.72-2.79 (m 3H), 2.91 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.39 (br, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.02-7.05 (m, 2H), 7.14-7.17 (m, 2H), 7.24-7.31 (m, 5H), 7.41-7.42 (m, 4H), 7.48 (m 1H), 10.74 (br, 1H).

INTERMEDIATE 31

3-Azetidin-3-ylmethyl-5-fluoro-1H-indole

[0095] A mixture of 3-[(1-benzhydryl-3-azetidine-3-yl)methyl]-5-fluoro-1H-indole (0.47 g, 1.3 mmol), palladium on carbon (10%, ~0.1 g) and ammonium formate (0.16 g, 2.6 mmol) in ethanol (20 mL) was refluxed for 2 hours. The mixture was filtered through celite and the solvent removed under vacuum. Diphenylmethane was removed by triturating the residue with ether, methylene chloride and decanting. The remaining product was dried under vacuum to give 0.19 g of the title compound.

INTERMEDIATE 32**3-Azetidin-3-ylmethyl-1H-Indole**

[0096] This compound was prepared as described for Intermediate 31, using 3-[(1-benzhydryl-3-azetidine-3-ylmethyl)-1H-indole] (0.66 g, 1.9 mmol), palladium on carbon (10%, ~0.1 g) and ammonium formate (0.35 g, 5.7 mmol), to afford 0.22 g of the title compound as a off-white solid, m.p. 146-147.5 °C. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.90-2.95 (m, 3H), 3.25 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.48 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 6.96 (m, 1H), 7.04-7.07 (m, 2H), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 10.75 (br, 1H).

INTERMEDIATE 33**3-(1-Benzhydryl-azetidin-3-ylmethyl)-5-fluoro-1-methyl-1H-Indole**

[0097] To a suspension of sodium hydride (60% mineral oil dispersion, 0.04 g, 1.0 mmol) in anhydrous N,N-dimethylformamide (20 ml) was added 3-azetidin-3-ylmethyl-5-fluoro-1H-Indole in DMF at -10°C. The resulting mixture was stirred for 20 min at -10°C, then methyl iodide (0.06 mL, 1.0 mmol) was introduced. The mixture was stirred for another 0.5 hour at -10°C and then quenched with water. The mixture was extracted with methylene chloride (3 × 100 mL). The organic layer was washed with water (3 × 80 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuum. The crude oil was column chromatographed on silica gel (20% ethyl acetate-hexane/hexane). The product-containing fractions were concentrated under vacuum to give 0.32 g of the title compound as a clear oil. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.62-2.73 (m, 3H), 2.82 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.18 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 4.35 (br, 1H), 6.87-6.92 (m, 1H), 7.07-7.13 (m, 3H), 7.130-7.23 (m, 5H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.35-7.37 (m, 4H).

INTERMEDIATE 34**3-Azetidin-3-ylmethyl-5-fluoro-1-methyl-1H-Indole**

[0098] This compound was prepared as described for Intermediate 31, using 3-(1-benzhydryl-azetidin-3-ylmethyl)-5-fluoro-1-methyl-1H-Indole (0.37 g, 0.94 mmol),

palladium on carbon (10%, ~0.1 g) and ammonium formate (0.24 g, 2.8 mmol), to afford 0.18 g of the title compound as a clear oil. The oxalate was prepared in ethanol and collected as a white solid, m.p. 155-156°C.

Elemental Analysis for: $C_{13}H_{15}FN_2 \cdot C_2H_2O_4$

Calc'd: C, 58.38; H, 5.55; N, 9.08

Found: C, 58.44; H, 5.45; N, 9.04

EXAMPLE 1

2-[3-(5-Fluoro-1H-Indol-3-ylmethyl)-azetidin-1-ylmethyl]-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline

[0099] A solution of (2R)-4-bromobenzenesulfonic acid 8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl ester (0.35 g, 0.80 mmol), 3-azetidin-3-ylmethyl-5-fluoro-1H-Indole (0.19 g, 0.96 mmol) and triethylamine (0.16 mL, 1.2 mmol) in dimethylsulfoxide (20 mL) was heated at 90 °C under nitrogen overnight. The reaction mixture was quenched with 1N sodium hydroxide and extracted with methylene chloride (3 x 80 mL). The organic layer was washed with water (3 x 50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated in vacuum. The resulting crude oil was column chromatographed on silica gel (3% methanol-ethyl acetate). The product-containing fractions were concentrated in vacuum to give 0.090 g of the (S)-enantiomer of the title compound as a brown oil. The dihydrochloride salt was prepared in ethyl acetate and collected as 0.068 g of a yellow solid, m.p. 125°C (dec).

Elemental Analysis for: $C_{28}H_{24}FN_3O_2 \cdot 2 HCl \cdot 3 H_2O$

Calc'd: C, 55.15; H, 5.92; N, 7.72

Found: C, 55.20; H, 5.73; N, 7.68

EXAMPLE 2

2-[3-(5-Fluoro-1H-Indol-3-ylmethyl)-piperidin-1-ylmethyl]-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline

[0100] A solution of (2R)-4-bromobenzenesulfonic acid 8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl ester (0.090 g, 0.24 mmol), 5-fluoro-3-piperidin-

3-ylmethyl-1*H*-indole (0.56 g, 0.24 mmol) and triethylamine (0.042 mL, 0.36 mmol) in dimethylsulfoxide (10 mL) was heated at 90 °C under nitrogen overnight. The reaction mixture was quenched with 1N sodium hydroxide and extracted with methylene chloride (3 x 50 mL). The organic layer was washed with water (3 x 50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated in vacuum. The crude oil was column chromatographed on silica gel (5% methanol-75%ethyl acetate-20% hexane). The product-containing fractions were concentrated in vacuum to give 0.048 g (53%) of the (S)-enantiomer of the title compound as a brown oil. The dihydrochloride salt was prepared in ethyl acetate and collected as 0.037 g of a yellow solid, m.p. 68°C (dec).

Elemental Analysis for: $C_{27}H_{28}FN_3O_2 \cdot 2 HCl \cdot 2 H_2O \cdot 0.5 EtOAc$

Calc'd: C, 58.19; H, 6.40; N, 7.02

Found: C, 58.12; H, 6.28; N, 6.90

EXAMPLE 3

2-[3-(6-Fluoro-1*H*-Indol-3-ylmethyl)-piperidin-1-ylmethyl]-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-*f*]quinoline

[0101] This compound was prepared as described for Example 2, using (2*R*)-4-bromobenzenesulfonic acid 8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-*f*]quinolin-2-ylmethyl ester (0.22 g, 4.9 mmol), 6-fluoro-3-piperidin-3-ylmethyl-1*H*-indole (0.13 g, 5.9 mmol), to afford 0.11 g (50%) of the (S)-enantiomer of the title compound as a light brown oil. The hydrogen chloride salt was prepared in ethyl acetate and collected as 0.12 g of a yellow solid, m.p. 50°C (dec).

Elemental Analysis for: $C_{27}H_{28}FN_3O_2 \cdot 2 HCl \cdot 3.5 H_2O$

Calc'd: C, 55.77; H, 6.41; N, 7.23

Found: C, 55.46; H, 6.21; N, 6.89

78
169**EXAMPLE 4****2-[3-(1H-Indol-3-ylmethyl)-azetidin-1-ylmethyl]-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline**

[0102] This compound was prepared as described for Example 1, using (2R)-4-bromobenzenesulfonic acid 8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl ester (0.26 g, 0.59 mmol), 3-azetidin-3-ylmethyl-1H-Indole (0.11 g, 0.59 mmol), to afford 0.035 g of the (S)-enantiomer of the title compound as a light brown foam. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.74-2.82 (m, 3H), 2.90 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.08 (m, 1H), 4.30-4.32 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 6.94-6.97 (m, 1H), 7.04-7.08 (m, 2H), 7.30-7.36 (m, 3H), 7.42 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H).

EXAMPLE 5**2-[3-(5-Fluoro-1-methyl-1H-indol-3-ylmethyl)-azetidin-1-ylmethyl]-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline**

[0103] This compound was prepared as described for Example 2, using (2R)-4-bromobenzenesulfonic acid 8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl ester (0.24 g, 0.53 mmol), 3-azetidin-3-ylmethyl-5-fluoro-1-methyl-1H-indole (0.12 g, 0.53 mmol), to afford 0.65 g of the (S)-enantiomer of the title compound as a light brown oil. The oxalate was prepared in methanol and collected as 0.047 g of a yellow solid, m.p. 193-195°C.

Elemental Analysis for: C₂₈H₂₈FN₃O₂ • 2 C₂H₂O₄ • 1.25 H₂O

Calc'd: C, 58.83; H, 5.17; N, 6.63

Found: C, 56.56; H, 4.76; N, 6.52

INTERMEDIATE 35**6-Fluoro-1-piperidin-4-ylmethyl-1H-Indole**

[0104] To 6-fluoroindole (1.35 g, 10.0 mmol) in N,N-dimethylformamide (100 mL) was added a 60% mineral oil dispersion of sodium hydride (0.44 g, 11 mmol). The

mixture was stirred at room temperature under nitrogen for 30 min, then 4-tosyloxymethyl-N-carbobenzyloxypiperidine (4.0 g, 10 mmol) added and the mixture heated at 70 °C under nitrogen for 16 hours. The solvent was removed in vacuum and replaced with methylene chloride (350 mL). The solution was washed with 250 mL portions of 2N aqueous hydrochloric acid, saturated aqueous sodium bicarbonate and saturated brine and dried over sodium sulfate. Filtration, concentration in vacuum and column chromatography on silica gel with methylene chloride as eluent gave 3.7 g of 4-(6-fluoro-indol-1-ylmethyl)-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester. This material was dissolved in ethyl acetate (100 mL), 10% Pd on carbon (0.50 g) and cyclohexene (3.2 g, 40 mmol) added, and the mixture refluxed under nitrogen for 2 hours. Filtration through celite, followed by concentration in vacuum gave 2.1 g of the title compound as a white solid. ¹H-NMR (CDCl₃): doublet of doublets 7.5 δ (1 H); doublet 7.0 δ (1 H); doublet of doublets 6.95 δ (1 H); triplet of doublets 6.82 δ (1 H); doublet 6.42 δ (1 H); doublet 3.9 δ (2 H); doublet 3.02 δ (1 H); triplet 2.5 δ (2 H); doublet 1.5 δ (2 H); multiplet 1.2 δ (2 H).

EXAMPLE 6

2-((4-((6-Fluoro-1H-indol-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline

[0105] [(2R)-8-Methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl)methyl 4-bromobenzene sulfonate (0.90 g, 2.0 mmol) and 6-fluoro-1-piperidin-4-ylmethyl-1H-indole (0.70 g, 3.0 mmol) were combined in DMSO (10 mL) and heated at 80 °C under nitrogen for 6 hours. The mixture was diluted with ethyl acetate (400 mL) and washed with 300 mL portions of saturated aqueous sodium bicarbonate, water, and saturated brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuum to a yellow gum. Column chromatography on silica gel with 1% methanol/chloroform and recrystallization from ethanol with addition of fumaric acid gave 0.41 g of the fumarate of the (S)-enantiomer of the title compound as a white solid, m.p. 140-142°C.

Elemental Analysis for: C₂₇H₂₈FN₃O₂ • C₄H₄O₄ • 1.5 H₂O

Calc'd: C, 63.26; H, 5.99; N, 7.14

Found: C, 63.58; H, 5.84; N, 7.17

31
170**EXAMPLE 7****2-((4-((6-Fluoro-1H-indol-1-yl)methyl)piperidin-1-yl)-8-ethyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline**

[0106] [(2R)-8-Ethyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl 4-methylbenzene sulfonate (0.50 g, 1.2 mmol) and 6-fluoro-1-piperidin-4-ylmethyl-1H-Indole (0.70 g, 3.0 mmol) were combined in DMSO (10 mL) and heated at 80°C under nitrogen for 6 hours. The mixture was diluted with ethyl acetate (400 mL) and washed with 300 mL portions of saturated aqueous sodium bicarbonate, water, and saturated brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuum to a yellow gum. Column chromatography on silica gel with 1% methanol/chloroform and recrystallization from isopropanol with addition of excess HCl gave 0.16 g of the dihydrochloride of the (S)-enantiomer of the title compound as a gold solid, m.p. >250°C.

Elemental Analysis for: $C_{28}H_{30}FN_3O_2 \cdot 2 HCl \cdot 1.5 H_2O$

Calc'd: C, 60.11; H, 6.31; N, 7.51

Found: C, 60.45; H, 6.38; N, 7.15

INTERMEDIATE 36**1-Piperidin-4-ylmethyl-1H-Indole-5-carbonitrile**

[0107] To 6-cyanoindole (1.7 g, 12 mmol) in N,N-dimethylformamide (100 mL) was added a 60% mineral oil dispersion of sodium hydride (0.48 g, 12 mmol). The mixture was stirred at room temperature under nitrogen for 30 min, then 4-tosyloxymethyl-N-carbobenzoyloxypiperidine (4.8 g, 12 mmol) added and the mixture heated at 80°C under nitrogen for 15 hours. The solvent was removed in vacuum and replaced with methylene chloride (400 mL). The solution was washed with 350 mL portions of water, saturated aqueous sodium bicarbonate, and saturated brine and dried over sodium sulfate. Filtration, concentration in vacuum and column chromatography on silica gel with methylene chloride as eluent gave 4.4 g of 4-(6-cyano-indol-1-ylmethyl)-piperidine-1-carboxylic acid benzyl ester. This material was dissolved in ethyl acetate (100 mL), 10% Pd on carbon (0.50 g) and cyclohexene (3.2

g, 40 mmol) added, and the mixture refluxed under nitrogen for 15 hours. Filtration through celite, followed by concentration in vacuum gave 1.9 g of the title compound as a white solid. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): doublet 7.6 δ (1 H); singlet 7.55 δ (1 H); doublet 7.2 δ (1 H); singlet 7.13 δ (1 H); singlet 6.25 δ (1 H); doublet 3.9 δ (2 H); doublet 3.02 δ (1 H); triplet 2.45 δ (2 H); doublet 1.45 δ (2 H); multiplet 1.18 δ (2 H).

EXAMPLE 8

1-[(1-[(8-Methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl)methyl]piperidin-4-yl)-1H-indole-6-carbonitrile

[0108] [(2R)-8-Methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl)methyl 4-bromobenzene sulfonate (0.90 g, 2.0 mmol) and 1-piperidin-4-ylmethyl-1H-indole-6-carbonitrile (0.72 g, 3.0 mmol) were combined in DMSO (10 mL) and heated at 80°C under nitrogen for 6 hours. The mixture was diluted with ethyl acetate (400 mL) and washed with 300 mL portions of saturated aqueous sodium bicarbonate, water, and saturated brine, dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuum to a yellow gum. Column chromatography on silica gel with 1% methanol/chloroform and recrystallization from ethanol with addition of fumaric acid gave 0.40 g of the fumarate of the (S)-enantiomer of the title compound as a white solid, m.p. 178-180°C.

Elemental Analysis for: $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4 \cdot 0.65 \text{H}_2\text{O}$

Calc'd: C, 66.23; H, 5.78; N, 9.65

Found: C, 65.89; H, 5.66; N, 9.91

INTERMEDIATE 37

1-(1-Benzhydryl-azetidin-3-ylmethyl)-6-fluoro-1H-indole

[0109] To a suspension of sodium hydride (60% mineral oil dispersion, 0.19 g, 4.6 mmol) in anhydrous DMF (20 mL) was added 6-fluoroindole (0.65 g, 2.6 mmol) at 0°C. The mixture was stirred at 0°C for 30 minutes, then a solution of methanesulfonic acid 1-benzhydryl-azetidine-3-ylmethyl ester (0.78 g, 2.3 mmol) in DMF was introduced at 0°C. The resulting mixture heated at 60 °C for 16 hours. The reaction was quenched with water and extracted with methylene chloride (3 x 50

80
171

mL). The organic layer was washed with water (3 x 50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and the solvent removed under vacuum. The crude oil was column chromatographed on silica gel (10-30% ethyl acetate-hexane). The product-containing fractions were concentrated under vacuum to give 0.60 g (52%) of the title compound as a light brown oil. MS ES m/e 371 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 2.76-2.79 δ (m, 3H), 3.05-3.07 δ (m, 2H), 4.29-4.31 δ (m, 3H), 6.37 δ (m, 1H), 6.78-6.83 δ (m, 1H), 7.09-7.13 δ (m, 2H), 7.18-7.22 δ (m, 4H), 7.31-7.35 δ (m, 6H), 7.46 δ (m, 1H).

INTERMEDIATE 38

1-Azetidin-3-ylmethyl-6-fluoro-1H-indole

[0110] A mixture of 1-(1-benzhydryl-azetidin-3-ylmethyl)-6-fluoro-1H-indole (0.6 g, 1.6 mmol), palladium on carbon (10%, cat.amount) and ammonium formate (0.2 g, 3.2 mmol) in ethanol (20 mL) was refluxed for 30 min. The mixture was filtered through celite and the solvent removed under vacuum. Diphenylmethane was removed by triturating the residue with ether, methylene chloride and decanting. The remaining product was dried under vacuum. The crude material was directly used in next step without further purification.

EXAMPLE 9

2-[3-(6-Fluoro-indol-1-ylmethyl)-azetidin-1-ylmethyl]-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline

[0111] A solution of (2R)-4-bromobenzenesulfonic acid 8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl ester (0.4 g, 0.93 mmol), 1-azetidin-3-ylmethyl-6-fluoro-1H-indole (0.19 g, 0.93 mmol) and triethylamine (0.19 ml, 1.4 mmol) in dimethylsulfoxide (20 ml) was heated at 90°C under nitrogen overnight. The reaction mixture was quenched with 1N sodium hydroxide and extracted with methylene chloride (3 x 80 mL). The organic layer was washed with water (3 x 50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and the solvent removed under vacuum. The crude oil was column chromatographed on silica gel (3% methanol-ethyl acetate). The product-containing fractions were concentrated in vacuum to give 0.1 g of the

(S)-enantiomer of the title compound as a brown oil. The hydrogen chloride salt was prepared in ethyl acetate and collected as a yellow solid: mp: 138°C (dec).

Elemental Analysis for: $C_{25}H_{24}FN_3O_2 \cdot 2 \text{ HCl} \cdot 2.25 \text{ H}_2\text{O}$

Calc'd: C, 58.56; H, 5.79; N, 7.91

Found: C, 58.59; H, 5.87; N, 7.83

INTERMEDIATE 39

3-[2-(6-Fluoro-Indol-1-yl)-ethyl]ethyl-azetidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester

[0112] To a suspension of sodium hydride (60% mineral oil dispersion, 0.42 g, 10.5 mmol) in anhydrous DMF (40 mL) was added 6-fluoroindole (1.28 g, 5.0 mmol) at 0°C. The mixture was stirred at 0°C for 30 minutes, then a solution of 3-[2-(toluene-4-sulfonyloxy)-ethyl]-azetidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (1.51 g, 4.2 mmol) in DMF was introduced at 0°C. The resulting mixture heated at 60°C overnight. The reaction was quenched with water and extracted with methylene chloride (3 x 50 mL). The organic layer was washed with water (3 x 50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and solvent removed under vacuum. The crude oil was column chromatographed on silica gel (20% ethyl acetate-hexane). The product-containing fractions were concentrated under vacuum to give 0.89 g (66%) of the title compound as a light brown oil. MS ES m/e 637 (2M + H)⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 1.29 δ (s, 9H), 1.92-1.97 δ (m, 2H), 2.33 δ (m, 1H), 3.3 δ (br, 2H), 3.73 δ (br, 2H), 4.08 δ (t, J = 6.9 Hz, 2H), 6.39-6.40 δ (m, 1H), 6.82 δ (m, 1H), 7.32 δ (m, 2H), 7.48 δ (dd, J = 5.5, 8.7 Hz, 1H).

INTERMEDIATE 40

1-(2-Azetidin-3-yl-ethyl)-6-fluoro-1H-Indole (4)

[0113] A solution of 3-[2-(6-fluoro-indol-1-yl)-ethyl]ethyl-azetidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (43 mg, 0.14 mmol) and ethereal hydrochloric acid (0.27 mL, 0.26 mmol) in methanol (10 mL) was refluxed for 2 hours. The solvent was removed under vacuum and the crude oil was washed with saturated sodium bicarbonate. The mixture was extracted with methylene chloride (3 x 80 mL). The organic layer was washed with water (3 x 50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered

ST
172

and the solvent removed under vacuum to give 29 mg of product as a brown oil. The hydrogen chloride salt was prepared using excess ethereal hydrochloric acid to yield 20 mg of the title compound as a yellow solid hydrochloride, m.p. 120-123°C.

Elemental Analysis for: $C_{13}H_{15}FN_2 \cdot HCl \cdot 0.4 H_2O$

Calc'd: C, 59.61; H, 6.46; N, 10.69

Found: C, 59.67; H, 6.36; N, 10.59

EXAMPLE 10**2-[3-[2-(6-Fluoro-Indol-1-yl)-ethyl]-azetidin-1-ylmethyl]-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline**

[0114] A solution of (2R)-4-bromobenzenesulfonic acid 8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl ester (0.43 g, 0.79 mmol), 1-(2-azetidin-3-yl-ethyl)-6-fluoro-1*H*-indole (0.25 g, 0.95 mmol) and triethylamine (0.2 mL, 1.4 mmol) in dimethylsulfoxide (20 mL) was heated at 90°C under nitrogen overnight. The reaction mixture was quenched with 1N sodium hydroxide and extracted with methylene chloride (3 x 80 mL). The organic layer was washed with water (3 x 50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and the solvent removed under vacuum. The crude oil was column chromatographed on silica gel (10% methanol-ethyl acetate). The product-containing fractions were concentrated in vacuum to give 0.3 g of the (S)-enantiomer of the title compound as a brown oil. The hydrochloride salt was prepared in ethyl acetate and collected as a yellow solid: m.p. 115°C (dec).

Elemental Analysis for: $C_{28}H_{28}FN_3O_2 \cdot 2 HCl \cdot 2 H_2O$

Calc'd: C, 57.78; H, 5.97; N, 7.77

Found: C, 57.48; H, 5.92; N, 7.60

EXAMPLE 11**1-[2-[1-(8-Methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-azetidin-3-yl]-ethyl]-1*H*-indole-6-carbonitrile**

[0115] A solution of (2R)-4-bromobenzenesulfonic acid 8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl ester (0.21 g, 0.45 mmol), 1-(2-azetidin-3-yl-ethyl)-1*H*-indole-6-carbonitrile (0.11 g, 0.52 mmol), which was made in two steps from 6-cyanoindole according to the procedures described for Intermediates 40 and 41, and triethylamine (0.14 mL, 1 mmol) in dimethylsulfoxide (20 mL) was heated at 90°C under nitrogen overnight. The reaction mixture was quenched with 1N sodium hydroxide and extracted with methylene chloride (3 x 80 mL). The organic layer was washed with water (3 x 50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and the solvent removed under vacuum. The crude oil was column chromatographed on silica gel (10% methanol-ethyl acetate). The product-containing fractions were

82
173

concentrated in vacuum to give 0.08 g of the (S)-enantiomer of the title compound as a brown oil. The hydrochloride salt was prepared in ethyl acetate and collected as a yellow solid: yellow solid, m.p. 144°C (dec).

Elemental Analysis for: $C_{27}H_{28}FN_4O_2 \cdot 2 HCl \cdot 2.5 H_2O$

Calc'd: C, 58.28; H, 5.98; N, 10.07

Found: C, 58.27; H, 5.69; N, 10.00

INTERMEDIATE 41

3-[(1-Benzhydryl-azetidin-3-yl)-methoxy-methyl]-1H-indole-5-carbonitrile

[0116] A solution of 1-benzhydryl-3-azetidine-3-carbaldehyde (1.0 g, 4.0 mmol), 5-cyanoindole (2.8 g, 20 mmol), and sodium hydroxide (0.19 g, 4.8 mmol) in methanol (40 ml) was refluxed for 6 hours. The reaction was quenched with water and extracted with methylene chloride (3 x 100 ml). The organic layer was washed with water (3 x 80 ml), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and solvent removed under vacuum. The crude oil was chromatographed on Biotage (30-40% ethyl acetate-hexane/hexane). The product-containing fractions were concentrated under vacuum to give 0.7 g (43%) of the title compound as a light yellow oil. MS ES m/e 408 (M - H)⁻; ¹H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): 2.42 δ (m, 1H), 2.58 δ (m, 1H), 2.85 δ (m, 1H), 2.91-2.99 δ (m, 2H), 3.05 δ (s, 3H), 4.35 δ (br, 1H), 4.62 δ (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07-7.21 δ (m, 5H), 7.23-7.38 δ (m, 6H), 7.47 δ (m, 2H), 8.07 δ (m, 1H), 11.54 δ (br, 1H).

INTERMEDIATE 42

3-(1-Benzhydryl-azetidin-3-ylmethyl)-1H-indole-5-carbonitrile

[0117] A solution of 3-[(1-benzhydryl-azetidin-3-yl)-methoxy-methyl]-1H-indole-5-carbonitrile, triethylsilane (5.5 ml, 34 mmol) and trifluoroacetic acid (6.6 mL, 86 mmol) in methylene chloride (40 mL) was refluxed overnight. The reaction was poured into ice and neutralized with concentrated ammonium hydroxide. The mixture was extracted with methylene chloride (3 x 100 mL). The organic layer was washed with water (3 x 80 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and solvent removed under vacuum. The crude oil was column chromatographed on a Biotage (40% ethyl

acetate-hexane/hexane). The product-containing fractions were concentrated under vacuum to give 0.56 g (86%) of the title compound as a clear oil. MS ES m/e 378 ($M + H$)⁺; ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): 2.74-2.78 δ (m, 3H), 2.96 δ (d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 3.21 δ (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.4 δ (s, 1H), 7.15-7.17 δ (m, 2H), 7.24-7.29 δ (m, 5H), 7.38-7.418 δ (m, 5H), 7.47 δ (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.07 δ (s, 1H), 11.37 δ (br, 1H).

INTERMEDIATE 43

3-Azetidin-3-ylmethyl-5-methyl-1H-Indole

[0118] A mixture of 3-(1-benzhydryl-azetidin-3-ylmethyl)-1H-indole-5-carbonitrile (8) (0.56 g, 1.5 mmol), palladium on carbon (10%, 0.1 g) and ammonium formate (0.37 g, 5.9 mmol) in ethanol (20 ml) was refluxed for 2 hours. The mixture was filtered through celite and the solvent removed under vacuum. Diphenylmethane was removed by triturating the residue with ether, methylene chloride and decanting. The remaining product was dried under vacuum. The crude material was directly used in next step. MS ES m/e 200 ($M + H$)⁺.

EXAMPLE 12

8-Methyl-2-[3-(5-methyl-1H-Indol-3-ylmethyl)-azetidin-1-ylmethyl]-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline

[0119] This compound was prepared as described for Example 10, using (2R)-4-bromobenzenesulfonic acid 8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl ester (0.4 g, 0.9 mmol), 3-azetidin-3-ylmethyl-5-methyl-1H-indole (0.19 g, 0.9 mmol), to afford 0.15 g of the (S)-enantiomer of the title compound as a light brown oil. The hydrochloride salt was prepared in ethyl acetate and collected as a yellow solid, m.p. 150°C (dec).

Elemental Analysis for C₂₈H₂₄N₄O₂ • 2 HCl • 2.5 H₂O

Calc'd: C, 58.76; H, 6.45; N, 7.95

Found: C, 58.82; H, 6.23; N, 7.77

[0120] When ranges are used herein for physical properties, such as molecular weight, or chemical properties, such as chemical formulae, all combinations and

83
194

subcombinations of ranges specific embodiments therein are intended to be included.

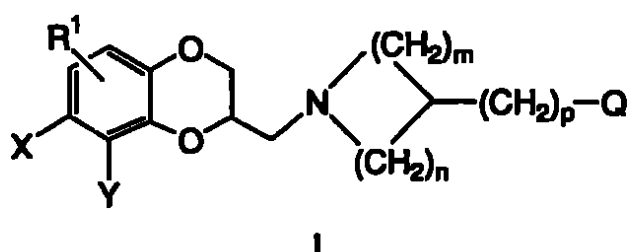
[0121] The disclosures of each patent, patent application, and publication cited or described in this document are hereby incorporated herein by reference, in their entirety.

[0122] Those skilled in the art will appreciate that numerous changes and modifications can be made to the preferred embodiments of the invention and that such changes and modifications can be made without departing from the spirit of the invention. It is, therefore, intended that the appended claims cover all such equivalent variations as fall within the true spirit and scope of the invention.

CLAIMS

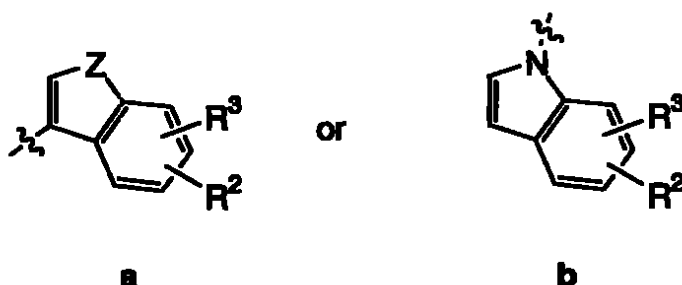
What is claimed is:

1. A compound of Formula I:



wherein

Q is



R^1 , R^2 and R^3 are, independently, hydrogen, hydroxy, halo, cyano, carboxamido, carboalkoxy of two to six carbon atoms, trifluoromethyl, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, alkoxy of 1 to 6 carbon atoms, alkanoyl of 2 to 6 carbon atoms, alkanoyloxy of 2 to 6 carbon atoms, amino, mono- or di-alkylamino in which each alkyl group has 1 to 6 carbon atoms, alkanamido of 2 to 6 carbon atoms, alkanesulfonyl of 1 to 6 carbon atoms or alkanesulfonamido of 1 to 6 carbon atoms;

X and Y are, independently, hydrogen, hydroxy, halo, cyano, carboxamido, carboalkoxy of two to six carbon atoms, trifluoromethyl, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, alkoxy of 1 to 6 carbon atoms, alkanoyl of 2 to 6 carbon atoms, alkanoyloxy of 2 to 6 carbon atoms, amino, mono- or di-alkylamino in which each alkyl group has 1 to 6 carbon atoms, alkanamido of 2 to 6

84
175

carbon atoms, alkanesulfonyl of 1 to 6 carbon atoms or alkanesulfonamido of 1 to 6 carbon atoms, or X and Y, taken together, form $-N=C(R^4)-C(R^5)=N-$, $-N=C(R^4)-C(R^6)=CH-$, $-N=C(R^4)-N=CH-$, $-N=C(R^4)-O-$, $-NH-C(R^7)=N-$ or $-NH-C(R^8)=CH-$;

R^4 and R^5 are, independently, hydrogen, halo, amino, mono- or di-alkylamino in which each alkyl group has 1 to 6 carbon atoms or alkyl of 1 to 6 carbon atoms;

R^6 is hydrogen or alkyl of 1 to 6 carbon atoms;

R^7 is hydrogen, halo, trifluoromethyl, pentafluoroethyl, amino, mono- or di-alkylamino in which each alkyl group has 1 to 6 carbon atoms or alkyl of 1 to 6 carbon atoms;

R^8 is hydrogen, halo, trifluoromethyl, pentafluoroethyl, or alkyl of 1 to 6 carbon atoms;

Z is O, S, or NR^9 , in which R^9 is hydrogen or alkyl of 1 to 6 carbon atoms;

n is an integer 0, 1, or 2;

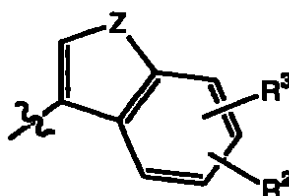
m is an integer from 1 to 4, provided that $m + n \leq 4$ and that when $m = n = 2$, and Q is b then X and Y are not $NH-C(R^8)=CH-$;

p is an integer from 1 to 3, provided that $p + n$ is 2 or 3;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound according to claim 1, wherein X and Y, taken together, form $-N=C(R^4)-C(R^5)=CH-$ or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

3. A compound according to claim 1 or 2 wherein Q is



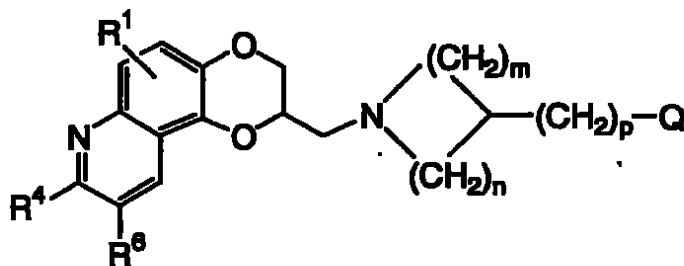
a

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. A compound according to any one of claims 1 to 3, wherein Z is NR^9 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
5. A compound according to any one of claims 1 to 4, wherein n is 0 or 1 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
6. A compound according to any one of claims 1 to 5, wherein m is 1 to 3 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
7. A compound according to any one of claims 1 to 6, wherein p is 1 or 2 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
8. A compound according to any one of claims 1 to 7, wherein R^1 is hydrogen, halo, cyano, trifluoromethyl, alkyl of 1 to 6 carbon atoms or alkoxy of 1 to 6 carbon atoms or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
9. A compound according to any one of claims 1 to 8, wherein R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen, hydroxy, halo, cyano, carboxamido, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, or alkoxy of 1 to 6 carbon atoms or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
10. A compound according to any one of claims 1 to 9, wherein R^4 and R^5 are independently hydrogen, amino or alkyl of 1 to 6 carbon atoms or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
11. A compound according to any one of claims 1 to 10, wherein R^7 and R^8 are independently selected from hydrogen, trifluoromethyl, pentafluoroethyl or alkyl of 1 to 6 carbon atoms or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
12. A compound according to any one of claims 1 to 11, wherein R^6 is hydrogen or alkyl of 1 to 3 carbon atoms, Z is NR^9 in which R^9 is hydrogen or alkyl of 1 to 3 carbon atoms, n is 0 or 1, m is 1 to 3 and p is 1 or 2 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

85
176

13. A compound of Formula Ia:



Ia

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

14. The compound of claim 1 which is 2-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-ylmethyl)-azetidin-1-ylmethyl]-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

15. The compound of claim 1 which is 2-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-ylmethyl)-piperidin-1-ylmethyl]-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

16. The compound of claim 1 which is 2-[3-(6-fluoro-1H-indol-3-ylmethyl)-piperidin-1-ylmethyl]-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

17. The compound of claim 1 which is 2-[3-(1H-indol-3-ylmethyl)-azetidin-1-ylmethyl]-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

18. The compound of claim 1 which is 2-[3-(5-fluoro-1-methyl-1H-indol-3-ylmethyl)-azetidin-1-ylmethyl]-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

19. The compound of claim 1 which is 2-({4-[(6-Fluoro-1H-indol-1-yl)methyl]piperidin-1-yl}-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
20. The compound of claim 1 which is 2-({4-[(6-Fluoro-1H-indol-1-yl)methyl]piperidin-1-yl}-8-ethyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
21. The compound of claim 1 which is 1-([1-[(8-Methyl-2,3-dihydro[1,4]-dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl)methyl]piperidin-4-yl]-1H-indole-6-carbonitrile or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
22. The compound of claim 1 which is 2-[3-(6-Fluoro-indol-1-ylmethyl)-azetidin-1-ylmethyl]-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
23. The compound of claim 1 which is 2-[3-[2-(6-Fluoro-indol-1-yl)-ethyl]-azetidin-1-ylmethyl]-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
24. The compound of claim 1 which is 1-[2-[1-(8-Methyl-2,3-dihydro-[1,4]-dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-azetidin-3-yl]-ethyl]-1H-indole-6-carbonitrile or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
25. The compound of claim 1 which is 8-Methyl-2-[3-(5-methyl-1H-indol-3-ylmethyl)-azetidin-1-ylmethyl]-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
26. A compound according to any one of claims 1 to 25 which is the S enantiomer at the 2-aminomethyl-2,3-dihydro-1,4-benzodioxan moiety, substantially free of the R enantiomer of said compound.

26
177

27. A method of treating a subject suffering from a condition selected from depression, anxiety, panic disorder, post-traumatic stress disorder, premenstrual dysphoric disorder, attention deficit disorder, obsessive compulsive disorder, social anxiety disorder, generalized anxiety disorder, obesity, eating disorders, vasomotor flushing, cocaine and alcohol addiction, and sexual dysfunction, comprising the step of:

administering to said subject suffering from said condition a therapeutically effective amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 25.

28. The method of claim 27, wherein the condition is depression.

29. The method of claim 27, wherein the condition is selected from the group consisting of obsessive-compulsive disorder, panic attacks, generalized anxiety disorder, and social anxiety disorder.

30. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a compound as claimed in any one of claims 1 to 25 and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

31. A compound as claimed in any one of claims 1 to 25 for use as a medicament.

32. Use of a compound as claimed in any one of claims 1 to 25 in a process for the preparation of a medicament for the treatment of depression, anxiety, panic disorder, post-traumatic stress disorder, premenstrual dysphoric disorder, attention deficit disorder, obsessive compulsive disorder, social anxiety disorder, generalized anxiety disorder, obesity, eating disorders, vasomotor flushing, cocaine and alcohol addiction, and sexual dysfunction.

33. Use according to claim 32, wherein the condition is depression.

34. Use according to claim 32, wherein the condition is selected from the group consisting of obsessive compulsive disorder, panic disorder, generalized anxiety disorder, and social anxiety disorder.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 03/28413

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D491/04 A61K31/47 //(C07D491/04,319:00,221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	BIRCH A M ET AL: "N-SUBSTITUTED (2,3-DIHYDRO-1,4-BENZODIOXIN-2-Y1)METHYLAMINE DERIVATIVES AS D2 ANTAGONISTS/5-HT1A PARTIAL AGONISTS WITH POTENTIAL AS ATYPICAL ANTIPSYCHOTIC AGENTS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 42, no. 17, 1999, pages 3342-3355, XP000981238 ISSN: 0022-2623 table 1	1-34
A	EP 0 559 285 A (AKZO NV) 8 September 1993 (1993-09-08) claims 1,9 -/-	1-34

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 January 2004

Date of mailing of the international search report

10/02/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bakboord, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 03/28413

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 771 800 A (AMERICAN HOME PROD) 7 May 1997 (1997-05-07) claims 1,42 -----	1-34
A	EP 0 963 983 A (LILLY CO ELI) 15 December 1999 (1999-12-15) paragraphs '0003!', '0004! -----	1-34
P,X	WO 02 072587 A (WYETH) 19 September 2002 (2002-09-19) the whole document -----	1-34
P,A	WO 02 085911 A (WYETH) 31 October 2002 (2002-10-31) claims 1,18 -----	1-34
P,A	US 2002/183355 A1 (TRAN ET AL) 5 December 2002 (2002-12-05) claims 1,14 -----	1-34

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/28413

28
179

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 27-29 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 03/28413

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 0559285	A	08-09-1993	AU	3395293 A	09-09-1993
			CA	2090767 A1	07-09-1993
			EP	0559285 A1	08-09-1993
			FI	930964 A	07-09-1993
			JP	6009641 A	18-01-1994
			MX	9301235 A1	01-09-1993
			NO	930822 A	07-09-1993
			ZA	9301343 A	24-09-1993
EP 0771800	A	07-05-1997	US	5756532 A	26-05-1998
			AU	701624 B2	04-02-1999
			AU	7055396 A	15-05-1997
			CA	2189524 A1	07-05-1997
			CN	1155546 A ,B	30-07-1997
			CZ	9603241 A3	17-12-1997
			EP	1375503 A1	02-01-2004
			EP	0771800 A2	07-05-1997
			HU	9603057 A2	28-05-1997
			IL	119565 A	10-11-2002
			JP	9249671 A	22-09-1997
			NO	964686 A	07-05-1997
			NZ	299693 A	22-09-1997
			RU	2178416 C2	20-01-2002
			SK	141496 A3	06-08-1997
			US	5962465 A	05-10-1999
			BR	9605440 A	04-08-1998
			ZA	9609018 A	25-04-1998
EP 0963983	A	15-12-1999	AU	3838499 A	29-11-1999
			CA	2330796 A1	18-11-1999
			EP	0963983 A1	15-12-1999
			WO	9958525 A1	18-11-1999
			JP	2002514642 T	21-05-2002
			US	6166040 A	26-12-2000
WO 02072587	A	19-09-2002	WO	02072587 A1	19-09-2002
			US	2002165245 A1	07-11-2002
			US	2003045542 A1	06-03-2003
WO 02085911	A	31-10-2002	WO	02085911 A1	31-10-2002
			US	2002183355 A1	05-12-2002
US 2002183355	A1	05-12-2002	WO	02085911 A1	31-10-2002

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL
TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA PROPIEDAD INTELECTUAL

Oficina Internacional

WIPO - OMPI

PCT

(43) Fecha de Publicación Internacional: 25 de marzo de 2004
(25.03.2004)

(10) Número de Publicación Internacional: **WO 2004/024730 A1**

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: **C07D 491/04**
A61K 31/47 // C07D 491/04.319:00.221:00)

(21) Número de Solicitud Internacional: **PCT/US2003/028413**

(22) Fecha de Presentación Internacional: 11 de septiembre de
2003 (11.09.2003)

(25) Idioma de Presentación: inglés

(26) Idioma de Publicación: inglés

(30) Datos de la Prioridad:

60/410.168	12 de septiembre de 2002 (12.09.2002)	US
10/659.167	10 de septiembre de 2003 (10.09.2003)	US

(71) Solicitante *(para todos los estados designados excepto US:*

WYETH[US/US] Una sociedad del estado de Delaware, EEUU

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874 (US).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (solamente para los Estados Unidos de Norteamérica): ZHOU, Dahui [US/US]; 27 Christian Drive, East Brunswick, NJ 08816 (US). STACK, Gary, Paul [US/US]; 525 Brookfield Lane, Ambler, PA 19002 (US).

(74) Agentes: LUCCI, Joseph et al., Woodcock Washburn LLP, One Liberty Place, Piso 46, Filadelfia, PA 19103 (US).

(81) Estados Designados (nacional): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

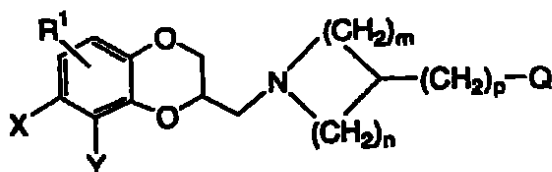
(84) Estados Designados (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW). Patente de Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM). Patente Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR). Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

- con informe de búsqueda internacional.
- Antes del vencimiento del plazo para realizar enmiendas a las reivindicaciones y a publicarse nuevamente en caso de recibir enmiendas.

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas referirse a las "Notas de Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada publicación regular del Boletín PCT.

(54) **Título:** DERIVADOS DE AZAHETEROCICLILMETILO DE BENZODIOXANOS FUSIONADOS CON HETEROCICLOS ANTIDEPRESIVOS



(I)

(57) **Resumen:** Los compuestos de la fórmula :son útiles para el tratamiento de la depresión (incluyendo, pero sin estar limitados al trastorno de depresión mayor, depresión infantil y distimia), ansiedad, trastorno de pánico, trastorno de estrés post-traumático, trastorno disfórico premenstrual (también conocido como síndrome premenstrual), trastorno de falta de atención (con

y sin hiperactividad), trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada, obesidad, trastornos alimenticios tales como anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, trastornos del flujo vasomotor, adicción a la cocaína y al alcohol, disfunción sexual y enfermedades relacionadas.

95
184

DERIVADOS DE AZAHETEROCICLILMETILO DE BENZODIOXANOS FUSIONADOS
CON HETEROCICLOS ANTIDEPRESIVOS

Referencia cruzada con solicitudes relacionadas

[0001] Esta solicitud es la continuación en parte de la solicitud de EE.UU. serie N° 60/410.168, presentada el 12 de septiembre de 2002, cuya descripción se incorpora en la presente por referencia en su totalidad.

Campo de la invención

[0002] Esta invención se refiere a derivados de azaheterociclilmetilo de benzodioxanos condensados con heterociclos antidepresivos, a procedimientos para prepararlos, a métodos para usarlos y a composiciones farmacéuticas que los contienen.

Antecedentes de la invención

[0003] La depresión mayor es un serio problema de salud que afecta a más del 5 % de la población, con una prevalencia de tiempo de vida del 15-20 %.

[0004] Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tuvieron éxito en el tratamiento de la depresión y las enfermedades relacionadas y se han vuelto los fármacos más prescritos. No obstante, tienen un lento inicio de la acción, tomando a veces varias semanas para producir todo su efecto

94
185

terapéutico. Además, son efectivos en menos de dos tercios de pacientes.

[0005] Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI) son bien conocidos para el tratamiento de depresión y otros estados patológicos. Los SSRI trabajan bloqueando la recaptación neuronal de serotonina, aumentando la concentración de serotonina en el espacio sináptico e incrementando así la activación de los receptores postsinápticos de serotonina.

[0006] Sin embargo, a pesar de que una dosis única de un SSRI puede inhibir al transportador neuronal de serotonina del que se espera que incremente la serotonina sináptica, se requiere un tratamiento prolongado antes de lograr una mejoría clínica.

[0007] Se sugirió que los SSRI aumentan los niveles de serotonina en la vecindad de los cuerpos celulares serotoninérgicos y que el exceso de serotonina activa los autorreceptores somatodendríticos, receptores de $5HT_{1A}$, causando una reducción en la liberación de la serotonina en principales áreas del cerebro anterior. Esta retroacción negativa limita el incremento de la serotonina sináptica que puede ser inducida por antidepresivos.

[0008] Un antagonista de $5HT_{1A}$ limitaría la retroacción negativa y mejoraría la eficacia del mecanismo de recaptación de la serotonina (Pérez, V., et al., The Lancet, 349: 1594-1597 (1997)). Se espera que una terapia combinatoria de este

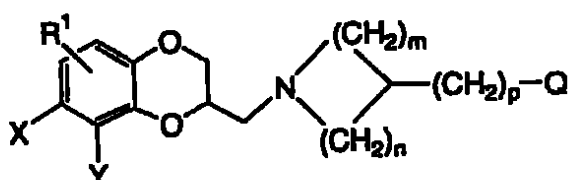
45
186

tipo acelere el efecto del inhibidor de la recaptación de la serotonina.

[0009] Así, se desea considerablemente proporcionan compuestos mejorados que inhiban la recaptación de serotonina y que sean antagonistas del receptor 5HT_{1A}.

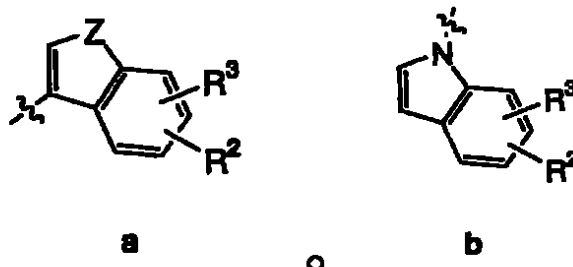
Descripción de la invención

[0010] De acuerdo con esta invención, se proporciona un grupo de nuevos compuestos de la fórmula I:



en donde

Q es



R¹, R² y R³ son, de modo independiente, 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, alcanóilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcanoiloxi de 2 a

96
187

6 átomos de carbono, amino, mono- o di-alquilamino en donde cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono, alcanamido de 2 a 6 átomos de carbono, alcansulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcansulfonamido de 1 a 6 átomos de carbono;

X e Y son, de modo independiente, 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, alcanóilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcanóiloxi de 2 a 6 átomos de carbono, amino, mono- o di-alquilamino en donde cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono, alcanamido de 2 a 6 átomos de carbono, alcansulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcansulfonamido de 1 a 6 átomos de carbono, o X e Y juntos forman $-N=C(R^4)-C(R^5)=N-$, $-N=C(R^4)-C(R^6)=CH-$, $-N=C(R^4)-N=CH-$, $-N=C(R^4)-O-$, $-NH-C(R^7)=N-$ o $-NH-C(R^8)=CH-$;

R⁴ y R⁵ son, de modo independiente, hidrógeno, halo, amino, mono- o di-alquilamino en donde cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R⁶ es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R⁷ es hidrógeno, halo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, amino, mono- o dialquilamino en donde cada grupo alquilo

97
188

tiene 1 a 6 átomos de carbono o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^8 es hidrógeno, halo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

Z es O, S o NR^9 , en donde R^9 es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

n es un número entero 0, 1, o 2;

m es un número entero de 1 a 4, con la condición de que $m + n \leq 4$ y cuando $m = n = 2$, y Q es b, entonces X e Y no sean $NH-C(R^8)=CH-$;

p es un número entero de 1 a 3, con la condición de que $p + n$ sea 2 o 3;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0011] R^1 es preferentemente hidrógeno, halo, ciano, trifluorometilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono. Con mayor preferencia, R^1 es hidrógeno, halo o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono. En formas de realización de mayor preferencia aún de la presente invención, R^1 es hidrógeno.

[0012] Con preferencia, R^2 y R^3 están seleccionados, de modo independiente, de hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, carboxamido, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono. En formas de realización de mayor preferencia aún de la presente invención, R^2 y R^3 están

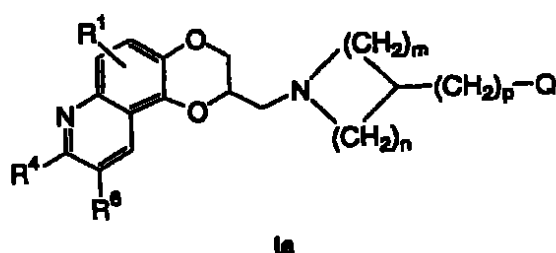
98
139

seleccionados, con preferencia, de hidrógeno, ciano o halógeno.

[0013] R^4 y R^5 son, con preferencia, de modo independiente, hidrógeno, amino o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Con mayor preferencia, R^4 y R^5 son, de modo independiente, hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

[0014] R^7 y R^8 están seleccionados preferentemente, de modo independiente, de hidrógeno, trifluorometilo, pentafluoroetilo o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Con mayor preferencia, R^7 y R^8 son, de modo independiente, hidrógeno, trifluorometilo o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

[0015] R^6 es preferentemente hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, Z es preferentemente NR^9 , en donde R^9 es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, n es preferentemente 0 o 1, m es preferentemente 1 a 3 y p es preferentemente 1 o 2. En otras formas de realización preferidas de la invención, se proporcionan compuestos de la fórmula Ia



en donde R^1 , R^4 , R^6 , Q , m , n y p son como se describieron con anterioridad.

99
190

[0016] Esta invención se refiere a los estereoisómeros tanto R como S de las benzodioxanmetilaminas, así como a las mezclas de los estereoisómeros R y S. A lo largo de esta solicitud, el nombre del producto de esta invención, donde no se indica la configuración absoluta de los compuestos de la invención, pretende comprender los enantiómeros individuales R y S, así como las mezclas de ambos. En algunas formas de realización de la presente invención, se prefiere la configuración S del resto de 2-aminometil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxano. Algunos de los compuestos de esta invención (es decir, m no es igual a n) contienen dos centros estereogénicos y así pueden existir como diastereoisómeros. Esta invención se refiere a ambos diastereoisómeros, así como a las mezclas de diastereoisómeros. Para algunos de los compuestos de la invención (es decir, X e Y forman un imidazol), pueden existir formas tautoméricas. Esta solicitud comprende, así, todas las formas tautoméricas de compuestos de la presente invención.

[0017] Cuando se prefiere un estereoisómero, en algunas formas de realización se puede proporcionar sustancialmente libre del correspondiente enantiómero. De esta manera, un enantiómero sustancialmente libre del correspondiente enantiómero se refiere a un compuesto que se aísla o se separa por medio de técnicas de separación o que se prepara sin el correspondiente enantiómero. Tal como se usa en la presente, "sustancialmente libre" significa que el compuesto se prepara en una proporción

100
191

significativamente mayor de un estereoisómero. En formas preferidas de realización, el compuesto se compone de al menos aproximadamente el 90 % en peso de un estereoisómero preferido. En otras formas de realización de la invención, el compuesto se compone de al menos aproximadamente el 99 % en peso de un estereoisómero preferido. Los estereoisómeros preferidos pueden aislarse de mezclas racémicas por medio de cualquier método conocido por los especialistas en la técnica, incluyendo, la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales o preparados por medio de métodos descritos en la presente. Véase, por ejemplo, Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry de 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).

[0018] "Alquilo", tal como se usa en la presente, se refiere a una cadena hidrocarbonada alifática 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.

10
192

[0019] "Alcanamido", tal como se usa en la presente, se refiere al grupo $R-C(=O)-NH-$, en donde R es un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono.

[0020] "Alcanoílo", tal como se usa en la presente, se refiere al grupo $R-C(=O)-$, donde R es un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono.

[0021] "Alcanoiloxi", tal como se usa en la presente, se refiere al grupo $R-C(=O)-O-$, donde R es un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono.

[0022] "Alcansulfonamido", tal como se usa en la presente, se refiere al grupo $R-S(O)_2-NH$, donde R es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

[0023] "Alcansulfonilo", tal como se usa en la presente, se refiere al grupo $R-S(O)_2-$, donde R es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

[0024] "Alcoxi", tal como se usa en la presente, se refiere al grupo $R-O-$, donde R es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

[0025] "Carboxamido," tal como se usa en la presente, se refiere al grupo $NH_2-C(=O)-$.

[0026] "Carboalcoxi", tal como se usa en la presente, se refiere al grupo $R-O-C(=O)-$, donde R es un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono.

[0027] "Halógeno" (o "halo"), tal como se usa en la presente, se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo.

101
143

[0028] Sales farmacéuticamente aceptables son aquéllas derivadas de estos ácidos orgánicos e inorgánicos: acético, láctico, cítrico, cinámico, tartárico, succínico, fumárico, maleico, malónico, mandélico, málico, oxálico, propiónico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, glicólico, pirúvico, metansulfónico, etansulfónico, toluensulfónico, salicílico, benzoico y ácidos aceptables que se conocen de modo similar.

[0029] Ejemplos específicos de compuestos de la fórmula I son:

2-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-azetidin-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina;

2-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-piperidin-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina;

2-[3-(6-Fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-piperidin-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina;

2-[3-(1H-indol-3-ilmetil)-azetidin-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina;

2-[3-(5-Fluoro-1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-azetidin-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina;

2-({4-[(6-Fluoro-1H-indol-1-il)metil]piperidin-1-il}-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina;

2-({4-[(6-Fluoro-1H-indol-1-il)metil]piperidin-1-il}-8-etil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina;

1-[(1-{[8-Metil-2,3-dihidro[1,4]-dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil}piperidin-4-il)-1H-indol-6-carbonitrilo;

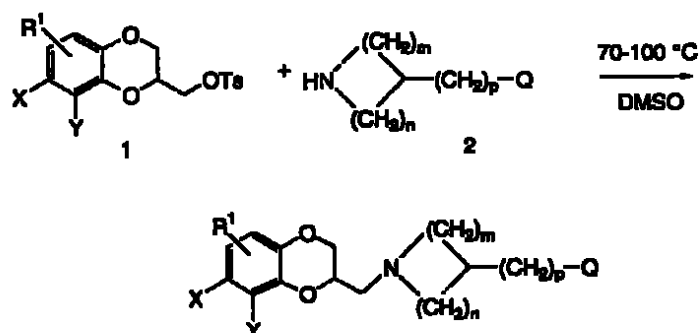
103
194

2-[3-(6-Fluoro-indol-1-ilmetil)-azetidin-1-ilmetil]-8-metil-
2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina;
2-{3-[2-(6-Fluoro-indol-1-il)-etil]-azetidin-1-ilmetil}-8-
metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina;
1-{2-[1-(8-Metil-2,3-dihidro[1,4]-dioxino[2,3-f]quinolin-2-
ilmetil)-azetinin-3-il]etil}-1H-indol-6-carbonitrilo; y
8-Metil-2-[3-(5-metil-1H-indol-3-ilmetil)-azetidin-1-ilmetil]-
2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina.

[0030] Los compuestos de la presente invención se preparan adecuadamente de acuerdo con la siguiente descripción general y ejemplos específicos. Las variables usadas son como se definen para la fórmula I, salvo que se indique lo contrario. Específicamente (Esquema 1), el azaheterociclo (2) apropiadamente sustituido se combina con un benzodioxanmetiltosilato o bromuro (1) apropiadamente sustituido en un solvente tal como dimetilsulfóxido y se calienta hasta una temperatura de 70-100° C durante varias horas tal como se ilustra más abajo. De modo alternativo, el azaheterociclo apropiadamente sustituido se puede acilar con un cloruro de ácido benzodioxancarboxílico apropiadamente sustituido, y la amida resultante se puede reducir en la amina con un agente de reducción apropiado tal como hidruro de litio y aluminio o borano/THF. El azaheterociclo también se puede combinar con un benzodioxancarboxaldehído apropiadamente

104
145

sustituido en presencia de un agente de reducción tal como cianoborhidruro de sodio.

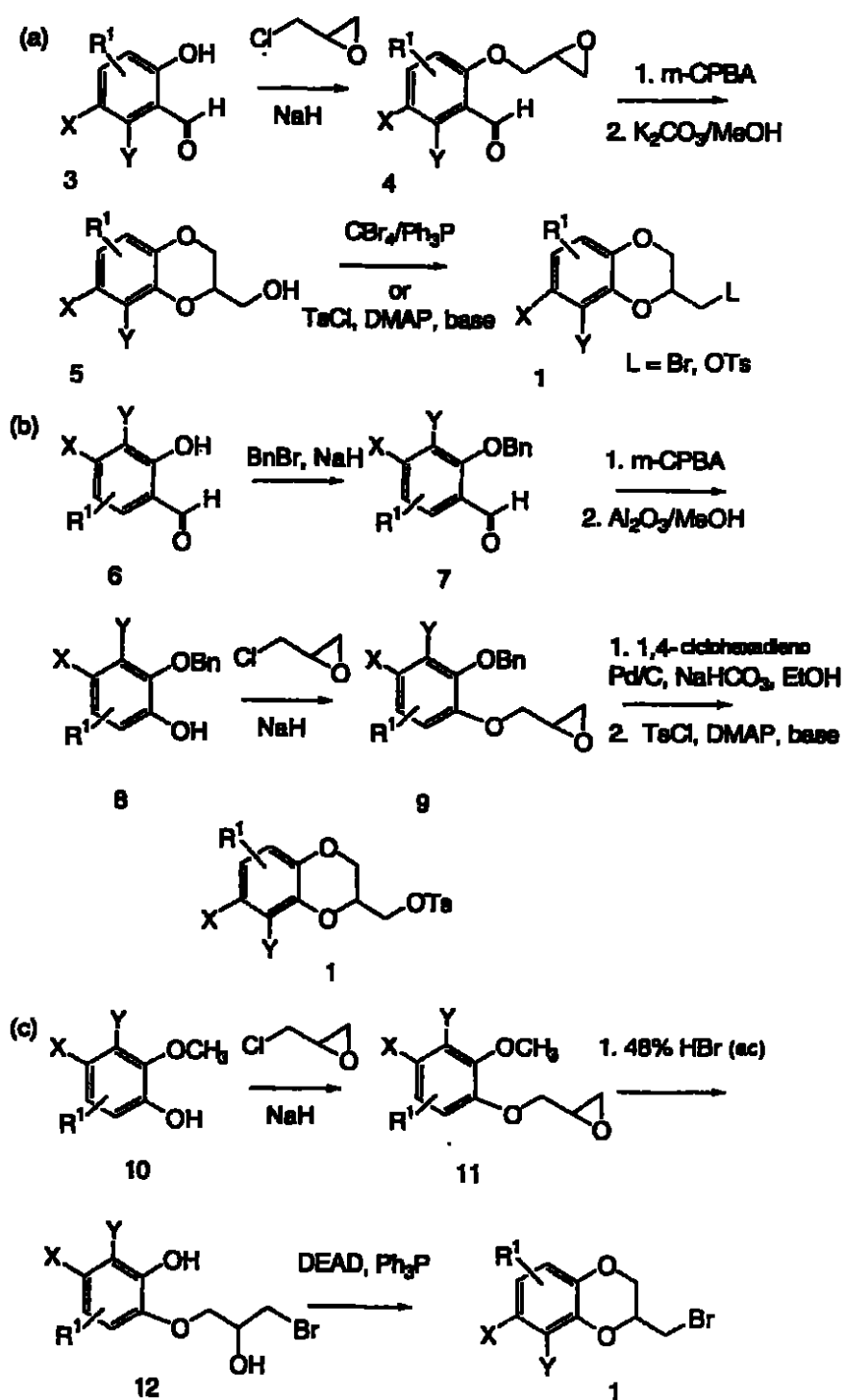


Esquema 1

[0031] Los metiltosilatos y haluros de benzodioxano (1) son compuestos conocidos o se pueden preparar a partir de los salicilaldehídos apropiadamente sustituidos por medio del método (a) descrito en el Esquema 2 que figura a continuación. El salicilaldehído (3) se alquila con una epihalohidrina o glicidilarilsulfonato en presencia de una base apropiada. El resto de aldehído se convierte luego en un fenol por medio de un procedimiento de Baeyer-Villager y ciclación en el benzodioxanmetanol (5) realizado por tratamiento con una base tal como carbonato de potasio. El alcohol se elabora en un tosilato (1) por tratamiento con cloruro de p-toluensulfonilo y una base de amina terciaria o en un bromuro por tratamiento. De modo alternativo (b), el salicilaldehído (6) sustituido puede ser protegido con un grupo de protección apropiado tal como bencilo y el aldehído (7) puede ser convertido en un fenol (8) tal como se describió con anterioridad. Siguiendo la

105
196

elaboración del fenol en el éter de glicidilo (9) por tratamiento con una epihalohidrina o glicidilarilsulfonato, la desprotección y la ciclación se llevan a cabo en una etapa única por medio de una transferencia de hidrogenación en presencia de bicarbonato de sodio. El bromuro o tosilato se prepara tal como se describió con anterioridad. O bien el bromuro de benzodioxanmetilo se puede preparar a partir de un guayacol (10) apropiadamente sustituido por medio del procedimiento (e) indicado más arriba. El guayacol se alquila con un glicidilarilsulfonato o una epihalohidrina tal como se describió precedentemente. El éter metílico (11) se cliva luego por tratamiento con 48 % de HBr; esto también convierte el epóxido en una bromohidrina (12). La ciclación directamente en el bromuro de benzodioxanmetilo (1) se lleva a cabo por medio del procedimiento de Mitsunobu.

106
197

Esquema 2

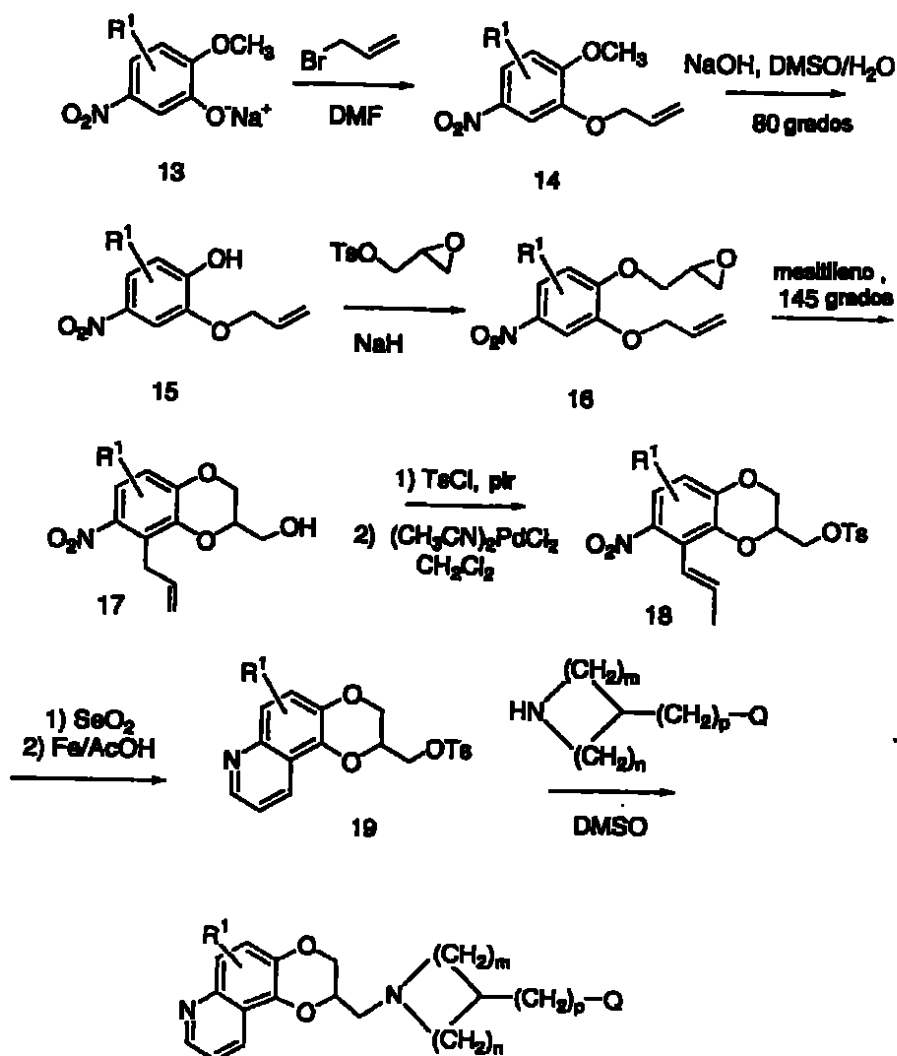
[0032] Las 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetilaminas de la invención, en donde R^4 es H, se preparan de modo alternativo tal como se ilustra en el Esquema 3 que

107
198

figura más abajo. Específicamente, el nitroguayacol (13) apropiadamente sustituido se alquila con bromuro de alilo en presencia de una base apropiada tal como hidruro de sodio y luego se desmetila con un reactivo tal como hidróxido de sodio. El 4-nitro-2-aliloxifenol (15) resultante se alquila luego con glicidiltosilato o una epihalohidrina en 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 el reordenamiento del grupo alilo como la ciclación del anillo dioxano. El alcohol primario (17) resultante se convierte en el tosilato por reacción con cloruro de p-toluensulfonilo en presencia de una amina terciaria o piridina, o de modo alternativo en un haluro por reacción con tetrabromuro de carbono o tetracloruro de carbono en combinación con trifenilfosfina. La cadena lateral del alilo se isomeriza luego por tratamiento con cloruro de bis-acetonitrilopaladio (11) catalítico en cloruro de metileno o benceno calentado a reflujo. La oxidación alílica de 18 con dióxido de selenio en dioxano/agua en reflujo da el o-nitrocinaamaldehído, el cual, bajo reducción con hierro en ácido acético, cicla en el 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolina-2-metiltosilato (19) o haluro. El reemplazo del tosilato o haluro con los azaheterociclos apropiadamente sustituidos en algún solvente de alto punto de ebullición tal

608
199

como dimetilsulfóxido da los compuestos del título de la invención.

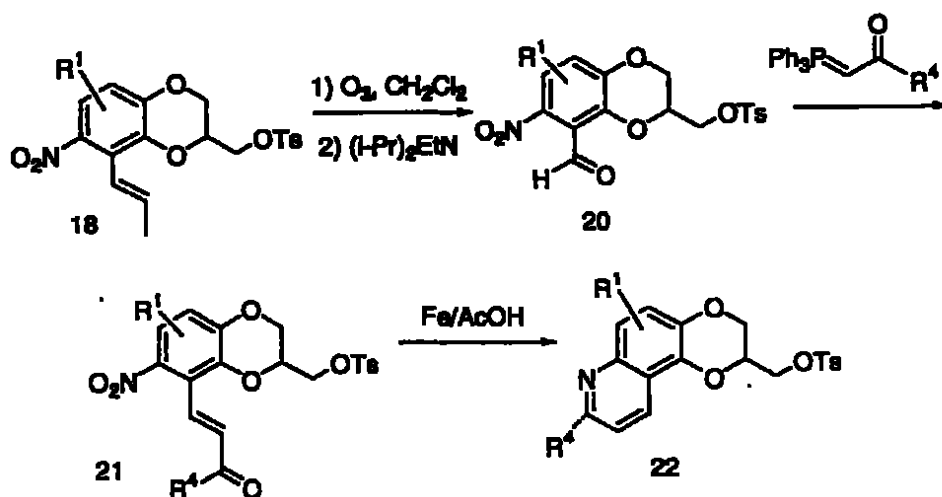


Esquema 3

[0033] Las 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetilaminas de la invención, en donde R⁴ es alquilo, se pueden preparar a partir de la nitroolefina descrita con anterioridad de la siguiente manera (Esquema 4). La olefina reordenada (18) se trata de manera secuencial con ozono y una amina terciaria o con tetróxido de osmio y peryodato de sodio

104
700

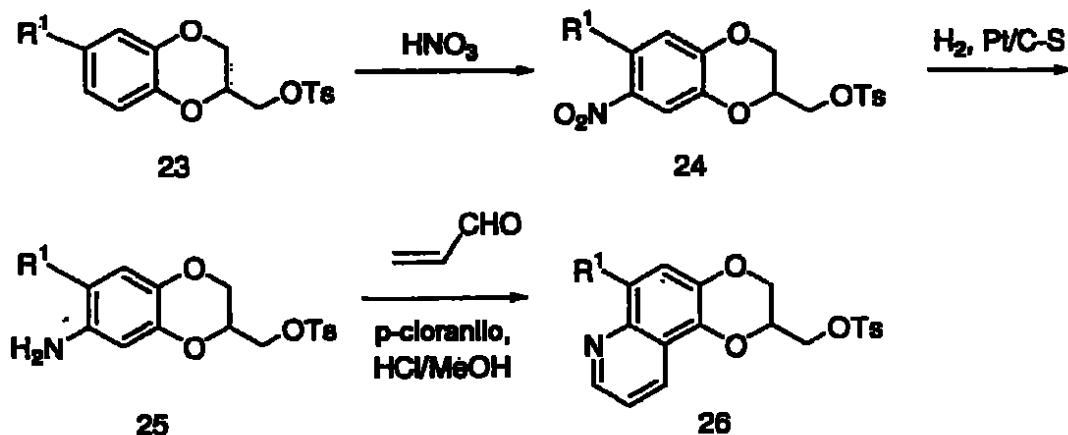
para dar el o-nitrobenzaldehído (20). La condensación con la trifenilfosforilidencetona apropiada bajo condiciones de Wittig da la o-nitrocinaamilcetona (21), que bajo reducción con hierro en ácido acético cicla en el correspondiente 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolin-2-metiltosilato (22). El reemplazo del tosilato por los azaheterociclos apropiadamente sustituidos tal como se indicó con anterioridad da los compuestos del título de la invención. La sustitución del trimetilfosfonoacetato por la trifenilfosforilidencetona en el procedimiento de Wittig anterior, seguido por la reducción del grupo nitro con cloruro de estaño (II) y la ciclación en ácido da los compuestos de la invención, en donde R⁴ es hidroxil. El tratamiento del derivado de hidroxil con un cloruro de ácido inorgánico tal como cloruro o bromuro de fosforilo da los compuestos de la invención, en donde R⁴ es halo. La sustitución del dietilcianometilfosfonato por la trifenilfosforilidencetona en el procedimiento de Wittig anterior, seguido por la reducción del grupo nitro con cloruro de estaño (II) y la ciclación en ácido da los compuestos de la invención, en donde R⁴ es amino.



Esquema 4

[0034] Los compuestos de la invención en donde R^1 está unido a la posición 6 de las 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmetilaminas se pueden preparar de modo alternativo por medio de una variación de la síntesis de la quinolina de Skraup de acuerdo con el Esquema 5 que figura más abajo. El benzodioxanmetiltosilato (23) apropiadamente sustituido se nitra en condiciones estándar con ácido nítrico en un solvente tal como dicloroetano y el compuesto nitro resultante (24) se reduce por tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como platino o sulfuro de carbono. El tratamiento de la anilina (25) resultante con acroleína en presencia de cloruro de hidrógeno y un oxidante tal como p-cloranilo o naftoquinona da la correspondiente 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolina (26). El reemplazo del tosilato por los azaheterociclos apropiadamente sustituidos tal como se

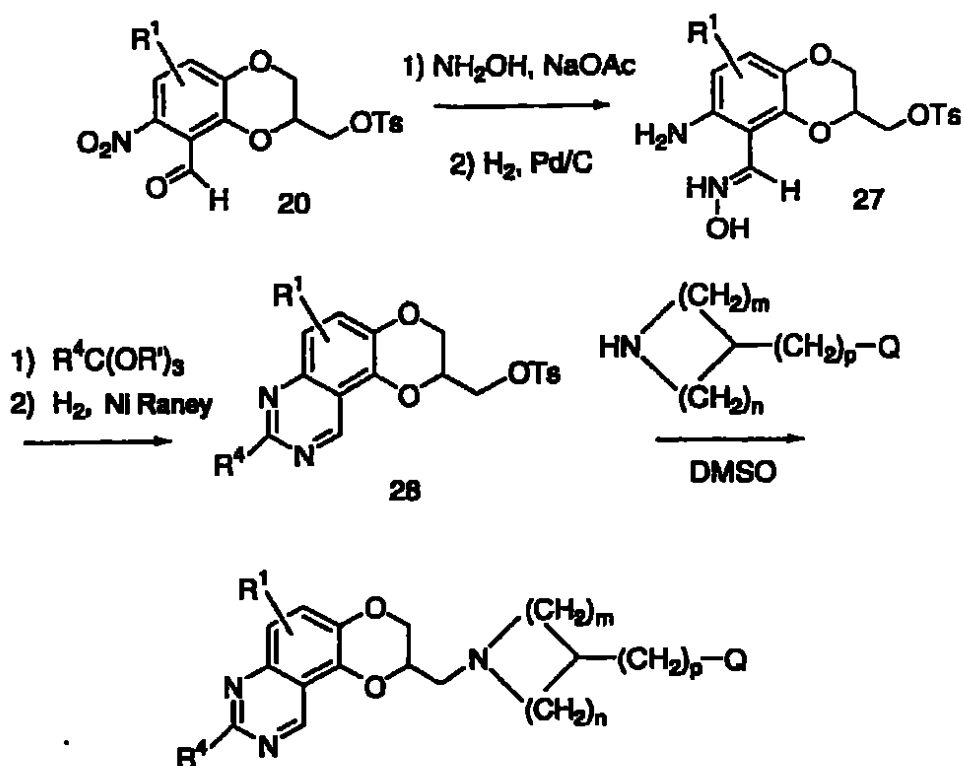
indicó con anterioridad da los compuestos del título de la invención.



[0035] Las 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinazolin-2-ilmetilaminas de la invención se preparan tal como se ilustra más abajo (Esquema 6). El o-nitrobenzaldehído (20) descrito precedentemente se convierte en la oxima (27) por tratamiento con clorhidrato de hidroxilamina en presencia de una base apropiada tal como acetato de sodio y el grupo nitro se reduce en la amina por hidrogenación sobre paladio en carbón. La ciclación en el N-óxido de quinazolina se lleva a cabo por tratamiento a reflujo con el orto-éster apropiado de acuerdo con el método de Ostrowski (Heterocycles, vol. 43, N° 2, pág. 389, 1996). El N-óxido de quinazolina se puede reducir en la quinazolina (28) por medio de un agente de reducción apropiado tal como hidrógeno sobre níquel Raney. De modo alternativo, un período prolongado de reflujo en el orto-éster da la quinazolina reducida directamente por reacción de

H2
23

desproporciónación y el 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinazolin-2-metiltosilato o haluro se puede aislar por cromatografía en columna. El reemplazo del tosilato o haluro con los azaheterociclos apropiadamente sustituidos en algunos solventes de alto punto de ebullición tal como dimetilsulfóxido da los compuestos del título de la invención.

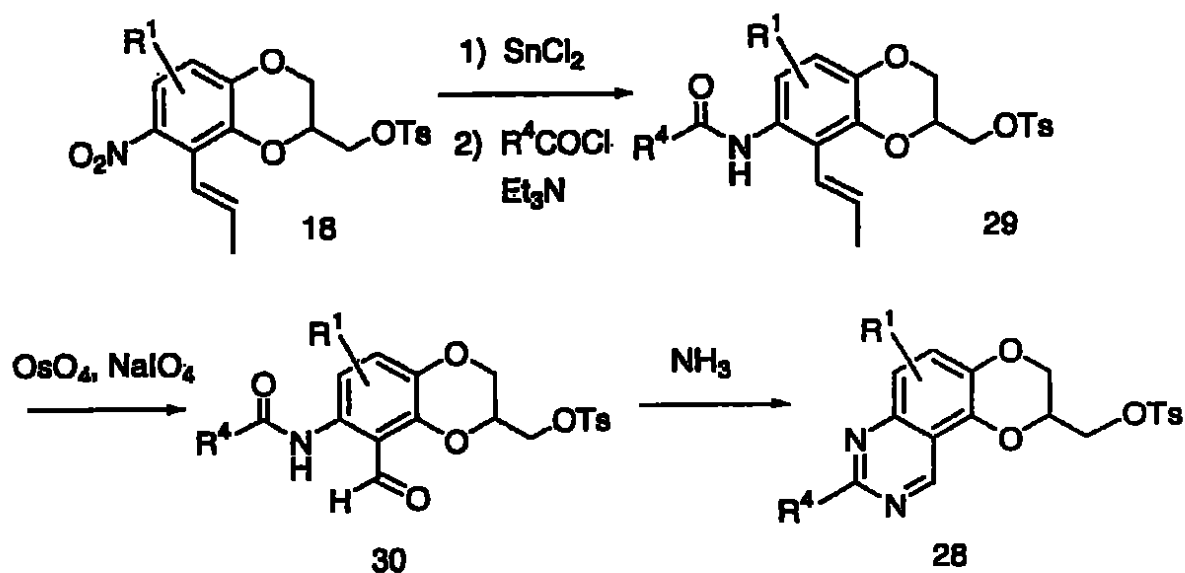


Esquema 6

[0036] Las 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinazolin-2-ilmetilaminas de la invención se pueden preparar de modo alternativo a partir de la olefina reordenada descrita con anterioridad por medio del método subrayado en el Esquema 7 que figura más abajo. La nitroolefina (18) se reduce primero en la anilina por tratamiento con un agente de reducción

115
204

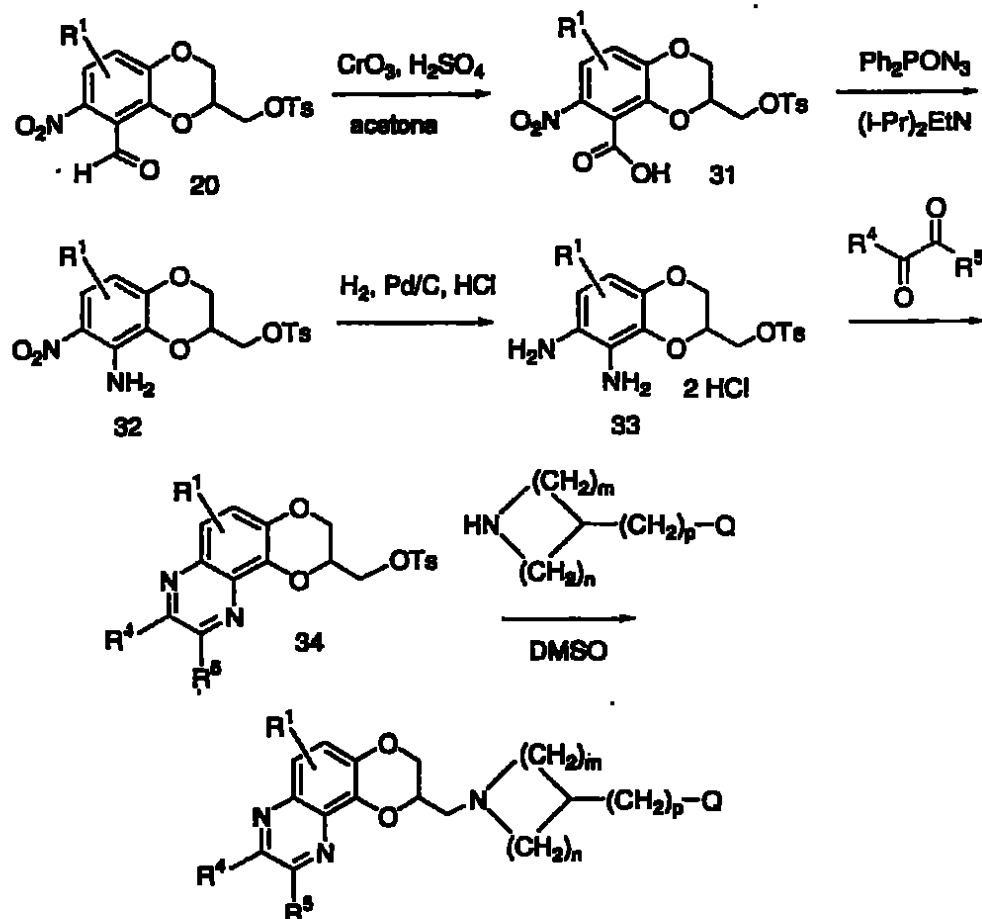
apropiado tal como cloruro estañoso dihidratado en acetato de etilo en reflujo y la amina resultante se acila con el haluro o anhídrido de acilo apropiado. La olefina (29) se convierte luego en el aldehído (30) por clivaje con tetróxido de osmio catalítico en presencia de peryodato de sodio en exceso. La ciclación directamente en el 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinazolin-2-metiltosilato (28) o haluro se lleva a cabo por tratamiento del amidoaldehído (30) con amoníaco y reemplazo del tosilato o haluro por los azaheterociclos apropiadamente sustituidos en algunos solventes de alto punto de ebullición tal como dimetilsulfóxido tal como se describió con anterioridad da los compuestos del título de la invención.



[0037] Las 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinoxalin-2-ilmetilaminas de la invención se preparan tal como se ilustra en el Esquema 8 que figura más abajo. El o-nitrobenzaldehído

114
-205

(20) descrito con anterioridad se oxida en el ácido o-nitrobenzoico (31) por medio de un oxidante apropiado tal como trióxido de cromo (oxidación de Jones) o clorito de sodio y te el ácido se convierte en la o-nitroanilina (32) con azida de difenilfosforilo (DPPA) en presencia de una base terciaria tal como diisopropiletilamina. La reducción de la nitroanilina resultante en la diamina (33) con hidrógeno y paladio sobre carbón y la ciclación por tratamiento con el compuesto de dicarbonilo apropiado (por ejemplo, glioxal, 2,3-butanodiona, 3,4-hexanodiona) da el 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinoxalín-2-metiltosilato (34) o haluro. El reemplazo del tosilato o haluro por los azaheterociclos apropiadamente sustituidos en algún solvente de alto punto de ebullición tal como dimetilsulfóxido da los compuestos del título de la invención.

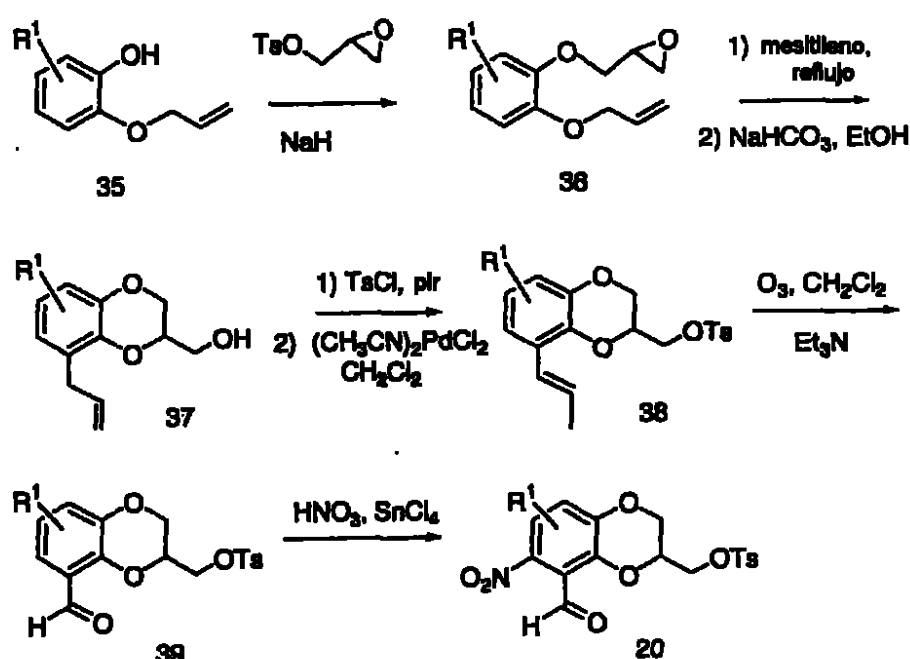


Esquema 8

[0038] El o-nitrobenzaldehído (20) usado en la química descrito con anterioridad se puede preparar, de modo alternativo, tal como se indica en el Esquema 9 que figura más abajo. El catecol monoalilado (35) apropiado se elabora con glicidiltosilato tal como ya se describió con anterioridad y se reordena en mesitileno en reflujo. La ciclación en benzodioxanmetanol (37) se lleva a cabo por tratamiento con bicarbonato de sodio en etanol y el alcohol se convierte en el tosilato (38) o haluro tal como se describió con anterioridad. Después del reordenamiento del doble enlace por tratamiento

H6
27

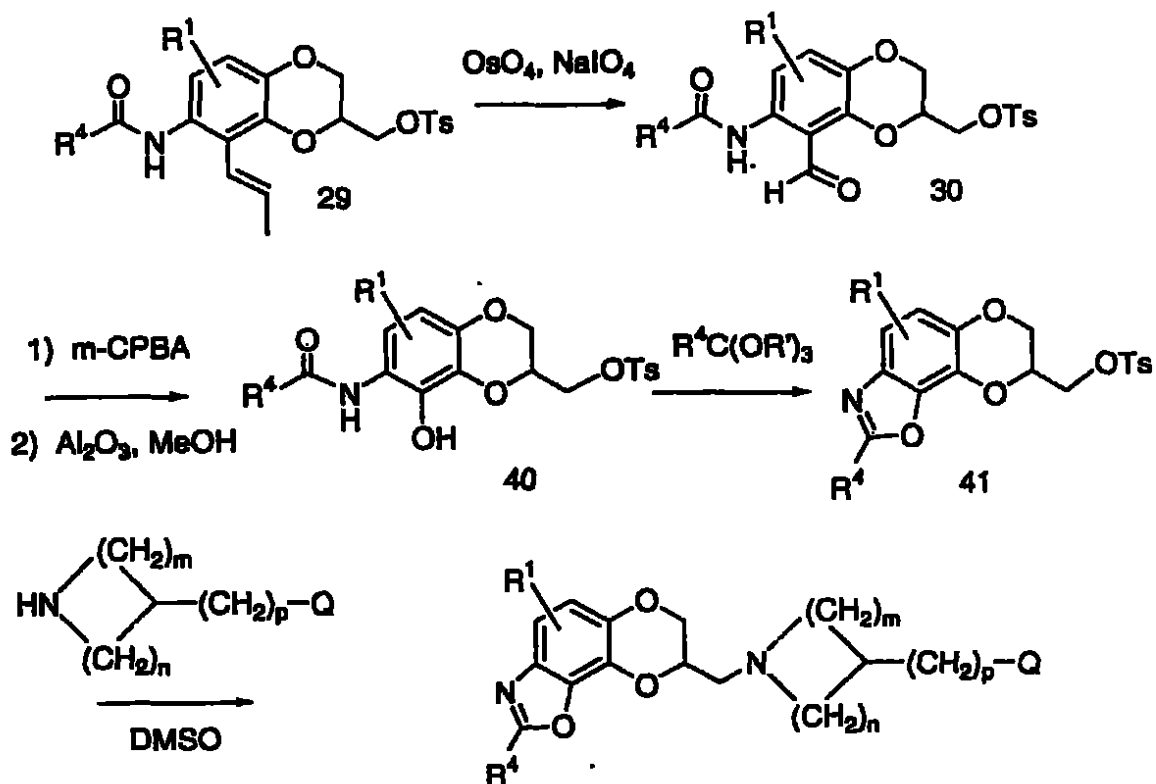
con cloruro de bis-acetonitrilopaladio (II) catalítico cloruro de metileno en reflujo y clivaje con ozono o tetróxido de osmio/peryodato de sodio tal como se describió con anterioridad, el aldehído (39) resultante se nitra regioselectivamente con una combinación de ácido nítrico y cloruro de estaño (IV).



Esquema 9

[0039] Las 7,8-dihidro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-ilmetilaminas de la invención se preparan tal como se ilustra en el Esquema 10 que figura más abajo. La amidoolefina (29) descrita en el Esquema 7 se cliva en el correspondiente o-amidobenzaldehído (30) por tratamiento con tetróxido de osmio catalítico en presencia de peryodato de sodio. El aldehído se convierte en fenol (40) por tratamiento con ácido meta-cloroperoxibenzoico en una reacción de Baeyer-Villager y la

ciclación en el 7,8-dihidro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol (41) se lleva a cabo por tratamiento a reflujo con un agente deshidratante apropiado tal como un orto-éster o un catalizador ácido tal como ácido p-toluensulfónico. El reemplazo del tosilato o haluro con los azaheterociclos apropiadamente sustituidos en algún solvente de alto punto de ebullición tal como dimetilsulfóxido da los compuestos del título de la invención.

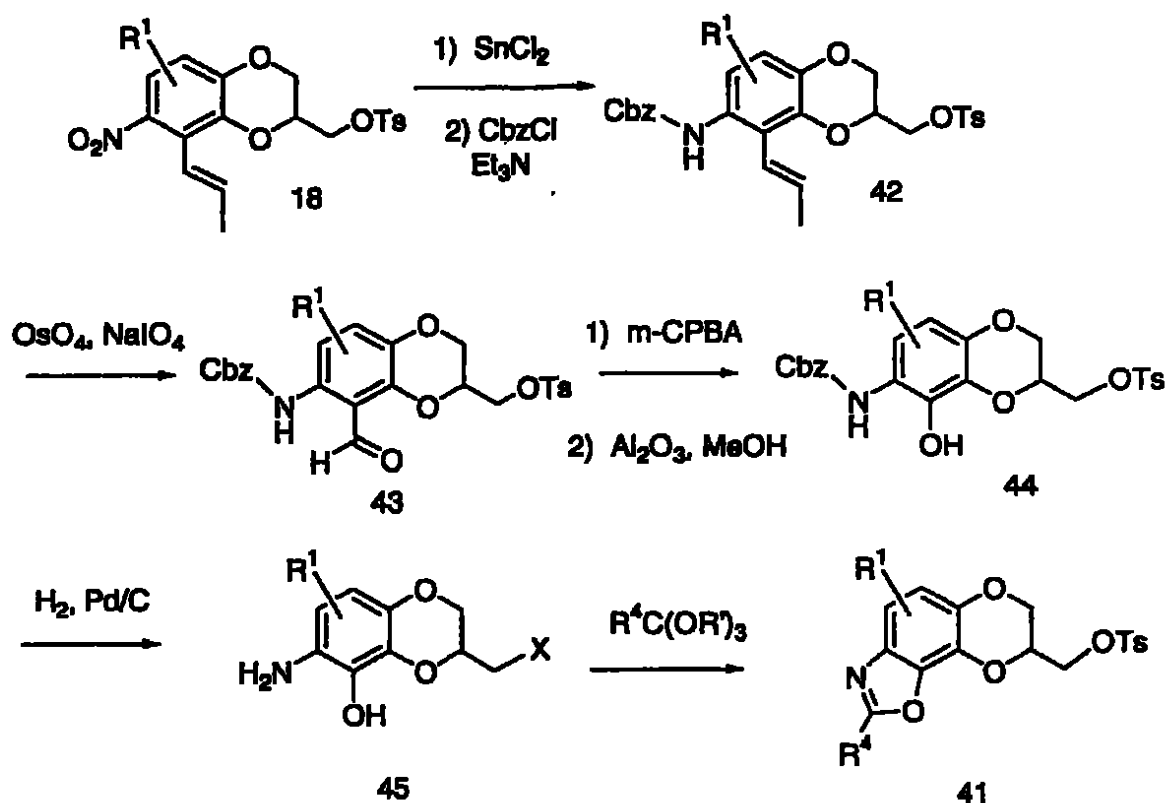


Esquema 10

[0040] De modo alternativo (Esquema 11), la nitroolefina (18) se puede reducir con cloruro de estaño (II) tal como se describe en el Esquema 7 anterior y se puede proteger con un

H8
209

grupo de protección apropiado tal como carbobenzoxi (Cbz) antes de clivar la olefina en el aldehído (43) por tratamiento con tetróxido de osmio/peryodato de sodio y el aldehído se convierte en un fenol (44) por medio del procedimiento de Baeyer-Villager. La desprotección por tratamiento con hidrógeno sobre paladio en carbón da el o-aminofenol, (45) que se cicla en el 7,8-dihidro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol (41) por tratamiento con el orto-éster apropiado, ácido carboxílico o anhídrido. El tratamiento del o-aminofenol con bromuro o cloruro de cianógeno o un cloruro de carbamoilo apropiadamente sustituido conduce a compuestos de la invención, en donde R⁴ es amino. El tratamiento del o-aminofenol con carbonildiimidazol da la oxazolona que lleva a los compuestos de la invención, en R⁴ es halo, por medio del tratamiento con un anhídrido inorgánico tal como cloruro o bromuro de fosforilo. El reemplazo del tosilato con los azaheterociclos apropiadamente sustituidos tal como se indica con anterioridad da los compuestos del título de la invención.

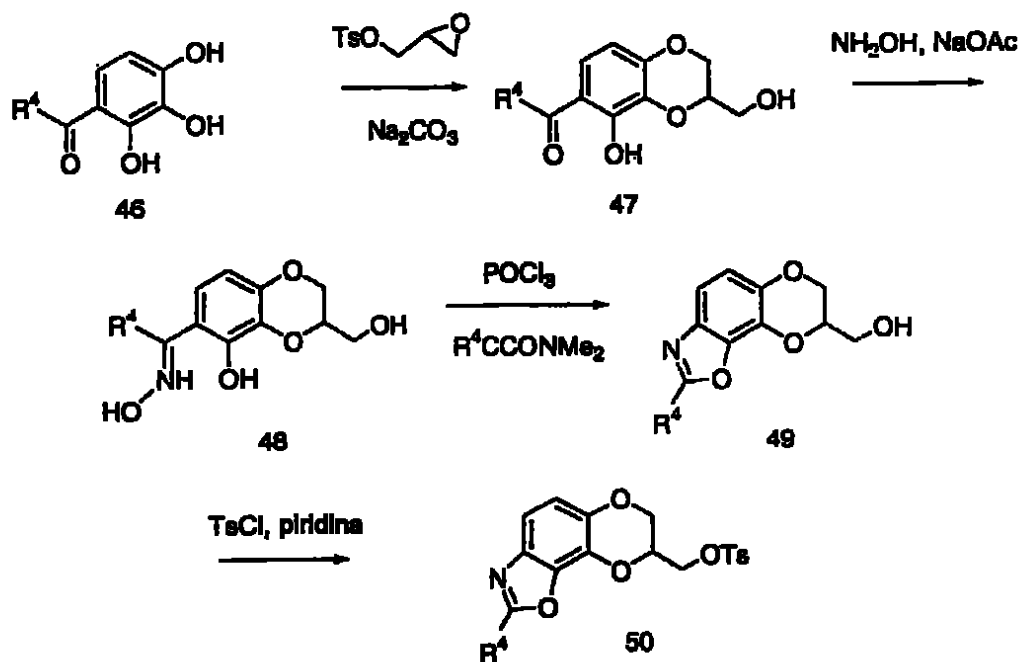


Esquema 11

[0041] Los compuestos de la invención, en donde R^1 es hidrógeno y R^4 es alquilo, se preparan más convenientemente de acuerdo con el Esquema 12 que figura más abajo. La 2',3',4'-trienhidroxiacilfenona (46) apropiada se alquila regioselectivamente con glicidiltosilato o una epihalohidrina en presencia de una base tal como carbonato de sodio para dar el correspondiente 7-acil-8-hidroxibenzodioxan-2-metanol (47). Después de la conversión de la cetona en la oxima (48) por reacción con clorhidrato de hidroxilamina y acetato de sodio, la ciclación en el oxazol (49) se lleva a cabo por tratamiento con cloruro de fosforilo en la amida de ácido dimetilalcanoico apropiado.

El 7,8-dihidro-1,6,9-trioxa-3-aza-

ciclopenta[a]naftalen-8-metanol resultante se convierte en el tosilato (50) por tratamiento con cloruro de p-toluensulfonilo en piridina y se combina con los azaheterociclos apropiados tal como se describen con anterioridad para dar los compuestos del título de la invención.

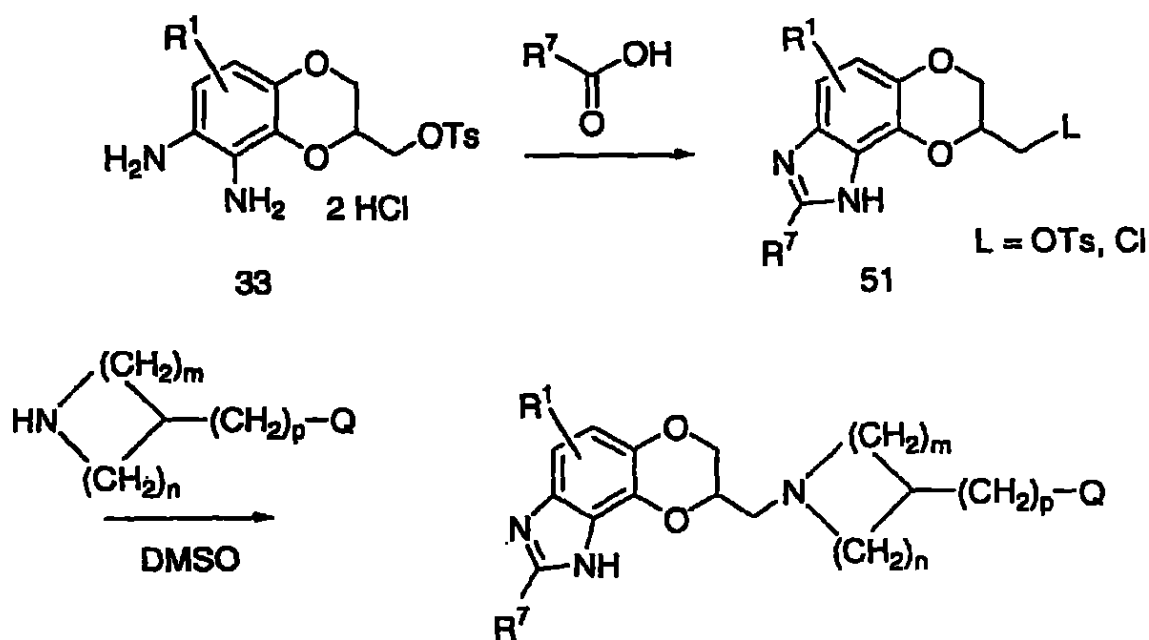


Esquema 12

[0042] Los 7,8-dihidro-3H-6,9-dioxa-1,3-diazaciclopenta[a]naftalenos de la invención se preparan tal como se ilustra en el Esquema 13 que figura más abajo. La diamina 33 descrita en el Esquema 8 se cicla por tratamiento a reflujo con el ácido carboxílico apropiado para dar el imidazol (51). Calentar a reflujo el diclorhidrato de diamina en ácidos carboxílicos de alto punto de ebullición causa ocasionalmente el reemplazo de un grupo tosilato por un cloruro. El reemplazo del tosilato o haluro con la piperidina apropiadamente

212/121

sustituida en algún solvente de alto punto de ebullición tal como dimetilsulfóxido da los 7,8-dihidro-3H-6,9-dioxa-1,3-diaza-ciclopenta[a]naftalenos de la invención, en donde R⁷ es hidrógeno, perfluoroalquilo o alquilo. El tratamiento de la diamina descrita con anterioridad con bromuro o cloruro de cianógeno o un cloruro de carbamoilo apropiadamente sustituido conduce a compuestos de la invención, en donde R¹ es amino. El tratamiento de la diamina con carbonildiimidazol da la imidazolona que conduce a compuestos de la invención, en donde R⁷ es halo por tratamiento con un anhídrido inorgánico tal como cloruro o bromuro de fosforilo. El reemplazo del tosilato por los azaheterociclos apropiadamente sustituidos tal como se indicó con anterioridad da los compuestos del título de la invención.

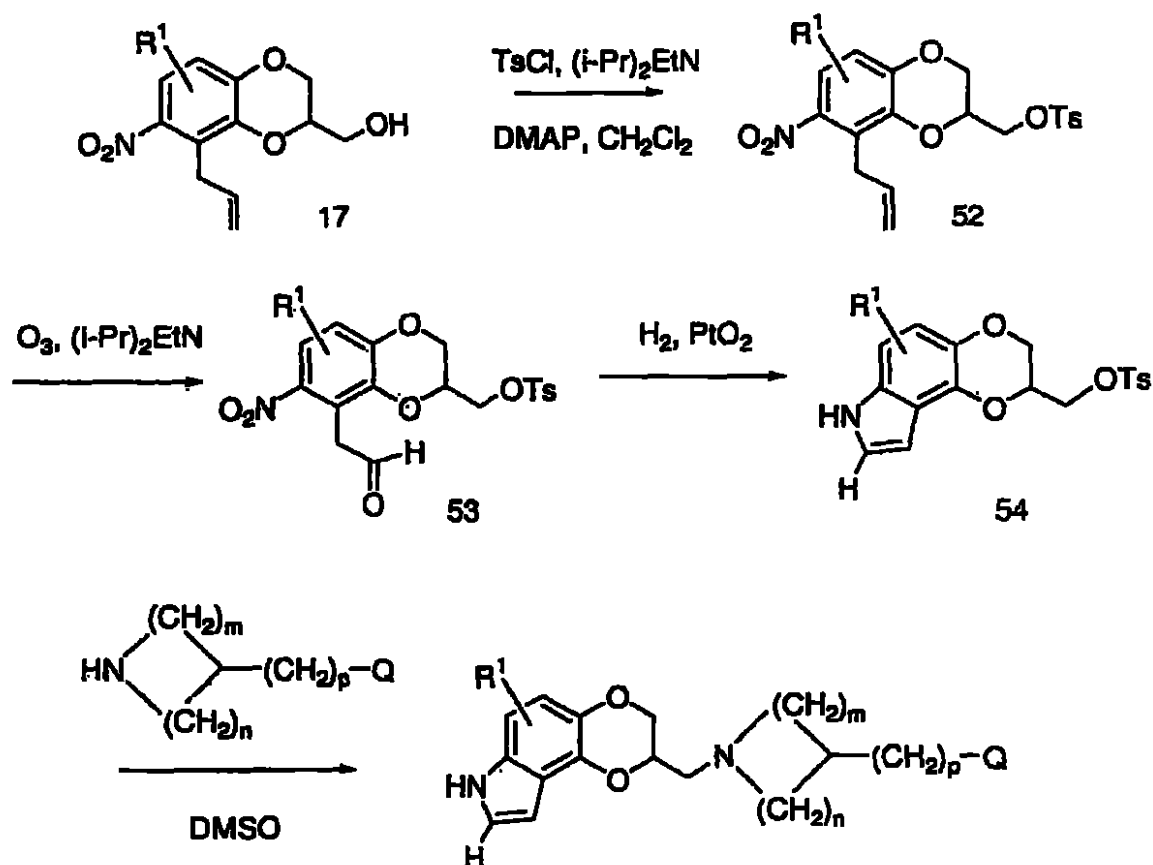


Esquema 13

213 HZ

[0043] Los 2,3-dihidro-7H-[1,4]dioxino[2,3-e]indoles de la invención se preparan tal como se ilustra en el Esquema 14 que figura más abajo. Específicamente, el alcohol primario (17) del reordenamiento de Claisen descrito en el Esquema 3 se convierte en el tosilato (52) por reacción con cloruro de p-toluensulfonilo en presencia de una amina terciaria o piridina, o alternativamente en un haluro por reacción con tetrabromuro de carbono o tetracloruro de carbono en combinación con trifenilfosfina. La cadena lateral del alilo se cliva luego en el aldehído (53), por tratamiento con ozono a baja temperatura, seguido por elaboración con una base terciaria tal como diisopropiletilamina o trietilamina, o por tratamiento con tetróxido de osmio catalítico y peryodato de sodio. La reducción del grupo nitro con hidrógeno sobre óxido de platino conduce directamente a la formación del indol (54), en donde R⁸ es hidrógeno. De modo alternativo, el aldehído puede tratarse con un reactivo de alquilo de Grignard apropiado o con trifluorometiltrimetilsilano en presencia de fluoruro de cesio, luego se oxida en una cetona con un oxidante apropiado tal como clorocromato de piridinio (PCC) o el reactivo de Swern y se reduce con hidrógeno sobre óxido de platino para dar los indoles, en donde R⁸ es alquilo o trifluorometilo. El reemplazo del tosilato o haluro por los azaheterociclos apropiadamente sustituidos en algún solvente

de alto punto de ebullición tal como dimetilsulfóxido da los compuestos del título de la invención.

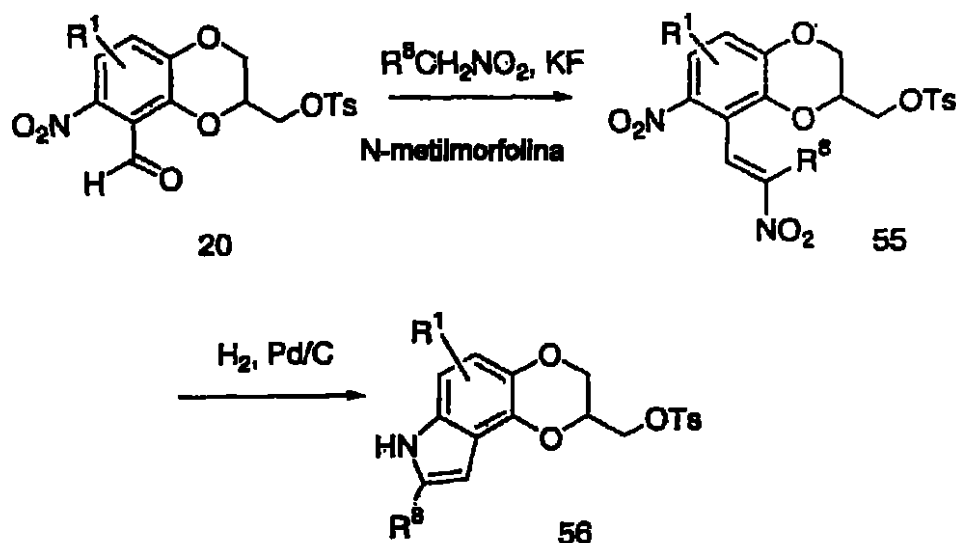


Esquema 14

[0044] Los 2,3-dihidro-7H-[1,4]dioxino[2,3-e]indoles de la invención pueden prepararse alternativamente a partir de nitroaldehído 20 por medio del siguiente procedimiento (Esquema 15). El o-nitrobenzaldehído (20) se condensa con el nitroalcano apropiado en presencia de un catalizador base adecuado para obtener el correspondiente o,β-dinitroestireno (55). La reducción de ambos grupos nitro con hidrógeno sobre paladio en carbón está acompañada por la ciclación para formar

215/124

el indol (56). El reemplazo del tosilato con los azaheterociclos apropiadamente sustituidos tal como se indicó con anterioridad da los compuestos del título de la invención.



Esquema 15

[0045] Los compuestos de la invención se pueden resolver en sus enantiómeros por métodos convencionales o, con preferencia, los enantiómeros individuales pueden ser preparados directamente por sustitución de (2R)-(-)-glicidil-3-nitrobencen-sulfonato o tosilato (para la S benzodioxanmetanamina) o (2S)-(+)-glicidil-3-nitrobencen-sulfonato o tosilato (para el enantiómero R) en lugar de epihalohidrina o glicidiltosilato racémico en los procedimientos anteriores. En otro método más, los benzodioxanos condensados con heterociclos de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con el Esquema 16. La síntesis del compuesto I está compuesta por etapas que

216/25

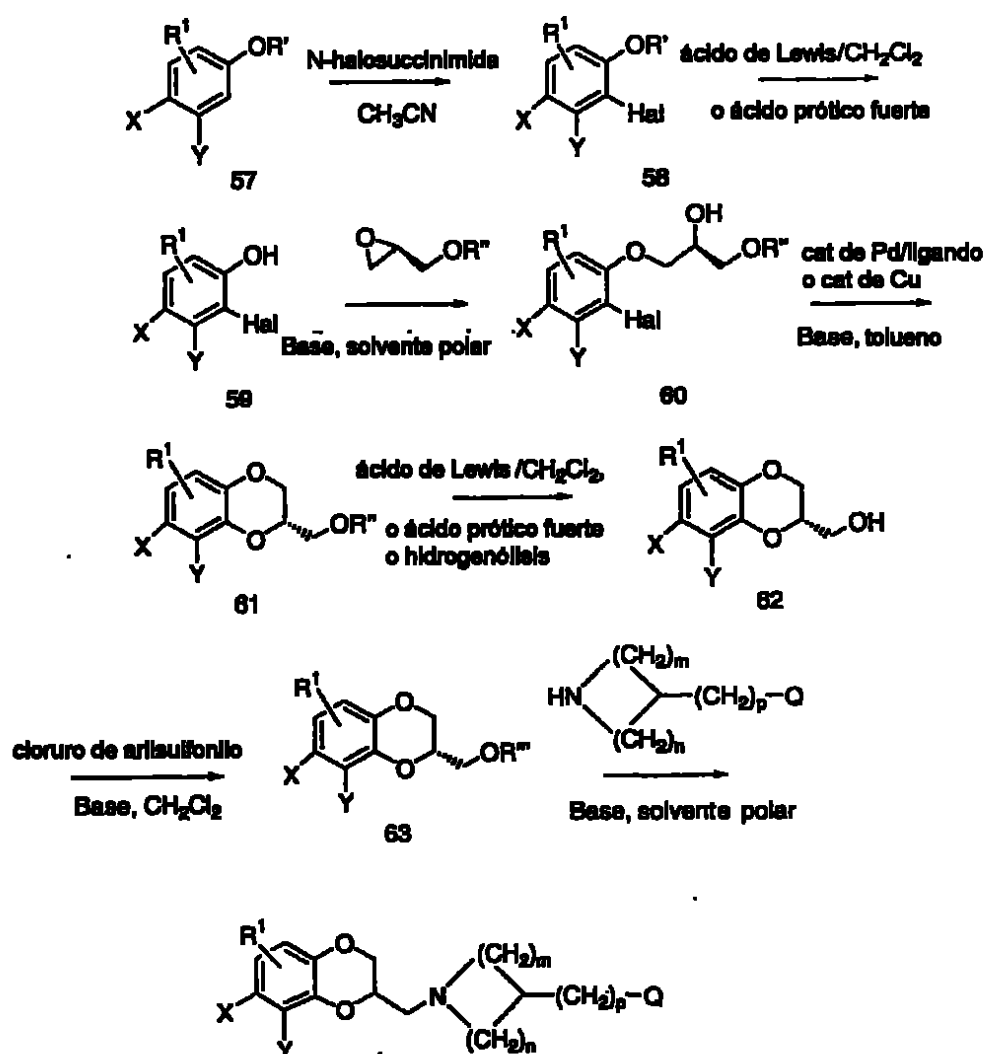
comienzan con la halogenación de 57, en donde R' es alquilo de 1-6 átomos de carbono, con reactivos tales como N-halosuccinimida en acetonitrilo para dar 58 (donde Hal es halógeno tal como Br, Cl o I). La desprotección de 58 con ácidos de Lewis tales como tribromuro de boro, tricloruro de boro, tricloruro de aluminio, cloruro férrico o trimetilsililyoduro en un solvente apropiado tal como cloruro de metileno, o con ácidos próticos fuertes tales como HBr y HCl da la sal 59. La base libre 59 puede obtenerse por neutralización con una suspensión de resina de Amberlyst A-21 en solventes polares tales como etanol o metanol.

[0046] La alquilación de 59, ya sea como base libre o como sal, con bencilo o glicidiléteres protegidos con bencilo

sustituido (, en donde R'' es bencilo, bencilo sustituido tal como 4-bromobencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2- o 4-nitrobencilo o 4-metoxibencilo) en solventes polares apropiados tales como DMSO, DMF o DMA en presencia de bases tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio o trietilamina da 60. 60 se cicló luego utilizando catalizadores de paladio tales como tris(dibencilidenacetona)dipaladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio o acetato de paladio con ligandos del grupo que consiste en (±) BINAP y sus enantiómeros separados, (±) Tol-BINAP y sus enantiómeros separados; 1-1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 1,3-

217 186

bis(difenilfosfino)propano y 1,2-bis(difenil-fosfino)etano en presencia de bases tales como NaH, LiH, KH, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de titanio, carbonato de cesio, t-butóxido de potasio o fosfato tribásico de potasio en solvente apropiado tal como tolueno, o alternativamente con un catalizador de cobre tal como yoduro de cobre en presencia de bases tales como NaH, LiH, KH en un solvente apropiado tal como tolueno para obtener 61.



Esquema 16

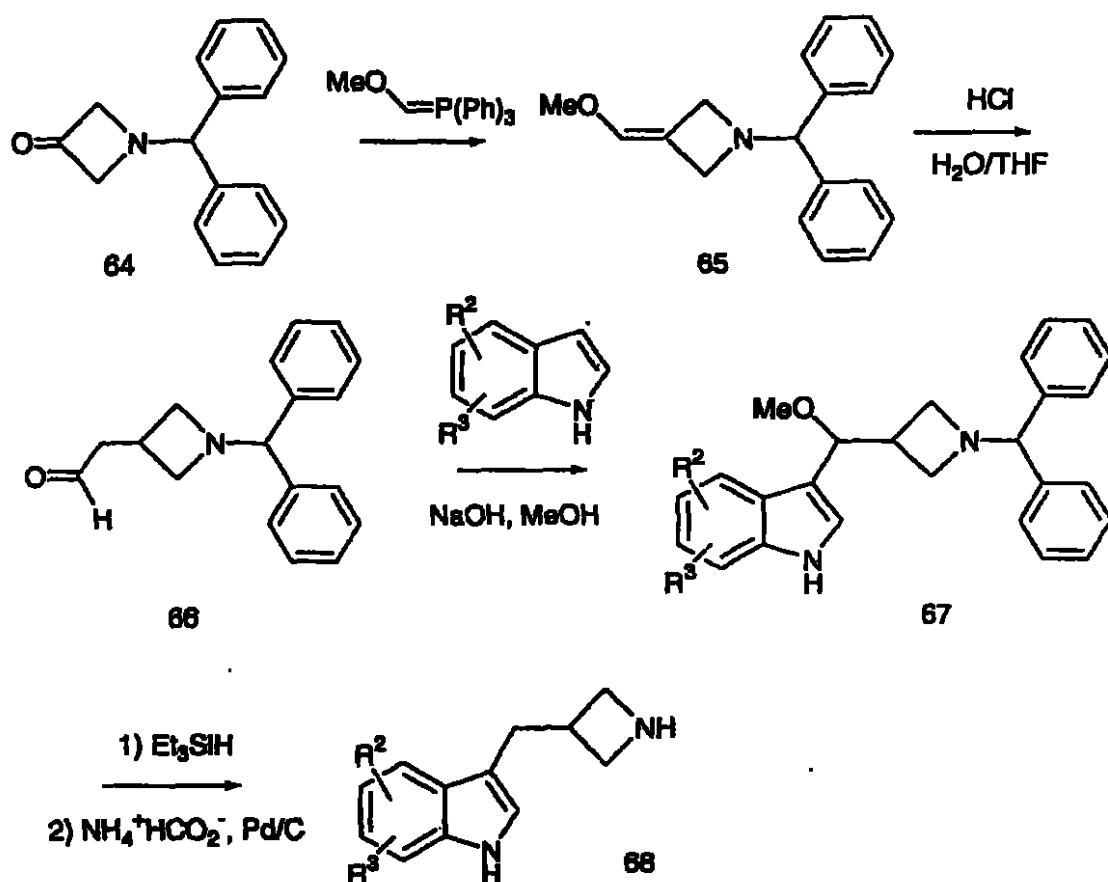
218/17

[0047] La desprotección de la quinolina 61 con ácidos de Lewis tales como tribromuro de boro, tricloruro de boro, tricloruro de aluminio, cloruro férrico, trimetilsililyoduro en un solvente apropiado tal como cloruro de metileno, o con ácidos próticos fuertes tales como HBr y HCl o bajo condiciones de clivaje reductivo utilizando catalizador de Pd y reactivos de transferencia de hidrógeno tales como hidrógeno, ciclohexeno, ciclohexeno de metilo o formato de amonio da el benzodioxanmetanol 62 condensado con heterociclo. El resto de hidroxilo de 62 puede ser activado con un cloruro de aril- o alquilsulfonilo tales como cloruro de p-toluensulfonilo, cloruro de metansulfonilo, cloruro de 2-, 3- o 4-nitrobencensulfonilo o cloruro de 2- o 4-bromobencensulfonilo en presencia de bases tales como trietilamina o piridina en solventes apropiados tales como cloruro de metileno, THF o tolueno para obtener 65, en donde R''' es un sulfonato tales como p-toluensulfonato, metansulfonato, 2-, 3- o 4-nitrobencensulfonato o 2- o 4-bromobencensulfonato. El acoplamiento final de 63 con azaheterociclos apropiados de la invención, en presencia de bases tales como base de Hünig (diisopropiletilamina), carbonato de potasio o carbonato de sodio en solventes polares tales como THF, dioxano, DMSO, DMF o DMA da como resultado los compuestos de la invención I.

[0048] Los fenoles, guayacoles, catecoles, 2',3',4'-trienhidroxiacilfenonas y benzodioxanmetiltosilatos apropiados

219/28

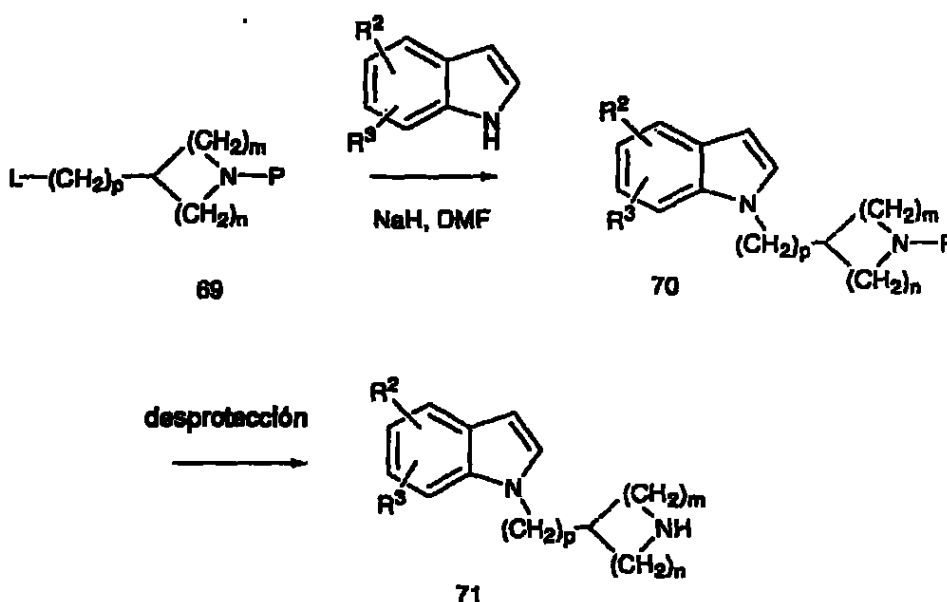
para la química anterior son compuestos conocidos o se pueden preparar por un especialista en la técnica. Los azaheterociclos son compuestos conocidos o pueden ser preparados fácilmente por un especialista en la técnica, utilizando los procedimientos subrayados por Baker et al. en el documento WO 94/02477, Gil et al. en el documento WO 94/24125 o Arora et al. en el documento WO 00/38677. Los azaheterociclos en donde Q es a) y m, n y p son 1 pueden prepararse alternativamente de acuerdo con el método destacado en el Esquema 17. La azetidina (64) apropiadamente protegida se convierte en el aldehído (66) homólogo por un procedimiento en dos etapas que comprenden la reacción de Wittig de 64 con la betaína generada a partir de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio e hidruro de sodio, seguido por hidrogenólisis del éter enólico (65) resultante con ácido acuoso. El aldehído (66) se hace reaccionar con un indol apropiadamente sustituido bajo la influencia de una base tal como hidróxido de sodio para dar el producto de condensación (67). La reducción con trietilsilano, seguido por desprotección por hidrogenación de transferencia da la indolmetilazetidina (68) útil para preparar ciertos compuestos de la invención.



Esquema 17

[0049] Los azaheterociclos, en donde Q es b), se pueden preparar alternativamente de acuerdo con el método subrayado en el Esquema 18. El heterociclilalquilhaluro, tosilato o metansulfonato 69 apropiadamente sustituido (P representa un grupo de protección tal como carbobenciloxi, t-butoxicarbonilo, benzhidrilo, bencilo, etc.), en donde L representa el grupo saliente, se combina con el indol apropiadamente sustituido y se calienta hasta 40-100° C en presencia de una base tal como hidruro de sodio en un solvente polar tales como N,N-dimetilformamida o metilsulfóxido. El

indol alquilado resultante 70 se desprotege luego por medios apropiados, por ejemplo hidrogenólisis sobre paladio en carbón carbobenciloxi, bencilo o benzhidrilo o tratamiento con ácido para t-butoxicarbonilo, para dar los azaheterociclos útiles para la preparación de algunos de los compuestos de la invención.



Esquema 18

[0050] Se empleó un protocolo similar al utilizado por Cheetham et al. (Neuropharmacol. 32:737, 1993) para determinar la afinidad de los compuestos de la invención por el transportador de la serotonina. La capacidad del compuesto para desplazar la ³H-paroxetina de las membranas corticales frontales de la rata macho se determinó utilizando un dispositivo de filtración Tom Tech para separar la ³H-paroxetina unida de la libre y un contador Wallac 1205 Beta

22/131

Plate® para cuantificar la radiactividad unida. K_{is} determinados de esta manera para antidepresivos clínicos estándar son 1,96 nM para fluoxetina, 14,2 nM para imipramina y 67,6 nM para zimelidina. Se halló una fuerte correlación entre la unión de ^3H -paroxetina en la corteza frontal de rata y la inhibición de la captación de ^3H -serotonina.

[0051] Se estableció una gran afinidad por el receptor de serotonina 5-HT_{1A} ensayando la capacidad del compuesto reivindicado para desplazar [^3H] 8-OHDPAT (dipropilaminotetralina) del receptor de serotonina 5-HT_{1A} siguiendo una modificación al procedimiento de Hall et al., J. Neurochem. 44, 1685 (1985) que utiliza células CHO establemente transfectadas con receptores humanos de 5-HT_{1A} . Las afinidades de 5-HT_{1A} por los compuestos de la invención se informan más abajo como K_{is} .

[0052] La actividad antagonista en los receptores 5-HT_{1A} se estableció utilizando un ensayo de unión de ^{35}S -GTP γ S similar al usado por Lazareno y Birdsall (Br. J. Pharmacol. 109: 1120, 1993), en donde se determinó la capacidad del compuesto de ensayo para afectar la unión de ^{35}S -GTP γ S con membranas que contienen receptores humanos clonados 5-HT_{1A} . Los agonistas producen un incremento en el enlace, mientras que los antagonistas no producen un incremento pero más bien invierten los efectos del agonista estándar 8-OHDPAT. El efecto

223/132

inhibidor máximo del compuesto de ensayo está representado como $I_{\max}$, mientras que su potencia se define por la IC_{50} .

[0053] Los resultados de los tres procedimientos de ensayo experimentales estándar en los tres párrafos precedentes fueron los siguientes:

Función de	Afinidad del		Afinidad del
	transportador de 5-HT		receptor 5-HT _{1A}
5-HT _{1A}			
Compuesto	KI (nM)	KI (nM)	IC ₅₀ (nM) ($I_{\max}$)
Ejemplo 1	2,50	1,29	59,5 (73,7)
Ejemplo 2	3,30	15,30	552,4 (100)
Ejemplo 3	3,40	15,12	666,4 (100)
Ejemplo 4	9,20	0,56	37,2 (76,4)
Ejemplo 5	16,70	0,72	34,5 (96,3)
Ejemplo 6	9,55	1,01	241,8 (85,5)
Ejemplo 7	15,18	1,61	208,1 (81,5)
Ejemplo 8	6,56	0,60	243,2 (100)
Ejemplo 9	55,00	0,11	
Ejemplo 10	1,90	4,26	342,8 (80,0)
Ejemplo 11	1,52	2,86	250,9 (85,0)
Ejemplo 12		1,04	38,6 (89,5)

[0054] Como los antidepresivos fluoxetina, paroxetina y sertralina, los compuestos de esta invención tienen la

224-133

capacidad de bloquear potentemente la recaptación de la serotonina de los neurotransmisores cerebrales. De esta manera, son útiles para el tratamiento de enfermedades comúnmente tratadas por la administración de antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), tales como depresión (incluyendo pero sin estar limitados a ellos trastorno depresivo mayor, depresión infantil y distimia), ansiedad, trastorno de pánico, trastorno de estrés post-traumático, trastorno disfórico premenstrual (también conocido como síndrome premenstrual), trastorno de falta de atención (con y sin hiperactividad), trastorno obsesivo compulsivo (incluyendo pero sin estar limitado a tricotilomanía), trastornos espectrales obsesivos compulsivos (incluyendo pero sin estar limitado al autismo), trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada, obesidad, trastornos alimenticios tal como anorexia nervosa, bulimia nervosa, trastornos del flujo vasomotor, adicción a la cocaína y al alcohol, disfunción sexual (incluyendo pero sin estar limitado a la eyaculación prematura), incontinencia (incluyendo pero sin estar limitado a la incontinencia fecal, incontinencia urgente, incontinencia excesiva, incontinencia pasiva, incontinencia refleja, incontinencia urinaria por estrés, incontinencia urinaria por esfuerzo e incontinencia urinaria) y dolor (incluyendo pero sin estar limitado a migraña, dolor de espalda crónico, dolor en miembro fantasma,

225/34

dolor neuropático tal como neuropatía diabética y neuropatía post-herpética) y enfermedades relacionadas. Más aún, los compuestos de esta invención tienen una potente afinidad por y una actividad antagonista en los receptores de serotonina 5HT_{1A} cerebrales. Recientes ensayos clínicos que usan mezclas de fármacos (por ejemplo fluoxetina y pindolol) demostraron un rápido inicio de la eficacia antidepresiva para un tratamiento que combina la actividad de SSRI y el antagonismo de 5HT_{1A} (Blier y Bergeron, 1995; F. Artigas el. al., 1996; M. B. Tome el. al., 1997). De esta manera, los compuestos de la invención son más que interesantes y útiles para el tratamiento de enfermedades depresivas.

[0055] Así, la presente invención proporciona métodos para tratar, prevenir, inhibir o aliviar cada una de las enfermedades enumeradas con anterioridad en un mamífero, preferentemente un ser humano, métodos que comprenden proporcionar una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de esta invención al mamífero que lo necesita.

[0056] También están incluidas en la presente invención las composiciones farmacéuticas para tratar o controlar condiciones o estados patológicos del sistema nervioso central, que comprende al menos un compuesto de la fórmula I, sus mezclas y/o sus sales farmacéuticas, y un portador farmacéuticamente aceptable para tal fin. Tales composiciones se preparan de acuerdo con procedimientos farmacéuticos

226135

aceptables, tal como se describe en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17^a edición, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985). Portadores farmacéuticamente aceptables son aquellos que son compatibles con los otros ingredientes en la formulación y que son biológicamente aceptables.

[0057] Los compuestos de esta invención pueden ser administrados por vía oral o parenteral, puros o en combinación con portadores farmacéuticos convencionales. Portadores sólidos aplicables pueden incluir una o más sustancias que también pueden actuar como saborizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, rellenos, lubricantes, auxiliares de compresión, aglutinantes o agentes desintegrantes de comprimidos o un material para encapsulación. En polvos, el portador es un sólido finamente dividido que está en mezcla con el ingrediente activo finamente dividido. En comprimidos, el ingrediente activo está mezclado con un portador que tiene las propiedades de compresión necesarias en proporciones adecuadas y que está compactado en la forma y el tamaño deseados. Los polvos y los comprimidos contienen preferentemente hasta el 99 % del ingrediente activo. Portadores sólidos apropiados incluyen, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco, azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica,

222/36

polivinilpirrolidina, ceras de bajo punto de fusión y resinas de intercambio iónico.

[0058] Portadores líquidos pueden usarse para preparar soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires. El ingrediente activo de esta invención puede ser disuelto o suspendido en un portador líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, un solvente orgánico, una mezcla de ambos o aceites o grasa farmacéuticamente aceptables. El portador líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados tales como solubilizantes, emulsionantes, buffers, conservantes, endulzantes, saborizantes, agentes de suspensión, espesantes, colorantes, reguladores de la viscosidad, estabilizantes u osmorreguladores. Ejemplos apropiados de portadores líquidos para la administración oral y parenteral incluyen agua (que contiene en particular aditivos como los anteriores, por ejemplo derivados de celulosa, preferentemente solución de carboximetilcelulosa sódica), alcoholes (incluyendo alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos, por ejemplo glicoles) y sus derivados y aceites (por ejemplo aceite de coco fraccionada y aceite de arachís). Para la administración parenteral, el portador también puede ser un éster oleoso tal como oleato de etilo y miristato de isopropilo. Portadores líquidos estériles se usan en composiciones de forma líquida estéril para la administración parenteral.

2.18.13

[0059] Las composiciones farmacéuticas líquidas que son soluciones o suspensiones estériles se pueden administrar, por ejemplo, por inyección intramuscular, intraperitoneal o subcutánea. Las soluciones estériles también se pueden administrar por vía intravenosa. La administración oral puede ser en forma de una composición líquida o sólida.

[0060] Con preferencia, la composición farmacéutica está en una forma de unidad de dosis, por ejemplo como comprimidos, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos o supositorios. En una forma tal, la composición está subdividida en una unidad de dosis que contiene cantidades apropiadas del ingrediente activo; las formas de unidad de dosis pueden ser composiciones envasadas, por ejemplo polvos envasados, viales, ampollas, jeringas prellenadas o sachets que contienen líquidos. La forma de unidad de dosis puede ser, por ejemplo, una cápsula o un comprimido en sí, o puede ser la cantidad apropiada de cada una de tales composiciones en forma envasada.

[0061] La cantidad proporcionada al paciente variará depende del producto administrado, la finalidad de la administración tal como prevención 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 está sufriendo de una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos

229/138

aliviar parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para lograr esto se define como una "cantidad terapéuticamente efectiva". La dosis que se debe usar en el tratamiento de un caso específico debe ser subjetivamente determinada por el médico tratante. Las variables involucradas incluyen el estado patológico específico y el tamaño, la edad y el patrón de reacción del paciente. En general, una dosis inicial es de aproximadamente 5 mg por día con un incremento gradual en la dosis diaria hasta aproximadamente 150 mg por día, para proporcionar el nivel de dosis deseado en el ser humano.

[0062] Proporcionar, tal como se usa en la presente, significa administrar directamente un compuesto o composición de la presente invención, o administrar un profármaco, derivado o análogo que formará una cantidad equivalente del compuesto o sustancia activos dentro del organismo.

[0063] La presente invención incluye profármacos de compuestos de la fórmula I y Ia. "Profármaco", tal como se usa en la presente, significa un compuesto que es convertible *in vivo* por medios metabólicos (por ejemplo por hidrólisis) en un compuesto de la fórmula I. Se conocen varias formas de profármacos en la técnica, por ejemplo tal como se comenta 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

230139

Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, capítulo 5, 113-191 (1991), Bundgaard, et al., Journal of Drug Deliver Reviews, 8:1-38(1992), Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 et seq. (1988); y Higuchi y Stella (eds.) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American Chemical Society (1975).

[0064] Los siguientes ejemplos ilustran la producción de compuestos representativos de esta invención.

INTERMEDIARIO 1

3-Aliloxi-4-metoxinitrobenceno

[0065] Se disolvieron 97,5 g (0,51 moles) de sal sódica 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, tras lo cual se había aflojado mucha cantidad del color oscuro y la ccd (1:1 CH₂Cl₂/hexano) indicó pérdida del material de partida. El solvente se concentró al vacío y el residuo se lavó con agua. El producto se aisló por filtración y se secó al vacío. Esto proporcionó 112 g de un sólido de color amarillo oscuro. Una muestra recristalizada de metanol dio como resultado p. f. de 93-94° C.

INTERMEDIARIO 2

2-Aliloxi-4-nitrofenol

231/140

[0066] A un litro de dimetilsulfóxido se añadieron 750 ml de hidróxido de sodio acuoso 2 N y la mezcla se calentó hasta 65° C. El sólido de color amarillo pálido 3-aliloxi-4-metoxinitrobenzoceno preparado con anterioridad se añadieron en porciones durante un período de 30 minutos y luego se elevó la temperatura hasta 95° C y se mantuvo durante 3 horas, tras lo cual se había consumido el material de partida. Se dejó enfriar la mezcla y se vertió en una mezcla de 1 l de hielo y 1 l de HCl 2 N. Se aislaron 73 gramos del producto deseado crudo pero homogéneo (por ccd 1:1 CH₂Cl₂/hexano) en forma de un sólido de color marrón claro. Este material se disolvió posteriormente en 1:1 hexano/cloruro de metileno y se filtró a través de gel de sílice para dar 68 g de un sólido de color amarillo oscuro que, cuando se recristalizó de etilo/acetato/hexano, dio p. f. 61-62° C. Las aguas madres acuosas de la cristalización inicial anterior se extrajeron con 2 l de acetato de etilo. Esto se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para dar un aceite oscuro. La cromatografía en columna en gel de sílice con 1:1 CH₂Cl₂/hexano dio 12 g adicionales del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. La elución con 2 % MeOH en CHCl₃ dio 12 g de un aceite oscuro que se cristalizó lentamente al vacío. Esto probó ser el producto de Claisen, 3-alil-4-nitrocatecol.

23241

INTERMEDIARIO 3

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

[0067] Se colocaron 20 g (0,50 moles) de 60 % NaH/aceite mineral en un recipiente de dos litros y se lavaron con 500 ml de hexano. Se añadió 1 L de DMF, seguido de 77 g (0,40 moles) del 2-aliloxi-4-nitrofenol preparado en la etapa anterior. La adición del fenol se realizó en porciones bajo argón. Tras agitar la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente bajo argón, se añadieron 108 g (0,48 moles) de tosilato de (R)-glicidilo y la mezcla se calentó a 70-75° C bajo nitrógeno durante toda la noche. Después de enfriar, la DMF se eliminó al vacío y se reemplazó con un litro de cloruro de metileno. Se lavó con porciones de 500 ml de HCl 2 N, bicarbonato de sodio saturado y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. La mezcla se filtró, se concentró hasta un aceite al vacío y se cromatografió en columna de gel de sílice usando 1:1 hexano/cloruro de metileno como eluyente. Esto dio 43 g de producto contaminado con trazas de los dos materiales de partida, seguido de 21 g de producto puro en forma de un sólido de color amarillo pálido. El material impuro se recrystalizó en 1,2 l de acetato de etilo 10 %/hexano para dar 34 g (homogéneo en ccd de gel de sílice con 1:1 hexano/cloruro de metileno) de (R)-2-(2-aliloxi-4-nitrofenoximetil)-oxirano puro (p. f. 64° C).

Análisis elemental para: C₁₂H₁₃NO₅

23342

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

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

INTERMEDIARIO 4

(8-Alil-7-nitro-2,3-dihidro-benzo(1,4)-dioxin-2-il)-metanol
[0068] Se calentó (R)-2-(2-aliloxi-4-nitrofenoximetil)-oxirano (20 g, 80 mmoles) preparado como con anterioridad a 155° C en mesitileno durante 24 horas bajo nitrógeno. La filtración del sólido negro formado dio como resultado 1,5 g de material muy polar. La evaporación del solvente al vacío seguido por cromatografía en columna de gel de sílice con cloruro de metileno como eluyente dio 10 g de material de partida recuperado y 7,5 g del (S)-(8-alil-7-nitro-2,3-dihidro-benzo(1,4)dioxin-2-il)-metanol reordenado deseado, que se cristalizó lentamente reposando al vacío (p. f. 67° C). El rendimiento basado en el material de partida recuperado es del 75 %.

Análisis elemental para: C₁₂H₁₃NO₅

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

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

INTERMEDIARIO 5

Éster 8-alil-7-nitro-2,3-dihidro-benzo(1,4)dioxin-2-ilmetílico
del ácido toluen-4-sulfónico

234143

[0069] Se disolvieron 9,55 g (38,0 mmoles) 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 mmoles) de cloruro de p-toluensulfonilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche. Luego se añadió agua para neutralizar el exceso de cloruro de tosilo y el solvente se eliminó al vacío y se reemplazó con cloruro de metileno. Esta solución se lavó con HCl 2 N, con bicarbonato de sodio saturado y con salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. La filtración, la evaporación al vacío y la cromatografía en columna de gel de sílice con 1:1 hexano/cloruro de metileno como eluyente dieron 12,6 g (92 %) de éster (R)-alil-7-nitro-2,3-benzo(1,4)dioxin-2-ilmetílico del ácido toluen-4-sulfónico, que se cristalizó lentamente en un sólido de color tostado (p. f. 60-62° C) en reposo.

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

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

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

INTERMEDIARIO 6

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

[0070] A una solución de 10,0 g (24,0 mmoles) de 4-metilbencensulfonato de (R)-[8-alil-7-nitro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metilo en 700 ml de benceno se añadieron 1,03

235-149

g de bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II) y la mezcla se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 48 horas. El catalizador se eliminó luego por filtración y el filtrado se concentró al vacío en un aceite de color marrón. La cromatografía en columna en gel de sílice con cloruro de metileno como eluyente dio 7,2 g del compuesto del título en forma de una mezcla de isómeros E y Z. Se obtuvo una muestra de 4-metilbencensulfonato de {(2R)-7-nitro-8[(E)-1-propenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il}metilo en forma de un sólido amarillo (p. f. 105-106° C) por evaporación de una fracción que contenía el isómero E puro.

Análisis elemental para: C₁₉H₁₉NO₇S

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

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

INTERMEDIARIO 7

4-Metilbencensulfonato de {7-nitro-8-[3-oxo-1-propenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il}metilo

[0071] Se disolvió 4-metilbencensulfonato de {(2R)-7-nitro-8-[1-propenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il}metilo (6,15 g, 15,2 mmoles) en 180 ml de dioxano. Luego se añadió dióxido de selenio (4,20 g, 37,9 mmoles), seguido de 0,70 ml de agua. La mezcla heterogénea se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 5 horas. Después de enfriar, la reacción se filtró y se concentró al vacío para obtener un sólido de color amarillo

236/45

oscuro. Esto se disolvió en mínima cantidad de acetato de etilo y se cromatografió en columna de gel de sílice usando 30 % de acetato de etilo en hexano como eluyente para dar 5,75 g del enantiómero (R) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (p. f. 138-140° C).

Análisis elemental para: C₁₉H₁₇NO₈S

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

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

INTERMEDIARIO 8

4-Metilbencensulfonato de 2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetilo

[0072] A una solución de 4-metilbencensulfonato de {(2R)-7-nitro-S-[3-oxo-1-prapenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il}metilo (3,50 g, 8,35 mmoles) en 200 ml de ácido acético/etanol (1:1) se añadieron 2,35 g (42,1 mmoles) de hierro en polvo y la mezcla se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 8 horas. Después de completar la reacción, se añadieron 150 ml de agua y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se cromatografió en columna de gel de sílice usando una elución de gradiente comenzando con 20 % de acetato de etilo/hexano y finalizando

237/45

con 70 % de acetato de etilo/hexano para dar 1,85 g del enantiómero (R) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. ^1H -RMN (CDCl_3): doblete 8,8 δ (1 H); doblete 8,2 δ (1 H); doblete 7,8 δ (2 H); doblete 7,6 δ (1 H); multiplete 7,35 δ (1 H); multiplete 7,25 δ (3 H); multiplete 4,6 δ (1 H); multiplete 4,3-4,4 δ (3 H); multiplete 4,2 δ (1 H); singulete 2,4 δ (3 H).

INTERMEDIARIO 9

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

[0073] Se trató el 4-metilbencensulfonato de {(2R)-7-nitro-8-[1-propenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metilo (10,5 g, 25,9 mmoles) disuelto en 400 ml de cloruro de metileno con ozono en exceso a -78° C. Después se añadió diisopropiletilamina (11,5 ml, 66,0 mmoles) gota a gota durante 30 minutos y la mezcla se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se diluyó luego hasta 600 ml con cloruro de metileno, se lavó tres veces con porciones de 100 ml de HCl 2 N (ac), dos veces con porciones de 200 ml de bicarbonato de sodio saturado acuoso y con 200 ml de salmuera saturada. La solución se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite marrón

238 47

crudo, que se cromatografió en columna de gel de sílice con 10 % de hexano/cloruro de metileno para dar 7,52 g del enantiómero (R) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. ^1H -RMN (CDCl_3): doblete 7,8 δ (2 H); doblete 7,62 δ (1 H); 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); singulete 2,4 δ (3 H).

INTERMEDIARIO 10

4-Metilbencensulfonato de {7-nitro-8-[(E)-3-oxo-1-butenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il}metilo

[0074] A una solución de 3,00 g (7,37 mmoles) de 4-metilbencensulfonato de [(2R)-8-formil-7-nitro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metilo en 250 ml de tolueno se añadieron 2,90 g (9,10 mmoles) de 1-trifenilfosforiliden-2-propanona. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 5 horas, precipitándose poca cantidad de producto de la solución. El solvente se eliminó al vacío y el residuo crudo se cromatografió en columna de gel de sílice con cloruro de metileno como eluyente para dar 3,0 g del enantiómero (R) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. ^1H -RMN (CDCl_3): doblete 7,8 δ (2 H); doblete 7,6 δ (1 H); doblete 7,5 δ (2 H); doblete 7,4 δ (2 H); doblete 6,95 δ (1 H); doblete 6,6 δ (1 H); multiplete 4,5 δ (1 H); doblete de dobletes 4,0 δ (1

239/48

H); multiplete 4,2 δ (3 H); singulete 2,45 δ (3 H); singulete 2,4 δ (3 H).

INTERMEDIARIO 11

4-Metilbencensulfonato de (8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il)metilo

[0075] A una solución de 4-metilbencensulfonato de ((2R)-7-nitro-8-[(E)-3-oxo-1-butenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metilo (3,40 g, 7,83 mmoles) en 200 ml de ácido acético/etanol (3:2) se añadieron 2,25 g (40,2 mmoles) de hierro en polvo y la mezcla se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 8 horas. Después de completar la reacción, se añadieron 150 ml de agua y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado acuoso y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se cromatografió en columna de gel de sílice con una elución de gradiente comenzando con 20 % de acetato de etilo/hexano y finalizando con 70 % de acetato de etilo/hexano para dar 2,5 g del enantiómero (R) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. ^1H -RMN (CDCl_3): doblete 8,1 δ (1 H); doblete 7,6 δ (2 H); doblete 7,45 δ (1 H); multiplete 7,2 δ (4 H); multiplete

240/49

4,6 δ (1 H); multiplete 4,3 δ (3 H); multiplete 4,1 δ (1 H);
singulete 2,5 δ (3H); singulete 2,4 δ (3 H).

INTERMEDIARIO 12

4-Metilbencensulfonato de [7-nitro-8-(2-oxoetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metilo

[0076] Una solución de 4,2 g (10 mmoles) de éster (2R)-8-alil-7-nitro-2,3-dihidro-benzo(1,4)dioxin-2-ilmetílico del ácido toluen-4-sulfónico en 400 ml de cloruro de metileno se enfrió en un baño de hielo seco/isopropanol y se saturó con ozono. Luego se purgó con oxígeno y se añadieron 2,6 g (20 mmoles) de diisopropiletilamina. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó bajo nitrógeno durante 24 horas. Luego se lavó con porciones de 300 ml de HCl 2 N (ac), agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para dar 3,8 g del enantiómero (R) del compuesto del título en forma de un $\frac{1}{4}$ hidrato sólido blanco, p. f. 116-120° C.

Análisis elemental para: $C_{18}H_{17}NO_8S \cdot 0,25 H_2O$

Calculado: C, 52,49; H, 4,28; N, 3,40

Experimental: C, 52,33; H, 3,92; N, 3,36

241 / 150

INTERMEDIARIO 13

4-Metilbencensulfonato de 2,3-dihidro-7H-[1,4]dioxino[2,3-e]indol-2-ilmetilo

[0077] Una mezcla de 3,75 g (9,2 mmoles) de 4-metilbencensulfonato de [(2R)-7-nitro-8-(2-oxoetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metilo y 3,0 g de óxido de platino en 50 ml de acetato de etilo se trató con 45 psi de hidrógeno en un equipo de hidrogenación Parr durante 6 horas. La mezcla se filtró luego a través de celite y se concentró al vacío. El residuo se cromatografió en columna de gel de sílice primero con 10 % de hexano/cloruro de metileno, luego 1 % de metanol/cloruro de metileno y finalmente 2 % de metanol/cloruro de metileno para dar 1,50 g del enantiómero (R) del compuesto del título en forma de un $\frac{1}{4}$ hidrato sólido blanco, p. f. 145° C.

Análisis elemental para: $C_{18}H_{17}NO_5S \cdot 0,25 H_2O$

Calculado: C, 59,41; H, 4,85; N, 3,85

Experimental: C, 59,41; H, 4,57; N, 3,72

INTERMEDIARIO 14

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

[0078] A una solución de 2',3',4'-trihidroxiacetofenona (10,6 g, 63,0 mmoles) en DMF (75 ml) se añadieron carbonato de potasio (17,4 g, 126 mmoles). Al cabo de 5 minutos se añadió

242/81

tosilato de (R)-glicidilo (9,67 g, 42,3 mmoles), luego se calentó la mezcla heterogénea hasta 70° C durante 3 horas. tras eliminar el solvente al vacío, el residuo se recogió en agua (800 ml) y luego se extrajo con acetato de etilo (4 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta sequedad al vacío. El aceite marrón crudo obtenido de esta manera se cromatografió en columna de gel de sílice con 40 % de hexano/acetato de etilo como eluyente para dar el enantiómero (S) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo que solidifica en reposo (7,5 g, 78 %). MS (ESI) m/z 223 (M-H)-.

Análisis elemental para: $C_{11}H_{12}OS_5 \cdot 0,10 H_2O$

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

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

INTERMEDIARIO 15

Oxima de 1-[5-hidroxi-3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]-1-etanona

[0079] Una solución de clorhidrato de hidroxilamina (2,38 g, 34,2 mmoles) en 1:1 etanol/piridina (100 ml) se añadió a una solución de 1-[(3S)-5-hidroxi-3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]-1-etanona (1,92 g, 8,57 mmoles) en etanol (200 ml). Luego se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 5 horas. Después de enfriar, el solvente se eliminó y

243-152

se reemplazó por acetato de etilo. La solución se lavó luego con agua (200 ml) y con HCl acuoso 2 N (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío para dar 1,89 g (93 %) del enantiómero (S) del compuesto del título en forma de sólido color gris, p. f. 162° C. MS (ESI) m/z 240 (M+H)+.

Análisis elemental para: $C_{11}H_{13}NO_5 \cdot 0,35 H_2O$

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

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

INTERMEDIARIO 16

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

[0080] Se disolvieron 3,03 g (12,6 mmoles) de oxima de 1-[(3S)-5-hidroxi-3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]-1-etanona en una mezcla de 1:3 N,N-dimetilacetamida/acetonitrilo (100 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo/agua y se añadió una solución de oxicloruro de fósforo (1,26 ml, 35 mmoles) en 1:3 N,N-dimetilacetamida/acetonitrilo (30 ml). La mezcla de reacción se agitó bajo nitrógeno durante un período de 48 horas. Luego se añadió a una solución saturada helada de acetato de sodio, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío. El aceite crudo resultante se cromatografió en columna de gel de sílice con 60

244/153

% de hexano/acetato de etilo para eliminar impurezas y el producto se eluyó con 40 % de hexano/acetato de etilo. Después de evaporar el solvente al vacío, se obtuvieron 2,08 g (75 %) del enantiómero (S) del compuesto del título en forma de sólido blanco, p. f. 120° C. MS (ESI) m/z 222 (M+H)+.

Análisis elemental para: C₁₁H₁₁NO₄ · 0,20 H₂O

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

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

INTERMEDIARIO 17

4-Metilbencensulfonato de [2-metil-7,8-dihidro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-il]metilo

[0081] A una solución de [(8S)-2-metil-7,8-dihidro[1,4]dioxino[2,3 g][1,3]benzoxazol-8-il]metanol (1,80 g, 8,14 mmoles) en cloruro de metileno (100 ml) se añadió cloruro de p-toluensulfonilo (3,90 g, 20,4 mmoles). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota una solución de diisopropiletilamina (3,55 ml, 20,4 mmoles) en cloruro de metileno (20 ml), seguido de 4-dimetilaminopiridina (0,65 g, 5,30 mmoles). Se dejó calentar la solución hasta temperatura ambiente y se agitó bajo nitrógeno durante toda la noche. La reacción se diluyó hasta 600 ml en volumen con cloruro de metileno, luego se lavó con HCl acuoso 2 N (200 ml), con bicarbonato de sodio saturado acuoso (200 ml) y con salmuera (150 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se

245 184

filtró y se evaporó al vacío hasta dar un aceite amarillo. El aceite crudo se cromatografió en columna de gel de sílice usando cloruro de metileno para eliminar impurezas y 3 % de metanol/cloruro de metileno para eluir el enantiómero (R) del compuesto del título, que se transforma en un sólido blanco al vacío (2,66 g, 84 %), p. f. 123° C. MS (ESI) m/z 376 (M+H)+.

Análisis elemental para: $C_{18}H_{17}NO_6S \cdot 0,20 H_2O$

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

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

INTERMEDIARIO 18

5-Bromo-6-metoxi-2-metoxiquinolina

[0082] Una solución de 6-metoxi-2-metilquinolina (177 g, 1,02 moles) en acetonitrilo (1,77 l) se enfrió hasta 0-3° C seguido por la adición gota a gota de N-bromosuccinimido (200 g, 1,12 moles) durante un período de 30 minutos manteniéndola a la misma temperatura. La suspensión marrón resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 6 h adicionales. La reacción se neutralizó luego con una solución al 10 % de $NaHSO_3$ (211 ml). La mezcla de reacción se concentró hasta un volumen de 600 ml, luego se vertió lentamente en NaOH 0,1 N (2,6 l). La suspensión (pH = 9) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se filtró, se lavó con agua (2 x 1 l) y se secó en un horno de vacío para dar 253 g (98,6 %) del compuesto del título en forma de sólido marrón. $R_f = 0,39$ (3:7)

246/55

EtOAc:heptano; ^1H RMN (DMSO) δ 8,30 (d, $J=6,5$ Hz, 1 H), 7,98 (d, $J=6,9$ Hz, 1 H), 7,70 (d, $J=7,0$ Hz, 1 H), 7,47 (d, $J=6,5$ Hz, 1 H), 4,02 (s, 3H), 2,66 (s, 3H).

Análisis elemental para: $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{NOBr}$

Calculado: C 52,40 H 3,97 N 5,66

Experimental: C 52,13 H 3,94 N 5,61

INTERMEDIARIO 19

5-Bromo-2-metil-6-quinolinol

[0083] Una mezcla de 5-bromo-2-metil-6-metoxiquinolona (30 g, 0,12 moles) en 48 % de HBr (135 ml) se calentó hasta reflujo durante 7 h, luego se enfrió hasta 5° C en 1 hora para dar una suspensión marrón y espesa. La suspensión se agitó a 0-5° C durante 1 hora, luego se filtró, se lavó con EtOAc (2 x 50 ml) y se secó en un horno de vacío para dar 34,9 g (92 %) del bromhidrato del compuesto del título en forma de sólido marrón. ^1H RMN (DMSO) δ 8,26 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J=9,1$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 2,64 (s, 3H). Se agitó una suspensión de la sal de bromhidrato de 5-bromo-2-metil-6-quinolinol (3,4 g, 10,5 mmoles) y resina de intercambio iónico Amberlyst A-21 (1,7 g, prelavada con MeOH, luego secada en horno) en MeOH (35 ml) a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla luego se filtró y se concentró al vacío para dar 2,5 g (100 %) de un sólido amarillo. R_f = 0,36 (1:1)

247/156

EtOAc:heptano; ^1H RMN (DMSO) δ 8,26 (d, $J=8,4$ Hz, 1 H), 7,82 (d, $J=9,3$ Hz, 1 H), 7,47 (t, $J=9,1$ Hz, 2H), 2,66 (s, 3H).

INTERMEDIARIO 20

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

[0084] Una solución de 5-bromo-2-metil-6-quinolinol (30,1 g, 126 mmoles), éter de (R)-bencilglicidilo (24,9 g, 152 mmoles) y trietilamina (17,4 g, 172 mmoles) en DMA (200 ml) se calentó en un baño de aceite a 95-98° C durante 2 días. La solución se enfrió y se vertió en agua (300 ml) mientras se agitaba. El precipitado tostado formado se filtró, se lavó con agua (100 ml) y se secó en un horno de vacío para dar 37 g (73 %) del compuesto del título en forma de un sólido tostado. $R_f = 0,35$ (EtOAc); ^1H RMN (DMSO) δ 8,31 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 7,96 (d, $J=9,2$ Hz, 1 H), 7,72 (d, $J=9,3$ Hz, 1 H), 7,74 (d, $J=8,7$ Hz, 1 H), 7,257,36 (m, 5H), 5,28 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H), 4,56 (s, 2H), 4,22-4,29 (m, 2H), 4,08-4,15 (m, 1H), 3,61-3,73 (m, 2H), 2,66 (s, 3H); rotación específica = +6,2° (c = 1, CH₃OH);

Análisis elemental para: C₂₀H₂₀BrNO₃

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

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

248157

INTERMEDIARIO 21(2S)-2[(Benciloxi)metil-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

[0085] A una mezcla de (2S)-1-(benciloxi)-3-[5-bromo-2-metil-6-quinolinil)oxi]-2-propanol (100 g, 0,249 moles) y yoduro de cobre (I) (47,4 g, 0,249 moles) en tolueno (2 L) se añadió NaH (10,9 g, 0,45 moles) en porciones a 30-35° C durante 20 min. La mezcla de reacción se mantuvo a 35° C durante 30 min, luego se calentó lentamente hasta 110° C. Al cabo de 30 min, la reacción se enfrió hasta 60° C, se añadió NaH adicional (10,9 g, 0,45 moles). Esto se calentó hasta 110° C durante 2 horas adicionales, luego se enfrió hasta temperatura ambiente antes de añadir agua (200 ml). Tras agitar durante 15 min, la mezcla se filtró a través de un lecho de celite, luego se lavó con tolueno (3 x 50 ml) y agua (50 ml). Las dos capas se separaron. La capa orgánica se extrajo con agua (100 ml), NH₄OH (100 ml), 25 % de NaCl (100 ml) y se concentró al vacío para dar 387,6 g de producto crudo en forma de jarabe marrón. El producto crudo se pasó por una etapa de desbencilación previo a purificar.

INTERMEDIARIO 22[(2R)-8-Metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metanol

24958

[0086] A una solución de (2S)-2[(benciloxi)metil-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina (0,16 g, 0,5 mmoles) en EtOH (1 ml) se añadieron ciclohexeno (0,5 ml), luego 10 % de Pd/C (0,016 g, 10 mol %). La mezcla se calentó a reflujo bajo N₂ durante 18 h, luego se enfrió y se filtró. El catalizador se enjuagó con metanol y el filtrado se concentró al vacío para obtener 0,113 g (98 %) del alcohol del título en forma de un sólido blanquecino.

¹H RMN (CD₃OD) δ 8,46 (m, 1 H), 7,47 (m, 1 H), 7,38-7,31 (m, 2H), 4,40 (m, 1 H), 4,36 (m, 1 H), 4,18 (m, 1 H), 3,91 (m, 2H), 2,68 (s, 3H).

INTERMEDIARIO 23

4-Bromobencensulfonato de (2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metilo

[0087] Una solución de [(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metanol (4,0 g, 17,3 mmoles), cloruro de brosiló (4,86 g, 19,0 mmoles), dimetilaminopiridina (20 mg, 0,16 mmoles) y trietilamina (3,62 ml, 25,8 mmoles) en tolueno (40 ml) se agitó a 60° C durante 6 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, luego se añadió agua (20 ml). Al cabo de 30 min, se separaron las dos capas. La capa orgánica se extrajo con 8 % de NaHCO₃ (20 ml) y H₂O (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El sólido obtenido se disolvió en alcohol

250159

isopropílico (50 ml) y tolueno (10 ml) a 80° C, se enfrió hasta temperatura ambiente durante 1 h, luego se filtró, se lavó con (5:1) IPA:tolueno (2 x 5 ml) y se secó en horno de vacío para dar 5,99 g (76,9 %) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. ¹³C RMN (CDCl₃) 0157,9, 144,3, 138,1, 134,7, 132,9, 129,7, 129,6, 129,0, 122,4, 121,7, 121,3, 118,8, 70,7, 67,6, 64,5, 25,4.

INTERMEDIARIO 24

1-Benzhidril-azetiin-3-ona

[0088] Se añadió trietilamina (11,6 ml, 42 mmoles) a una solución de 1-benzhidrilazetidín-3-ilo (2,0 g, 4,2 mmoles) en dimetilsulfóxido (60 ml) a temperatura ambiente. La mezcla resultante se enfrió hasta 10° C, luego se introdujo trióxido de piridina y azufre (8,64 g, 33,6 mmoles) en dimetilsulfóxido. La mezcla se agitó a 10° C durante 1 hora y luego durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 150 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El aceite crudo se cromatografió en columna de gel de sílice (30 % de acetato de etilo-hexano). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío para dar 1,7 g (86 %) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo, p. f. 52-54° C.

25/160

INTERMEDIARIO 251-Benzhidril-3-metoximetilen-azetidina

[0089] A una suspensión de hidruro de sodio (60 % de dispersión de aceite mineral, 0,10 g, 2,3 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) se añadieron cloruro de (metioximetil)trifenilfosfonio (0,80 g, 2,3 mmoles) a 0° C. La mezcla se agitó a 0° C durante 40 minutos, luego se introdujo una solución de 1-benzhidril-azetidina-3-ona (0,50 g, 2,1 mmoles) en tetrahidrofurano a 0° C. La mezcla resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La reacción se neutralizó con agua y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El aceite crudo se cromatografió en columna de gel de sílice (20 % de acetato de etilo-hexano). Las fracciones que contienen el producto se concentraron al vacío para dar 0,29 g (52 %) del compuesto del título en forma de sólido de color amarillo claro, p. f. 56-58° C.

Análisis elemental para: $C_{18}H_{19}NO$

Calculado: C, 81,48 H, 7,22 N, 5,28

Experimental: C, 81,03 H, 7,24 N, 5,19

INTERMEDIARIO 26(1-Benzhidril-azetidina-3-il)-acetaldehído

[0090] Una solución de 1-benzhidril-3-metoximetilen-azetidina (0,19 g, 0,88 mmoles) en tetrahidrofurano (20 ml) y 1 N de cloruro de hidrógeno (10 ml) se calentó a reflujo durante toda la noche. La mezcla se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener 0,17 g del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆): δ 3,2 (br, 4H), 4,42 (s, 1H), 7,13-7,18 (m, 2H), 7,237,27 (m, 4H), 7,37-7,40 (m, 4H).

INTERMEDIARIO 27

1-[(1-Benzhidril-azetidín-3-il)-metoxi-metil]-5-fluoro-1H-indol

[0091] Una solución de (1-benzhidril-azetidín-3-il)-acetaldehído (0,30 g, 1,2 mmoles), 5-fluoroindol (0,8 g, 6,0 mmoles) e hidróxido de sodio (0,06 g, 1,6 mmoles) en metanol (20 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas. La reacción se neutralizó con agua y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 80 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El aceite crudo se cromatografió en columna de gel de sílice (30-40 % de acetato de etilo/hexano). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío para dar

253 162

0,27 g (56 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- D_6): δ 2,62 (t, $J = 6,4$ Hz, 1 H), 2,90-2,95 (m, 2H), 3,02 (t, $J = 6,1$ Hz, 1 H), 3,09 (s, 3H), 3,26-3,31 (m, 1 H), 4,40 (br, 1 H), 4,58 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H), 6,89 (m, 1 H), 7,13-7,18 (m, 2H), 7,22-7,27 (m, 4H), 7,31-7,39 (m, 7H), 11,10 (br, 1 H).

INTERMEDIARIO 28

1-[(1-Benzhidril-azetidin-3-il)-metoxi-metil]-1H-indol

[0092] Este compuesto se preparó tal como se describió para el Intermediario 27, utilizando (1-benzhidril-azetidin-3-il)-acetaldehído (0,3 g, 1,2 mmoles) e indol (0,7 g, 6,0 mmoles), para obtener 0,23 g del compuesto del título en forma de un aceite claro. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- D_6): δ 2,62 (t, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 2,89 (t, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 2,98 (m, 1 H), 3,03 (t, $J = 6,7$ Hz, 1 H), 3,09 (s, 3H), 3,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 4,39 (br, 1H), 4,60 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,04-7,07 (m, 1H), 7,12-7,17 (m, 2H), 7,22-7,29 (m, 5H), 7,33 (m, 1H), 7,37-7,41 (m, 4H), 7,61 (m, 1H), 10,98 (br, 1H).

INTERMEDIARIO 29

3-[1-Benzhidril-3-azetidin-3-ilmetil]-5-fluoro-1H-indol

[0093] Una solución de 1-[(1-benzhidril-azetidin-3-il)-metoxi-metil]-5-fluoro-1H-indol (0,34 g, 0,84 mmoles), trietilsilano

254/63

(2,7 ml, 17 mmoles) y ácido trifluoroacético (3,2 ml, 42 mmoles) en cloruro de metileno (20 ml) se calentó a reflujo durante toda la noche. La reacción se vertió en hielo y se neutralizó con hidróxido de amonio concentrado. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3 x 100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (3 x 80 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite crudo resultante se cromatografió en columna de gel de sílice (40 % de acetato de etilo/hexano). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío para dar 0,32 g (100 %) del compuesto del título en forma de un aceite claro. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- D_6): δ 2,70-2,78 (m, 3H), 2,88 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,22 (t, $J = 7,0$ Hz, 2H), 4,40 (br, 1 H), 6,86-6,90 (m, 1H), 7,15-7,18 (m, 3H), 7,22-7,31 (m, 6H), 7,40-7,42 (m, 4H), 10,85 (br, 1H).

INTERMEDIARIO 30

3-[(1-Benzhidril-3-azetidín-3-ilmetil)-1H-indol]

[0094] Este compuesto se preparó tal como se describió para el Intermediario 29, utilizando 1-[(1-benzhidril-azetidín-3-il)-metoxi-metil]-1H-indol (1,39 g, 3,6 mmoles), trietilsilano (11,6 ml, 72 mmoles) y ácido trifluoroacético (13,7 ml, 0,18 moles), para obtener 0,66 g del compuesto del título en forma de un aceite de color marrón claro. ^1H RMN (500 MHz, DMSO- D_6): δ 2,72-2,79 (m 3H), 2,91 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,22 (t, $J = 6,8$

255-164

Hz, 2H), 4,39 (br, 1 H), 6,95 (m, 1H), 7,02-7,05 (m, 2H), 7,14-7,17 (m, 2H), 7,24-7,31 (m, 5H), 7,41-7,42 (m, 4H), 7,48 (m 1H), 10,74 (br, 1H).

INTERMEDIARIO 31

3-Azetidin-3-ilmetil-5-fluoro-1H-indol

[0095] Una mezcla de 3-[(1-benzhidril-3-azetidin-3-ilmetil]-5-fluoro-1H-indol (0,47 g, 1,3 mmoles), paladio sobre carbón (10 %, ~0,1 g) y formato de amonio (0,16 g, 2,6 mmoles) en etanol (20 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de celite y el solvente se eliminó al vacío. Se eliminó el difenilmetano triturando el residuo con éter, cloruro de metileno y se decantó. El producto residual se secó al vacío para dar 0,19 g del compuesto del título.

INTERMEDIARIO 32

3-Azetidin-3-ilmetil-1H-indol

[0096] Este compuesto se preparó tal como se describió para el Intermediario 31, utilizando 3 [(1-benzhidril-3-azetidin-3-ilmetil]-1H-indol (0,66 g, 1,9 mmoles), paladio sobre carbón (10 %, ~0,1 g) y formato de amonio (0,35 g, 5,7 mmoles), para obtener 0,22 g del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino, p. f. 146-147,5° C. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-D₆): δ 2,90-2,95 (m, 3H), 3,25 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 7,0

256-165

Hz, 2H), 6,96 (m, 1H), 7,04-7,07 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 10,75 (br, 1 H).

INTERMEDIARIO 33

3-(1-Benzhidril-azetidín-3-ilmetil)-5-fluoro-1-metil-1H-indol

[0097] A una suspensión de hidruro de sodio (60 % de dispersión de aceite mineral, 0,04 g, 1,0 mmoles) en N,N-dimetilformamida anhidra (20 ml) se añadió 3-azetidín-3-ilmetil-5-fluoro-1H-indol en DMF a -10° C. La mezcla resultante se agitó durante 20 min a -10° C, luego se introdujo yoduro de metilo (0,06 ml, 1,0 mmoles). La mezcla se agitó durante otra 0,5 hora a -10° C y luego se neutralizó con agua. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 80 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El aceite crudo se cromatografió en columna de gel de sílice (20 % de acetato de etilo-hexano/hexano). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío para dar 0,32 g del compuesto del título en forma de un aceite claro. ¹H-RMN (500 MHz, DMSO-D₆): δ 2,62-2,73 (m, 3H), 2,82 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 4,35 (br, 1H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,07-7,13 (m, 3H), 7,13-7,23 (m, 5H), 7,28-7,31 (m, 1 H), 7,35-7,37 (m, 4H).

257/66

INTERMEDIARIO 343-Azetidin-3-ilmetil-5-fluoro-1-metil-1H-indol

[0098] Este compuesto se preparó tal como se describió para el Intermediario 31, utilizando 3-(1-benzhidril-azetidin-3-ilmetil)-5-fluoro-1-metil-1H-indol (0,37 g, 0,94 mmoles), paladio sobre carbón (10 %, ~0,1 g) y formato de amonio (0,24 g, 2,8 mmoles), para obtener 0,18 g del compuesto del título en forma de un aceite claro. El oxalato se preparó en etanol y se recogió en forma de un sólido blanco, p. f. 155-156° C.

Análisis elemental para: $C_{13}H_{15}FN_2 \cdot C_2H_2O_4$

Calculado: C, 58,38; H, 5,55; N, 9,08

Experimental: C, 58,44; H, 5,45; N, 9,04

EJEMPLO 12-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-azetidin-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

[0099] Una solución de éster 8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetílico del ácido (2R)-4-bromobencensulfónico (0,35 g, 0,80 mmoles), 3-azetidin-3-ilmetil-5-fluoro-1H-indol (0,19 g, 0,96 mmoles) y trietilamina (0,16 ml, 1,2 mmoles) en dimetilsulfóxido (20 ml) se calentó a 90° C bajo nitrógeno durante toda la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con hidróxido de sodio 1 N y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 80 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro,

258/64

se filtró y se concentró al vacío. El aceite crudo resultante se cromatografió en columna de gel de sílice (3 % de metanol-acetato de etilo). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío para dar 0,090 g del enantiómero (S) del compuesto del título en forma de un aceite marrón. La sal de diclorhidrato se preparó en acetato de etilo y se recogió en forma de 0,068 g de un sólido amarillo, p. f. 125° C (desc).

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

Calculado: C, 55,15; H, 5,92; N, 7,72

Experimental: C, 55,20; H, 5,73; N, 7,68

EJEMPLO 2

2-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-piperidin-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

[0100] Una solución de éster 8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetílico del ácido (2R)-4-bromobencensulfónico (0,090 g, 0,24 mmoles), 5-fluoro-3-piperidin-3-ilmetil-1H-indol (0,56 g, 0,24 mmoles) y trietilamina (0,042 ml, 0,36 mmoles) en dimetilsulfóxido (10 ml) se calentó a 90° C bajo nitrógeno durante toda la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con hidróxido de sodio 1 N y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El aceite crudo se cromatografió en columna de gel de sílice (5 % de

metanol - 75 % de acetato de etilo - 20 % de hexano). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío para dar 0,048 g (53 %) del enantiómero (S) del compuesto del título en forma de un aceite marrón. La sal de diclorhidrato se preparó en acetato de etilo y se recogió en forma de 0,037 g de un sólido amarillo, p. f. 68° C (desc).

Análisis elemental para: $C_{27}H_{28}FN_3O_2 \cdot 2 HCl \cdot 2 H_2O \cdot 0,5 EtOAc$

Calculado: C, 58,19; H, 6,40; N, 7,02

Experimental: C, 58,12; H, 6,28; N, 6,90

EJEMPLO 3

2-[3-(6-Fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-piperidin-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

[0101] Este compuesto se preparó tal como se describió para el Ejemplo 2, utilizando éster 8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetílico del ácido (2R)-4-bromobencensulfónico (0,22 g, 4,9 mmoles), 6-fluoro-3-piperidin-3-ilmetil-1H-indol (0,13 g, 5,9 mmoles), para obtener 0,11 g (50 %) del enantiómero (S) del compuesto del título en forma de un aceite de color marrón claro. La sal de clorhidrato se preparó en acetato de etilo y se recogió en forma de 0,12 g de un sólido amarillo, p. f. 50° C (desc).

Análisis elemental para: $C_{27}H_{28}FN_3O_2 \cdot 2 HCl \cdot 3,5 H_2O$

Calculado: C, 55,77; H, 6,41; N, 7,23

Experimental: C, 55,46; H, 6,21; N, 6,89

EJEMPLO 42-[3-(1H-Indol-3-ilmetil)-azetidin-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

[0102] Este compuesto se preparó tal como se describió para el Ejemplo 1, utilizando éster 8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetílico del ácido (2R)-4-bromobencensulfónico (0,26 g, 0,59 mmoles), 3-azetidin-3-ilmetil-1H-indol (0,11 g, 0,59 mmoles), para obtener 0,035 g del enantiómero (S) del compuesto del título en forma de una espuma en forma de una espuma marrón clara. ¹H RMN (500 MHz, DMSO-D₆): δ 2,74-2,82 (m, 3H), 2,90 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,51 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 4,08 (m, 1 H), 4,30-4,32 (m, 1 H), 4,37 (m, 1 H), 6,94-6,97 (m, 1 H), 7,04-7,08 (m, 2H), 7,30-7,36 (m, 3H), 7,42 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,5 Hz, 1H).

EJEMPLO 52-[3-(5-Fluoro-1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-azetidin-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

[0103] Este compuesto se preparó tal como se describió para el Ejemplo 2, utilizando éster 8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetílico del ácido (2R)-4-bromobencensulfónico (0,24 g, 0,53 mmoles), 3-azetidin-3-

ilmetil-5-fluoro-1-metil-1H-indol (0,12 g, 0,53 mmoles), para obtener 0,65 g del enantiómero (S) del compuesto del título en forma de un aceite de color marrón claro. El oxalato se preparó en metanol y se recogió en forma de 0,047 g de un sólido amarillo, p. f. 193-195° C.

Análisis elemental para: $C_{26}H_{26}FN_3O_2 \cdot 2 C_2H_2O_4 \cdot 1,25 H_2O$

Calculado: C, 56,83; H, 5,17; N, 6,63

Experimental: C, 56,56; H, 4,76; N, 6,52

INTERMEDIARIO 35

6-Fluoro-1-piperidin-4-ilmetil-1H-indol

[0104] A 6-fluoroindol (1,35 g, 10,0 mmoles) en N,N-dimetilformamida (100 ml) se añadió una dispersión de 60 % de aceite mineral de hidruro de sodio (0,44 g, 11 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 30 min, luego se añadió 4-tosiloximetil-N-carbobenciloxipiperidina (4,0 g, 10 mmoles) y la mezcla se calentó a 70° C bajo nitrógeno durante 16 horas. El solvente se eliminó al vacío y se reemplazó por cloruro de metileno (350 ml). La solución se lavó con porciones de 250 ml de ácido clorhídrico acuoso 2 N, bicarbonato de sodio saturado acuoso y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. La filtración, la concentración al vacío y la cromatografía en columna de gel de sílice con cloruro de metileno como eluyente dieron 3,7 g de éster bencílico del ácido 4-(6-fluoro-indol-1-

262/71

ilmetil)-piperidin-1-carboxílico. Este material se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se añadieron 10 % de Pd sobre carbón (0,50 g) y ciclohexeno (3,2 g, 40 mmoles) y la mezcla se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 2 horas. La filtración a través de celite, seguida por concentración al vacío dieron 2,1 g del compuesto del título en forma de sólido blanco. ^1H -RMN (CDCl_3): doblete de dobletes 7,5 δ (1 H); doblete 7,0 δ (1 H); doblete de dobletes 6,95 δ (1 H); triplete de dobletes 6,82 δ (1 H); doblete 6,42 δ (1 H); doblete 3,9 δ (2 H); doblete 3,02 δ (1 H); triplete 2,5 δ (2 H); doblete 1,5 δ (2 H); multiplete 1,2 δ (2 H).

EJEMPLO 6

2-({4-[(6-Fluoro-1H-indol-1-il)metil]piperidin-1-il}-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

[0105] Se combinaron 4'-bromobencensulfonato de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metilo (0,90 g, 2,0 mmoles) y 6-fluoro-1-piperidin-4-ilmetil-1H-indol (0,70 g, 3,0 mmoles) en DMSO (10 ml) y se calentó a 80° C bajo nitrógeno durante 6 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (400 ml) y se lavó con porciones de 300 ml de bicarbonato de sodio saturado acuoso, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para dar una goma amarilla. La

263172

cromatografía en columna en gel de sílice con 1 % de metanol/cloroformo y recristalización en etanol con adición de ácido fumárico dieron 0,41 g del fumarato del enantiómero (S) del compuesto del título en forma de un sólido blanco, p. f. 140-142° C.

Análisis elemental para: $C_{27}H_{28}FN_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 1,5 H_2O$

Calculado: C, 63,26; H, 5,99; N, 7,14

Experimental: C, 63,58; H, 5,84; N, 7,17

EJEMPLO 7

2-({4-[(6-Fluoro-1H-indol-1-il)metil]piperidin-1-il}-8-etil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

[0106] Se combinaron 4-metilbencensulfonato de [(2R)-8-etil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metilo (0,50 g, 1,2 mmoles) y 6-fluoro-1-piperidin-4-ilmetil-1H-indol (0,70 g, 3,0 mmoles) en DMSO (10 ml) y se calentó a 80° C bajo nitrógeno durante 6 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (400 ml) y se lavó con porciones de 300 ml de bicarbonato de sodio saturado acuoso, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para formar una goma amarilla. La cromatografía en columna en gel de sílice con 1 % de metanol/cloroformo y recristalización en isopropanol con adición de HCl en exceso dieron 0,16 g de diclorhidrato del

264/73

enantiómero (S) del compuesto del título en forma de un sólido dorado, p. f. >250° C.

Análisis elemental para: $C_{28}H_{30}FN_3O_2 \cdot 2 HCl \cdot 1,5 H_2O$

Calculado: C, 60,11; H, 6,31; N, 7,51

Experimental: C, 60,45; H, 6,38; N, 7,15

INTERMEDIARIO 36

1-Piperidin-4-ilmetil-1H-indol-6-carbonitrilo

[0107] A 6-cianoindol (1,7 g, 12 mmoles) en N,N-dimetilformamida (100 ml) se añadió una dispersión de 60 % de aceite mineral de hidruro de sodio (0,48 g, 12 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 30 min, luego se añadió 4-tosiloximetil-N-carbobenciloxipiperidina (4,8 g, 12 mmoles) y la mezcla se calentó a 80° C bajo nitrógeno durante 15 horas. El solvente se eliminó al vacío y reemplazó por cloruro de metileno (400 ml). La solución se lavó con porciones de 350 ml de agua, bicarbonato de sodio saturado acuoso y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio. La filtración, la concentración al vacío y la cromatografía en columna de gel de sílice con cloruro de metileno como eluyente dieron 4,4 g de éster bencílico del ácido 4-(6-ciano-indol-1-ilmetil)-piperidin-1-carboxílico. Este material se disolvió en acetato de etilo (100 ml), 10 % de Pd sobre carbón (0,50 g) y ciclohexeno (3,2 g, 40 mmoles), y la mezcla se calentó a reflujo bajo nitrógeno

265 179

durante 15 horas. La filtración a través de celite, seguida por la concentración al vacío dieron 1,9 g del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ^1H -RMN (CDCl_3): doblete 7,6 δ (1 H); singulete 7,55 δ (1 H); doblete 7,2 δ (1 H); singulete 7,13 δ (1 H); singulete 6,25 δ (1 H); doblete 3,9 δ (2 H); doblete 3,02 δ (1 H); triplete 2,45 δ (2 H); doblete 1,45 δ (2 H); multiplete 1,18 δ (2 H).

EJEMPLO 8

1-[(1-[[8-Metil-2,3-dihidro[1,4]-dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil)piperidin-4-il]-1H-indol-6-carbonitrilo

[0108] Se combinaron 4-bromobencensulfonato de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-t]quinolin-2-il]metilo (0,90 g, 2,0 mmoles) y 1-piperidin-4-ilmetil-1H-indol-6-carbonitrilo (0,72 g, 3,0 mmoles) en DMSO (10 ml) y se calentó a 80° C bajo nitrógeno durante 6 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (400 ml) y se lavó con porciones de 300 ml de bicarbonato de sodio saturado acuoso, agua y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para formar una goma amarilla. La cromatografía en columna en gel de sílice con 1 % metanol/cloroformo y recristalización en etanol con adición de ácido fumárico dieron 0,40 g del fumarato del enantiómero (S)

266/175

del compuesto del título en forma de un sólido blanco, p. f. 178-180° C.

Análisis elemental para: $C_{28}H_{28}N_4O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,65 H_2O$

Calculado: C, 66,23; H, 5,78; N, 9,65

Experimental: C, 65,89; H, 5,66; N, 9,91

INTERMEDIARIO 37

1-(1-Benzhidril-azetidin-3-ilmetil)-6-fluoro-1H-indol

[0109] A una suspensión de hidruro de sodio (dispersión de 60 % de aceite mineral, 0,19 g, 4,6 mmoles) en DMF anhidra (20 ml) se añadió 6-fluoroindol (0,65 g, 2,6 mmoles) a 0° C. La mezcla se agitó a 0° C durante 30 minutos, luego se introdujo una solución de éster 1-benzhidril-azetidin-3-ilmetílico del ácido metansulfónico (0,78 g, 2,3 mmoles) en DMF a 0° C. La mezcla resultante se calentó a 60° C durante 16 horas. La reacción se neutralizó con agua y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El aceite crudo se cromatografió en columna de gel de sílice (10-30 % de acetato de etilo-hexano). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío para dar 0,60 g (52 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color marrón claro. MS ES m/e 371 (M + H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-D₆): 2,76-2,79 δ (m, 3H), 3,05-3,07 δ (m, 2H), 4,29-4,31 δ (m, 3H), 6,37 δ (m, 1H), 6,78-

267 176

6,83 δ (m, 1H), 7,09-7,13 δ (m, 2H), 7,18-7,22 δ (m, 4H), 7,31-7,35 δ (m, 6H), 7,46 δ (m, 1 H).

INTERMEDIARIO 38

1-Azetidin-3-ilmetil-6-fluoro-1H-indol

[0110] Una mezcla de 1-(1-benzhidril-azetidin-3-ilmetil)-6-fluoro-1H-indol (0,6 g, 1,6 mmoles), paladio sobre carbón (10 %, cantidad cat.) y formato de amonio (0,2 g, 3,2 mmoles) en etanol (20 ml) se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla se filtró a través de celite y el solvente se eliminó al vacío. El difenilmetano se eliminó triturando el residuo con éter, cloruro de metileno y decantando. El producto residual se secó al vacío. El material crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin posterior purificación.

EJEMPLO 9

2-[3-(6-Fluoro-indol-1-ilmetil)-azetidin-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

[0111] Una solución de éster 8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetílico del ácido (2R)-4-bromobencensulfónico (0,4 g, 0,93 mmoles), 1-azetidin-3-ilmetil-6-fluoro-1H-indol (0,19 g, 0,93 mmoles) y trietilamina (0,19 ml, 1,4 mmoles) en dimetilsulfóxido (20 ml) se calentó a 90° C bajo nitrógeno durante toda la noche. La mezcla de

268 177

reacción se neutralizó con hidróxido de sodio 1 N y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 80 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El aceite crudo se cromatografió en columna de gel de sílice (3 % de metanol-acetato de etilo). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío para dar 0,1 g del enantiómero (S) del compuesto del título en forma de aceite marrón. La sal de cloruro de hidrógeno se preparó en acetato de etilo y se recogió en forma de un sólido amarillo: p. f.: 138° C (desc).

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

Calculado: C, 56,56; H, 5,79; N, 7,91

Experimental: C, 56,59; H, 5,87; N, 7,83

INTERMEDIARIO 39

Éster ter-butilico del ácido 3-[2-(6-fluoro-indol-1-il-etil)etil]-azetidín-1-carboxílico

[0112] A una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60 % de aceite mineral, 0,42 g, 10,5 mmoles) en DMF anhidra (40 ml) se añadió 6-fluoroindol (1,28 g, 5,0 mmoles) a 0° C. La mezcla se agitó a 0° C durante 30 minutos, luego se introdujo una solución de éster ter-butilico del ácido 3-[2-(toluen-4-sulfoniloxi)-etil]-azetidín-1-carboxílico (1,51 g, 4,2 mmoles) en DMF a 0° C. La mezcla resultante se calentó a 60° C durante la noche. La reacción se neutralizó con agua y se extrajo con

269 178

cloruro de metileno (3 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El aceite crudo se cromatografió en columna de gel de sílice (20 % de acetato de etilo-hexano). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío para dar 0,89 g (66 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color marrón claro. MS ES m/e 637 (2M + H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-D₆): 1,29 δ (s, 9H), 1,92-1,97 δ (m, 2H), 2,33 δ (m, 1 H), 3,3 δ (br, 2H), 3,73 δ (br, 2H), 4,08 δ (t, J = 6,9 Hz, 2H), 6,39-6,40 δ (m, 1 H), 6,82 δ (m, 1 H), 7,32 δ (m, 2H), 7,48 δ (dd, J = 5,5, 8,7 Hz, 1 H).

INTERMEDIARIO 40

1-(2-Azetidin-3-il-etil)-6-fluoro-1H-indol (4)

[0113] Una solución de éster ter-butílico del ácido 3-[2-(6-fluoro-indol-1-il)-etil]etil]-azetidin-1-carboxílico (43 mg, 0,14 mmoles) y ácido clorhídrico etéreo (0,27 ml, 0,26 mmoles) en metanol (10 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. El solvente se eliminó al vacío y el aceite crudo se lavó con bicarbonato de sodio saturado. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3 x 80 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se eliminó al vacío para dar 29 mg de producto en forma de un aceite marrón. La sal de cloruro de

hidrógeno se preparó utilizando ácido clorhídrico etéreo en exceso para obtener 20 mg del compuesto del título en forma de un clorhidrato sólido amarillo, p. f., 120-123° C.

Análisis elemental para: $C_{13}H_{15}FN_2 \cdot HCl \cdot 0,4 H_2O$

Calculado: C, 59,61; H, 6,46; N, 10,69

Experimental: C, 59,67; H, 6,36; N, 10,59

EJEMPLO 10

2-{3-[2-(6-Fluoro-indolil-1-il)-etil]-azetidin-1-ilmetil}-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

[0114] Una solución de éster 8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetílico del ácido (2R)-4-bromobencensulfónico (0,43 g, 0,79 mmoles), 1-(2-azetidin-3-iletíl)-6-fluoro-1H-indol (0,25 g, 0,95 mmoles) y trietilamina (0,2 ml, 1,4 mmoles) en dimetilsulfóxido (20 ml) se calentó a 90° C bajo nitrógeno durante toda la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con hidróxido de sodio 1 N y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 80 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El aceite crudo se cromatografió en columna de gel de sílice (10 % de metanol-acetato de etilo). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío para dar 0,3 g del enantiómero (S) del compuesto del título en forma de un aceite de color marrón. L

sal de clorhidrato se preparó en acetato de etilo y se recogió en forma de un sólido amarillo: p. f. 115° C (desc).

Análisis elemental para: $C_{26}H_{26}FN_3O_2 \cdot 2 HCl \cdot 2 H_2O$

Calculado: C, 57,78; H, 5,97; N, 7,77

Experimental: C, 57,48; H, 5,92; N, 7,60

EJEMPLO 11

1-(2-[1-(8-Metil-2,3-dihidro-[1,4]-dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-azetidin-3-il]-etil)-1H-indol-6-carbonitrilo

[0115] Una solución de éster 8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetílico del ácido (2R)-4-bromobencensulfónico (0,21 g, 0,45 mmoles), 1-(2-azetidin-3-iletil)-1H-indol-6-carbonitrilo (0,11 g, 0,52 mmoles), que se preparó en dos etapas a partir de 6-cianoindol de acuerdo con los procedimientos descritos para los Intermediarios 40 y 41, y trietilamina (0,14 ml, 1 mmoles) en dimetilsulfóxido (20 ml) se calentó a 90° C bajo nitrógeno durante toda la noche. La mezcla de reacción se neutralizó con hidróxido de sodio 1 N y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 80 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El aceite crudo se cromatografió en columna de gel de sílice (10 % de metanol-acetato de etilo). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío para dar 0,08 g del enantiómero (S) del compuesto del título en forma de un

aceite marrón. La sal de clorhidrato se preparó en acetato de etilo y se recogió en forma de un sólido amarillo: sólido amarillo, p. f. 144° C (desc).

Análisis elemental para: $C_{27}H_{26}FN_4O_2 \cdot 2 HCl \cdot 2,5 H_2O$

Calculado: C, 58,28; H, 5,98; N, 10,07

Experimental: C, 58,27; H, 5,69; N, 10,00

INTERMEDIARIO 41

3-[1-Benzhidril-azetidín-3-il)-metoxi-metil]-1H-indol-5-carbonitrilo

[0116] Una solución de 1-benzhidril-3-azetidín-3-carbaldehído (1,0 g, 4,0 mmoles), 5-cianoindol (2,8 g, 20 mmoles) e hidróxido de sodio (0,19 g, 4,8 mmoles) en metanol (40 ml) se calentó a reflujo durante 6 horas. La reacción se neutralizó con agua y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 80 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El aceite crudo se cromatografió en Biotage (30-40 % de acetato de etilo-hexano/hexano). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío para dar 0,7 g (43 %) del compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro. MS ES m/e 406 (M - H)⁻; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-D₆): 2,42 δ (M, 1 H), 2,58 δ (m, 1 H), 2,85 δ (m, 1H), 2,91-2,99 δ (m, 2H), 3,05 δ (s, 3H), 4,35 δ (br, 1H), 4,62 δ (d, J =

223 181

8,8 Hz, 1 H), 7,07-7,21 δ (m, 5H), 7,23-7,38 δ (m, 6H), 7,47 δ (m, 2H), 8,07 δ (m, 1 H), 11,54 δ (br, 1 H).

INTERMEDIARIO 42

3-(1-Benzhidril-azetidín-3-ilmetil)-1H-indol-5-carbonitrilo

[0117] Una solución de 3-[(1-benzhidril-azetidín-3-il)-metoximetil]-1H-indol-5-carbonitrilo, trietilsilano (5,5 ml, 34 mmoles) y ácido trifluoroacético (6,6 ml, 86 mmoles) en cloruro de metileno (40 ml) se calentó a reflujo durante toda la noche. La reacción se vertió en hielo y se neutralizó con hidróxido de amonio concentrado. La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 80 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se eliminó al vacío. El aceite crudo se cromatografía en columna sobre un Biotage (40 % de acetato de etilo-hexano/hexano). Las fracciones que contenían el producto se concentraron al vacío para dar 0,56 g (86 %) del compuesto del título en forma de un aceite claro. MS ES m/e 378 (M + H)⁺; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-D₆): 2,74-2,78 δ (m, 3H), 2,96 δ (d, J = 6,7 Hz, 2H), 3,21 δ (t, J = 6,4 Hz, 2H), 4,4 δ (s, 1H), 7,15-7,17 δ (m, 2H), 7,24-7,29 δ (m, 5H), 7,38-7,418 δ (m, 5H), 7,47 δ (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 8,07 δ (s, 1 H), 11,37 δ (br, 1 H).

183
274INTERMEDIARIO 433-Azetidin-3-ilmetil-5-metil-1H-indol

[0118] Una mezcla de 3-(1-benzhidril-azetidin-3-ilmetil)-1H-indol-5-carbonitrilo (8) (0,56 g, 1,5 mmoles), paladio sobre carbón (10 %, 0,1 g) y formato de amonio (0,37 g, 5,9 mmoles) en etanol (20 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de celite y el solvente se eliminó al vacío. Se eliminó el difenilmetano triturando el residuo con éter, cloruro de metileno y decantando. El producto residual se secó al vacío. El material crudo se usó directamente en la siguiente etapa. MS ES m/e 200 (M + H)⁺.

EJEMPLO 128-Metil-2-[3-(5-metil-1H-indol-3-ilmetil)-azetidin-1-ilmetil]-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

[0119] Este compuesto se preparó tal como se describió para el Ejemplo 10, utilizando éster 8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetílico del ácido (2R)-4-bromobencensulfónico (0,4 g, 0,9 mmoles), 3-azetidin-3-ilmetil-5-metil-1H-indol (0,19 g, 0,9 mmoles), para obtener 0,15 g del enantiómero (S) del compuesto del título en forma de un aceite de color marrón claro. La sal de clorhidrato se preparó en acetato de etilo y se recogió en forma de un sólido amarillo, p. f. 150° C (desc).

Análisis elemental para: C₂₆H₂₄N₄O₂ · 2 HCl · 2,5 H₂O

184
275

Calculado: C, 58,76; H, 6,45; N, 7,95

Experimental: C, 58,82; H, 6,23; N, 7,77

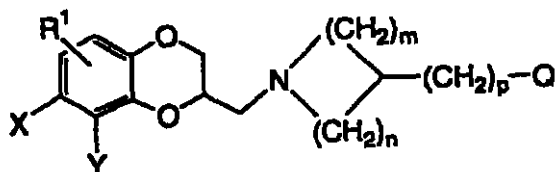
[0120] Cuando en la presente se usan rangos para las propiedades físicas, tal como peso molecular, o propiedades químicas, tales como fórmulas químicas, se pretende incluir todas las combinaciones y subcombinaciones de rangos de formas de realización de la presente.

[0121] Las descripciones de cada patente, solicitud de patente y publicación citadas o descritas en este documento están incorporadas en la presente por referencia en su totalidad.

[0122] Los especialistas en el arte apreciarán que se pueden hacer numerosas cambios y modificaciones a las formas de realización preferidas de la invención y que tales cambios y modificaciones se puede hacer sin apartarse del espíritu de la invención. En consecuencia, se pretende que las reivindicaciones cubran todas las variaciones equivalentes que entren dentro del espíritu y el alcance de la invención.

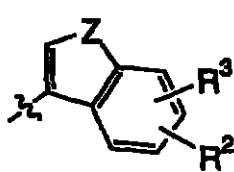
185
276REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I:

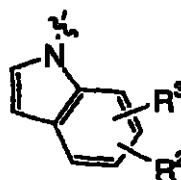


en donde

Q es



a



b

R^1 , R^2 y R^3 son, de modo independiente, 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, alcanóilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcanoiloxi de 2 a 6 átomos de carbono, amino, mono- o di-alquilamino en donde cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono, alcanamido de 2 a 6 átomos de carbono, alcansulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcansulfonamido de 1 a 6 átomos de carbono;

X e Y son, de modo independiente, hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, carboxamido, carboalcoxi de dos a seis átomos de

186
227

carbono, trifluorometilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alcanóilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcanoiloxi de 2 a 6 átomos de carbono, amino, mono- o di-alquilamino, en donde cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono, alcanamido de 2 a 6 átomos de carbono, alcansulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcansulfonamido de 1 a 6 átomos de carbono, o X e Y juntos forman $-N=C(R^4)-C(R^5)=N-$, $-N=C(R^4)-C(R^6)=CH-$, $-N=C(R^4)-N=CH-$, $-N=C(R^4)-O-$, $-NH-C(R^7)=N-$ o $-NH-C(R^6)=CH-$;

R^4 y R^5 son, de modo independiente, hidrógeno, halo, amino, mono- o di-alquilamino en donde cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

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

R^7 es hidrógeno, halo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, amino, mono- o dialquilamino en donde cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^8 es hidrógeno, halo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

Z es O, S o NR^9 , en donde R^9 es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

n es un número entero 0, 1 o 2;

187
273

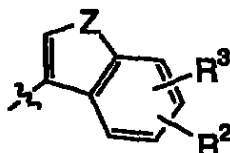
m es un número entero de 1 a 4, con la condición de que $m + n \leq 4$ y cuando $m = n = 2$, y Q es b, entonces X e Y no sean $\text{NH}-\text{C}(\text{R}^8)=\text{CH}-$;

p es un número entero de 1 a 3, con la condición de que $p + n$ sea 2 o 3;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X e Y juntos forman $-\text{N}=\text{C}(\text{R}^4)-\text{C}(\text{R}^6)=\text{CH}-$ o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde Q es



a

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

4. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en donde Z es NR^9 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, en donde n es 0 o 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

188
-219

6. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, en donde m es 1 a 3 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

7. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en donde p es 1 o 2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

8. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R¹ es hidrógeno, halo, ciano, trifluorometilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, en donde R² y R³ están seleccionados, de modo independiente, de hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, carboxamido, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R⁴ y R⁵ son, de modo independiente, hidrógeno, amino o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

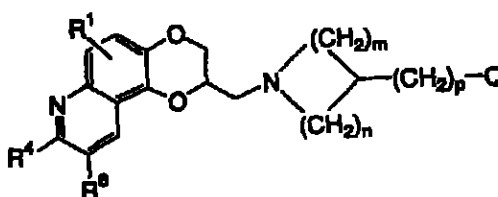
11. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R⁷ y R⁸ están seleccionados, de modo independiente, de hidrógeno, trifluorometilo,

184
280

pentafluoroetilo o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

12. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R^6 es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, Z es NR^9 en donde R^9 es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, n es 0 o 1, m es 1 a 3 y p es 1 o 2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

13. Un compuesto de la fórmula Ia:



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 2-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-azetidín-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 2-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-piperidín-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 2-[3-(6-fluoro-1H-indol-3-ilmetil)-piperidín-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

190
- 131

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 2-[3-(1H-indol-3-ilmetil)-azetidín-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 2-[3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-ilmetil)-azetidín-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 2-({4-[(6-fluoro-1H-indol-1-il)metil]piperidín-1-il}-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 2-({4-[(6-fluoro-1H-indol-1-il)metil]piperidín-1-il}-8-etil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 1-[(1-{[8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolín-2-il]metil)piperidín-4-il}-1H-indol-6-carbonitrilo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 2-[3-(6-fluoro-indol-1-ilmetil)-azetidín-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

191
282

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 2-{3-[2-(6-fluoro-indol-1-il)-etil]-azetidin-1-ilmetil}-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 1-{2-[1-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolín-2-ilmetil)-azetidin-3-il]-etil}-1H-indol-6-carbonitrilo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 8-metil-2-[3-(5-metil-1H-indol-3-ilmetil)-azetidin-1-ilmetil]-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

26. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 25 que es el enantiómero S en el resto de 2-aminometil-2,3-dihidro-1,4-benzodioxano, sustancialmente libre del enantiómero R de dicho compuesto.

27. Un método para tratar a un sujeto que padece de un estado patológico seleccionado de depresión, ansiedad, trastorno de pánico, trastorno de estrés post-traumático, trastorno disfórico premenstrual, trastorno de falta de atención, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada, obesidad, trastornos alimenticios, trastornos del flujo vasomotor, adicción a la cocaína y al alcohol y disfunción sexual, que comprende las etapas de:

172
205

administrar a dicho sujeto que padece de dicho estado patológico una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25.

28. El método de acuerdo con la reivindicación 27, en donde el estado patológico es depresión.

29. El método de acuerdo con la reivindicación 27, en donde el estado patológico está seleccionado del grupo que consiste en trastorno obsesivo-compulsivo, ataques de pánico, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de ansiedad social.

30. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

31. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 para usar como medicamento.

32. Uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25 en un procedimiento para preparar un medicamento para el tratamiento de depresión, ansiedad, trastorno de pánico, trastorno de estrés post-traumático, trastorno disfórico premenstrual, trastorno de falta de atención, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada, obesidad,

193
284

trastornos alimenticios, trastornos del flujo vasomotor, adicción a la cocaína y al alcohol y disfunción sexual.

33. Uso de acuerdo con la reivindicación 32, en donde el estado patológico es depresión.

34. Uso de acuerdo con la reivindicación 32, en donde el estado patológico está seleccionado del grupo que consiste en trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de ansiedad social.

144
205

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US03/028413

A. CLASIFICACIÓN DE LA MATERIA:

CIP(7) : C07D491/04, A61K 31/47 //(C07D491/04, 319:00, 221:00)

US CL : 514/394; 548/304.4, 304.7, 310.4

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o con la clasificación nacional y CIP.

B. CAMPOS DE BÚSQUEDA:

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por símbolos de clasificación)

CIP 7 C07D A61K

Documentación buscada además de la documentación mínima en la medida en que tales documentos están incluidos en los campos buscados.

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si resultara práctico, términos de búsqueda usados)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría	Cita de documento, indicando, si * corresponde, los pasajes relevantes	Relevante para la reivindica- ción No.
A	BIRCH A M ET AL: "N- SUBSTITUTED(2,3-DIHYDRO-1,4- BENZODIOXIN-2-YL) METHYLAMINE DERIVATIVES AS D2 ANTAGONISTS/5- HT1A PARTIAL AGONISTS WITH POTENTIAL AS ATYPICAL ANTIPSYCHOTIC AGENTS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 42, no.17, 1999, páginas 3342-3355, XP000981238 ISSN: 0022-2623 Tabla 1 ---	1-34

196
287

A	EP 0 559 285 A (AKZO NV) 8 de septiembre de 1993 (1993-09-08) reivindicaciones 1,9 --- -/--	1-34
☒ Se mencionan otros ☒ Véase el anexo de la documentos en la continuación familia de patentes del Casillero C.		

* Categorías especiales de los documentos citados: "A": documento que define el estado general del arte que no se considera de particular relevancia "E": documento anterior pero publicado en la fecha de presentación internacional o con posterioridad a ella. "L": documento que puede dar lugar a dudas sobre la reivindicación de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra cita o por otra razón especial (especificada). "O": documento que refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otro medio. "P": documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	"T": documento posterior publicado luego de la fecha de presentación internacional o de la fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para comprender un principio o teoría que sustenta la invención. "X": documento de particular relevancia; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que implica un paso inventivo cuando el documento se toma solo. "Y": documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que implica un paso inventivo cuando el documento se combina con otro u otros documentos, dicha combinación resulta obvia para un experto en el arte. "G": documento miembro de la misma familia de patentes.
--	--

Fecha de la finalización efectiva de la búsqueda internacional: 14 de enero de 2004	Fecha de envío del informe de búsqueda internacional: 10/02/2004
Nombre y domicilio postal de la ISA Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijwijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado: Bakboord, J

194
240

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US03/028413

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría	Cita de documento, indicando, si corresponde, los pasajes relevantes	Relevante para la reivindicación No.
*		
A	EP 0 771 800 A (AMERICAN HOME PROD) 7 de mayo de 1997 (1997-05-07) reivindicaciones 1,42 ---	1-34
A	EP 0 963 983 A (LILLY CO ELI) 15 de diciembre de 1999 (1999-12-15) PÁRRAFOS '0003!, '0004! ---	1-34
P,X	WO 02 072587 A (WYETH) 19 de septiembre de 2002 (2002-09-19) el documento completo ---	1-34

206
291

P,A	WO 02 085911 A (WYETH) 31 de octubre de 2002 (2002-10-31) reivindicaciones 1,18 ---	1-34
P,A	US 2002/183355 A1 (TRAN ET AL) 5 de diciembre de 2002 (2002-12-05) reivindicaciones 1,14 ---	1-34

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL**Solicitud Internacional No. PCT/US03/028413**

Casillero I. Observaciones cuando ciertas reivindicaciones se consideraron no susceptibles de búsqueda (Continuación del punto 1 de la primera página).

Este Informe de Búsqueda Internacional no se ha establecido con respecto a ciertas reivindicaciones conforme a la Cláusula 17(2)(a) por los siguientes motivos:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un objeto que esta Autoridad no exige que sea buscado, a saber:

Aunque las reivindicaciones 27-29 se refieren a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda se realizó y se basó en los supuestos efectos del compuesto.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos establecidos a tal punto que no se puede realizar ninguna búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6.4(a).

**Casillero II. Observaciones cuando falta unidad de invención
(Continuación del punto 2 de la primera página).**

La Autoridad de Búsqueda Internacional halló múltiples invenciones en esta solicitud internacional, éstas son:

1. ☐ Como todos los aranceles de búsqueda adicionales exigidos fueron abonados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones susceptibles de búsqueda.

2. ☐ Como todas las reivindicaciones susceptibles de búsqueda pudieron buscarse sin un esfuerzo que justifique un arancel adicional, esta autoridad no invitó al pago de ningún arancel adicional.

3. ☐ Como solamente parte de los aranceles de búsqueda adicionales exigidos fueron abonados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre solamente aquellas reivindicaciones para las cuales se abonaron aranceles, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ Ningún arancel de búsqueda adicional exigido fue abonado oportunamente por el solicitante. En consecuencia, este informe de búsqueda internacional se limita a la invención mencionada en primer lugar en las reivindicaciones; ésta está cubierta por las reivindicaciones Nos.:

Observación bajo Protesto:

☐ Los aranceles de búsqueda adicionales fueron acompañados por la protesta del solicitante

☐ Ninguna protesta acompañó el pago de aranceles de búsqueda adicionales.

204
295

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre los miembros de la familia de patentes.
Solicitud Internacional N° PCT/US 03/28413

Documento de patente citado en el informe de búsqueda		Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publicación
EP 0559285	A	08-09-1993	AU	3395293	A	09-09-1993
			CA	2090767	A1	07-09-1993
			EP	0559285	A1	08-09-1993
			FI	930964	A	07-09-1993
			JP	6009641	A	18-01-1994
			MX	9301235	A1	01-09-1993
			NO	930822	A	07-09-1993
			ZA	9301343	A	24-09-1993
EP 0771800	A	07-05-1997	US	5756532	A	26-05-1998
			AU	701624	B2	04-02-1999
			AU	7055396	A	15-05-1997
			CA	2189524	A1	07-05-1997

			CN	1155546	A, B	30-07-1997
			CZ	9603241	A3	17-12-1997
			EP	1375503	A1	02-01-2004
			EP	0771800	A2	07-05-1997
			HU	9603057	A2	28-05-1997
			IL	119565	A	10-11-2002
			JP	9249671	A	22-09-1997
			NO	964686	A	07-05-1997
			NZ	299693	A	22-09-1997
			RU	2178416	C2	20-01-2002
			SK	141496	A3	06-08-1997
			US	5962465	A	05-10-1999
			BR	9605440	A	04-08-1998
			ZA	9609018	A	25-04-1998
EP 0963983	A	15-12-1999	AU	3838499	A	29-11-1999
			CA	2330796	A1	18-11-1999
			EP	0963983	A1	15-12-1999
			WO	9958525	A1	18-11-1999
			JP	2002514642	T	21-05-2002
			US	6166040	A	26-12-2000
WO 02072587	A	19-09-2002	WO	02072587	A1	19-09-2002

205
297

		US	2002165245	A1	07-11-2002
		US	2003045542	A1	06-03-2003
WO 02085911	A	31-10-2002	WO	02085911	A1 31-10-2002
		US	2002183355	A1	05-12-2002
US 2002183355	A1	05-12-2002	WO	02085911	A1 31-10-2002

PATENT COOPERATION TREATY

JL/WAC CLD
RECEIVED
DEC 27 2004
5/6-
298

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

LUCCI, Joseph; CHOI, Wendy A.
Woodcock Washburn LLP
One Liberty Place
46th Floor
Philadelphia, PA 19103
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED

DEC 27 2004

Woodcock Washburn

PCT DOCKET DEPT
WWKMN

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

20.12.2004

Applicant's or agent's file reference
WYNC-0320

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US 03/28413

International filing date (day/month/year)
11.09.2003

Priority date (day/month/year)
12.09.2002

Applicant
WYETH et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80288 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523658 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4485

Authorized Officer

Hebert, W

Tel. +49 89 2399-2152



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)208
249

Applicant's or agent's file reference WYNC-0320	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEA416)	
International application No. PCT/US 03/28413	International filing date (day/month/year) 11.09.2003	Priority date (day/month/year) 12.09.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D491/04		
Applicant WYETH et al.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.
- ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).
- These annexes consist of a total of sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the opinion
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☐ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 06.04.2004	Date of completion of this report 20.12.2004
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Bakboord, J Telephone No. +49 89 2399-2168 

209
200

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US 03/28413**

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17)*):

Description, Pages

1-63 as originally filed

Claims, Numbers

1-34 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).
3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:
- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:
5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

210
301

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US 03/28413**

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 27-29

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 27-29 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-34
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-34
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-26, 30-34
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

211-352

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US 03/28413

III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 27-29 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

V Reasoned statement under Art 35(2) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

V.1 The present invention relates to antidepressant azaheterocyclomethyl derivatives of heterocycle-fused benzodioxans.

V.2 D1: BIRCH A M ET AL: 'N-substituted (2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methylamine derivatives as D2 antagonists/5HT1A partial agonists with potential as atypical antipsychotic agents', Journal Of Medicinal Chemistry, American Chemical Society. Washington, Us (1999), 42(17), 3342-3355

D2: EP-A-0559285

D3: EP-A-0771800

D4: EP-A-0963983

D5: WO-A-02072587

D6: WO-A-02085911

D7: US-A1-2002183355

V.3 Novelty

Document D1 discloses compounds differing from the compounds of the present application in the group $(CH_2)_p-Q$, which have affinity and selectivity for the D_2 5HT_{1A} receptors and show potential for atypical antipsychotic activity (Table 1).

Document D2 discloses 1,4-dioxino-2,3-b pyridine derivatives having serotonergic activity

Document D3 discloses 2-amino-1,4-dioxino indol-one derivatives to be used as dopamine agonists.

Document D4 discloses compounds differing from the compounds of formula I in that the 1,4-benzodioxin group is an indol-2-one group. To be used as serotonin

242
303

modulators.

It is noted that document D5 discloses compounds of formula I to be used as antidepressants.

It is noted that document D6 discloses compounds differing from the compounds of formula I in the group $(CH_2)_p-Q$, to be used as antidepressants.

It is noted that document D7 discloses compounds differing from the compounds of formula I in that the 1,4-benzodioxin group is a 1,4-dioxino[2,3-b]pyridine group.

A compound of formula I is disclosed in none of the documents. Claims 1-26 and 31 therefore fulfill the requirements of Art 33(2) PCT.

Claims 27-29 describe a method of treating comprising administering a compound of formula I and are novel by consequence

Claim 30 describes a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I and is novel by consequence.

Claims 32-34 describe the use of a compound of formula I and are novel by consequence.

V.4 Inventive step

- V.4.1 The problem to be solved by the present application may be regarded as how to provide novel possibly improved compounds which both inhibit serotonin reuptake and which are antagonists of the $5HT_{1A}$ receptor. The applicant shows on pages 30 and 31 that the compounds of the present application have the ability to potently block the reuptake of the brain neurotransmitter serotonin. They are thus useful for the treatment of diseases commonly treated by the administration of serotonin selective reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants. Moreover, the compounds of the this invention have potent affinity for and antagonist activity at brain $5HT_{1A}$ serotonin receptors. As studies have demonstrated a more rapid onset of antidepressant efficacy for a treatment combining SSRI activity and $5HT_{1A}$ antagonism the compounds of the invention are thus useful for treating depressive illnesses. As the compounds of the present application have not been made obvious by the prior art to possess both serotonin reuptake inhibitory activity and which are antagonists of the $5HT_{1A}$ receptor the

215
304

solution of the applicant may be regarded as involving an inventive step (Art 33(3) PCT). See however point V.4.2.

V.4.2 The scope of claim 1 is too broad. Examples are given only for:

R^1, R^2, R^3 is hydrogen, halogen, cyano.

X and Y taken together form $-N=C(R^4)-C(R^6)=CH-$

R^4, R^6 is methyl or hydrogen

Z is NR^9

All the other structural variations seem to embrace possibilities not yet explored by the applicant and might comprise subject matter which does not solve the relevant technical problem.

V.5 Industrial applicability

For the assessment of the present claims 27-29 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

14223
3/6-24
305

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

PCT

[En el margen superior izquierdo aparece un sello que reza:]

COPIA ENVIADA AL CLIENTE. C: 04/01/05 AM101206

[En el margen superior derecho aparece un sello que reza:]

RECIBIDO, 27 DIC. 2004, DEPARTAMENTO DE REGISTROS

[En la parte superior aparece un sello que reza:] RECIBIDO, 27

DIC. 2004, Woodcock Washburn

NOTIFICACION DE TRANSMISION DE INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR
INTERNACIONAL (PCT, Norma 71.1)

De: la AUTORIDAD EXAMINADORA PRELIMINAR INTERNACIONAL

A: LUCCI, Joseph; CHOI, Wendy A.

Woodcock Washburn LLP

One Liberty Place

Piso 46

Filadelfia, PA 19103

ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMÉRICA.

Fecha de envío: (día/mes/año): 20.12.2004

Referencia de archivo del solicitante o agente: WYNC-0320

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud internacional No.: PCT/US03/28413

Fecha de presentación internacional (día/mes/año): 11.09.2003

Fecha de prioridad (día/mes/año): 12.09.2002

Solicitante: WYETH et al.

1. Por la presente se notifica al solicitante que esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional transmite por la presente el informe de examen preliminar internacional y sus anexos, si los hubiera, establecido sobre la solicitud internacional.

2. Se transmite una copia del informe y sus anexos, si hubiera, a la Oficina Internacional para su comunicación a las Oficinas elegidas.

3. Cuando las Oficinas elegidas así lo pidan, la Oficina Internacional preparará una traducción al inglés del informe (pero no de sus anexos) y la transmitirá a dichas Oficinas.

4. RECORDAMOS:

El solicitante debe ingresar en la fase nacional en cada una de las Oficinas elegidas mediante la realización de ciertos trámites (presentación de traducciones y pago de aranceles nacionales) dentro de los 30 desde la fecha de prioridad (o más tarde en algunas Oficinas) (Sección 39(1) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional con el Formulario PCT/IB/301)).

246
307

Cuando deba presentarse una traducción ante una Oficina elegida, dicha traducción deberá incluir la traducción de todos los anexos del informe de examen preliminar internacional. La preparación y presentación de la traducción directamente ante cada Oficina elegida es responsabilidad del solicitante.

Para obtener más detalles sobre los plazos aplicables y requisitos de las Oficinas elegidas, véase el Volumen II de la Guía para el Solicitante por PCT.

Se llama la atención del solicitante a la Sección 33(5), que establece que los criterios de novedad, actividad inventiva y aplicación industrial descritos en las Secciones 33(2) a (4) tienen el único fin de la realización del examen preliminar internacional y que "todo Estado Firmante puede aplicar otros criterios o más criterios para decidir si, en ese estado, la invención que se reivindica es patentable o no". (véase además la Sección 27(5)). Dicho criterio adicional puede estar relacionado con, por ejemplo, excepciones de patentabilidad, requisitos que permitan la revelación, claridad y fundamento de las reivindicaciones.

Nombre y domicilio de la autoridad de examen preliminar internacional:

217
33

Oficina de Patentes Europea, D-80298 Munich

Tel. (+49 89) 2399-0 Tx: 523656 epmu d

Fax: (+49 89) 2399-4465

Funcionario Autorizado: Hebert, W.

Tel. (+49 89) 2399-2152

[Sello] Oficina de Patentes Europea

218
309

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT, Sección 36 y Norma 70)

Referencia de archivo del solicitante o agente: WYNC-0320

PARA OTROS TRÁMITES: Véase la Notificación de Transmisión de Informe de Examen Preliminar Internacional (Formulario PCT/IPEA/416)

Solicitud Internacional No.: PCT/US 03/28413

Fecha de presentación internacional (día/mes/año): 11.09.2003

Fecha de prioridad (día/mes/año): 12.09.2002

Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o clasificación nacional y CIP:

C07D491/04

Solicitante: WYETH et al.

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por la Autoridad de Examen Preliminar Internacional y se transmite al solicitante conforme a la Sección 36.

2. Este INFORME se compone de un total de 6 páginas, incluyendo la carátula.

☐ Este informe se encuentra acompañado también de ANEXOS, es decir, páginas de la memoria descriptiva, reivindicaciones y/o figuras que se han modificado y constituyen la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (véase la Norma 70.16 y el Artículo 607 de las Instrucciones Administrativas conforme al PCT).

Estos anexos tienen un total de _____ páginas.

3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes puntos:

I. ☒ Fundamento del informe

II. ☐ Prioridad

III. ☒ No establecimiento de opinión sobre la novedad, paso inventivo y aplicación industrial

IV. ☐ Falta de unidad de invención

V. ☒ Declaración fundamentada conforme a la Norma 66.2(a)(ii) sobre la novedad, paso inventivo o aplicación industrial, citas y explicaciones que fundamentan dicha declaración.

VI. ☐ Ciertos documentos citados

VII. ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional

VIII. ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la demanda: 06.04.2004

Fecha de finalización del informe: 20.12.2004

Nombre y domicilio de correspondencia de la autoridad de
examen preliminar internacional:

Oficina de Patentes Europea, D-80298 Munich

Tel. (+49 89) 2399-0 Tx: 523656 epmu d

Fax: (+49 89) 2399-4465

Funcionario Autorizado: Bakboord, J

Tel. No: (+49 89) 2399-2168

[Sello] Oficina de Patentes Europea

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.PCT/US 03/28413

I. Fundamento del informe

1. Con respecto a los **elementos** de la solicitud internacional (Las páginas reemplazantes que se han presentado ante la Oficina Receptora en respuesta a una invitación conforme a la Cláusula 14, se denominan en este informe como "originalmente presentadas" y no se anexan a este informe ya que no contienen enmiendas (Normas 70.16 y 70.17):

Memoria descriptiva, páginas

1-63 originalmente presentadas

Reivindicaciones, números

1-34 originalmente presentadas

2. Con respecto al **idioma**, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron presentados ante esta Autoridad en el idioma en el cual se presentó la solicitud internacional, a menos que se indique lo contrario a continuación de este punto.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron presentados ante esta Autoridad en el siguiente idioma: , que es:

22
313

☐ el idioma de la traducción presentada para los propósitos de la búsqueda internacional (conforme a la Norma 23.1(b)).

☐ el idioma de la publicación de la solicitud internacional (conforme a la Norma 48.3(b)).

☐ el idioma de la traducción presentada para los propósitos del examen preliminar internacional (conforme a la Norma 55.2 y/o 55.3).

3. Con respecto a cualquier **secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos** revelada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se realizó sobre la base del listado de secuencias:

☐ contenido en la solicitud internacional en forma escrita

☐ presentado junto con la solicitud internacional en forma legible por computadora

☐ presentado con posterioridad ante esta Autoridad en forma escrita

☐ presentado con posterioridad ante esta Autoridad en forma legible por computadora

☐ La declaración de que el listado de secuencias escrito presentado con posterioridad no amplía la revelación de la

solicitud internacional como fue depositada ha sido presentada.

☐ La declaración de que la información registrada en forma legible por computadora es idéntica al listado de secuencias escrito ha sido presentada.

4. Las enmiendas han dado lugar a la cancelación de:

☐ la memoria descriptiva, páginas:

☐ las reivindicaciones, Nos:

☐ los dibujos, láminas:

5. ☐ Este informe se ha establecido como si (algunas de) las enmiendas no se hubieran introducido, ya que se ha considerado que éstas exceden la invención presentada (Norma 70.2(c)).

(Todas las páginas de reemplazo que contengan dichas enmiendas deben ser citadas en el punto 1 y anexadas a este informe.)

6. Observaciones adicionales, si fuera necesario:

Formulario PCT/IPEA/409 (Enero de 2004)

224
315

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional N°: PCT/US 03/28413

III. No se establece opinión con respecto a la novedad, actividad inventiva y aplicación industrial.

1. Los asuntos sobre novedad, actividad inventiva (no obviedad), o aplicación industrial de la invención reivindicada no fueron examinados con respecto a:

☐ la solicitud internacional en su totalidad

☒ las reivindicaciones Nos. 27-29.

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones 27-29 se relacionan con el siguiente objeto que no requiere examen preliminar internacional (especificar):

véase página aparte

☐ la memoria descriptiva, las reivindicaciones o los dibujos (indicar los elementos particulares abajo) o las reivindicaciones Nos. son tan poco claras que no se puede formar ninguna opinión significativa (especificar):

☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. están tan inadecuadamente sustentadas por la memoria descriptiva que no se puede formar ninguna opinión significativa.

☐ no se ha establecido ningún informe de búsqueda internacional para las reivindicaciones Nos.

2. No se puede emitir un informe de examen preliminar internacional significativo debido a que el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma establecida en el Anexo C de las instrucciones administrativas:

☐ la forma escrita no ha sido presentada o no cumple con la norma

☐ la forma legible por computadora no ha sido presentada o no cumple con la norma.

V. Declaración fundamentada conforme a la Sección 35(2) sobre la novedad, paso inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones que fundamentan dicha declaración.

1. DECLARACIÓN

Novedad (N)

Sí: Reivindicaciones 1-34

285
3)7

	No: Reivindicaciones
Paso Inventivo (IS)	Sí: Reivindicaciones <u>1-34</u>
	No: Reivindicaciones
Aplicación (IA)	Sí: Reivindicaciones <u>1-26, 30-34</u>
Industrial	No: Reivindicaciones

2. CITAS Y EXPLICACIONES

Véase la página aparte

227
318

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

PÁGINA APARTE

Solicitud Internacional No. PCT/US 03/28413

III No se establece opinión con respecto a la novedad, actividad inventiva y aplicación industrial.

Las reivindicaciones 27-29 se relacionan con un tema que esta Autoridad considera que se encuentra cubierto por las disposiciones de la Norma 67.1(iv) del PCT. En consecuencia, no se formulará opinión con respecto a la aplicación industrial del tema de estas reivindicaciones (Sección 34(4)(a)(i) PCT)

V Declaración fundamentada conforme a la Sección 35(2) sobre la novedad, paso inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones que fundamentan dicha declaración.

V.1 La presente invención se relaciona con derivados de azaheterocicliilmetilo de benzodioxanos fusionados con heterociclos antidepresivos.

V.2 D1: BIRCH A M ET AL: 'N-substituted (2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methylamine derivatives as D2 antagonists/5HT1A partial agonists with potential as atypical antipsychotic agents', Journal of Medicine Chemistry, American Chemical Society. Washington, US (1999), 42(17), 3342-3355

D2: EP-A-0559285

D3: EP-A-0771800

D4: EP-A-0963983

D5: WO-A-02072587

D6: WO-A-02085911

D7: US-A1-2002183355

V.3. Novedad

El documento D1 revela compuestos que se diferencian de los compuestos de la presente solicitud en el grupo $(CH_2)_p-Q$, que tienen afinidad y selectividad por los receptores de D_25HT_{1A} y muestran potencial para la actividad antipsicótica atípica (Tabla 1).

El documento D2 revela derivados de 1,4-dioxino-2,3-b piridina que tienen actividad serotoninérgica.

El documento D3 revela derivados de 2-amino-1,4-dioxino indol-ona para su utilización como agonistas de dopamina.

El documento D4 revela compuestos que se diferencian de los compuestos de fórmula I ya que el grupo 1,4-benzodioxina es un grupo indol-2-ona a utilizarse como moduladores de serotonina.

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

PÁGINA APARTE

Solicitud Internacional No. PCT/US 03/28413

Se observa que el Documento D5 revela compuestos de fórmula I a utilizarse como antidepresivos.

Se observa que el documento D6 revela compuestos que se diferencian de los compuestos de fórmula I en el grupo $(CH_2)_p$ -Q, que se utiliza como antidepresivos.

Se observa que el documento D7 revela compuestos que se diferencian de los compuestos de fórmula I ya que el grupo 1,4-benzodioxina es un grupo 1,4-dioxino[2,3-b]piridina.

En ninguno de los documentos de revela un compuesto de fórmula I. Por lo tanto, las reivindicaciones 1-26 y 31 cumplen con los requisitos de la Sección 33(2) del PCT.

Las reivindicaciones 27-29 describen un método de tratamiento que comprende la administración de un compuesto de fórmula I y por lo tanto resultan novedosas.

La reivindicación 30 describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I y por lo tanto resulta novedosa.

Las reivindicaciones 32-34 describen el uso de un compuesto de fórmula I y por lo tanto resultan novedosas.

V.4 Paso inventivo.

V.4.1 Puede considerarse que el problema por resolver en la presente invención es la forma de proporcionar compuestos novedosos posiblemente mejorados que inhiban la reabsorción de serotonina y sean antagonistas del receptor de $5HT_{1A}$. El solicitante muestra en las páginas 30 y 31 [del idioma original] que los compuestos de la presente solicitud son capaces de bloquear potencialmente la reabsorción de la serotonina de los neurotransmisores del cerebro. Por lo tanto, éstos sirven para tratar enfermedades tratadas comúnmente a través de la administración de antidepresivos inhibidores selectivos de reabsorción de serotonina (SSRI). Además, los compuestos de la presente invención tienen una afinidad potente y una actividad antagonista en los receptores de serotonina de $5HT_{1A}$. Dado que los estudios han demostrado un inicio de acción más rápido de la eficacia de los antidepresivos para un tratamiento que combina la actividad de los SSRI y el antagonismo de $5HT_{1A}$, los compuestos de la presente solicitud son útiles para tratar enfermedades depresivas. Como a través del arte previo no resulta obvio que los compuestos de la presente solicitud tienen tanto actividad inhibidora de la reabsorción de serotonina como que son

antagonistas del receptor de 5HT_{1A}, puede considerarse que la solución del solicitante contiene paso inventivo (Sección 33(3) PCT). Sin embargo, véase el punto V.4.2.

V.4.2 El alcance de la reivindicación 1 es demasiado amplio. Sólo se citan ejemplos para cuando

R₁, R₂, R₃ es hidrógeno

X e Y juntos forman -N=C(R⁴)-C(R⁶)=CH-

R⁴, R⁶ es metilo o hidrógeno

Z es NR⁹

Las otras variaciones estructurales parecen abarcar posibilidades no exploradas aún por el solicitante y pueden comprender un objeto que no resuelve el problema técnico relevante.

V.5 Aplicación industrial.

Para evaluar la cuestión de aplicación industrial de las reivindicaciones 27-29, no existe un criterio unificado en los Estados Firmantes del PCT. La patentabilidad puede además depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente el tema de reivindicaciones para el uso de un compuesto en un tratamiento médico, sin embargo, puede otorgar reivindicaciones para un compuesto conocido para su primera

252
323

utilización en un tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Formulario PCT/página aparte/409 (tercera página) (EPO-Abril de 1997)

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

To:

RECEIVED

LUCCI, Joseph
Woodcock Washburn LLP
One Liberty Place
46th Floor
Philadelphia, PA 19103
United States of America

MAY 08 2004

Woodcock Washburn

Date of mailing (day/month/year)

28 April 2004 (28.04.2004)

Applicant's or agent's file reference

WYNC-0320

IMPORTANT INFORMATION

International application No.

PCT/US2003/028413

International filing date (day/month/year)

11 September 2003 (11.09.2003)

Priority date (day/month/year)

12 September 2002 (12.09.2002)

Applicant

WYETH et al

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

EP : AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE,
SI, SK, TR

National : BG, CA, CN, DE, GB, IL, JP, KP, KR, MN, NO, PL, RO, RU, SK, US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

AP : GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW

EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

National : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CH, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC,
EE, EG, ES, FI, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MW, MX, MZ, NZ, OM, PG, PH, PT, SC, SD, SE, SG, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the International application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the International preliminary examination report (Article 38(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

RECEIVED

MAY 10 2004

DOCKET DEPT
WWWKMN

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.89.96

Authorized officer:

Odile ALIU (Fax 338-8995)

Telephone No. (41-22) 338 8934

14223
6/6
239
525

PCT/US2003/028413

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORMACIÓN SOBRE LA NOTIFICACIÓN DE LAS OFICINAS ELEGIDAS DE SU
ELECCIÓN

(Norma PCT 61.3)

[En el margen superior derecho aparece un sello que reza:]

RECIBIDO, 8 DE MAYO DE 2004, Woodcock Washburn

De la OFICINA INTERNACIONAL

A: LUCCI, Joseph

Woodcock Washburn LLP

One Liberty Place

Piso 46

Filadelfia, PA 19103

Estados Unidos de Norteamérica

INFORMACION IMPORTANTE

Fecha de envío: (día/mes/año) : 28 DE ABRIL DE 2004 (28.04.2004)

Referencia de archivo del agente o solicitante: WYNC-0320

Solicitud internacional N°: PCT/US2003/028413

235
326

Fecha de presentación internacional (día/mes/año): 11 de
septiembre de 2003 (11.09.2003)

Fecha de prioridad(día/mes/año): 12 de septiembre de 2002

Solicitante: WYETH et al

1. Por la presente se informa al solicitante que la Oficina Internacional ha notificado de su elección, como lo prevé el Artículo 31(7), a cada oficina que se menciona a continuación:

EP: AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR

Nacional: BG, CA, CN, DE, GB, IL, JP, KP, KR, MN, NO, PL, RO, RU, SK, US

2. Las Oficinas que se mencionan a continuación han renunciado al requerimiento de notificación de su elección; dicha notificación les será enviada por la Oficina internacional sólo por pedido:

AP: GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW

EA: AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

OA: BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GO, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG

Nacional: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CH, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MW, MX, MZ, NZ, OM, PG, PH, PT, SC, SD, SE, SG, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

3. Se recuerda al solicitante que debe ingresar en "fase nacional" antes del vencimiento de los 30 meses contados a partir de la fecha de prioridad ante cada una de las Oficinas indicadas arriba. El ingreso debe realizarse mediante el pago de el/los arancel(es) nacional(es) y la presentación, si se requiere, de una traducción de la solicitud internacional (Artículo 39(1)(a)), y, cuando fuera aplicable, de la presentación de una traducción de todo anexo al informe de examen preliminar internacional (Artículo 36(3)(b) y norma 74.1).

Algunas oficinas tienen plazos fijados que vencen con posterioridad al plazo antes mencionado. Para obtener información detallada sobre los plazos aplicables y los trámites por realizar al ingresar en la fase nacional

138
285
368

ante una Oficina en particular, véase el Volumen II de la Guía del Solicitante por PCT.

El ingreso en la fase regional europea se posterga hasta 31 meses contados a partir de la fecha de prioridad para todos los estados designados con el fin de obtener una patente europea.

[sello:] RECIBIDO. 10 DE MAYO DE 2004. DEPTARTAMENTO DE REGISTROS. WWKMN

La Oficina Internacional de la OMPI

34, chemin des Colombettes

1211 Ginebra 20, Suiza

Fax N°: (41-22) 338.89.95

Funcionario autorizado: Odile ALIU (Fax 338-8995)

Teléfono N°: (41-22) 338 9934

Formulario PCT/IB/332 (Septiembre de 1997)
6224646