TM TAMAYO & ASOCIADOS
INTERNATIONAL PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Trademark	Marcas
Patent	Patentes
Health Permit	Registros Sanitarios
Software	Soporte Lógico
Commercial Name	Nombres Comerciales
Design	Diseños

162 164

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTI
DIVISION DE NUEVAS CREACION
E. S. D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05022412 00000003
Fecha (AMD): 2005-05-06 17:09:57 Folios: 296
Tramite : 011 PCT-PATENT 279 FASE NACI 329 COMPLEME
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

JAS: 298

REF: EXPEDIENTE: 05-022412
PATENTE DE INVENCION PCT: "ANTIDEPRESIVOS DERIVADOS DE PIPERIDINA DE BENZODIOXANOS DE HETEROCICLO FUSIONADO"

Estimados señores:

Damos alcance a la solicitud de patente PCT Fase nacional, presentada ante su Despacho y radicada el día 26 de abril 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. Carta remisoria 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 2004/024733 A1 de la patente PCT/US2003/028523, con su respectiva traducción al español.
5. Carta y Formulario de corrección de la reivindicación de prioridad, para la solicitud de patente Internacional, donde se adjunta la copia corregida de la página 04 del pedido.
6. Copia del formulario de notificación de la transmisión del informe del examen preliminar Internacional, con su traducción al español, Formulario PCT/IPEA/416.y copia del formulario del informe del examen preliminar, con su traducción al español, Formulario PCT/IPEA/409.

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-malls: tmcarlos@etb.net.co , trademarks1@hotmail.com
Bogotá D.C., COLOMBIA, S.A.

7. Copia del formulario sobre la notificación de las oficinas elegidas de su elección, con su traducción al español, Formulario PCT/IB/332.

8. Carta y copia del formulario de solicitud para llevar a cabo el examen preliminar Internacional, con su traducción al español, formulario PCT/IPEA/401.

En con secuencia, 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
No.17.117.818 expedida en Bogotá,
T.P No. 17.402 del C.S.J.

Marcas
Patentes
Derechos de Autor
Software

164 3

PCT INTERNATIONAL APPLICATION TRANSMITTAL LETTER	Date: September 11, 2003
Regarding The International Application Of: WYETH, et al.	Docket or Reference Number: WYNC-0318
Entitled: ANTIDEPRESSANT PIPERIDINE DERIVATIVES OF HETEROCYCLE-FUSED BENZODIOXANS	

EV321476385US
"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 USSN 60/410,033 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	NAME OF SIGNER (typed) Wendy A. Choi
☐ APPLICANT ☐ COMMON REPRESENTATIVE ☒ (ATTORNEY) (AGENT) REG. NO. 36,697	SIGNATURE Wendy A. Choi

165 A

This sheet is no. , art of and does not count as a sheet of the inter ..onal application.

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Request

For Receiving Office use only

International application No.

Date stamp of the receiving Office

Applicant's or agent's file reference: **WYNC-0318**

Applicant: **WYETH, et al.**

CALCULATION OF PRESCRIBED FEES

1. TRANSMITTAL FEE ..... 240.00 T

2. SEARCH FEE ..... 1,119.00 S

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 43 (number of sheets in excess of 30) x 12.00 (fee per sheet) = 516.00 b2

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 ____ = ____ b3

Add amounts entered at b1, b2 and b3 and enter total at B 992.00 B

Designation Fee

International application contains Greater than 5 designations.

5 (number of designations payable (maximum 5)) x 104.00 (amount of designation fee) = 520.00 D

Add amounts entered at B and D and enter total at I. 1,512.00 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 2,911.00

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

166

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-0318

Box No. I TITLE OF INVENTION: ANTIDEPRESSANT PIPERIDINE 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 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

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.*)

WEBB, Michael Byron
9071 Mill Creek Road, Apt 2401
Levittown, Pennsylvania 19054
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

☒ 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.*)

LUCCI, 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.

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.)*

ASSELIN, Magda
64 Ackerman Drive
Mahwah, New Jersey 07430
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.)*

EVRARD, Deborah Ann
12 Cranbrook Road
Hamilton Square, New Jersey 08690
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

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

168

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 Kazakstan, 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				☒	SG	Singapore
☒	BZ	Belize	☒	KR	Republic of Korea	☒	SK	Slovakia
☒	CA	Canada	☒	KZ	Kazakstan	☒	SL	Sierra Leone
☒	CH & LI	Switzerland and Liechtenstein	☒	LC	Saint Lucia	☒	SY	Syrian Arab Republic
☒	CN	China	☒	LK	Sri Lanka	☒	TJ	Tajikistan
☒	CO	Colombia	☒	LR	Liberia	☒	TM	Turkmenistan
☒	CR	Costa Rica	☒	LS	Lesotho	☒	TN	Tunisia
☒	CU	Cuba	☒	LT	Lithuania	☒	TR	Turkey
☒	CZ	Czech Republic	☒	LU	Luxembourg	☒	TT	Trinidad and Tobago
☒	DE	Germany	☒	LV	Latvia	☒	TZ	United Republic of Tanzania
☒	DK	Denmark	☒	MA	Morocco	☒	UA	Ukraine
☒	DM	Dominica	☒	MD	Republic of Moldova	☒	UG	Uganda
☒	DZ	Algeria	☒	MG	Madagascar	☒	US	United States of America
☒	EC	Ecuador	☒	MK	The former Yugoslav Republic of Macedonia	☒	UZ	Uzbekistan
☒	EE	Estonia				☒	VC	Saint Vincent and the Grenadines
☒	EG	Egypt	☒	MN	Mongolia			
☒	ES	Spain	☒	MW	Malawi	☒	VN	Viet Nam
☒	FI	Finland	☒	MX	Mexico	☒	ZA	South Africa
☒	GB	United Kingdom	☒	MZ	Mozambique	☒	ZM	Zambia
☒	GD	Grenada	☒	NO	Norway	☒	ZW	Zimbabwe
☒	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.)*

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)	60/410,033	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 Organization 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*): *Number 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		This international application is accompanied by the following item(s) *(mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item)*:	Number of items
(a) the following number of sheets in paper form:			
request (including declaration sheets)	: 05		
description (excluding sequence listing part)	: 60		
claims	: 07		
abstract	: 01		
drawings	: 00		
Sub-total number of sheets	: 73		
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	: 73		
(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 li sting part is containing (additional copies to be indicated under item 9(ii), in right column):			
		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 13*ter*	:
		(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	170

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

Wendy A. Choi
Attorney for Applicant

1. Date of actual receipt of the purported international application:	2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	
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:

17 10

CARTA DE REMISIÓN DE UNA SOLICITUD INTERNACIONAL PCT

Con respecto a la Solicitud Internacional de: **WYETH, et al.**

Intitulada: **ANTIDEPRESIVOS DERIVADOS DE PIPERIDINA DE BENZODIOXANOS DE HETEROCICLO FUSIONADO**

Fecha: 11 de septiembre de 2003

Número de referencia o de caso: WYNC-0318

Número de envío de "Correo Expreso": EV321476385US

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 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).

172

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) (giro postal) por 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 (ISA/EP).

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

173

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 protesto 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.

13

179

B. ☒ Existe una solicitud anterior, número de solicitud **USSN 60/410.033** 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 que se acompaña a las agencias extranjeras o a las autoridades internacionales.

EL QUE SUSCRIBE ES

☐ SOLICITANTE

☐ REPRESENTANTE GENERAL

☒ (APODERADO) (AGENTE)

NO. DE MATRÍCULA 36.697

NOMBRE DE QUIEN SUSCRIBE (tipeado) Wendy A. Choi

FIRMA: [aparece una firma ilegible]

15

176

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 No.

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-0318**

Casillero N°I: TITULO DE LA INVENCION

ANTIDEPRESIVOS DERIVADOS DE PIPERIDINA DE BENZODIOXANOS DE HETEROCICLO FUSIONADO

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, EE.UU.

Five Giralda Farms

Madison, New Jersey 07940-0874

15
12X

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 fines 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)*

WEBB, Michael Byron

9071 Mill Creek Road, Apt 2401

Levittown, Pennsylvania 19054

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***

18
179

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- 46th Floor

Philadelphia, Pennsylvania 19103 US

N° de teléfono: (215) 568-3100

N° de fax: (215) 568-3439

N° 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.

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, Pennsylvania 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: US

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

Esta persona es solicitante para los fines 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)*

ASSELIN, Magda

64 Ackerman Drive

Mahwah, New Jersey 07430

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 fines 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)*

EVRARD, Deborah Ann

12 Cranbrook Road

Hamilton Square, New Jersey 08690

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 fines 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*).

183

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 fines 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.

25

184

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

34

185

☒ 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 Mali, 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 Azerbaiján	☒ 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

35
186

☒ BR Brasil

☒ BY Bielorrusia

☒ BZ Belize

☒ CA Canadá

☒ CH y LI Suiza y Liechtenstein

☒ CN China

☒ CO Colombia

☒ CR Costa Rica

☒ CU Cuba

☒ CZ República Checa

☒ DE Alemania

☒ DK Dinamarca

☒ DM Dominica

☒ DZ Algeria

☒ KP República Democrática Popular de Corea

☒ KR República de Corea

☒ KZ Kazakstán

☒ LC Santa Lucía

☒ LK Sri Lanka

☒ LR Liberia

☒ LS Lesotho

☒ LT Lituania

☒ LU Luxemburgo

☒ LV Latvia

☒ MA Marruecos

☒ MD República de Moldavia

☒ MG Madagascar

☒ MK Antigua República Yugoslava de Macedonia

☒ SE Suecia

☒ SG Singapur

☒ SK Eslovaquia

☒ SL Sierra Leona

☒ SY República Árabe Siria

☒ TJ Tajikistán

☒ TM Turkmenistan

☒ TN Túnez

☒ TR Turquía

☒ TT Trinidad y Tobago

☒ TZ Tanzania

☒ UA Ucrania

☒ UG Uganda

☒ US Estados Unidos de Norteamérica

25
187

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

Casilleros reservados para designar Estados (para los propósitos de una 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 consiste en la presentación de una notificación mediante la que se especifica dicha designación y el pago de los aranceles por designación y confirmación. La confirmación debe llegar a la Oficina receptora dentro del límite de tiempo de 15 meses*).

Véase Notas al formulario de pedido)

28
189

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 *(dia/mes/año)*	Número de la solicitud anterior	Cuando la solicitud anterior sea:		
		solicitud nacional: País	solicitud regional:* Oficina regional	solicitud internacional: Oficina receptora
ítem(1) 12 de septiembre de 2002 (12.09.2002)	60/410.033	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.

29
190

Se solicita a la Oficina receptora la preparación y el envío de una copia certificada 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 para el 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):*

~~30~~
191

Fecha (*dia/mes/año)* Número País (*u Oficina Regional)*

Casillero No. VIII DECLARACIONES

Las siguientes declaraciones están contenidas en los Casilleros VIII(i) a (v) (*marcar los siguientes casilleros de verificación aplicables e indicar en la columna de la derecha el número de cada tipo de declaración*):		*Número de* declaración
☐ Casillero N° VIII (i)	Declaración sobre la identidad del inventor:	
☐ Casillero N° VIII(ii)	Declaración sobre el 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	

31
192

	de la solicitud anterior:
☐ Casillero N° VIII (iv)	Declaración de carácter de inventor (solamente para los propósitos de la designación de los Estados Unidos de Norteamérica):
☐ Casillero N° VIII (v)	Declaración sobre revelaciones no perjudiciales o excepciones a la falta de novedad:

32
193

Página No. 5

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

Esta solicitud internacional contiene:	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*):
(a) el siguiente número de **páginas en papel**:	
pedido(incluyendo las páginas de declaración : 05	1. ☒ Planilla de cálculo de aranceles
memoria descriptiva (excluyendo la parte del listado de secuencias) : 60	2. ☐ poder general original por separado
reivindicaciones : 07	3. ☐ poder general original
resumen : 01	4. ☐ copia del poder general; número de referencia, si hubiese:
dibujos : 00	5. ☐ Declaración que explica la falta de firma
Subtotal de páginas : 73	6. ☐ Documento(s) de prioridad
Listado de secuencias parte de la memoria descriptiva (número de páginas real	

33

194

de páginas presentadas en papel aunque se haya presentado en formato de computadora: ver (b) abajo :	identificado(s) en el Casillero N°VI como ítem(s):
Número total de páginas: 73	7. ☐ Traducción de la solicitud internacional al (idioma):
(b) listado de secuencias parte de la memoria descriptiva presentado **en forma legible por computadora**	8. ☐ Indicaciones por separado sobre microorganismos depositados u otro material biológico
(i) ☐ solamente (conforme al artículo 801(a)(i))	9. ☐ Listado de secuencias en formato de computadora (indicar además el tipo y la cantidad de portadores (diskette, CR-ROM, CD-R u otro))
(ii) ☐ además de ser presentado en papel (conforme al artículo 801(a)(ii))	(i) ☐ copia presentada para los fines de la búsqueda internacional conforme a la Norma 13ter solamente (y no como parte de la solicitud internacional)
Tipo y cantidad de 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*):	

	(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.

	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

1. Fecha de recepción efectiva de la solicitud internacional:

2. Dibujos: ☐ recibidos ☐ no recibidos

3. Fecha corregida 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:

5. Autoridad de Búsqueda Internacional especificada por el solicitante: ISA/

6. ☐ Remisión de copia de búsqueda demorada hasta que se efectúe el pago del arancel de búsqueda

Para uso exclusivo de la Oficina Internacional

Fecha de recepción de la copia del registro por la Oficina Internacional:

37
198

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-0318

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 ser realizada 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**

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 43 x 12,00 = 516,00 b2

Número de páginas superiores a 30 | arancel por página

b3 componente adicional (solamente si se presenta la parte de listado de secuencias de la memoria descriptiva en formato 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** 992,00 B

Arancel de Designaciones

La solicitud internacional tiene más de 5 designaciones.

5 x 104,00 = 520,00 D

cantidad de designaciones a pagar **(máximo 5)** | importe del arancel de designación

Sume los importes de B y D e ingrese el total en I 1.512,00 I

(Los solicitantes de ciertos Estados gozan de un descuento del 75% del arancel internacional. Cuando al solicitante (o a 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	2,911,00
	[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

46
20\

aranceles totales indicados anteriormente.

☒ (Este *casillero se puede marcar solamente si las condiciones para las cuentas de depósito de la Oficina receptora así lo permiten*) Autorización para debitar el importe faltante o acreditar el pago sobrante en los aranceles totales indicados anteriormente.

☐ Autorización para debitar el arancel del documento de prioridad

No. de cuenta de depósito: 23-3050

Fecha: 11 de septiembre de 2003

Nombre: Wendy A. Choi

Firma: [ilegible]

PATENT COOPERATION TRE[illegible]

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 (AGC) 702
LUCCI, Joseph
Woodcock Washburn LLP
One Liberty Place
46th Floor
Philadelphia, PA 19103
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED
APR 12 2004
Woodcock Washburn

Date of mailing (day/month/year) 25 March 2004 (25.03.2004) RECEIVED APR 12 2004 DOCKET DEPT WWKMN	
Applicant's or agent's file reference WYNC-0318	IMPORTANT NOTICE
International application No. PCT/US2003/028523	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. 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, 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

   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 2004/024733

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 19926, 19932 and 19934, 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 limit), 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 I/A, 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	Authorized officer Gijsbertus Beijer - Carlos Roy
Facsimile No.(41-22) 740.14.35	Telephone No.(41-22) 338.91.11

Form PCT/IB/308 (April 2002)

42

203

TRATADO DE COOPARECION EN MATERIA DE PATENTES

PCT/US2003/028523

PCT

NOTIFICACION QUE INFORMA AL SOLICITANTE SOBRE LA COMUNICACIÓN DE LA SOLICITUD INTERNACIONAL A LAS OFICINAS DESIGNADAS

(PCT Norma 47.1(c), primera oración)

De la OFICINA INTERNACIONAL

A: JL/WAC (ABR)

LUCCI, Joseph

Woodcock Washburn LLP

One Liberty Place

46th Floor

Philadelphia, PA 19103

ETATS-UNIS D'AMERIQUE

[Sello] RECIBIDO, 12 de abril de 2004, Woodcock Washburn

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

RECIBIDO, 12 de abril de 2004, Departamento de Archivos, WWKMN

63
264

Referencia de archivo del agente o solicitante: **WYNC-0318**

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No: **PCT/US2003/028523**
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 la presente se notifica que la Oficina Internacional ha comunicado, de acuerdo con el Inciso 20, la solicitud internacional a las siguientes Oficinas designadas en la fecha anteriormente indicada como la fecha de envío de la presente notificación:
AU, AZ, BY, CH, CN, CO, DZ, EP, HU, JP, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, RU, TM, US

De acuerdo con la Norma 47.1 (c), tercera oración, aquellas Oficinas aceptarán la presente notificación como prueba concluyente de que la comunicación de la solicitud internacional ha tomado lugar en la fecha de envío indicada anteriormente y que no se requiere que el solicitante presente ninguna copia de la solicitud internacional a las Oficinas designadas.

2. Las siguientes Oficinas designadas han renunciado al requisito de dicha comunicación en este momento:

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, SI, SK, SL, SY, TJ, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

La comunicación se realizará solo a dichas Oficinas cuando lo soliciten. Además, aquellas Oficinas no requieren que el solicitante presente copia de la solicitud internacional (Norma 49.1(a-bis)).

3. Adjunto a la presente notificación se encuentra una copia de la solicitud internacional tal como fue publicada por la Oficina

95
206

Internacional el 25 de marzo de 2004 (25.03.2004) bajo el No. WO 2004/024733

4. **VENCIMIENTOS para presentar el pedido de examen preliminar internacional y para ingresar en fase nacional**

El tiempo aplicable para entrar 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 01 de abril de 2002 con respecto a dicha Oficina designada. Para más detalles, véase *"PCT Gazette"* No. 44/2001 del 01 de noviembre de 2001, páginas 19926, 19932 y 19934, así como la *"PCT Newletter"*, emisiones de octubre y noviembre de 2001 y febrero de 2002.

En la práctica, **los límites de tiempo 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 límites de tiempo aplicables**

46
207

(20, 21, 30 o 31 meses, u otro límite de tiempo), de Oficina por Oficina, referirse a la *PCT Gazette*, la *PCT Newsletter* y la *Guía del Titular PCT*, 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 Titular PCT*, Volumen I/A, Capítulo IX. Solamente un solicitante nativo o que tiene domicilio en el 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 titular monitorear todos estos límites de tiempo.

La Oficina Internacional de WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Génova 20, Suiza
Fax No: (41-22) 740.14.35

Funcionario Autorizado: Gijsbertus Beijer - Carlos Roy

Tel No: (41-22) 338.91.11

Formulario PCT/IB/308 (abril de 2002)

209 45

JL/WAC (3c.)

RECEIVED
NOV 2 5 2003
DOCKET DEPT.
WWKMN

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

2003

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

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

RECEIVED
NOV 2 5 2003
Woodcock Washburn

Date of mailing (day/month/year) 12 November 2003 (12.11.03)	
Applicant's or agent's file reference WYNC-0318	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US03/28523	International filing date (day/month/year) 11 September 2003 (11.09.03)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 12 September 2002 (12.09.02)
Applicant WYETH et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).

2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.

3. 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). In such a case, 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.

4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, 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.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
12 Sept 2002 (12.09.02)	60/410,033	US	03 Nove 2003 (03.11.03)

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

Facsimile No. (41-22) 338.71.30

Authorized officer

ALI SOLEIMAN

Telephone No. (41-22) 338 8564

210

[Sello] Recibido el 25 de noviembre de 2003. Departamento de Archivos. WWKMN.

PCT/US03/28523

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

PCT

NOTICACIÓN SOBRE LA PRESENTACIÓN O ENVÍO DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD

(Instrucciones Administrativas del PCT, Art. 411)

De la OFICINA INTERNACIONAL

A: LUCCI, Joseph

Woodcock Washburn LLP

One Liberty Place

46th Floor

Philadelphia, PA 19103

Estados Unidos de Norteamérica

[Sello] Recibido el 25 de noviembre de 2003. Woodcock Washburn

NOTIFICACION IMPORTANTE

Fecha de envío (día/mes/año): 12 de noviembre de 2003 (12-11-03)

Referencia de archivo del Solicitante o Agente: WYNC-0318

Solicitud Internacional No.: PCT/US03/28523

Fecha de Presentación Internacional(día/mes/año): 11 de septiembre de 2003 (11/09/03)

Fecha de Publicación Internacional(día/mes/año): Aún no publicada

Fecha de Prioridad(día/mes/año): 12 de septiembre de 2002 (12/09/02)

Solicitante: WYETH y otros

1. Por la presente se notifica al solicitante de la fecha de recepción (excepto cuando las letras "NR" aparezcan en la columna de la derecha) por la Oficina Internacional del(os) documento(s) de prioridad referentes a la(s) primera(s) solicitud(es) indicada al pie. A menos que se indique lo contrario con un asterisco junto a la fecha de recepción, o con las letras "NR", en la columna de la derecha, el documento de prioridad referido se presentó o remitió a la Oficina Internacional en cumplimiento de la Norma 17.1(a) o (b).

212

2. Esto actualiza y reemplaza cualquier notificación emitida previamente concerniente a la presentación o remisión de documentos de prioridad.

3. Un asterisco(*) que aparezca junto a la fecha de recepción, en la columna de la derecha, indica un documento de prioridad presentado o remitido a la Oficina Internacional pero que no cumple con la Norma 17.1(a) o (b). En tal caso, se llama la atención del solicitante hacia la Norma 17.1(c) que dispone que ninguna Oficina designada podrá pasar por alto la reivindicación de prioridad referida antes de dar al solicitante la oportunidad, al entrar en la fase nacional, de presentar el documento de prioridad dentro de un plazo que sea razonable en tales circunstancias.

4. Las letras "NR" que aparecen en la columna de la derecha indican un documento de prioridad que no ha sido recibido por la Oficina Internacional o que el solicitante no solicitó a la Oficina receptora que prepare y remita a la Oficina Internacional, como lo establece la Norma 17.1(a) o (b), respectivamente. En tal caso, se llama la atención del solicitante hacia la Norma 17.1(c) que establece que ninguna Oficina designada podrá pasar por alto la reivindicación de prioridad referida antes de dar al

52
713

solicitante la oportunidad, al entrar en la fase nacional, de presentar el documento de prioridad dentro de un plazo que sea razonable en tales circunstancias.

Fecha de prioridad: 12 de septiembre de 2002 (12/09/02)

No. de Solicitud de Prioridad: 60/410.033

País u Oficina Regional u Oficina receptora de PCT: Estados Unidos de Norteamérica

Fecha de recepción del documento de prioridad: 03 de noviembre de 2003 (03/11/03).

La Oficina Internacional de la OMPI, 34, chemin des Colombettes, 1211 Ginebra 20, Suiza.

Fax: (41-22)338.71.30

Funcionario autorizado: Ali SOLEIMAN.

Tel.(41-22)338.8554

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/024733 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 491/04, 498/04, A61K 31/47 // (C07D 491/04, 319:00, 221:00) (C07D 498/04, 319:00, 263:00)

(21) International Application Number: PCT/US2003/028523

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/410,033 12 September 2002 (12.09.2002) US
Not furnished 10 September 2003 (10.09.2003) US
10/659,160

(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*): WEBB, Michael, Byron [US/US]; Apartment 2401, 9071 Mill Creek Road, Levittown, PA 19054 (US). STACK, Gary, Paul [US/US]; 525 Brookfield Lane, Ambler, PA 19002 (US). ASSELIN, Magda [US/US]; 64 Ackerman Drive, Mahwah, NJ 07430 (US). EVRARD, Deborah, Ann [US/US]; 12 Cranbrook Road, Hamilton Square, NJ 08690 (US).

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

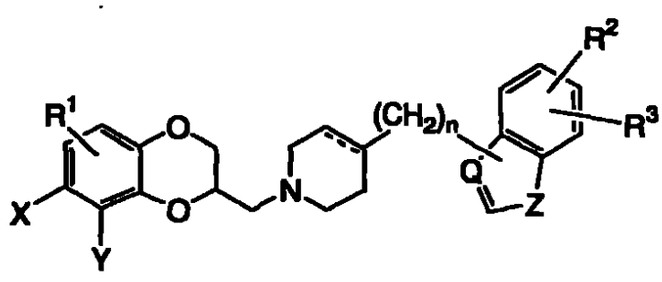
(81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PG, PH, 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 (GH, 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, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, 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 "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: ANTIDEPRESSANT PIPERIDINE DERIVATIVES OF HETEROCYCLE-FUSED BENZODIOXANS



(I)

(57) Abstract: Compounds of the Formula: are useful for the treatment of depression (including but not limited to major depressive disorder, chi ldhood depression and dysthymia), anxiety, panic disorder, post-traumatic stress disorder, premenstrual dysphoric disorder (alsoknown as premenstrual syndrome), attention deficit disorder (wit h 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.

WO 2004/024733 A1

215

ANTIDEPRESSANT PIPERIDINE DERIVATIVES OF HETEROCYCLE-FUSED BENZODIOXANS

Cross-Reference to Related Applications

[0001] This application claims the benefit of U.S. Application Serial No. 60/410,033, filed September 12, 2002, the disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety.

Background of the Invention

[0002] Major depression is a serious health problem affecting more than 5% of the population, with a life-time prevalence of 15-20%.

[0003] 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.

[0004] 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.

[0005] 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.

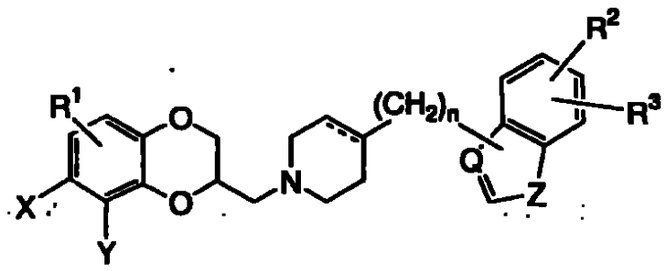
[0006] It has been suggested that the SSRIs increase the serotonin levels in the vicinity of the serotonergic cell bodies and that the excess serotonin activates somatodendritic autoreceptors, $5HT_{1A}$ receptors, causing a decrease in serotonin release in major forebrain areas. This negative feedback limits the increment of synaptic serotonin that can be induced by antidepressants.

[0007] 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*, 349:1584-1597 (1997)). Such a combination therapy would be expected to speed up the effect of the serotonin reuptake inhibitor.

[0008] 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

[0009] In accordance with this invention, there is provided a group of novel compounds of Formula I:



I

wherein

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, carb xamido, 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^5)=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;

the dotted line represents an optional double bond;

Z is oxygen or sulfur;

Q is carbon or nitrogen;

n is 0 or 1;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0010] 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 embodimants of the present invention, R^1 is hydrogen.

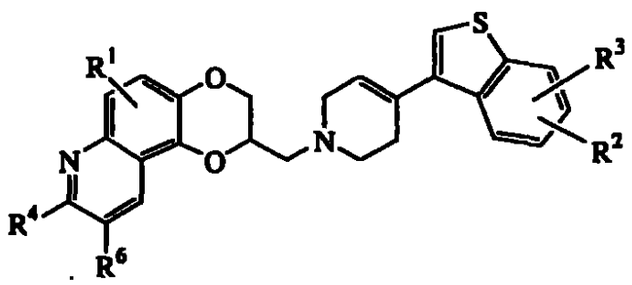
[0011] R^2 and R^3 are preferably independently selected from hydrogen, hydroxy, halo, cyano, carboxamido, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, or alkoxy of 1 to 6 carbon atoms. In still more preferred embodiments of the present invention R^2 and R^3 are preferably independently selected from hydrogen, cyano or halogen.

[0012] 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.

[0013] 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.

[0014] R^6 is preferably hydrogen or alkyl of 1 to 3 carbon atoms, Z is preferably sulfur, Q is preferably carbon, n is preferably 0 and the dotted line represents a double bond.

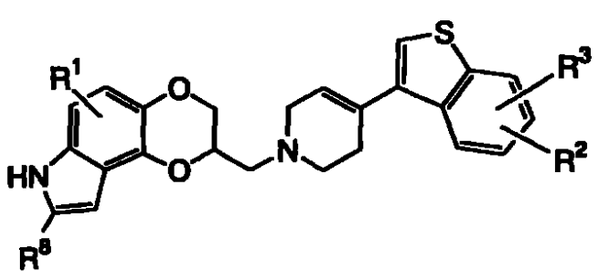
[0015] In other preferred embodiments of the invention is provided compounds of Formula Ia.



Ia

wherein R^1, R^2, R^3, R^4 and R^6 are as described above.

[0016] In still other preferred embodiments of the invention is provided compounds of Formula Ib.



Ib

wherein R^1, R^2, R^3 and R^8 are as described above.

[0017] 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 enantiomer is preferred. For certain of the compounds of the invention (ie, X and Y form an imidazole), tautomeric forms may exist. This application thus encompasses all tautomeric forms of compounds of the present invention.

[0018] 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).

[0019] "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.

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

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

[0022] "Alkanoyloxy," as used herein, refers to the group R-C(=O)-O- where R is an alkyl group of 1 to 5 carbon atoms.

[0023] "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.

[0024] "Alkanesulfonyl," as used herein, refers to the group R-S(O)$_2$- where R is an alkyl group of 1 to 6 carbon atoms.

[0025] "Alkoxy," as used herein, refers to the group R-O- where R is an alkyl group of 1 to 6 carbon atoms.

[0026] "Carboxamido," as used herein, refers to the group NH_2-C(=O)- .

[0027] "Carboalkoxy," as used herein, refers to the group R-O-C(=O)- where R is an alkyl group of 1 to 5 carbon atoms.

[0028] "Halogen" (or "halo"), as used herein, refers to chlorine, bromine, fluorine and iodine.

[0029] 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.

[0030] Specific examples of compounds of Formula I are:

2-(4-Benzo[b]thiophen-3-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-ylmethyl)-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline;

2-(4-Benzo[b]thiophen-2-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-ylmethyl)-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline;

218

2-[4-(5-Fluoro-benzo[b]thiophen-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-ylmethyl]-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline;

2-[4-(7-Methoxy-benzofuran-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-ylmethyl]-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline;

2-[4-(5-Fluoro-benzo[b]thiophen-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-ylmethyl]-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline;

2-(4-Benzo[b]thiophen-3-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-ylmethyl)-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline;

2-(4-Benzo[b]thiophen-3-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-ylmethyl)-2,3-dihydro-7H-[1,4]dioxino[2,3-e]indole;

2-[4-(5-Fluoro-benzo[b]thiophen-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-ylmethyl]-2,3-dihydro-7H-[1,4]dioxino[2,3-e]indole;

8-(4-Benzo[b]thiophen-3-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-ylmethyl)-2-methyl-7,8-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazole;

2-(4-Benzo[b]thiophen-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-ylmethyl)-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline;

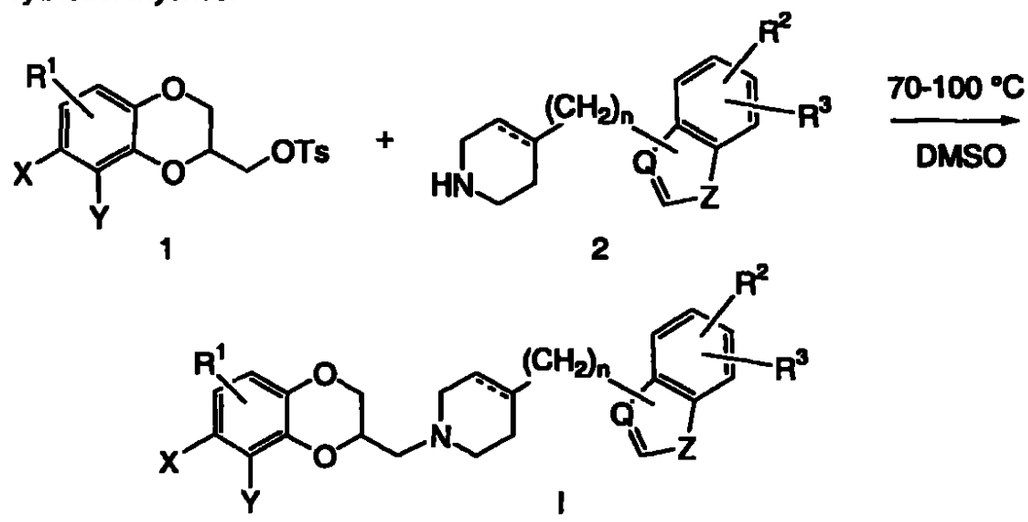
2-(4-Benzofuran-2-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-ylmethyl)-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline;

2-(4-Benzofuran-2-yl-piperidin-1-ylmethyl)-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline;

2-[4-(5-Chloro-benzo[b]thiophen-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-ylmethyl]-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline;

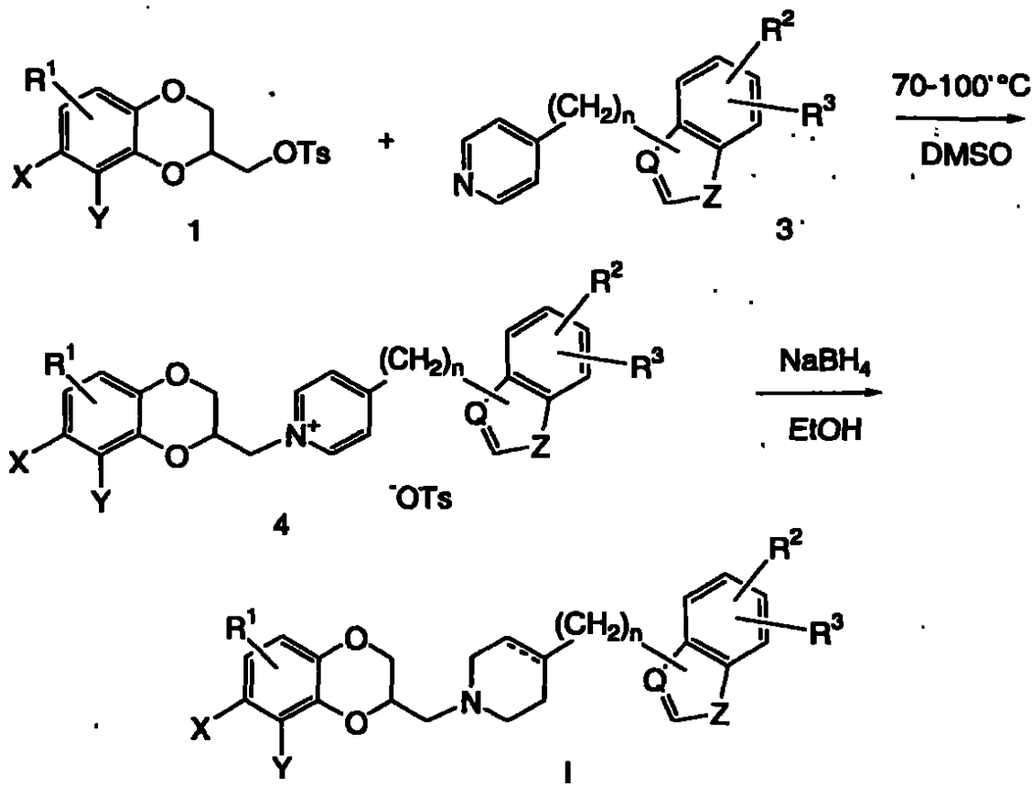
2-(4-Benzoxazol-2-yl-piperidin-1-ylmethyl)-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline;

[0031] Compounds of the present invention are 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 piperidine (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 piperidine 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 piperidine may also be combined with a suitably substituted benzodioxan carboxaldehyde in the presence of a reducing agent such as sodium cyanoborohydride.



Scheme 1

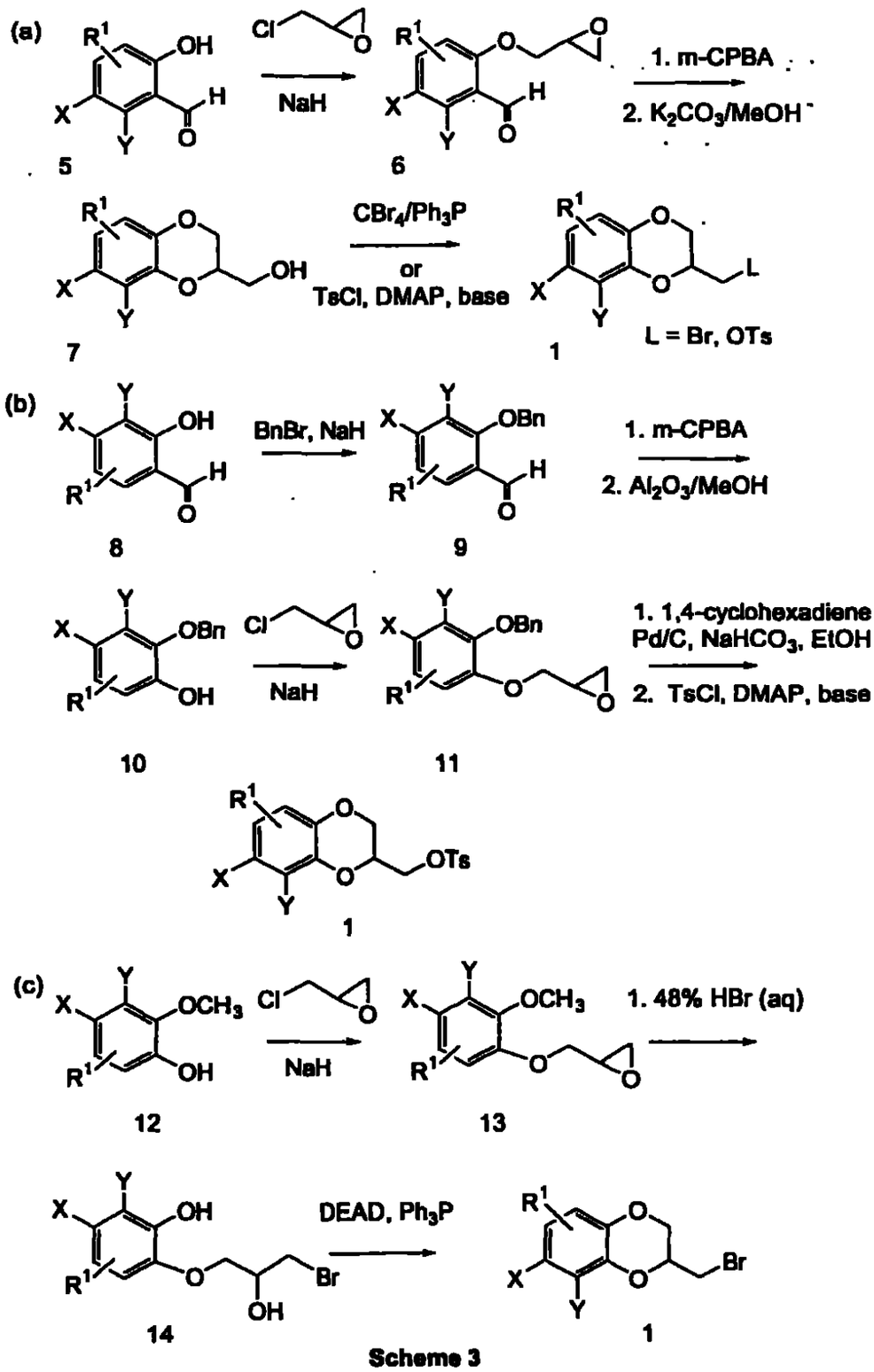
[0032] Alternatively (Scheme 2), an appropriately substituted pyridine (3) may be alkylated with a suitably substituted benzodioxan methyltosylate or bromide (1) by heating the mixture in a high-boiling polar solvent such as dimethyl sulfoxide to produce the pyridinium ion (4). The pyridinium ion may be reduced to the tetrahydropyridine by treatment with a suitable reducing agent such as sodium borohydride in ethanol or directly to the piperidine by treatment with hydrogen over a suitable catalyst such as palladium on carbon.



Scheme 2

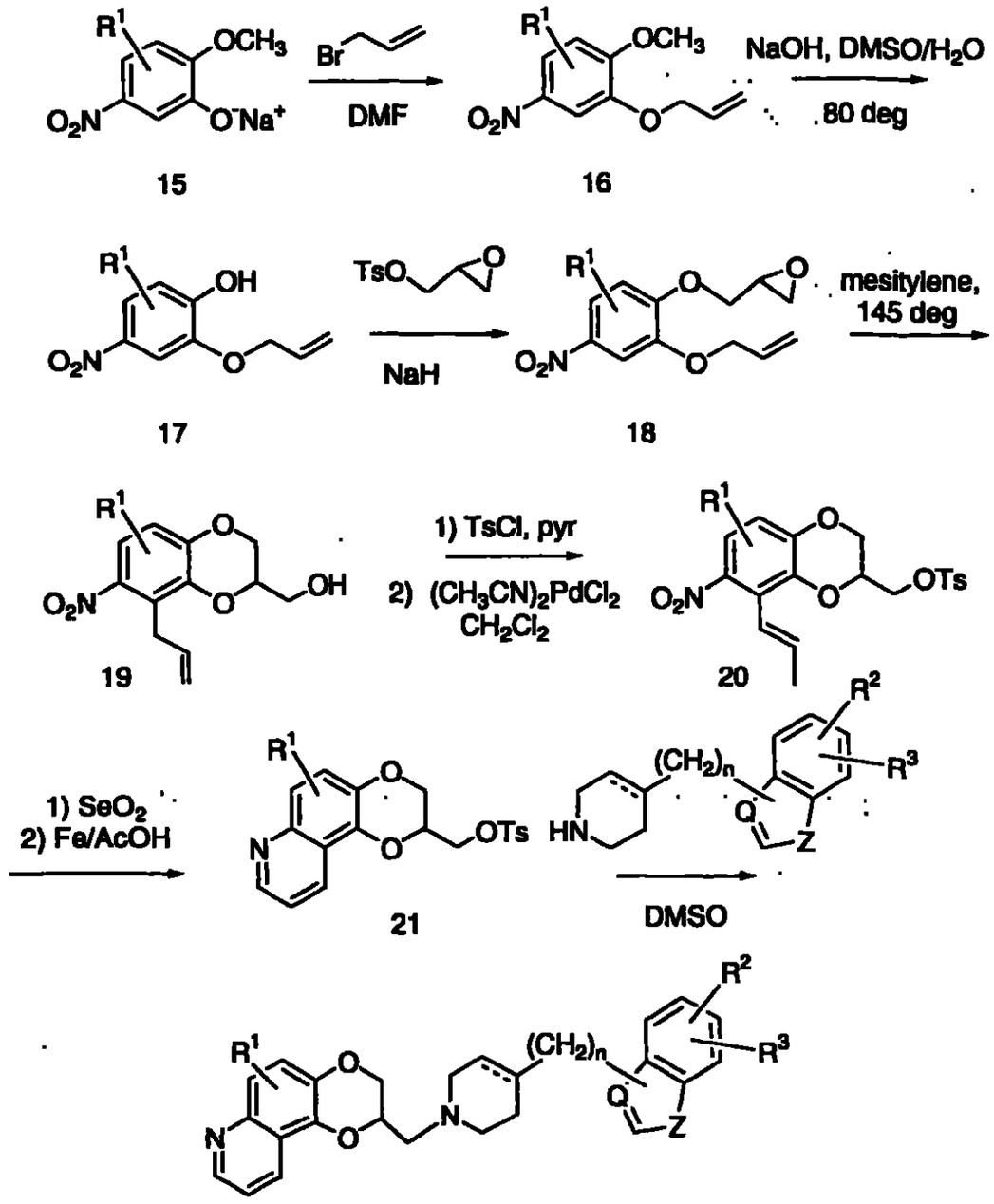
[0033] The benzodioxan methyltosylates and halides (1) are known compounds or they may be prepared from the appropriately substituted salicylaldehydes by the method (a) described in Scheme 3 below. The salicylaldehyde (5) is alkylated with an epihalohydrin or glycidyl arylsulfonate in the presence of a suitable base. The aldehyde molety is then converted to a phenol by a Baeyer-Villager procedure and cyclization to the benzodioxan methanol (7) 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 (8) may be protected with a suitable protecting group such as benzyl and the aldehyde (9) converted to a phenol (10) as described above. Following elaboration of the phenol to the glycidyl ether (11) 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

(12) by procedure (c) shown above. The guiacol is alkylated with a glycidyl arylsulfonate or an epihalohydrin as described above. The methyl ether (13) is then cleaved by treatment with 48% HBr; this also converts the epoxide to a bromohydrin (14). Cyclization directly to the benzodioxan methylbromide (1) is effected by the Mitsonobu procedure.


(a)
NaH
1. m-CPBA
2. K2CO3/MeOH
CBr4/Ph3P
or
TsCl, DMAP, base
L = Br, OTs
(b)
BnBr, NaH
1. m-CPBA
2. Al2O3/MeOH
NaH
1. 1,4-cyclohexadiene
Pd/C, NaHCO3, EtOH
2. TsCl, DMAP, base
(c)
NaH
1. 48% HBr (aq)
DEAD, Ph3P

Scheme 3

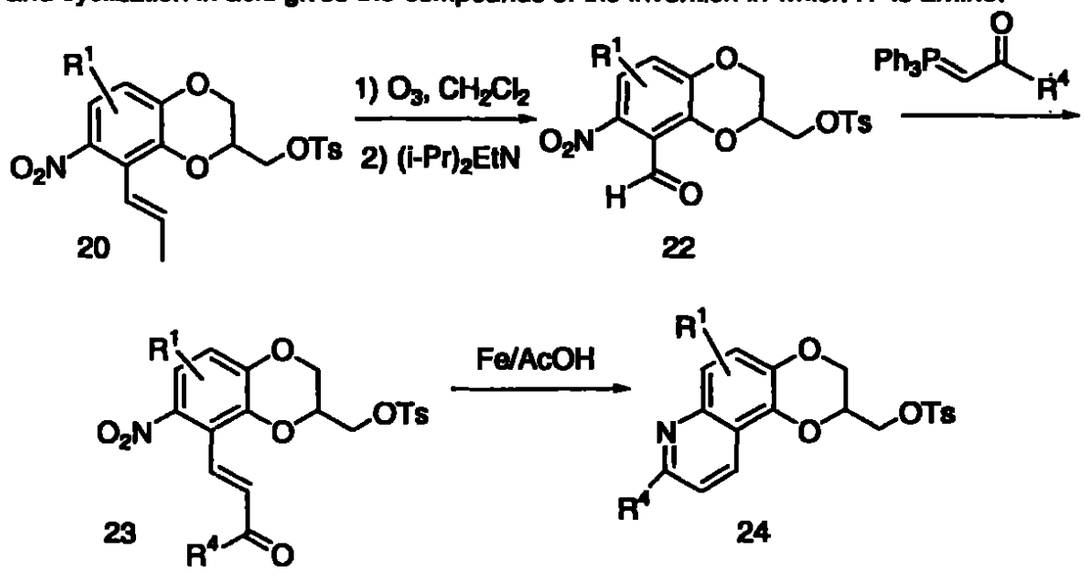
[0034] The 2,3-dihydro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethylamines of the invention in which R^4 is H are alternatively prepared as illustrated in Scheme 4 below. Specifically, the appropriately substituted nitroguaiacol (15) is alkylated with allyl bromide in the presence of a suitable base such as sodium hydride and then demethylated by a reagent such as sodium hydroxide. The resulting 4-nitro-2-allyloxyphenol (17) 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 (19) 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 20 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 (21) or halide. Replacement of the tosylate or halide with the appropriately substituted piperidine in some high boiling solvent such as dimethyl sulfoxide gives the title compounds of the invention.



Scheme 4

[0035] The 2,3-dihydro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethylamines of the invention in which R^4 is alkyl may be prepared from the nitro olefin described above in the following manner (Scheme 5). The rearranged olefin (20) is treated sequentially with ozone and a tertiary amine or with osmium tetroxide and sodium periodate to give the o-nitrobenzaldehyde (22). Condensation with the appropriate

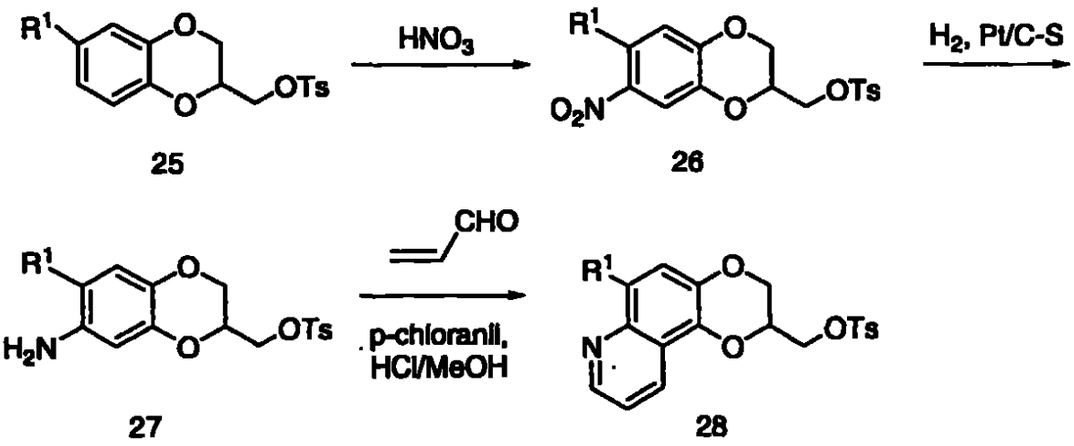
triphenylphosphorylidene ketone under Wittig conditions gives the o-nitrocinnamyl ketone (23), which upon reduction by iron in acetic acid, cyclizes to the corresponding 2,3-dihydro-1,4-dioxino[2,3-f]quinoline-2-methyltosylate (24). Replacement of the tosylate with the appropriately substituted piperidine 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 R^4 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 R^4 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 R^4 is amino.



Scheme 5

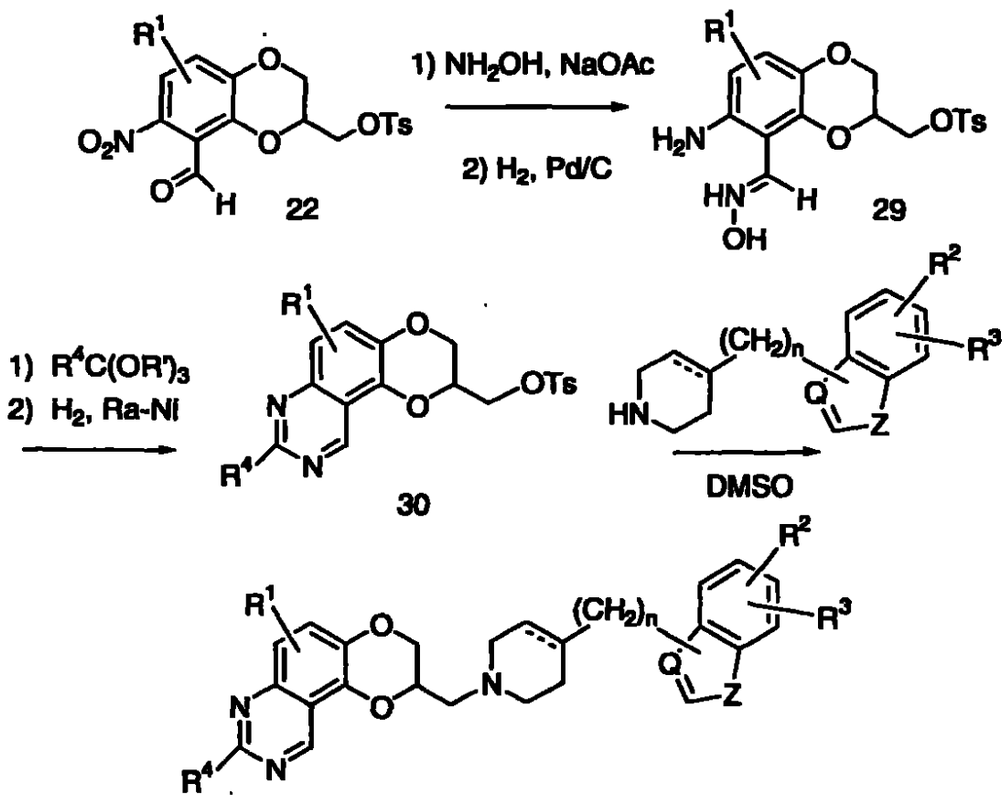
[0036] Compounds of the invention in which R^1 is attached to position 6 of the 2,3-dihydro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethylamines may be alternatively prepared by a variation of the Skraup quinoline synthesis according to Scheme 6 below. The appropriately substituted benzodioxan methyltosylate (25) is nitrated under standard conditions with nitric acid in a solvent such as dichloroethane and the resulting nitro compound (26) reduced by treatment with hydrogen in the presence of a catalyst such as platinum on sulfide carbon. Treatment of the resulting aniline (27) 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 (28). Replacement of the tosylate with the appropriately substituted piperidine as above gives the title compounds of the invention.



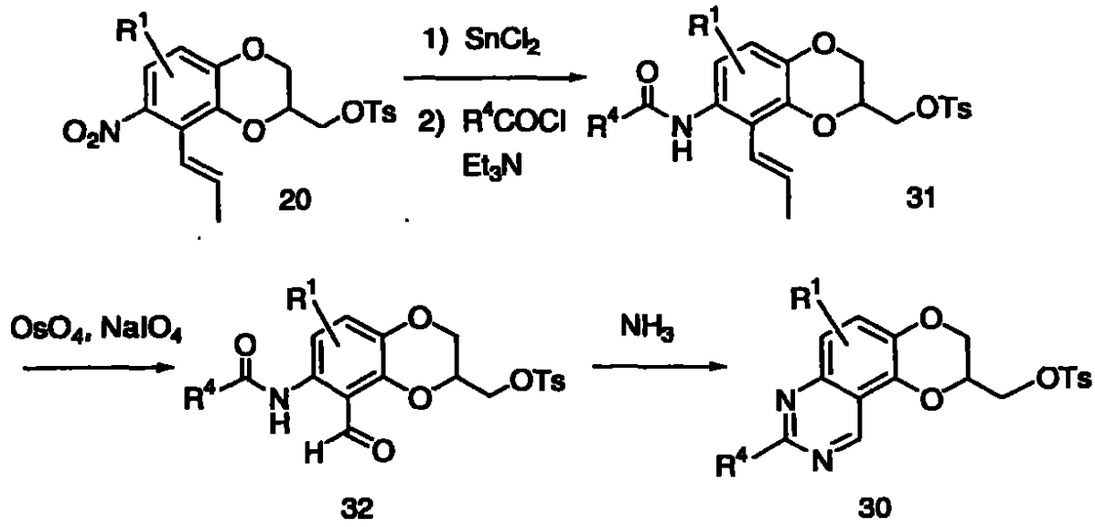
Scheme 6

[0037] The 2,3-dihydro-1,4-dioxino[2,3-f]quinazolin-2-ylmethylamines of the invention are prepared as illustrated below (Scheme 7). The o-nitrobenzaldehyde (22) described above is converted to the oxime (29) 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 (30) 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 piperidine in some high boiling solvent such as dimethyl sulfoxide gives the title compounds of the invention.



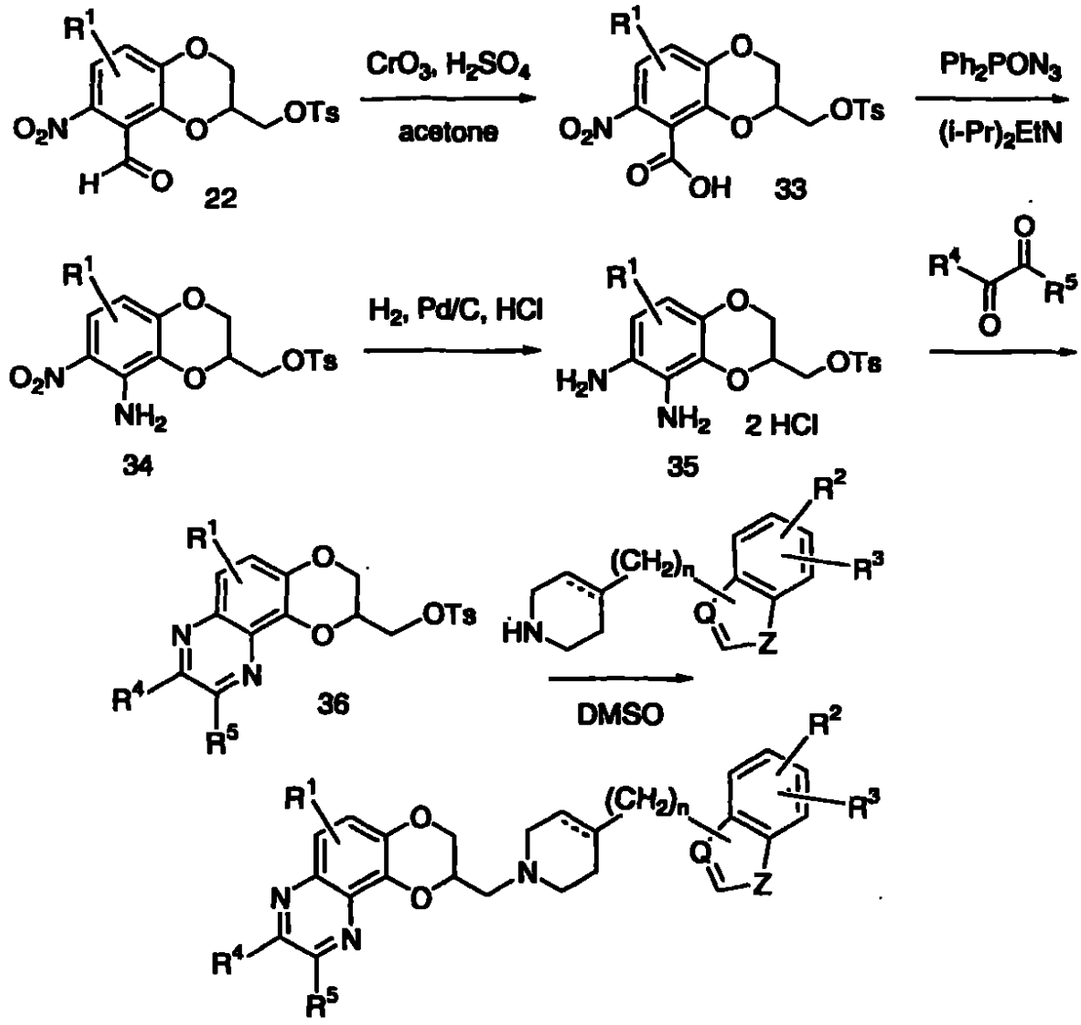
Scheme 7

[0038] 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 8 below. The nitro olefin (20) is first reduced to the aniline by treatment with a suitable reducing agent such as stannous chloride dihydrate in refuxing ethyl acetate and the resulting amine acylated with the appropriate acyl halide or anhydride. The olefin (31) is then converted to the aldehyde (32) 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 (30) or halide is effected by treatment of the amido aldehyde (32) with ammonia and replacement of the tosylate or halide with the appropriately substituted piperidine in some high boiling solvent such as dimethyl sulfoxide as described above gives the title compounds of the invention.



Scheme 8

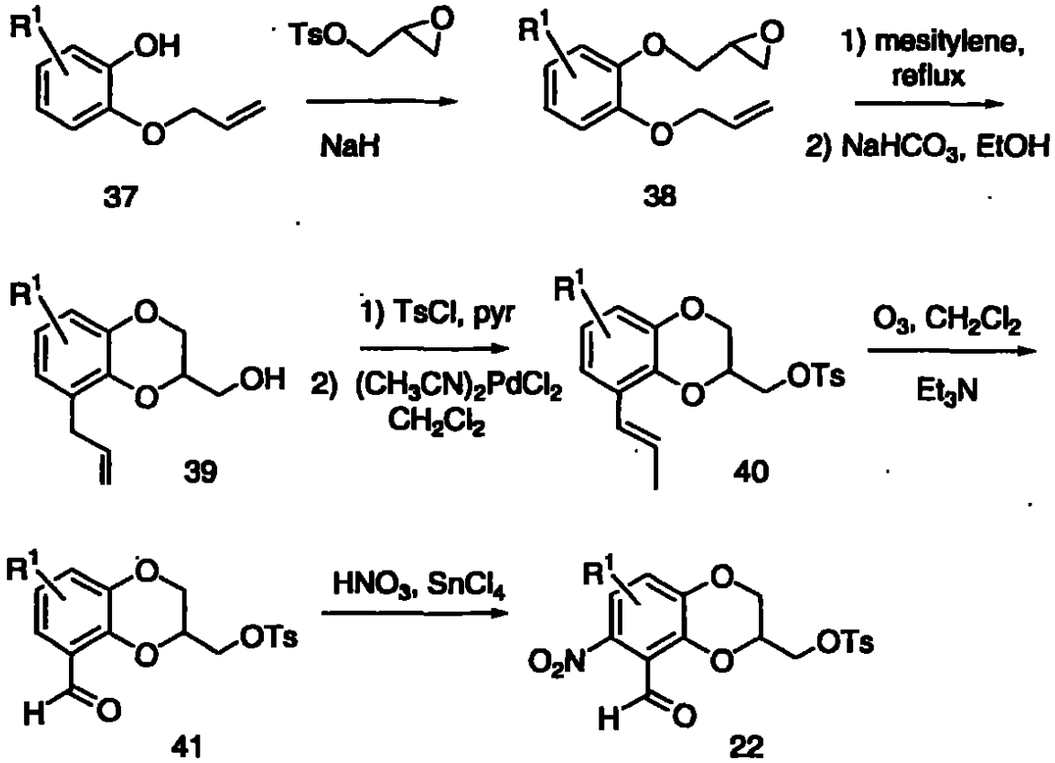
[0039] The 2,3-dihydro-1,4-dioxino[2,3-f]quinoxalin-2-ylmethylamines of the invention are prepared as illustrated in Scheme 9 below. The o-nitrobenzaldehyde (22) described above is oxidized to the o-nitrobenzoic acid (33) by a suitable oxidant such as chromium trioxide (Jones' oxidation) or sodium chlorite and the acid converted to the o-nitroaniline (34) with diphenylphosphoryl azide (DPPA) in the presence of a tertiary base such as diisopropylethylamine. Reduction of the resulting nitroaniline to the diamine (35) 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 (36) or halide. Replacement of the tosylate or halide with the appropriately substituted piperidine in some high boiling solvent such as dimethyl sulfoxide gives the title compounds of the invention.



Scheme 9

[0040] The o-nitrobenzaldehyde (22) used in the chemistry described above may be alternatively prepared as shown in scheme 10 below. The appropriate mono-allylated catechol (37) is elaborated with glycidyl tosylate as described above and rearranged in refluxing mesitylene. Cyclization to the benzodioxan methanol (39) is

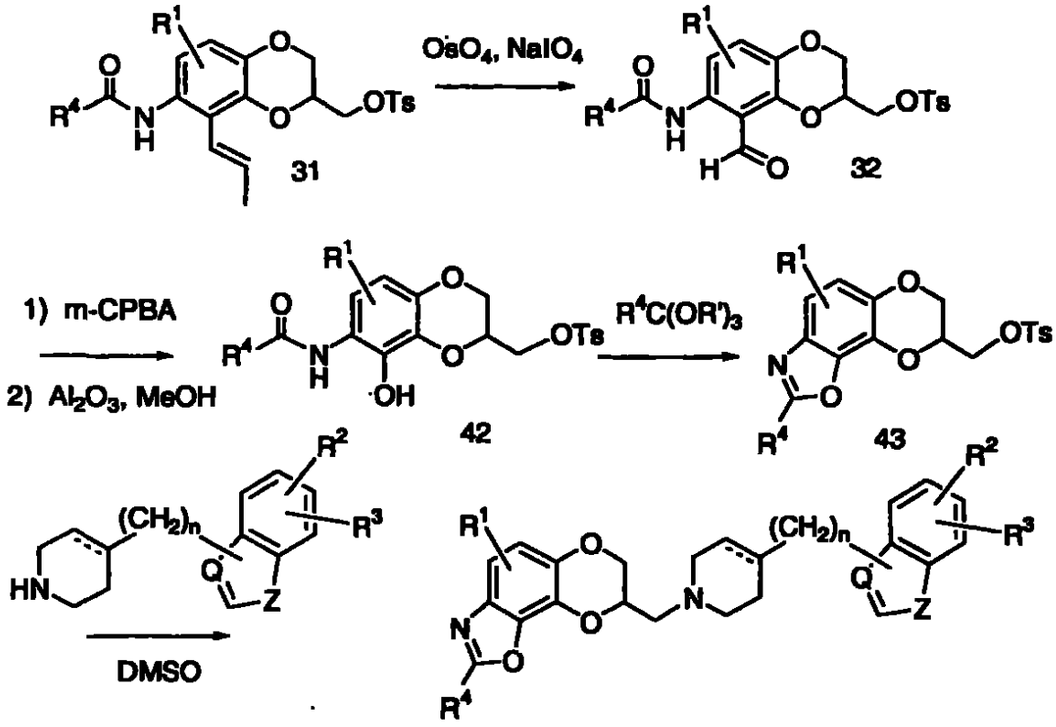
effected by treatment with sodium bicarbonate in ethanol and the alcohol is converted to the tosylate (40) or halide as described above. After rearrangement of the double bond by treatment with catalytic bis-acetonitrile palladium (II) chloride in refluxing methylene chloride and cleavage with ozone or osmium tetroxide/sodium periodate as described above, the resulting aldehyde (41) is regioselectively nitrated with a combination of nitric acid and tin (IV) chloride.



Scheme 10

[0041] The 7,8-dihydro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-ylmethylamines of the invention are prepared as illustrated in Scheme 8 below. The amido olefin (31) described in Scheme 8 is cleaved to the corresponding o-amidobenzaldehyde (32) by treatment with catalytic osmium tetroxide in the presence of sodium periodate. The aldehyde is converted to the phenol (42) by treatment with meta-chloroperoxybenzoic acid in a Baeyer-Villager reaction and cyclization to the 7,8-dihydro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazole (43) 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 piperidine in some high boiling solvent such as dimethyl sulfoxide gives the title compounds of the invention.

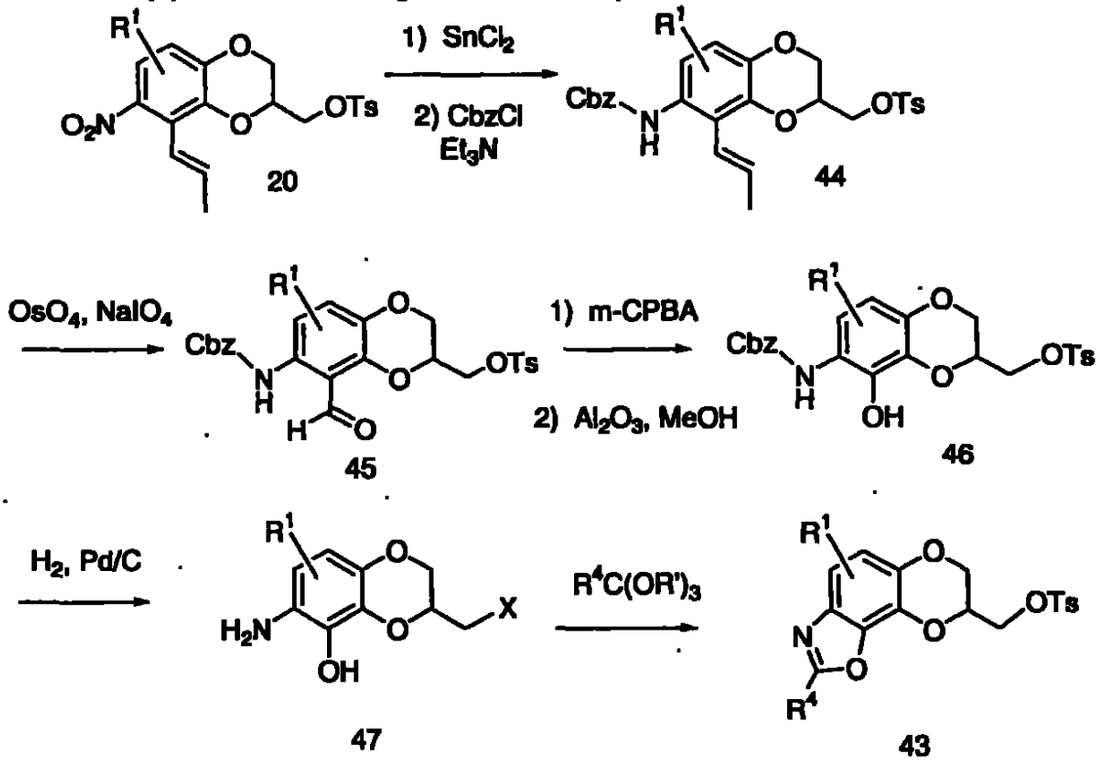


31 32 42 43

Scheme 11

[0042] Alternatively (Scheme 12), the nitro olefin (20) may be reduced with tin (II) chloride as described in Scheme 8 above and protected with a suitable protecting group such as carbobenzoxy (Cbz) before the olefin is cleaved to the aldehyde (45) by treatment with osmium tetroxide/sodium periodate and the aldehyde converted to a phenol (46) by the Baeyer-Villager procedure. Deprotection by treatment with hydrogen over palladium on carbon gives the o-aminophenol, (47) which is cyclized to the 7,8-dihydro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazole (43) by treatment with the appropriate ortho ester, carboxylic acid or anhydride. Treatment of the o-aminophenol

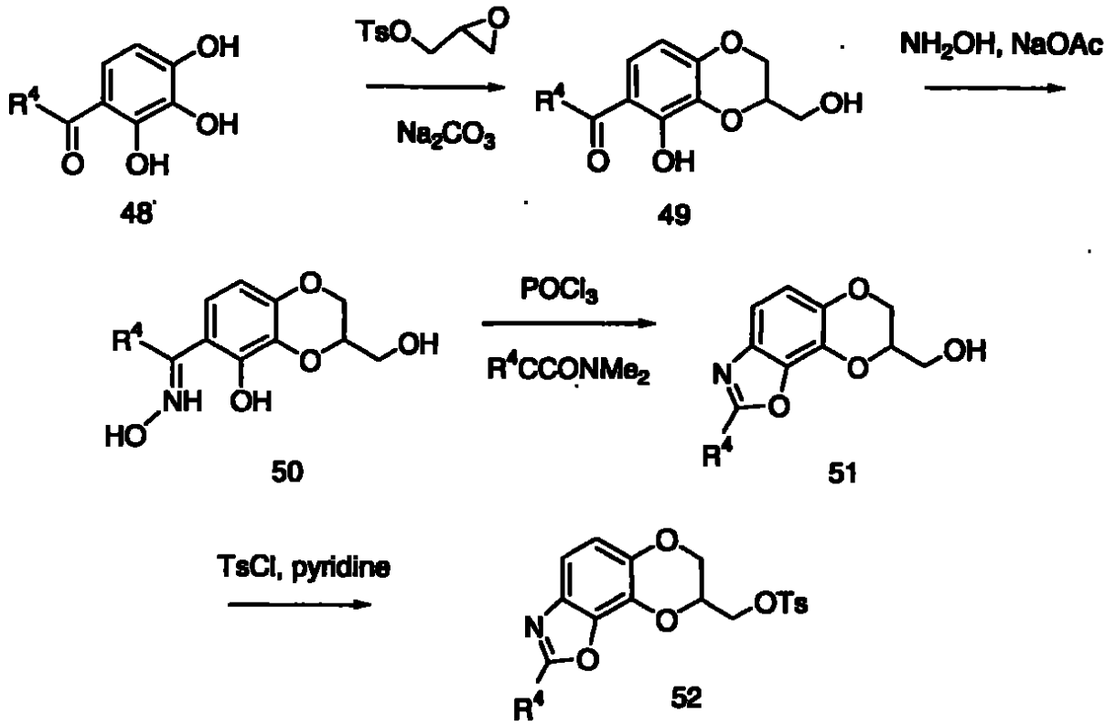
with cyanogen bromide or chloride or a suitably substituted carbamoyl chloride leads to compounds of the invention in which R^4 is amino. Treatment of the o-aminophenol with carbonyl diimidazole gives the oxazolone that leads to compounds of the invention in which R^4 is halo via treatment with an inorganic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



Scheme 12

[0043] Compounds of the invention in which R^1 is hydrogen and R^4 is alkyl are most conveniently prepared according to scheme 13 below. The appropriate 2',3',4'-trihydroxyacylphenone (48) 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 (49). Following conversion of the ketone to the oxime (50) by reaction with hydroxylamine hydrochloride and sodium acetate, cyclization to the oxazole (51) is effected by treatment with phosphoryl chloride in the appropriate dimethylalkanoic acid amide. The resulting

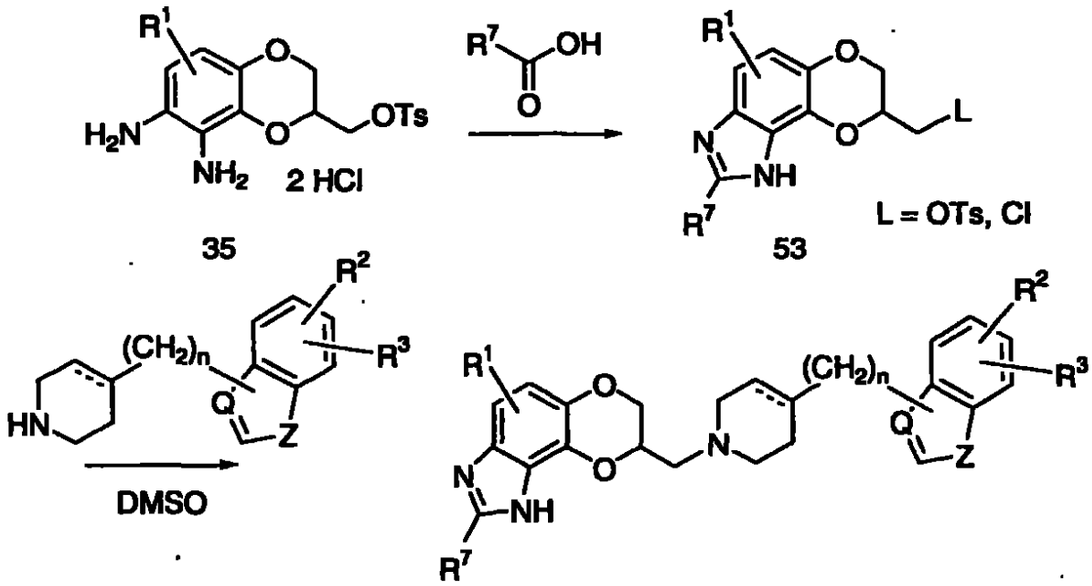
7,8-dihydro-1,6,9-trioxa-3-aza-cyclopenta[a]naphthalene-8-methanol is converted to the tosylate (52) by treatment with p-toluenesulfonyl chloride in pyridine and combined with the appropriate piperidine as described above to give the title compounds of the invention.



Scheme 13

[0044] The 7,8-dihydro-3H-6,9-dioxa-1,3-diaza-cyclopenta[a]naphthalenes of the invention are prepared as illustrated in Scheme 14 below. The diamine 35 described in Scheme 9 is cyclized by treatment at reflux with the appropriate carboxylic acid to give the imidazole (53). 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-dioxa-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

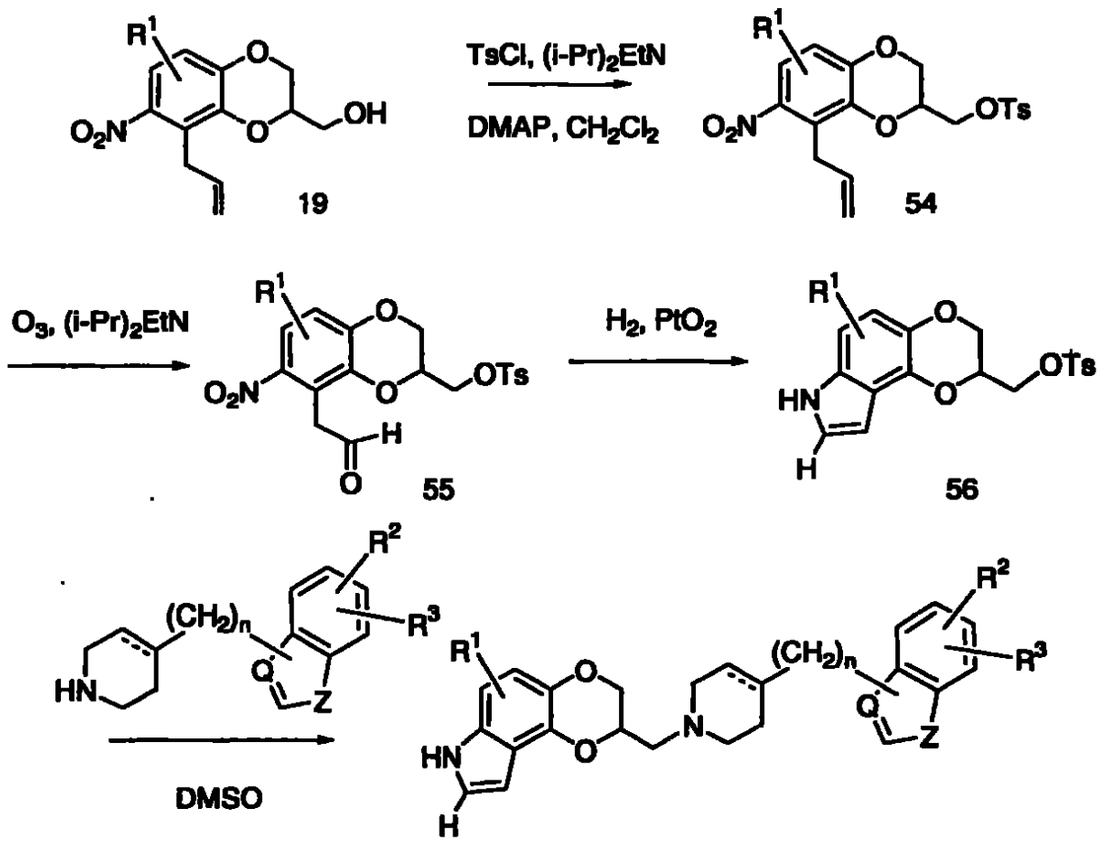
of the invention in which R^7 is amino. Treatment of the diamine with carbonyl diimidazole gives the imidazolone which leads to compounds of the invention in which R^7 is halo via treatment with an inorganic anhydride such as phosphoryl chloride or bromide. Replacement of the tosylate with the appropriately substituted piperidine as above gives the title compounds of the invention.



Scheme 14

[0045] The 2,3-dihydro-7H-[1,4]dioxino[2,3-e]indoles of the invention are prepared as illustrated in Scheme 15 below. Specifically, the primary alcohol (19) from the Claisen rearrangement described in Scheme 4 is converted to the tosylate (54) 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 (55) 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 (56) in which R^8 is hydrogen. Alternatively, the aldehyde may be treated with an appropriate alkyl Grignard reagent or with trifluoromethyl trimethylsilane in the

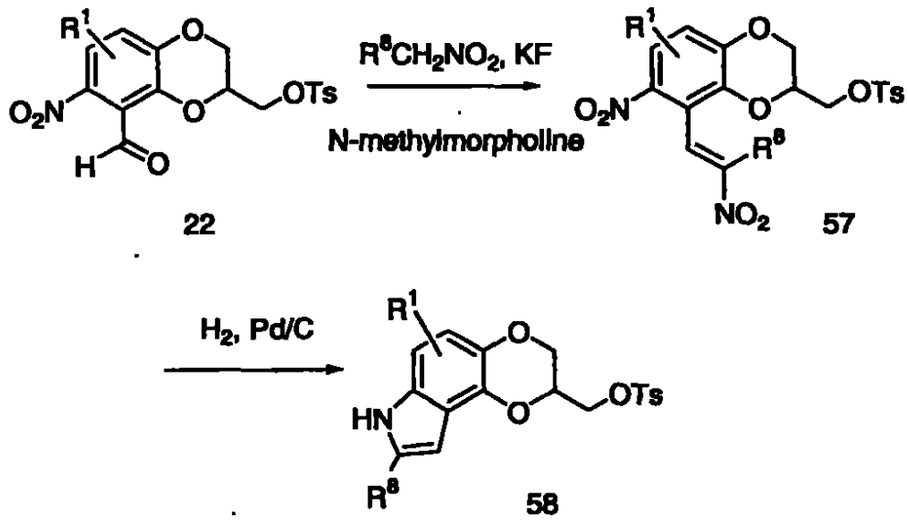
presence of cesium fluoride, then oxidized to a ketone with a suitable oxidant such as pyridinium chlorochromate (PCC) or the Swern reagent and reduced with hydrogen over platinum oxide to give the indoles in which R^9 is alkyl or trifluoromethyl. Replacement of the tosylate or halide with the appropriately substituted piperidine in some high boiling solvent such as dimethyl sulfoxide gives the title compounds of the invention.



Scheme 15

[0046] The 2,3-dihydro-7H-[1,4]dioxino[2,3-e]indoles of the invention may alternatively be prepared from nitroaldehyde 21 by the following procedure (Scheme 16). The o-nitrobenzaldehyde (22) is condensed with the appropriate nitroalkane in the presence of a suitable base catalyst to yield the corresponding o,β-dinitrostyrene (57). Reduction of both nitro groups with hydrogen over palladium on carbon is

accompanied by cyclization to form the indole (58). Replacement of the tosylate with the appropriately substituted piperidine as above gives the title compounds of the invention.

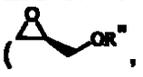


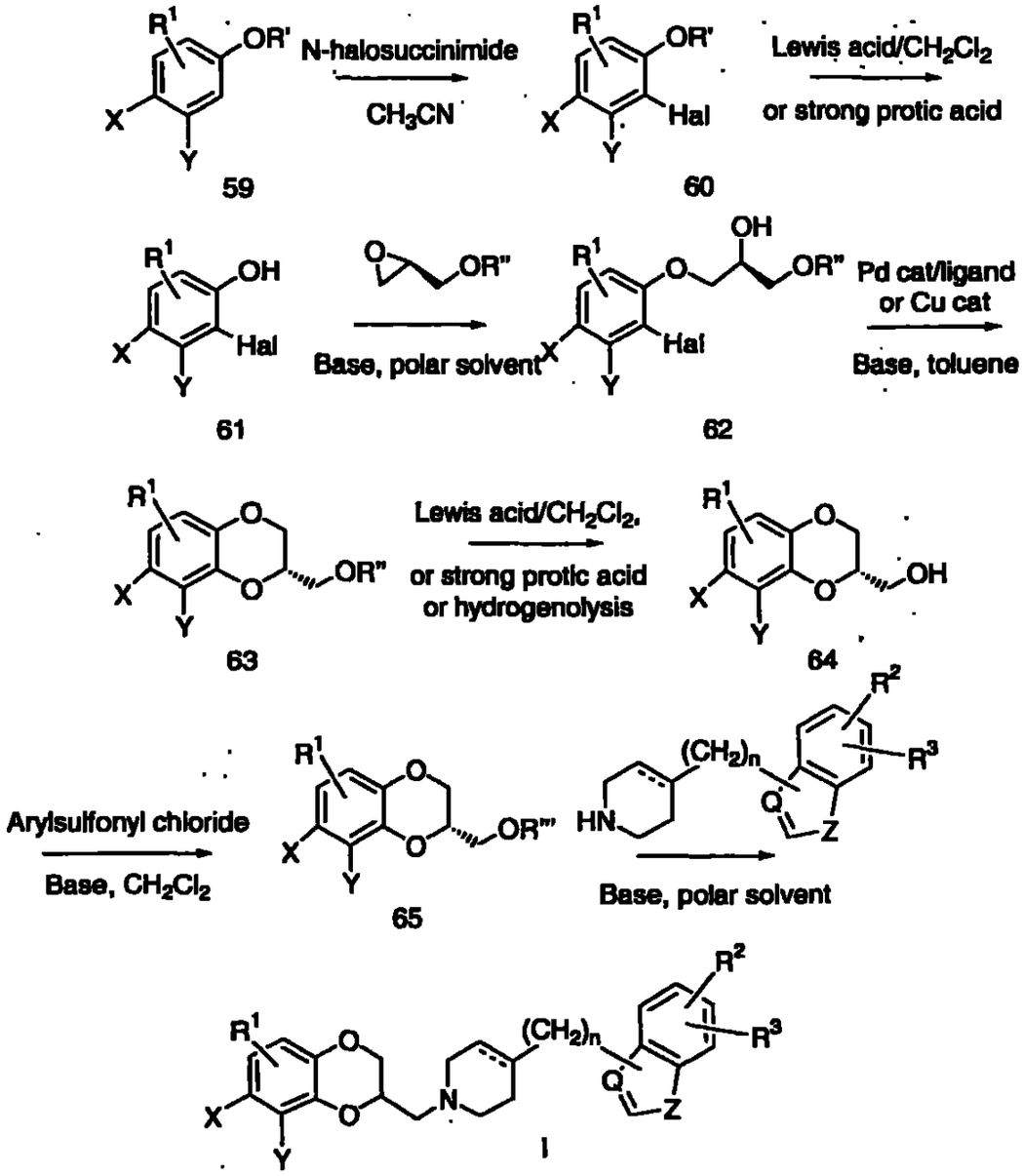
Scheme 16

[0047] 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 epihalohydrin or racemic glycidyl tosylate in the procedures above.

[0048] In yet another method, the heterocycle-fused benzodioxans of the present invention may be prepared in accordance with Scheme 17. The synthesis of compound I is comprised of steps that begin with halogenation of 59 where R' is alkyl of 1-6 carbon atoms, with reagents such as N-halosuccinimide in acetonitrile to give 60 (where Hal is halogen such as Br, Cl or I). Deprotecting 60 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 61. Free base 61 may be obtained

by neutralization with an Amberlyst A-21 resin slurry in polar solvents such as ethanol or methanol.

[0049] Alkylation of 61, 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 62. 62 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(diphenyl-phosphino)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 NaH, LiH, KH in a suitable solvent such as toluene to afford 63.



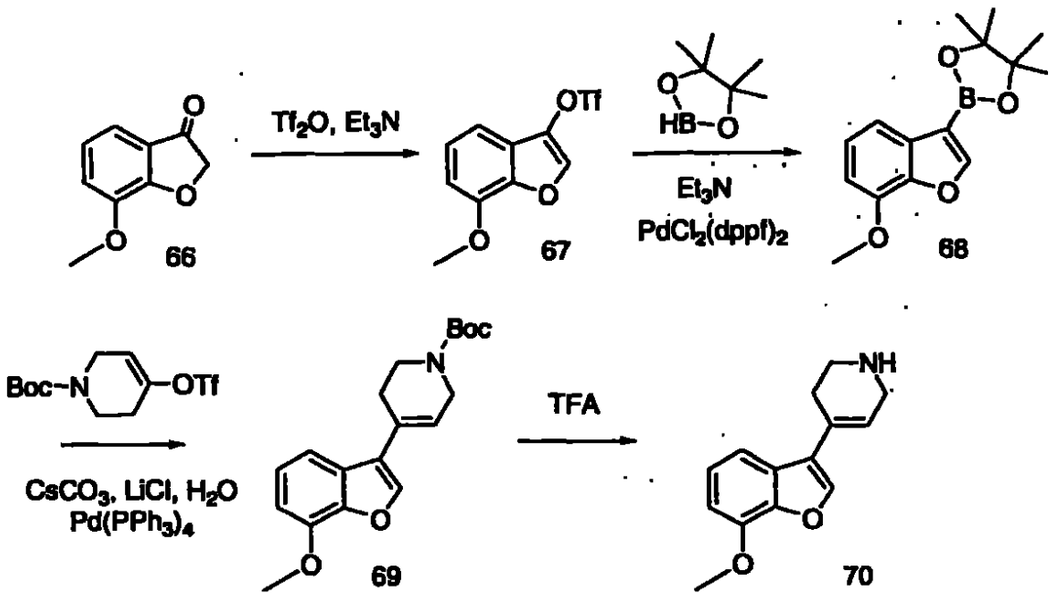
Scheme 17

[0050] Deprotection of quinoline 63 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 ammonium formate gives the heterocycle-fused benzodioxanmethanol 64. The

hydroxyl moiety of 64 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 65 where R"" is a sulfonate such as *p*-toluenesulfonate, methanesulfonate, 2-, 3-, or 4-nitrobenzenesulfonate, or 2- or 4-bromobenzenesulfonate. The final coupling of 65 with piperidines 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 I.

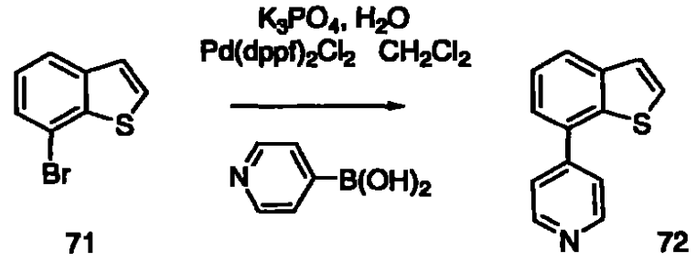
[0051] The phenols, guaiacols, catechols, 2',3',4'-trihydroxyacylphenones and benzodioxan methyltosylates appropriate to the above chemistry are known compounds or can be prepared by one schooled in the art. The appropriately substituted piperidines and tetrahydropyridines are known compounds or can readily be prepared by one schooled in the art, for example as illustrated in Scheme 18 below for 4-(7-methoxybenzofuran-3-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine. The appropriately substituted benzofuranone (66) is converted to the triflate (67)

by treatment with triflic anhydride and a tertiary base such as triethylamine. Conversion to the dioxaborolane (68) is effected by treatment with 4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane in the presence of a tertiary base and a suitable palladium catalyst such as [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium (II) chloride. The dioxaborolane (68) is coupled with the appropriately protected azaheterocyclic triflate under Suzuki conditions involving a palladium catalyst such as tetrakis(triphenylphospine)palladium(0) to give (69), which following deprotection affords the substituted tetrahydropyridine (70) suitable for production of certain of the compounds of the invention. Reduction of the double bond in 70 by hydrogenation over a catalyst such as palladium on carbon gives the substituted piperidine, which is needed for the production of still other compounds of the invention.



Scheme 18

[0052] The substituted pyridines appropriate to Scheme 2 are known compounds or may be readily prepared by one schooled in the art by the method illustrated for 4-benzo[b]thiophen-7-yl-pyridine in Scheme 19 below. The suitably substituted bromobenzothiophene or bromobenzofuran (71) may be coupled with pyridine-4-boronic acid under Suzuki conditions involving a palladium catalyst such as [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium (II) chloride to give intermediates (72) useful for the production of the compounds of the invention.



Scheme 19

[0053] 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 ^{3}H-paroxetine from male rat frontal cortical membranes was determined using a Tom Tech filtration device to separate bound from free ^{3}H-paroxetine and a Wallac 1205 Beta Plate® counter to quantitate bound radioactivity. Ki'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 ^{3}H-paroxetine binding in rat frontal cortex and ^{3}H-serotonin uptake inhibition.

[0054] High affinity for the serotonin 5-HT$_{1A}$ receptor was established by testing the claimed compound's ability to displace [^{3}H] 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 Ki's.

[0055] Antagonist activity at 5-HT$_{1A}$ receptors was established by using a ^{35}S-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 ^{35}S-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 IC_{50}.

[0056] The results of the three standard experimental test procedures described in the preceding three paragraphs were as follows:

Compound	5-HT Transporter Affinity KI (nM)	5-HT$_{1A}$ Receptor Affinity KI (nM)	5-HT$_{1A}$ Function IC_{50} (nM) (I_{max})
Example 1	9.25	4.89	498.5 (100)
Example 2	78.00	21.59	
Example 3	18.50	15.88	436.6 (87.4)
Example 4	70.00	2.66	167.3 (91.0)
Example 5	35.00	23.43	1000.0 (30.0)
Example 6	8.50	14.53	145.5 (100)

Compound	5-HT Transporter Affinity Ki (nM)	5-HT_{1A} Receptor Affinity Ki (nM)	5-HT_{1A} Function IC_{50} (nM) (I_{max})
Example 7	2.48	4.74	25.8 (100)
Example 8	33.00	3.45	146.9 (100)
Example 9	13.00	20.20	1978.0 (50.0)
Example 10	10.00	34.87	391.9 (40.5)
Example 11	213.00	15.71	15530.0 (70.0)
Example 12	109.00	8.67	589.6 (100)
Example 13	94.00	134.90	2516.0 (100)
Example 14	17.00	19.75	166.8 (100)

[0057] 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 (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 pre-menstrual 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 and 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 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 (eg, 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.

[0058] 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.

[0059] 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. Alfonoso 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.

[0060] 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, methyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, polyvinylpyrrolidine, low melting waxes and ion exchange resins.

[0061] 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.

[0062] 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.

[0063] 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.

[0064] 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.

[0065] Provide, as used herein, means either directly administering a compound or composition of the present invention, or administering a prodrug, derivative or analog which will form an equivalent amount of the active compound or substance within the body.

[0066] The present invention includes prodrugs of compounds of Formula I, Ia and Ib. 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); Krogsgaard-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).

[0067] The following examples illustrate the production of representative compounds of this invention.

INTERMEDIATE 1

3-Allyloxy-4-methoxynitrobenzene

[0068] 97.5 g (0.51 mole) of the sodium salt of 5-nitroguaiacol 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 CH_2Cl_2/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

[0069] 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 poured into a mixture of 1 L ice and 1 L 2 N HCl. 73 Grams of crude but homogeneous (by tlc 1:1 CH_2Cl_2/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 CH_2Cl_2/hexane gave an additional 12 g of the title compound as a yellow solid. Elution with 2% MeOH in $CHCl_3$ gave 12 g of a dark oil which slowly crystallized in vacuum. This proved to be the Claisen product, 3-allyl-4-nitrocatechol.

INTERMEDIATE 3
2-(2-Allyloxy-4-nitrophenoxymethyl)-oxirane

[0070] 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 eluant. 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-nitrophenoxymethyl)-oxirane (m.p. 64°C).

Elemental Analysis for: $C_{12}H_{13}NO_5$

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

[0071] (R)-2-(2-Allyloxy-4-nitrophenoxymethyl)-oxirane (20 g, 80 mmoles) 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 eluant 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: $C_{12}H_{13}NO_5$

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

[0072] 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 465 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 eluant 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: $C_{19}H_{19}NO_7S$

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

[0073] 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 eluant 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: $C_{19}H_{19}NO_7S$

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

[0074] {(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 eluant 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: $C_{19}H_{17}NO_8S$
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

[0075] 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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 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

[0076] {(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. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 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

[0077] 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

eluant to give 3.0 g of the (R)-enantiomer of the title compound as a yellow solid. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 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

[0078] 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}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

[0079] 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: $C_{18}H_{17}NO_5S \cdot 0.25\ H_2O$

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

[0080] 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% 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

[0081] 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 eluant 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, 58.46; 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

[0082] 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

[0083] 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

[0084] 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 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: $C_{18}H_{17}NO_6S \cdot 0.20\ H_2O$

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

[0085] 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 min 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% $NaHSO_3$ 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: $C_{11}H_{10}NOBr$
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

[0086] 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 h to give a brown and thick slurry. The slurry was stirred at 0-5°C for 1 h 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; ^{1}H 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

[0087] 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); ^{1}H 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=8.7Hz, 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, CH_3OH);

Elemental Analysis for: $C_{20}H_{20}BrNO_3$

Calc'd: C 59.66 H 4.97 N 3.48

Found: C 59.43 H 4.97 N 3.55

INTERMEDIATE 21

(2S)-2[(Benzyloxy)methyl-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino [2,3-f]quinoline

[0088] To a mixture of (2S)-1-(benzyloxy)-3-[5-bromo-2-methyl-6-quinolinyl)oxyl]-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 minutes then heated to 110°C slowly. After 30 minutes, 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 rt before dropwise addition of water (200 mL). After stirring for 15 minutes, 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), NH_4OH (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

[0089] 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 N_2 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.

^{1}H NMR (CD_3OD) 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

[0090] 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% $NaHCO_3$ (20 mL) and H_2O (20 mL), dried over Na_2SO_4, 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 (76.9%) of the title compound as an off-white solid. ^{13}C NMR ($CDCl_3$) 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

EXAMPLE 1

2-(4-Benzo[b]thiophen-3-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-ylmethyl)-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline

[0091] To a mixture of [(2R)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl 4-toluenesulfonate (0.87 g, 2.3 mmol) and 4-benzo[b]thiophen-3-yl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine (0.48 g, 2.2 mmol) was added 3 mL of dimethylsulfoxide. The mixture was stirred at 97°C for 18 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was partitioned between 500 mL each of methylene chloride and saturated aqueous sodium bicarbonate. The methylene chloride layer was washed once with 500 mL of water and dried over anhydrous magnesium sulfate. Filtration and concentration in vacuum gave 0.91 g of oil. This was chromatographed on silica gel with a gradient of ethyl acetate and hexane. The product fractions were collected to give 0.059 g of the free base as pure, yellow oil. This was dissolved in ethanol and heated. Oxalic acid dihydrate (0.0125 g, 0.0991 mmol) in ethanol was added. After the mixture had cooled, filtration gave 0.0619 g of the S enantiomer of the title compound as an orange oxalate salt, m.p. 129-133°C.

Elemental Analysis for: $C_{26}H_{24}N_2O_2S \cdot C_2H_2O_4 \cdot 2/3\ H_2O$

Calc'd: C, 63.38; H, 5.19; N, 5.28

Found: C, 63.48; H, 4.97; N, 5.08

EXAMPLE 2

2-(4-Benzo[b]thiophen-2-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-ylmethyl)-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline

[0092] To a mixture of [(2R)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl 4-toluenesulfonate (0.638 g, 1.66 mmol) and 4-benzo[b]thiophen-2-yl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine (0.46 g, 2.1 mmol) was added 12 mL of dimethylsulfoxide. The mixture was stirred at 90°C for 18 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was partitioned between 500 mL each of methylene chloride and saturated aqueous sodium bicarbonate. The methylene chloride layer was washed with water twice and dried over anhydrous magnesium sulfate. Evaporation of the solvent gave 0.98 g of oil. This was chromatographed on silica

gel with a gradient of ethyl acetate and hexane. The product fractions were collected and concentrated in vacuum to give 0.39 g of the title compound as nearly pure, light yellow oil. This was triturated with ethanol to give 0.2563 g of the S enantiomer of the title compound as a light yellow solid, m.p. 174-176°C.

Elemental Analysis for: $C_{26}H_{24}N_2O_2S \cdot 1/4\ H_2O$

Calc'd: C, 72.11; H, 5.70; N, 6.47

Found: C, 72.01; H, 5.42; N, 6.32

EXAMPLE 3

2-[4-(5-Fluoro-benzo[b]thiophen-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-ylmethyl]-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline

[0093] To a solution of [(2R)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl 4-toluenesulfonate (0.50 g, 1.1 mmol), 4-(5-fluoro-benzo[b]thiophen-3-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridine (0.35 g, 1.5 mmol), 21 mL of THF and 21 mL of DMF was added $NaHCO_3$ (0.45 g, 5.4 mmol. The mixture was stirred at reflux for 18 hours. The solvent was removed in vacuum and the residue partitioned between 500 mL each of methylene chloride and water. The methylene chloride layer was washed with water 3 times and dried over anhydrous magnesium sulfate. Filtration and concentration in vacuum gave 0.62 g of dark oil. This was chromatographed on silica gel with a gradient of ethyl acetate and hexane to give 0.12 g of the free base as a pure light yellow oil. The oil was dissolved in ethanol and added to a solution of oxalic acid dihydrate (0.0400 g, 0.317 mmol) in ethanol. Filtration gave 0.0871 g of the S enantiomer of the title compound as a yellow oxalate, m.p. 197-201°C.

Elemental Analysis for: $C_{26}H_{23}FN_2O_2S \cdot C_2H_2O_4 \cdot 2\ H_2O$

Calc'd: C, 58.73; H, 5.10; N, 4.89

Found: C, 58.78; H, 4.46; N, 4.63

INTERMEDIATE 24

Trifluoro-methanesulfonic acid 7-methoxy-benzofuran-3-yl ester

[0094] To a cold solution (-20°C) of 3.3 g (20 mmol) 7-methoxy-benzofuranone in 30 mL methylene chloride was added 8.3 mL (6.0 mmol) of triethylamine. To the

cold mixture, a solution of 8.5 g (30 mmol) of triflic anhydride in 20 ml of methylene chloride was added dropwise. The temperature was kept at -20°C or 1 hour. The reaction was then quenched with 100 mL of saturated aqueous sodium bicarbonate aand extracted with methylene chloride (2 x 150 mL). The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuum to give 5.6 g of the desired product. MS (ES) m/z (relative intensity): 265 (M+H,100);

INTERMEDIATE 25

2-(7-Methoxybenzo[b]furan-3-yl0-4,4,5,5-tetramethyl-[1,2]oxaborolane

[0095] To a mixture of trifluoro-methanesulfonic acid 7-methoxy-benzofuran-3-yl ester (0.660 g, 2.23 mmol)) in triethylamine (1 ml) was added first 3.75 mL (3.75 mmol) of 1 N pinacoleborane in THF followed by 0.10 g of [1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]palladium (II) chloride/methylene chloride 1:1 complex. The reaction was heated at 150°C for 3 minutes in the microwave. The solvent was removed under vacuum. The residue was taken up in 300 mL of water and extracted with ether (2 x 200 mL). The combined organic extracts were dried over magnesium sulfate, filtered and the solvent removed in vacuum. The residue was filtered through 50 mL of silica gel using 10% ethyl acetate/hexane to give 0.350 g of the title compound. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ 1.36 (s, 12H), 4.01 (s, 3H), 6.81 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.95 (s, 1H).

INTERMEDIATE 26

4-(7-Methoxy-benzofuran-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

[0096] To a solution of 2-(7-methoxybenzo[b]furan-3-yl)-4,4,5,5-tetramethyl-[1,2]oxaborolane (1.10 g, 4.0 mmol) in dimethoxyethane (1 mL) was added $CsCO_3$ (0.650 g, 2.0 mmol), H_2O (1 mL), 4-trifluoromethanesulfonyloxy-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.480 g, 1.45 mmol), LiCl (0.10 g, 2.4 mmol) and tetrakis(triphenylphosphine)palladium (0) (0.06 g, 0.05 mmol). The reaction was heated in the microwave for 5 min at 150°C. The solvent was removed in vacuum, the residue taken up in 300 mL of methylene chloride, washed with 200

mL portions of saturated aqueous sodium carbonate and 1 N NH_4OH (aq), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuum. The residue was filtered through 150 mL of silica gel with 15% ethyl acetate/hexane as eluant to give 0.50 g of the title compound. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 1.5 (s, 9H), 2.51 (t, 2H), 3.66 (t, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.12 (dd,2H), 6.24 (br s, 1H), 6.91 (d, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.59 (s, 1H), MS (ES) m/z (relative intensity): 330 (M+H,100).

INTERMEDIATE 27

4-(7-Methoxy-benzofuran-3-yl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine

[0097] To a solution of 4-(7-methoxy-benzofuran-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridine-1-carboxylic acid tert-butyl ester (0.50 g, 1.5 mmol) in methylene chloride (10 mL), was added dropwise a solution of TFA (1 mL) in methylene chloride (5 mL). The reaction was stirred at room temperature for one hour, then was diluted with 250 mL of methylene chloride, washed with 1N NaOH (100 mL) and with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuum to give 0.30 g of the title compound. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 2.5 (t, 2H), 3.19 (t, 2H), 3.64 (dd,2H), 4.01 (s, 3H), 6.30 (br s, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.21 (t, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.64 (s, 1H); MS (ES) m/z (relative intensity): 230 (M+H,100).

EXAMPLE 4

2-[4-(7-Methoxy-benzofuran-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-ylmethyl]-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline

[0098] A mixture of [(2R)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl 4-bromobenzenesulfonate ester (0.173 g, 0.38 mmol), 4-(7-methoxybenzofuran-3-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridne (0.10 g, 0.44 mmol) and potassium carbonate (0.145 g, 1.0 mmol) in 2 mL of N,N-dimethylformamide was stirred under nitrogen at room temperature for 2 days and then at 60°C for 6 hours. Water was added and the resulting precipitate was filtered, dried and column chromatographed on 100 mL of silica gel using first 50% ethyl acetate in hexane and then 75% ethyl acetate/hexane as eluant. Combination and concentration of the product fractions gave 0.015 g of the S enantiomer of the title compound as a yellow solid.

MS (ESI) m/z 443 (M+H)+.

EXAMPLE 5

2-[4-(5-Fluoro-benzo[b]thiophen-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-ylmethyl]-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline

[0099] To a solution [(2R)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl 4-toluenesulfonate (0.51 g, 1.4 mmol), 4-(5-fluoro-benzo[b]thiophen-3-yl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine (0.39 g, 1.7 mmol), 24 mL of THF and 24 mL of DMF was added $NaHCO_3$ (0.50 g, 5.9 mmol). The mixture was stirred and heated at reflux for 18 hours. The solvents were evaporated in vacuum and the residue was partitioned between 500 mL portions of ethyl acetate and water. The ethyl acetate layer was washed with water and dried over anhydrous magnesium sulfate. Filtration and concentration in vacuum gave 0.731 g of oil. This was chromatographed on silica gel with a gradient of ethyl acetate and hexane. Only the fractions clean enough to use were combined. They were concentrated to give 0.13 g of the free base as an oil. This was dissolved in ethanol. A solution of oxalic acid dihydrate (0.0410 g, 0.325 mmol) in ethanol was added. Filtration gave 0.11 g of the S enantiomer of the title compound as a light yellow oxalate, m.p. 183-185°C.

Elemental Analysis for: $C_{25}H_{21}FN_2O_2S \cdot C_2H_2O_4 \cdot H_2O$

Calc'd: C, 59.99; H, 4.66; N, 5.18

Found: C, 60.05; H, 4.39; N, 4.97

EXAMPLE 6

2-(4-Benzo[b]thiophen-3-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-ylmethyl)-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline

[0100] To a solution of [(2R)-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl toluenesulfonate (0.43 g, 1.2 mmol), 4-benzo[b]thiophen-3-yl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine (0.31 g, 1.4 mmol), 21 mL of THF and 21 mL of DMF was added $NaHCO_3$ (0.43 g, 5.1 mmol). The mixture was stirred and heated at 60°C for 2 days and then allowed to stand at room temperature for one day. The solvent was evaporated in vacuum. The residue was partitioned between 500 mL each of ethyl acetate and water. The ethyl acetate layer was washed with water four times and then dried over anhydrous magnesium sulfate. Filtration and concentration in vacuum gave 0.24 g of oil. This was chromatographed on silica gel with a gradient of ethyl acetate and hexane to give 0.06 g of the free base as an oil. This was dissolved in ethanol and added to a solution of oxalic acid dihydrate (0.021 g, 0.17 mmol) in ethanol. Filtration gave 0.042 g of the S-enantiomer of the title compound as a yellow oxalate, m.p. 178-180°C.

Elemental Analysis for: $C_{25}H_{22}N_2O_2S \cdot C_2H_2O_4 \cdot 1.6\ H_2O$

Calc'd: C, 60.80; H, 5.14; N, 5.25

Found: C, 60.59; H, 4.79; N, 5.00

EXAMPLE 7

2-(4-Benzo[b]thiophen-3-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-ylmethyl)-2,3-dihydro-7H-[1,4]dioxino[2,3-e]indole

[0101] To a solution of [(2R)-7,8-dihydro-3H-6,9-dioxa-3-aza-cyclopenta[a]naphthalen-8-yl]methyl toluene-4-sulfonate (0.6 g, 2 mmol),), 4-benzo[b]thiophen-3-yl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine (0.04 g, 0.2 mmol), 30 mL of THF and 25 mL of DMF was added $NaHCO_3$ (0.6 g, 7 mmol). The mixture was stirred and heated at 70°C for 1 day and then allowed to stand at room temperature for 3 days. The solvent was evaporated in vacuum. The residue was partitioned between 500 mL each of ethyl acetate and water. The ethyl acetate layer was washed with water four times and dried over anhydrous magnesium sulfate. Filtration and

concentration in vacuum gave 0.86 g of oil. This was chromatographed on silica gel with a gradient of ethyl acetate and hexane to give 0.25 g of the free base as a very light tan oil. This was dissolved in ethanol. A solution of oxalic acid dihydrate (0.0851 g, 0.675 mmol) in ethanol was added. Filtration gave 0.1436 g of the S enantiomer of the title compound as a light cream color amorphous oxalate.

Elemental Analysis for: $C_{24}H_{22}N_2O_2S \cdot C_2H_2O_4$

Calc'd: C, 63.36; H, 4.91; N, 5.68

Found: C, 63.22; H, 4.86; N, 5.50

EXAMPLE 8

2-[4-(5-Fluoro-benzo[b]thiophen-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-ylmethyl]-2,3-dihydro-7H-[1,4]dioxino[2,3-e]indole

[0102] To a mixture of [(2R)-7,8-dihydro-3H-6,9-dioxa-3-aza-cyclopenta[a]naphthalen-8-yl]methyl 4-toluenesulfonate (0.67 g, 1.9 mmol), 4-(5-fluoro-benzo[b]thiophen-3-yl)-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine (0.48 g, 2.1 mmol) and Na_2CO_3 (0.80 g, 7.5 mmol) was added 21 mL of dimethylsulfoxide. The mixture was stirred heated at 70°C for 18 hours. TLC on silica gel showed much tosylate was unreacted. Stirring and heating at 80°C was continued for 18 hours. The solvent was evaporated at reduced pressure. The residue was partitioned between 500 mL portions of ethyl acetate and water. The ethyl acetate layer was washed five times with water and dried over anhydrous magnesium sulfate. Filtration and concentration in vacuum gave 0.86 g of dark oil. This was chromatographed on silica gel with 40% ethyl acetate in hexane to give 0.29 g of the free base as a light tan oil. This was dissolved in ethanol and added to a solution of oxalic acid dihydrate (0.0978 g, 0.776). Filtration gave 0.1049 g of the S enantiomer of the title compound as a light gray amorphous oxalate.

Elemental Analysis for: $C_{24}H_{21}FN_2O_2S \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0.2\ H_2O$

Calc'd: C, 60.74; H, 4.59; N, 5.45

Found: C, 60.72; H, 4.34; N, 5.26

EXAMPLE 9

8-(4-Benzo[b]thiophen-3-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-ylmethyl)-2-methyl-7,8-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazole

[0103] To a mixture of [(2R)-2-methyl-7,8-dihydro-1,6,9-trioxa-3-aza-cyclopenta[a]naphthalen-8-yl]methyl 4-toluenesulfonate (0.3081 g, 0.8207 mmol) and 4-benzo[b]thiophen-3-yl-1,2,3,6-tetrahydro-pyridine (0.54 g, 2.5 mmol) was added 10 mL of dimethylsulfoxide. The solution was stirred and heated at 85°C for 4.5 hours. The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was partitioned between 500 mL each of ethyl acetate and saturated aqueous sodium bicarbonate. The ethyl acetate layer was washed four times with water. Drying over magnesium sulfate, filtration and evaporation of the solvent gave 0.55 g of oil. This was eluted from silica gel with a gradient of hexane and ethyl acetate to give 0.09 g of the free base as an oil. This was dissolved in EtOH and added to a solution of oxalic acid dihydrate 0.0304 g, 0.241 mmol) in ethanol. Filtration gave 0.0948 g of the S enantiomer of the title compound as a fine white oxalate, m.p. 126-129°C.

Elemental Analysis for: $C_{24}H_{22}N_2O_3S \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0.5\ H_2O$

Calc'd: C, 60.34; H, 4.87; N, 5.41

Found: C, 60.36; H, 4.99; N, 5.26

INTERMEDIATE 28

4-Benzo[b]thiophen-7-yl-pyridine

[0104] To 7-bromo-benzo[b]thiophene (5.28 g, 24.7 mmol) was added pyridine-4-boronic acid (2.734 g, 22.24 mmol), K_3PO_4 (12.0 g, 56.5 mmol), 37.5 mL of 1,4-dioxane and 3.8 mL of water. The mixture was placed under vacuum for several minutes and flushed with nitrogen. This was repeated 5 times. $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0.909 g, 1.11 mmol), $PdCl_2$ (0.1994 g, 1.124 mmol) and 1,1"-bis(diphenylphosphino)ferrocene (0.6234 g, 1.124 mmol) were purged in the same way using high vacuum. The catalyst was added to the reaction flask, which was purged again 3 times. The mixture was stirred at 80 °C under nitrogen. After 1 day TLC showed much starting material remained. Additional K_3PO_4 (2.3 g, 10.8 mmol)

was added after purging. Stirring at 80 °C under nitrogen was continued for 12 to 14 hours and then at room temperature till the next day. The mixture was partitioned between water and ethyl acetate, filtered through Celite and the layers separated. The organic layer was concentrated in vacuum. The residue was redissolved in ethyl acetate, washed with water and dried over magnesium sulfate. Concentration in vacuum gave 6.06 g of dark oil. This was eluted from silica gel with a gradient of hexane and ethyl acetate to give 2.43 g of the title compound as a tan oil that crystallizes slowly, (m.p. 71-72°C).

Elemental Analysis for: $C_{13}H_9NS \cdot 1/3\ H_2O$

Calc'd: C, 71.86; H, 4.48; N, 6.45

Found: C, 71.93; H, 4.37; N, 5.66

INTERMEDIATE 25

S-4-Benzo[b]thiophen-7-yl-1-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-pyridinium 4-bromo-benzenesulfonate

[0105] To a mixture of [(2R)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl 4-bromobenzenesulfonate (1.00 g, 2.22 mmol) and 4-benzo[b]thiophen-7-yl-pyridine (0.58 g, 2.7 mmol) was added 4 mL of benzene. The mixture was stirred at 75 °C for 18 hours, after which time most of the solvent had evaporated. TLC on silica gel showed much of the starting material remained. The reaction mixture stood at room temperature and open to the atmosphere for several days. The residual tar was triturated with acetone at 52°C to give a solid. The solid was broken up and the volume was reduced by evaporation to approximately 20 mL. Filtration gave 0.6581 g of the title compound as a gray solid, (dec.> 175 °C).

Elemental Analysis for: $C_{32}H_{25}BrN_2O_5S_2 \cdot 2\ H_2O$

Calc'd: C, 55.09; H, 3.61; N, 4.02

Found: C, 55.13; H, 3.88; N, 3.77

EXAMPLE 10

2-(4-Benzo[b]thiophen-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-ylmethyl)-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline

[0106] To a stirring suspension of S-4-benzo[b]thiophen-7-yl-1-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-pyridinium 4-bromo-benzenesulfonate ((0.5060 g, 0.7648 mmol) in 4.5 mL of EtOH cooled in an ice-bath was added sodium borohydride (0.045 g, 1.2 mmol). This was stirred until it had warmed almost to room temperature. TLC on silica gel showed product and maybe some starting material. A slight excess of sodium borohydride was added to the mixture stirring at 0 °C. The reaction was allowed to stir and warm to room temperature overnight. The solvent was evaporated at reduced pressure. The residue was partitioned between ethyl acetate and water. The ethyl acetate layer was washed with water twice and dried over anhydrous magnesium sulfate. Filtration and concentration in vacuum gave 0.31 g of oil. This was chromatographed on silica gel with a gradient of ethyl acetate and hexane to give 0.1307 g of the free base as an oil. This was dissolved in EtOH and added to a solution of oxalic acid dihydrate (0.0426 g, 0.338 mmol) in ethanol. Filtration gave 0.1237 g of the S enantiomer of the title compound as a white solid oxalate, m.p. 183-185°C.

Elemental Analysis for: $C_{26}H_{24}N_2O_2S \cdot C_2H_2O_4 \cdot 1/3\ H_2O$

Calc'd: C, 64.11; H, 5.12; N, 5.34

Found: C, 64.01; H, 5.05; N, 5.28

EXAMPLE 11

2-(4-Benzofuran-2-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-ylmethyl)-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline

[0107] A mixture of [(2R)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl 4-bromobenzenesulfonate ester (0.18 g, 0.40 mmol), 4-benzofuran-2-yl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (0.15 g, 0.75 mmol) and potassium carbonate (0.21 g, 1.5 mmol) in 3 mL of N,N-dimethylformamide was stirred under nitrogen at 60 °C for 24 hours. The mixture was partitioned between 250 mL each of water and ethyl acetate. The

organic fraction was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuum. The residue was column chromatographed on 50 mL of silica gel using first 25% ethyl acetate in hexane and then 50% ethyl acetate in hexane as eluant. Combination and concentration of the product fractions gave 0.025 g of the S enantiomer of the title compound as a pale yellow solid, m.p. 149-150°C.

Elemental Analysis for: $C_{26}H_{24}N_2O_3 \cdot 0.5\ H_2O$.

Calc'd: C, 74.09; H, 5.98; N, 6.65

Found: C, 73.96; H, 5.89; N, 6.43

EXAMPLE 12

2-(4-Benzofuran-2-yl-piperidin-1-ylmethyl)-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline

[0108] A mixture of [(2R)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl 4-bromobenzenesulfonate ester (0.18 g, 0.40 mmol), 4-benzofuran-2-yl-piperidine (0.103 g, 0.51 mmol) and potassium carbonate (0.21 g, 1.5 mmol) in 3 mL of N,N-dimethylformamide was stirred under nitrogen at room temperature for 3 days and then at 60 °C for 6 hours. The mixture was partitioned between 250 mL each of water and ethyl acetate. The organic fraction was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuum. The residue was column chromatographed on 50 mL of silica gel using first 25% ethyl acetate in hexane and then 50% ethyl acetate in hexane as eluant. Combination and concentration of the product fractions gave 0.060 g of the S enantiomer of the title compound as a pale yellow solid, m.p. 103-104°C.

Elemental Analysis for: $C_{26}H_{26}N_2O_3 \cdot 0.25\ H_2O$

Calc'd: C, 74.53; H, 6.37; N, 6.69

Found: C, 74.52; H, 6.49; N, 6.63

INTERMEDIATE 26

4-(5-Chloro-benzo[b]thiophen-3-yl)-pyridine

[0109] To 3-bromo-5-chloro-benzo[b]thiophene (9.80 g, 39.6 mmol) was added pyridine-4-boronic acid (4.445 g, 36.2 mmol), K_3PO_4 (19.5 g, 91.9 mmol), 61 mL of

1,4-dioxane and 6 mL of water. The mixture was placed under house vacuum for several minutes and flushed with nitrogen. This was repeated 5 times: $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (2.71 g, 3.31 mmol), $PdCl_2$ (0.0563 g, 0.318 mmol) and 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (0.1747 g, 0.3151 mmol) were purged in the same way. The catalyst was added to the reaction flask which was purged with nitrogen 3 more times. The mixture was stirred (stir bar) at 80°C for 22 hours. TLC showed little change. The mixture was mechanically stirred at 80°C for 4 hours. The mixture was partitioned between water and ethyl acetate, filtered through Celite and the layers were separated. The organic layer was evaporated. The residue was dissolved in ethyl acetate, washed with water twice. Saturated brine was added the second time to separate the layers more quickly. The organic solution was dried over magnesium sulfate. Filtration and contration in vacuum gave 11.35 g of black oil. This was eluted from silica gel with a gradient of hexane and ethyl acetate to give 3.86 g of recovered starting material and 4.28 g of the title compound as light brown crystals, m.p. 90-91°C.

Elemental Analysis for: $C_{13}H_8ClNS$

Calc'd: C, 63.54; H, 3.28; N, 5.70

Found: C, 63.19; H, 3.26; N, 5.46

EXAMPLE 13

2-[4-(5-Chloro-benzo[b]thiophen-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-ylmethyl]-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline

[0110] To a mixture of [(2R)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl 4-bromobenzenesulfonate ester (0.92 g, 2.0 mmol) and 4-(5-chloro-benzo[b]thiophen-3-yl)-pyridine (0.50 g, 2.0 mmol) was added 8 mL of acetone. The mixture was refluxed for 4 hours, stirred at room temperature overnight and refluxed for 5 hours more. The solvent slowly evaporated and was replenished as needed. After standing at room temperature overnight some crystals had formed. To this was added 15 mL of methylethylketone. The mixture was refluxed overnight. TLC on silical gel showed starting material and no obvious product. The solvent was evaporated. The residue was stirred at 130°C overnight. The thick mixture had solidified. It was broken up and crushed. To this was added 12 mL of ethanol. This

heterogeneous mixture was stirred in an ice-bath. Sodium borohydride (0.12 g, 3.2 mmol) was added initially. A slight excess was added to insure consumption of the pyridinium salt. The reaction was allowed to stir and warm to room temperature overnight. The solvent was evaporated at reduced pressure. The residue was partitioned between ethyl acetate and water. The ethyl acetate layer was washed with water 3 times and dried over anhydrous magnesium sulfate. Filtration and concentration in vacuum gave 0.84 g of dark oil. This was chromatographed on silica gel with a gradient of ethyl acetate and hexane to give 0.29 g of the free base as an oil. This was dissolved in ethanol and added to a solution of oxalic acid dihydrate (0.0811 g, 0.643 mmol) in ethanol. Filtration gave 0.2659 g of the S enantiomer of the title compound as white oxalate, m.p. 203-207 °C.

Elemental Analysis for: $C_{26}H_{23}ClN_2O_2S \cdot C_2H_2O_4 \cdot 2/3\ H_2O$

Calc'd: C, 59.52; H, 4.70; N, 4.96

Found: C, 59.59; H, 4.40; N, 4.74

EXAMPLE 14

2-(4-Benzoxazol-2-yl-piperidin-1-ylmethyl)-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline

[0111] A mixture of [(2R)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl 4-bromobenzenesulfonate ester (0.18 g, 0.40 mmol), 2-piperidin-4-yl-benzoxazole (0.121 g, 0.59 mmol) and potassium carbonate (0.21 g, 1.5 mmol) in 3 mL of N,N-dimethylformamide was stirred under nitrogen at room temperature for 3 days and then at 60 °C for 6 hours. The mixture was partitioned between 250 mL each of water and ethyl acetate. The organic fraction was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuum. The residue was column chromatographed on 50 mL of silica gel using first 50% ethyl acetate in hexane and then 75% ethyl acetate/hexane as eluant. Combination and concentration of the product fractions gave 0.040 g of the S enantiomer of the title compound as a dark beige solid, m.p. 128-130°C.

Elemental Analysis for: $C_{25}H_{25}N_3O_3 \cdot 0.25\ H_2O$

Calc'd: C, 71.49; H, 6.12; N, 10.00

Found: C, 71.60; H, 6.06; N, 10.19

[0112] When ranges are used herein for physical properties, such as molecular weight, or chemical properties, such as chemical formulae, all combinations and subcombinations of ranges specific embodiments therein are intended to be included.

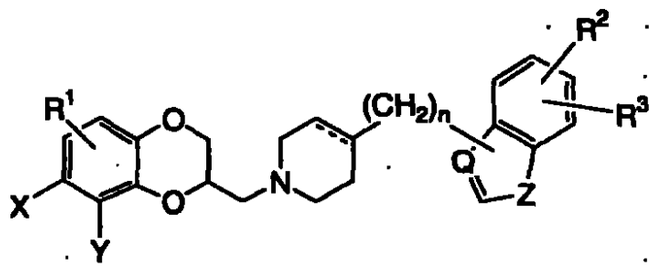
[0113] The disclosures of each patent, patent application, and publication cited or described in this document are hereby incorporated herein by reference, in their entirety.

[0114] 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:



I

wherein

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^5 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;

the dotted line represents an optional double bond;

Z is oxygen or sulfur;

Q is carbon or nitrogen; and

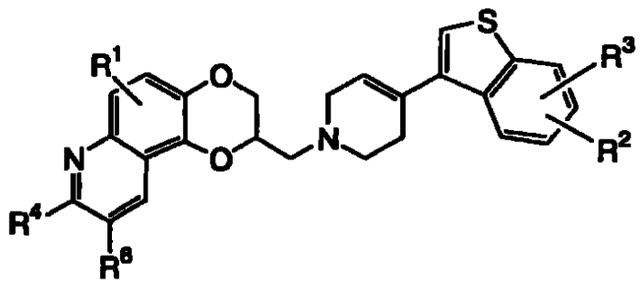
n is 0 or 1;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound according to claim 1, wherein Q is carbon and Z is S.

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

4. A compound according to claim 1 having Formula Ia:

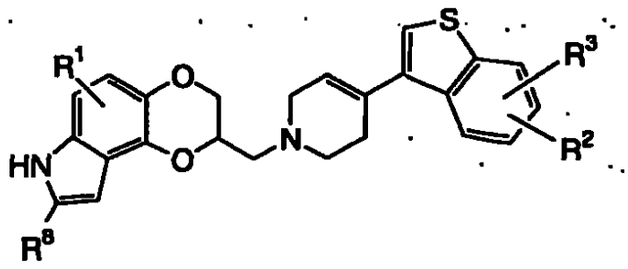


Ia

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. A compound according to any one of claims 1 to 4, wherein R^6 is hydrogen or alkyl of 1 to 3 carbon atoms.

6. A compound according to claim 1 having Formula Ib



Ib

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

7. A compound according to any one of claims 1 to 6, wherein R^1 is hydrogen, halo, cyano, trifluoromethyl, alkyl of 1 to 6 carbon atoms or alkoxy of 1 to 6 carbon atoms.

8. A compound according to any one of claims 1 to 6, wherein R^1 is hydrogen, halo or alkoxy of 1 to 6 carbon atoms.

9. A compound according to any one of claims 1 to 6, wherein R^1 is hydrogen.

10. A compound according to any one of claims 1 to 9, 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.

11. A compound according to any one of claims 1 to 9, wherein R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen, cyano or halogen.

12. A compound according to any one of claims 1 to 11, wherein R^4 and R^5 are independently hydrogen, amino or alkyl of 1 to 6 carbon atoms.

13. A compound according to any one of claims 1 to 11, wherein R^4 and R^5 are independently hydrogen or alkyl of 1 to 3 carbon atoms.

14. A compound according to any one of claims 1 to 13, wherein R^7 and R^8 are independently selected from hydrogen, trifluoromethyl, pentafluoroethyl or alkyl of 1 to 6 carbon atoms.

15. A compound according to any one of claims 1 to 14, wherein R^7 and R^8 are independently hydrogen, trifluoromethyl or alkyl of 1 to 3 carbon atoms.

16. A compound according to any one of claims 1 to 15, wherein n is 0 and the dotted line represents a double bond.

17. The compound of claim 1 which is 2-(4-benzo[b]thiophen-3-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-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-(4-benzo[b]thiophen-2-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-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-(5-fluoro-benzo[b]thiophen-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-ylmethyl]-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-(7-methoxy-benzofuran-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-ylmethyl]-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

21. The compound of claim 1 which is 2-[4-(5-fluoro-benzo[b]thiophen-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-ylmethyl]-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

22. The compound of claim 1 which is 2-(4-benzo[b]thiophen-3-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-ylmethyl)-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-(4-benzo[b]thiophen-3-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-ylmethyl)-2,3-dihydro-7H-[1,4]dioxino[2,3-e]indole or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

24. The compound of claim 1 which is 2-[4-(5-fluoro-benzo[b]thiophen-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-ylmethyl]-2,3-dihydro-7H-[1,4]dioxino[2,3-e]indole or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

25. The compound of claim 1 which is 8-(4-benzo[b]thiophen-3-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-ylmethyl)-2-methyl-7,8-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazole or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

26. The compound of claim 1 which is 2-(4-benzo[b]thiophen-7-yl-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-ylmethyl)-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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

28. The compound of claim 1 which is 2-(4-benzofuran-2-yl-piperidin-1-ylmethyl)-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

29. The compound of claim 1 which is 2-[4-(5-chloro-benzo[b]thiophen-3-yl)-3,6-dihydro-2H-pyridin-1-ylmethyl]-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

30. The compound of claim 1 which is 2-(4-benzoxazol-2-yl-piperidin-1-ylmethyl)-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinoline or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

31. A compound according to any one of claims 1 to 30 which is the S enantiomer, substantially free of the R enantiomer of said compound.

32. 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 of Formula I as claimed in any one of claims 1 to 31 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

33. The method of claim 32, wherein the condition is depression.

34. The method of claim 32, wherein the condition is selected from the group consisting of obsessive compulsive disorder, panic attacks, generalized anxiety disorder, and social anxiety disorder.

35. A pharmaceutical composition, comprising a compound of Formula I as claimed in any one of claims 1 to 31 or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

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

37. Use of a compound as claimed in any one of claims 1 to 31 in 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.

87

248

38. Use according to claim 37, wherein the condition is depression..

39. Use according to claim 37, 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

Int ional Application No
PCT/US 03/28523

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D491/04 C07D498/04 A61K31/47 //(C07D491/04,319:00, 221:00),(C07D498/04,319:00,263:00)

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 A61P

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, EMBASE, BIOSIS, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 91 13872 A (UPJOHN CO) 19 September 1991 (1991-09-19) compound XIg, page 23	1-39
Y	FR 2 103 639 A (ROBINS CO INC A H) 14 April 1972 (1972-04-14) example 8	1-39
Y	EP 0 151 826 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 21 August 1985 (1985-08-21) examples 210,212,213,217	1-39
Y	WO 98 16530 A (AMERICAN HOME PROD) 23 April 1998 (1998-04-23) examples 9,10	1-39

-/—

[X] Further documents are listed in the continuation of box C. [X] 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.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
4 February 2004	13/02/2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
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	Frelon, D

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inb onal Application No
PCT/US 03/28523

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 542 136 A (HOECHST ROUSSEL PHARMA) 19 May 1993 (1993-05-19) examples 90-92	1-39
Y	WO 95 07274 A (BOOTS CO PLC ;HEAL DAVID JOHN (GB); KERRIGAN FRANK (GB); MARTIN KE) 16 March 1995 (1995-03-16) page 1; claims	1-39
Y	WO 98 40386 A (KNOLL AG ;BIRCH ALAN MARTIN (GB); BRADLEY PAUL ANTHONY (GB)) 17 September 1998 (1998-09-17) page 1; claims	1-39
Y	WO 94 01437 A (VANDENBERK JAN ;HEERTUM ALBERTUS HENRICUS MARI (BE); JANSSEN PHARM) 20 January 1994 (1994-01-20) page 9; claims	1-39
Y	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, pages 3342-3355, XP000981238 ISSN: 0022-2623 the whole document	1-39

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

85

INTERNATIONAL SEARCH REP RT

...national application No.
PCT/US 03/28523 260

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. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 32-34 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/composition.

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

Int ernal Application No
PCT/US 03/28523

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9113872 A	19-09-1991	AU 639536 B2	29-07-1993
		AU 7303091 A	10-10-1991
		CA 2075057 A1	16-09-1991
		EP 0594593 A1	04-05-1994
		JP 5505599 T	19-08-1993
		WO 9113872 A1	19-09-1991
		US 5302599 A	12-04-1994
FR 2103639 A	14-04-1972	AU 448887 B2	30-05-1974
		AU 3271371 A	01-03-1973
		DE 2143614 A1	05-04-1973
		FR 2103639 A5	14-04-1972
		GB 1354554 A	05-06-1974
EP 0151826 A	21-08-1985	AT 87626 T	15-04-1993
		AU 573673 B2	16-06-1988
		AU 3736485 A	12-09-1985
		BG 40965 A3	14-03-1987
		CA 1259609 A1	19-09-1989
		CZ 8500164 A3	15-12-1993
		DE 3486121 D1	06-05-1993
		DE 3486121 T2	15-07-1993
		DK 8985 A	10-07-1985
		EP 0151826 A1	21-08-1985
		ES 8706668 A1	16-09-1987
		FI 850079 A ,B,	10-07-1985
		GR 850060 A1	05-04-1985
		HU 36471 A2	30-09-1985
		IE 59707 B1	23-03-1994
		IL 74018 A	31-08-1988
		JP 7068240 B	26-07-1995
		JP 60185777 A	21-09-1985
		KR 8701169 B1	15-06-1987
		KR 8800247 B1	15-03-1988
		KR 9001545 B1	12-03-1990
		KR 9001546 B1	12-03-1990
		NO 850085 A ,B,	10-07-1985
		NZ 210776 A	30-03-1988
		PH 23995 A	09-02-1990
		PL 251488 A1	12-01-1987
		PT 79809 A ,B	01-02-1985
		RO 90622 A1	10-12-1986
		SU 1396964 A3	15-05-1988
		US 4839374 A	13-06-1989
		ZA 8500187 A	27-08-1986
		ZM 285 A1	29-08-1986
		ZW 485 A1	30-07-1986
		US 4695575 A	22-09-1987
WO 9816530 A	23-04-1998	AT 240335 T	15-05-2003
		AU 4813897 A	11-05-1998
		CA 2268195 A1	23-04-1998
		DE 69722020 D1	18-06-2003
		DE 69722020 T2	22-01-2004
		DK 932609 T3	01-09-2003
		EP 0932609 A1	04-08-1999
		JP 2001502327 T	20-02-2001
		PT 932609 T	30-09-2003

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

formation on patent family members

Int ional Application No
PCT/US 03/28523 251

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9816530 A		SI	932609 T1	31-10-2003
		WO	9816530 A1	23-04-1998
EP 0542136 A	19-05-1993	US	5364866 A	15-11-1994
		AT	248825 T	15-09-2003
		AU	709451 B2	26-08-1999
		AU	1775497 A	05-06-1997
		AU	674499 B2	02-01-1997
		AU	3057092 A	07-06-1993
		CA	2121253 A1	13-05-1993
		CZ	9401102 A3	14-06-1995
		DE	69233189 D1	09-10-2003
		DK	612318 T3	08-12-2003
		EP	1052255 A1	15-11-2000
		EP	1110954 A1	27-06-2001
		EP	0542136 A1	19-05-1993
		EP	0612318 A1	31-08-1994
		EP	0957102 A1	17-11-1999
		EP	0959076 A1	24-11-1999
		EP	0959075 A1	24-11-1999
		EP	0963984 A1	15-12-1999
		FI	942052 A	30-06-1994
		HU	70855 A2	28-11-1995
		IL	103622 A	06-12-2000
		JP	2927551 B2	28-07-1999
		JP	7501055 T	02-02-1995
		NO	941647 A	04-05-1994
		NZ	245006 A	27-11-1995
		PH	30432 A	09-05-1997
		PT	542136 T	31-03-2003
		RO	114447 B1	30-04-1999
		RU	2127731 C1	20-03-1999
		SK	45694 A3	08-02-1995
		WO	9309102 A1	13-05-1993
		US	RE37029 E1	23-01-2001
		US	RE37478 E1	18-12-2001
		US	RE37729 E1	04-06-2002
		US	5658911 A	19-08-1997
		US	5776963 A	07-07-1998
		US	5550130 A	27-08-1996
		US	5629326 A	13-05-1997
		US	5977140 A	02-11-1999
		US	5977113 A	02-11-1999
		US	5552414 A	03-09-1996
		US	5612342 A	18-03-1997
		US	6001834 A	14-12-1999
		US	5559117 A	24-09-1996
		US	5574032 A	12-11-1996
		US	5648363 A	15-07-1997
		US	5624927 A	29-04-1997
		US	5607945 A	04-03-1997
		US	5583145 A	10-12-1996
		US	5580875 A	03-12-1996
WO 9507274 A	16-03-1995	AT	191214 T	15-04-2000
		AU	689802 B2	09-04-1998
		AU	7692894 A	27-03-1995
		BG	63272 B1	31-08-2001

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

formation on patent family members

Int ional Application No
PCT/US 03/28523

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9507274 A		BG 100388 A	31-07-1996
		BR 9407413 A	12-11-1996
		CA 2170056 A1	16-03-1995
		CN 1133043 A ,B	09-10-1996
		CZ 9600614 A3	11-09-1996
		DE 69423767 D1	04-05-2000
		DE 69423767 T2	20-07-2000
		DK 717739 T3	10-07-2000
		WO 9507274 A1	16-03-1995
		EP 0717739 A1	26-06-1996
		ES 2144528 T3	16-06-2000
		FI 961016 A	05-03-1996
		GR 3033575 T3	29-09-2000
		HU 75875 A2	28-05-1997
		IL 110844 A	28-10-1999
		JP 9502431 T	11-03-1997
		NO 960888 A	05-03-1996
		NZ 273581 A	27-05-1998
		PL 313347 A1	24-06-1996
		PT 717739 T	31-07-2000
		RO 116811 B1	29-06-2001
		RU 2136680 C1	10-09-1999
		SI 9420058 A ,B	31-12-1996
		SK 27196 A3	01-10-1996
		US 5767116 A	16-06-1998
		ZA 9406798 A	06-04-1995
WO 9840386 A	17-09-1998	AU 6721598 A	29-09-1998
		WO 9840386 A1	17-09-1998
		EP 0966470 A1	29-12-1999
		JP 2001515485 T	18-09-2001
		US 6201004 B1	13-03-2001
		US 2001008903 A1	19-07-2001
WO 9401437 A	20-01-1994	AT 201684 T	15-06-2001
		AU 669196 B2	30-05-1996
		AU 4565993 A	31-01-1994
		CA 2137673 A1	20-01-1994
		DE 69330283 D1	05-07-2001
		DE 69330283 T2	10-01-2002
		DK 672043 T3	27-08-2001
		WO 9401437 A1	20-01-1994
		EP 0672043 A1	20-09-1995
		ES 2159526 T3	16-10-2001
		FI 950138 A	12-01-1995
		GR 3036445 T3	30-11-2001
		JP 7508741 T	28-09-1995
		KR 251892 B1	01-09-2000
		MX 9304190 A1	28-02-1994
		NO 950124 A	12-01-1995
		NZ 254113 A	28-08-1995
		PT 672043 T	30-11-2001
		US 6348457 B1	19-02-2002
		ZA 9305017 A	12-01-1995

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

(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 2004/024733 A1**

(51) Clasificación[7] Internacional de Patentes: C07D 491/04, 498/04, A61K 31/47 // (C07D 491/04, 319:00, 221:00) (C07D 498/04, 319:00, 263:00)

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2003/028523

(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:

60/410.033 12 de septiembre de 2002 (12.09.2002) US

No disponible 10 de septiembre de 2003 (10.09.2003) US

10/659.160

(71) Solicitante *(para todos los estados designados excepto US Estados Unidos de Norteamérica)*: **WYETH** [US/US]; una sociedad del Estado de Delaware, EE.UU., Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874, (US).

(72) Inventores; y

(75) Inventores/Solicitantes *(solamente para los Estados Unidos de Norteamérica)*: **WEBB, Michael, Byron** [US/US]; Apartment 2401, 9071 Mill Creek Road, Levittown, PA 19054 (US). **STACK, Gary, Paul** [US/US]; 525 Brookfield Lane, Ambler, PA 19002 (US). **ASSELIN, Magda** [US/US]; 64 Ackerman Drive, Mahwah, NJ 07430 (US). **EVRARD, Deborah, Ann** [US/US]; 12 Cranbrook Road, Hamilton Square, NJ 08690 (US).

(74) Agentes: LUCCI, Joseph y otros; Woodcock Washburn LLP, One Liberty Place, 46th Floor, Philadelphia, 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, ES, 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, 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) 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).

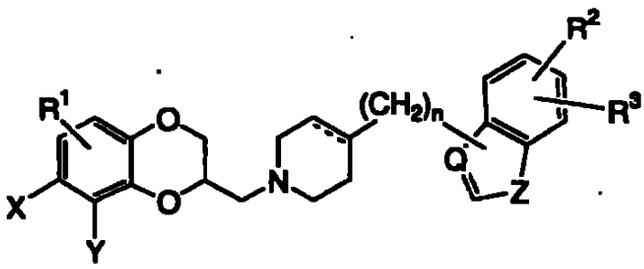
Publicada:

- *Con el informe de búsqueda internacional*
- *Antes del vencimiento del plazo para modificar las reivindicaciones y para ser publicada nuevamente en caso de haber recibido modificaciones*

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 Diario de PCT.

(54) Título: ANTIDEPRESIVOS DERIVADOS DE PIPERIDINA DE BENZODIOXANOS DE HETEROCICLO FUSIONADO

(57) Resumen: Los compuestos de la Fórmula:



I

son útiles para el tratamiento de la depresión (que incluye en forma no taxativa trastorno depresivo mayor, depresión infantil y distimia), ansiedad, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático, trastorno disfórico premenstrual (también llamado síndrome premenstrual), trastorno de déficit de atención (con y sin hiperactividad), trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada, obesidad, trastornos alimentarios tales como anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, enrojecimiento vasomotor, adicción a la cocaína y al alcohol, disfunción sexual y enfermedades relacionadas.

98

256

ANTIDEPRESIVOS DERIVADOS DE PIPERIDINA DE BENZODIOXANOS DE HETEROCICLO FUSIONADO

Referencia Cruzada a Solicitudes Relacionadas

Esta solicitud reivindica prioridad de la Solicitud de Patente Estadounidense N° 60/410.033, que es presentó el 12 de septiembre de 2002, cuya invención se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

Antecedentes de la Invención

La depresión mayor es un problema de salud grave que afecta a más del 5% de la población, con una prevalencia de por vida del 15%-20%.

Los inhibidores de la asimilación de serotonina selectivos han tenido éxito en el tratamiento de la depresión y enfermedades relacionadas y han llegado a estar entre las drogas más recetadas. Sin embargo tienen un inicio de acción lento, que con frecuencia toma semanas para producir su efecto terapéutico completo. Además, son eficaces en menos de dos tercios de los pacientes.

Los inhibidores de la asimilación selectiva de serotonina (SSRI) son conocidos para el tratamiento de la depresión y otras condiciones. Los SSRI funcionan mediante el bloqueo de la asimilación neuronal de la serotonina, aumentando así la concentración de la serotonina en el espacio sináptico, y por lo tanto aumentando la activación de los receptores de serotonina postsináptica.

Sin embargo, aunque una sola dosis de un SSRI puede inhibir el transportador de serotonina neuronal que se esperaría que aumente la serotonina sináptica, se requiere un tratamiento prolongado antes de lograr una mejora clínica.

Se ha sugerido que los SSRI aumentan los niveles de serotonina en la cercanía de los cuerpos celulares serotonérgicos y que el exceso de serotonina activa los autoreceptores somatodendríticos, los receptores de $5HT_{1A}$, produciendo una disminución en la liberación de serotonina en las principales áreas del cerebro anterior. Esta retroalimentación negativa limita el incremento de la serotonina sináptica que puede ser inducido por antidepresivos.

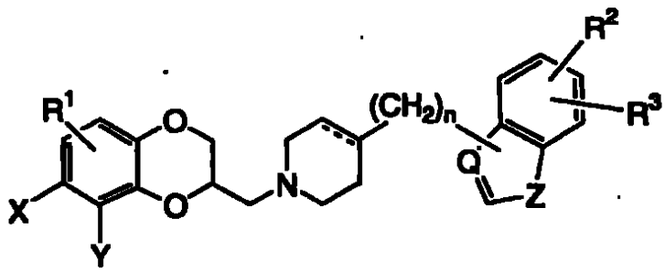
Un antagonista de $5HT_{1A}$ limitaría la retroalimentación negativa y deberá mejorar la eficacia del mecanismo de

asimilación de serotonina (Pérez, V. et al, The Lancet, 349:1594-1597 (1997)). Se esperaría que esa terapia de combinación acelere el efecto del inhibidor de la asimilación de serotonina.

Por lo tanto, es altamente deseable proporcionar compuestos mejorados que inhiban la asimilación de serotonina y que sean antagonistas del receptor de $5HT_{1A}$.

Descripción de la Invención

De acuerdo con esta invención, se proporciona un grupo de compuestos novedosos de la Fórmula I:



I

en donde:

R^1, R^2 y R^3 son, independientemente, hidrógeno, hidroxi, 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, alcanoilo de 2 a 6 átomos de carbono,

alcanoiloxi de 2 a 6 átomos de carbono, amino, mono o dialquilamino en donde cada grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alcanamido de 2 a 6 átomos de carbono, alcanosulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcanosulfonamido de 1 a 6 átomos de carbono;

X e Y son, independientemente, hidrógeno, hidroxi, 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, alcanoilo 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 de 1 a 6 átomos de carbono, alcanamido de 2 a 6 átomos de carbono, alcanosulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcanosulfonamido de 1 a 6 átomos de carbono, o X e Y, tomados 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, independientemente, hidrógeno, halo, amino, mono o di-alquilamino en donde cada grupo alquilo tiene de 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, pentafluorometilo, amino, mono o di-alquilamino en

donde cada grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

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

la línea de puntos representa un enlace doble opcional;

Z es oxígeno o azufre;

Q es carbono o nitrógeno;

n es 0 o 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable de ellos.

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. Más preferentemente, R^1 es hidrógeno, halo o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono. En aún más realizaciones preferidas de la presente invención, R^1 es hidrógeno.

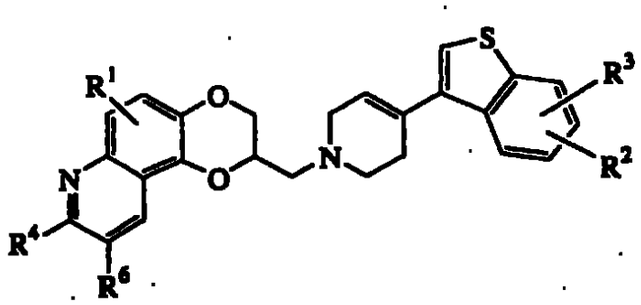
R^2 y R^3 preferentemente se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxi, halo, ciano, caroxamido, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono. En aún otras realizaciones preferidas de la presente invención, R^2 y R^3 preferentemente se seleccionan independientemente de hidrógeno, ciano o halógeno.

R^4 y R^5 preferentemente se seleccionan independientemente de hidrógeno, amino o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Más preferentemente, R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

R^7 y R^8 preferentemente se seleccionan independientemente de hidrógeno, trifluorometilo, pentafluorometilo o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Más preferentemente, R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, trifluorometilo o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

R^6 es preferentemente hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, Z es preferentemente azufre, Q es preferentemente carbono, n es preferentemente 0 y la línea punteada representa un enlace doble.

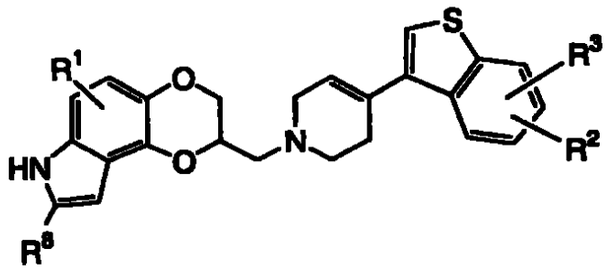
En otras realizaciones preferidas de la invención se proporcionan compuestos de la Fórmula Ia.



Ia

en donde R^1, R^2, R^3, R^4 y R^6 son los descritos anteriormente.

En aún otras realizaciones preferidas de la invención se proporcionan compuestos de la Fórmula Ib



Ib

en donde R^1, R^2, R^3 y R^8 son los descritos anteriormente.

Esta invención se relaciona con los estereoisómeros R y S de las benzodioxano metilaminas así como con las mezclas de estereoisómeros R y S. En toda esta solicitud, el nombre del producto de esta invención, cuando no se indica la configuración absoluta de los compuestos de la invención, se desea abarcar los enantiómeros R y S individuales así como las mezclas de ambos. En algunas realizaciones de la presente invención se prefiere el enantiómero S. Para ciertos compuestos de la invención (es decir, X e Y forman un imidazol), pueden existir formas tautoméricas. Esta

solicitud entonces abarca todas las formas tautoméricas de los compuestos de la presente invención.

Cuando se prefiere un estereoisómero, éste puede, en algunas realizaciones proveerse sustancialmente libre del enantiómero correspondiente. Por lo tanto, un enantiómero sustancialmente libre del enantiómero correspondiente se refiere a un compueto que se aísla o se separa mediante técnicas de separación o se prepara libre del enantiómero correspondiente. "Sustancialmente libre", como se utiliza aquí, significa que el compuesto está compuesto por una proporción significativamente mayor de un estereoisómero. En realizaciones preferidas, el compuesto está formado por al menos un 90% en peso de un estereoisómero preferido. En otras realizaciones de la invención, el compuesto está formado por al menos un 99% en peso de un estereoisómero preferido. Los estereoisómeros preferidos pueden aislarse de mezclas racémicas mediante un método conocido para los expertos en el arte, que incluyen cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y la formación y la cristalización de las sales quirales o se preparan mediante métodos descritos aquí. Véase, por ejemplo, Jacques et al, *Enatiómeros, Racematos y Resoluciones* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S.H. et al, *Tetrahedro* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Composición Estereoquímica de los*

Compuestos Carbono (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. *Tablas de Agentes de Resolución y Resoluciones Ópticas*, página 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. De Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

"Alquilo", como se usa aquí, se refiere a una cadena de hidrocarburo alifático e incluye cadenas rectas 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 de 1 a 3 átomos de carbono.

"Alcanamido", como se utiliza aquí, se refiere al grupo R-C(=)-NH- en donde R es un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono.

"Alcanoilo", como se utiliza aquí, se refiere a un grupo R-C(=O)- donde R es un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono.

"Alcanoiloxi", como se utiliza aquí, se refiere al grupo R-C(=)-O- donde R es un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono.

"Alcanosulfonamido", como se utiliza aquí, se refiere al grupo $R-S(O)_2-NH-$ donde R es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

"Alcanosulfonilo", como se utiliza aquí, se refiere al grupo $R-S(O)_2-$ donde R es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

"Alcoxi", como se utiliza aquí, se refiere al grupo R-O- donde R es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

"Carboxamido", como se utiliza aquí, se refiere al grupo $NH_2-C(=O)-$.

"Carboalcoxi", como se utiliza aquí, se refiere a un grupo R-O-C(=O)- donde R es un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono.

"Halógeno" (o "halo"), como se utiliza aquí, se refiere a cloro, bromo, flúor, y yodo.

Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas derivadas de ácidos orgánicos e inorgánicos tales como: acético, láctico, cítrico, cinámico, tartárico, fumárico, maleico, malónico, mandélico, málico, oxálico, propiónico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico,

glicólico, pirúvico, metanosulfónico, etanosulfónico, toluenosulfónico, salicílico, benzoico, y ácidos farmacéuticamente aceptables similares.

Ejemplos específicos de compuestos de la Fórmula I son:

2-(4-Benzo[b]tiofen-3-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil)-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina;

2-(4-Benzo[b]tiofen-2-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil)-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina;

2-[4-(5-Fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina;

2-[4-(7-Metoxi-benzofuran-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina;

2-[4-(5-Fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil]-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina;

2-(4-Benzo[b]tiofen-3-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil]-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina;

2-(4-Benzo[b]tiofen-3-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-7H-[1,4]dioxino[2,3-e]indol;

2-[4-(5-Fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-il-metil]-2,3-dihidro-7H-[1,4]dioxino[2,3-e]indol;

8-(4-Benzo[b]tiofen-3-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmeti)-2-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol;

2-(4-Benzo[b]tiofen-7-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil)-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina;

2-(4-Benzofuran-2-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil)-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina;

2-(4-Benzofuran-2-il-piperidin-1-ilmetil)-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina;

2-[4-(5-Cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina;

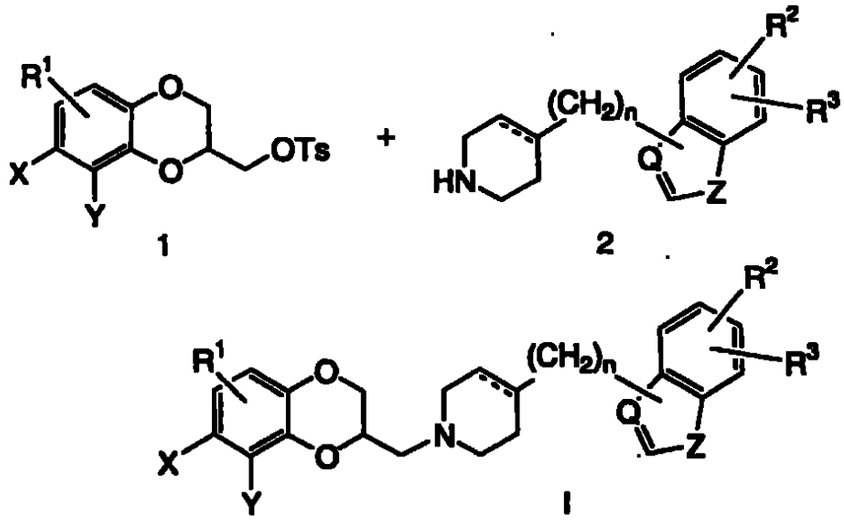
2-(4-Benzoxazol-2-il-piperidin-1-ilmetil)-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina.

Los compuestos de la presente invención se preparan de acuerdo con la siguiente descripción general y ejemplos

107

268

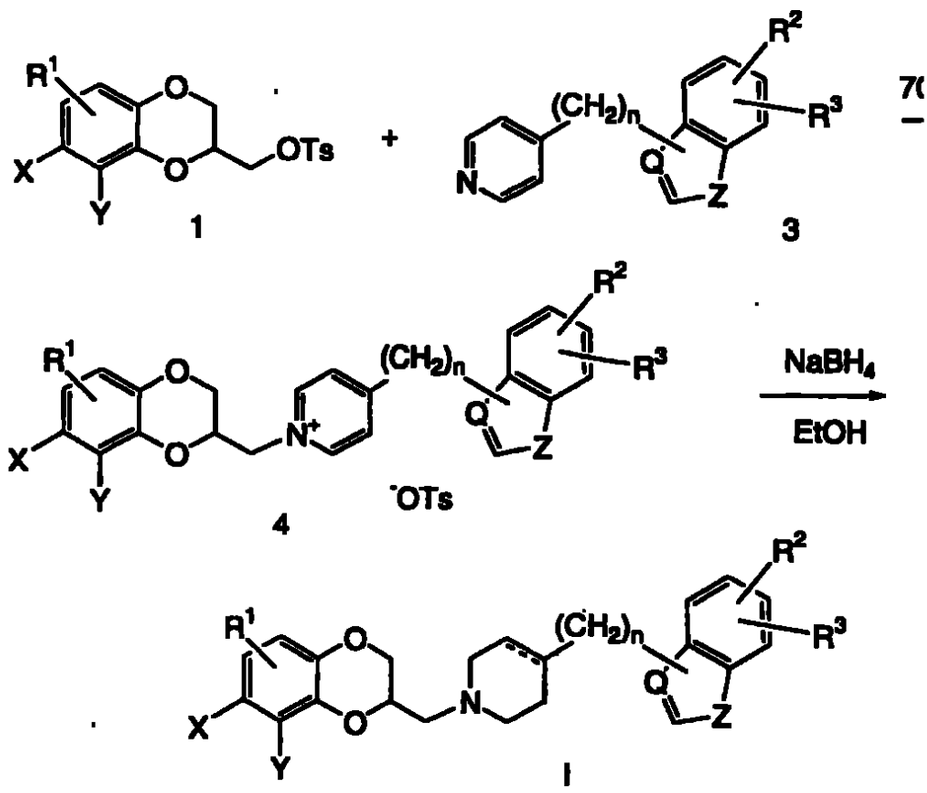
específicos. Las variables usadas son las definidas para la Fórmula I, a menos que se indique de otro modo. Específicamente (Esquema 1), la piperidina sustituida apropiadamente (2) se combina con un metiltosilato o bromuro de benzodioxano (1) sustituido adecuadamente en un solvente tal como sulfóxido de dimetilo y se calienta a una temperatura de 70°C-100°C durante varias horas que se ilustra a continuación. Alternativamente, la piperina sustituida apropiadamente puede acilarse con un cloruro de ácido carboxílico de benzodioxano sustituido adecuadamente, y la amida resultante se reduce a la amina con un agente de reducción adecuado tal como hidruro de litio y aluminio o borano/THF. La piperidina también puede combinarse con un benzodioxano carboxaldehído adecuadamente sustituido en la presencia de un agente de reducción tal como cianoborohidruro de sodio.



269

Esquema 1

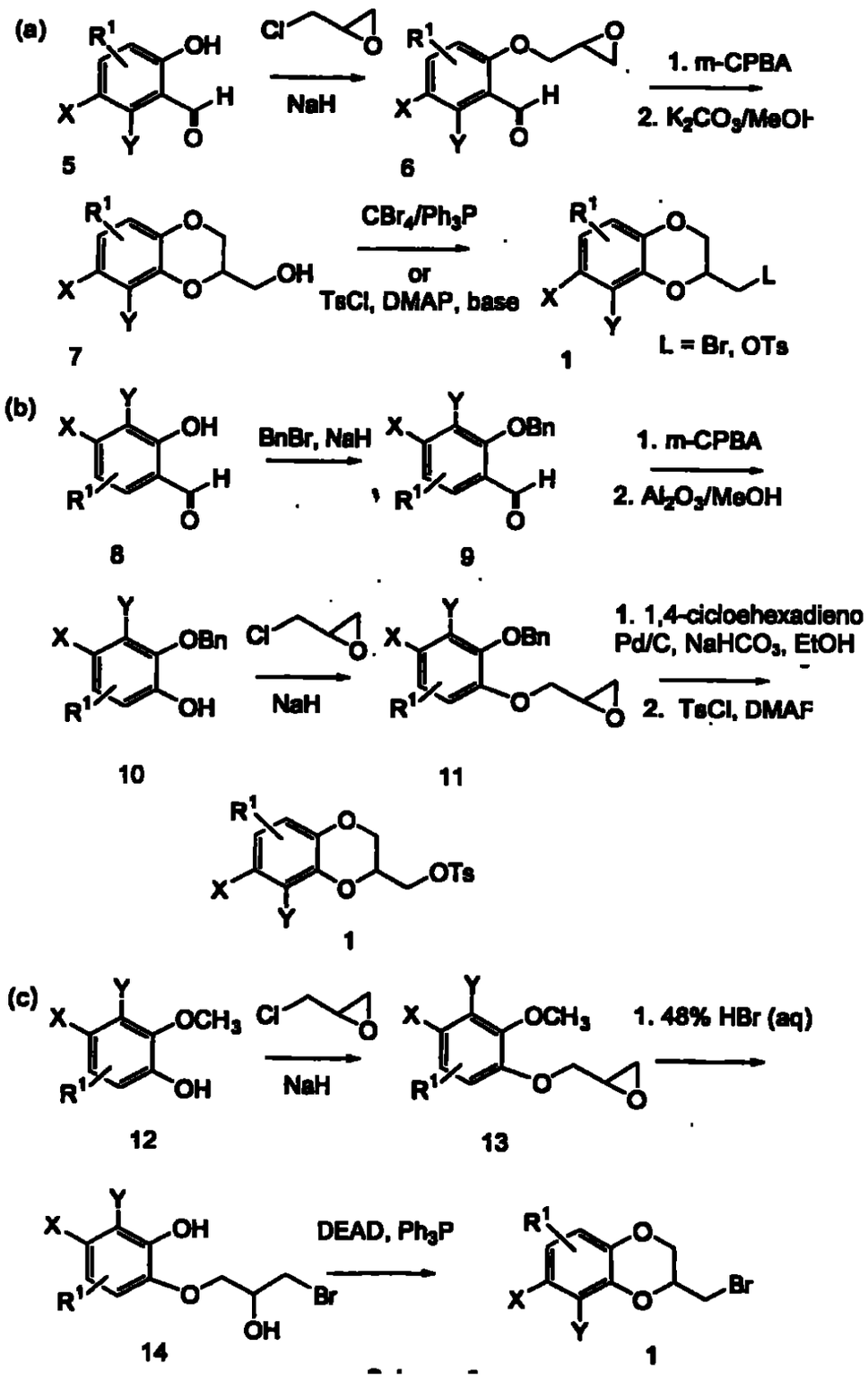
Alternativamente (Esquema 2), una piridina (3) sustituida adecuadamente puede alquilarse con un metiltosilato o bromuro de benzodioxano sustituido adecuadamente (1) calentando la mezcla en un solvente polar de alto punto de ebullición tal como sulfóxido de dimetilo para producir el ion piridinio (4). El ion piridinio puede reducirse a la tetrahidropiridina mediante el tratamiento con un agente de reducción adecuado tal como borohidruro de sodio en etanol o directamente a la piperidina mediante el tratamiento con hidrógeno sobre un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbono.



Esquema 2

Los metiltosilatos y haluros de benzodioxano (1) son compuestos conocidos o pueden prepararse a partir de salicilaldehídos sustituidos apropiadamente mediante el método (a) descrito en el Esquema 3 a continuación. El salicilaldehído (5) se alquila con un arilsulfonato de epihalohidrina o glicidilo en la presencia de una base adecuada. El grupo aldehído luego se convierte en un fenol mediante el procedimiento de Baeyer-Villager y la ciclación hacia el metanol de benzodioxano (7) que se efectúa mediante el tratamiento con una base tal como carbonato de

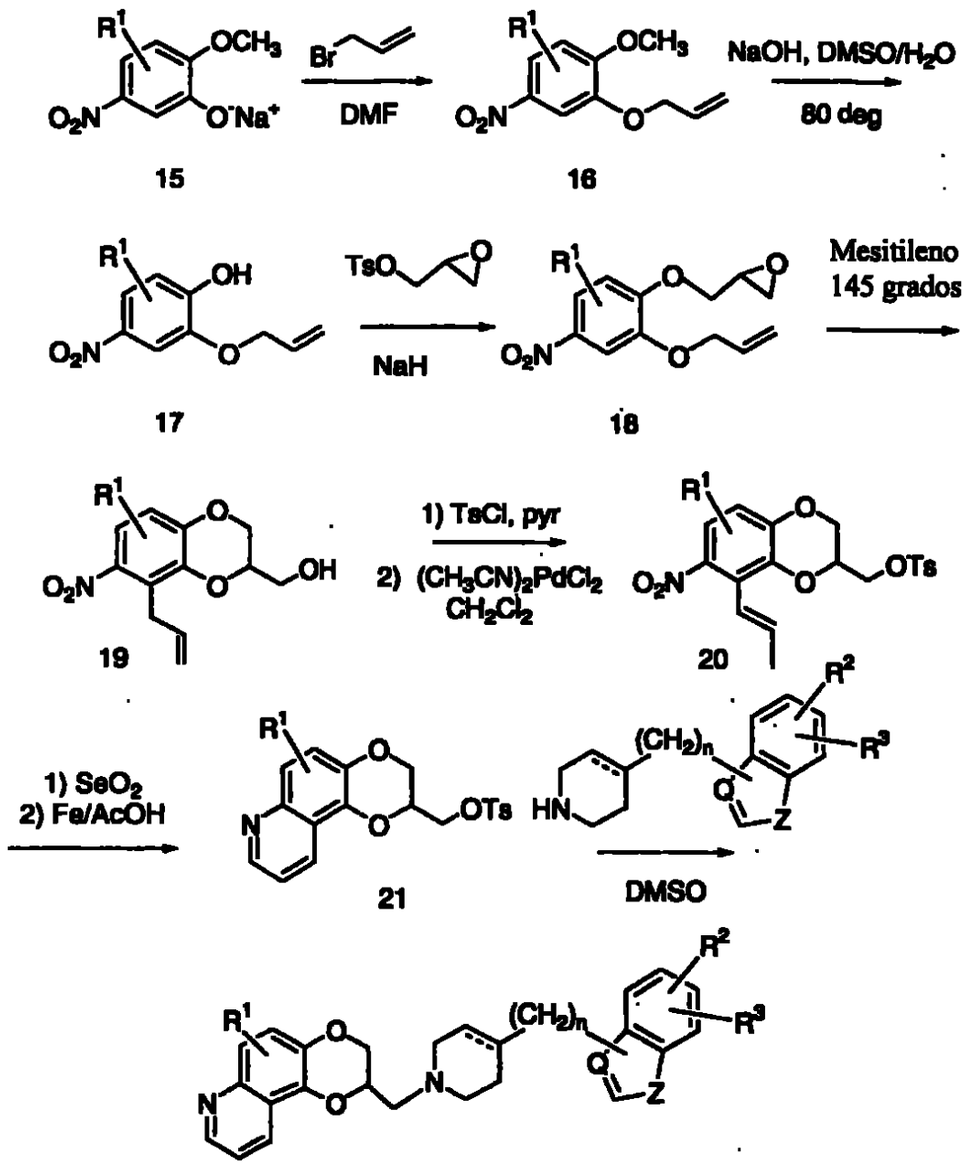
potasio. El alcohol se elabora hacia un tosilato (1) mediante el tratamiento con cloruro de p-toluenosulfonilo y una base de amina terciaria o un bromuro mediante el tratamiento. Alternativamente (b), el salicilaldehído sustituido (8) puede protegerse con un grupo protector adecuado tal como bencilo y el aldehído (9) se convierte en un fenol (10) como se describió anteriormente. Después de la elaboración del fenol hacia el éter de glicidilo (11) mediante el tratamiento con un arilsulfonato de epihalohidrina o glicidilo, la desprotección o ciclación se efectúan en un solo paso mediante la hidrogenación por transferencia en la presencia de bicarbonato de sodio. El bromuro o tosilato se prepara como se describió anteriormente. O el metilbromuro de benzodioxano puede prepararse a partir de un guayacol sustituido adecuadamente (12) mediante el procedimiento (c) que se mostró anteriormente. El guayacol se alquila con un arilsulfonato de glicidilo o una epihalohidrina como se describió anteriormente. El éter metílico (13) luego se rompe mediante le tratamiento con un 48% de HBr; esto también convierte el epóxido en una bromohidrina (14). La ciclación directamente al metilbromuro de benzodioxano (1) se efectúa mediante el procedimiento de Mitsonobu.


(a)
NaH
1. m-CPBA
2. K2CO3/MeOH
CBr4/Ph3P
or
TsCl, DMAP, base
L = Br, OTs
(b)
BnBr, NaH
1. m-CPBA
2. Al2O3/MeOH
NaH
1. 1,4-cicloehexadieno
Pd/C, NaHCO3, EtOH
2. TsCl, DMAP
(c)
NaH
1. 48% HBr (aq)
DEAD, Ph3P

Esquema 3

Las 2,3-dihdiro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetilaminas de la invención en donde R^4 es H se preparan alternativamente como se ilustra en el Esquema 4 a continuación. Específicamente, el nitroguayacol (15) sustituido apropiadamente se alquila con bromuro de alilo en la presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio y luego se desmetila con un reactivo tal como hidróxido de sodio. El 4-nitro-2-aliloxifenol (17) luego se alquila con tosilato de glicidilo o una epihalohidrina en la presencia de una base tal como hidruro de sodio y se calienta en un solvente de alto punto de ebullición tal como mesitileno o xileno para efectuar tanto el reordenamiento del grupo alilo y la ciclación del anillo de dioxano. El alcohol primario (19) resultante se convierte en el tosilato mediante la reacción con cloruro de p-toluenosulfonilo en la presencia de una amina terciaria o piridina, o alternativamente en un haluro mediante la reacción con tetrabromuro de carbono o tetracloruro de carbono en combinación con trifenilfosfina. La cadena lateral de alilo luego se isomeriza mediante el tratamiento con cloruro de bis-acetonitrilo paladio (II) catalítico en cloruro de metileno o benceno en reflujo. La oxidación alílica de 20 con dióxido de selenio en dioxano/agua en reflujo da el o-nitrocinamaldehído, que al reducirse con

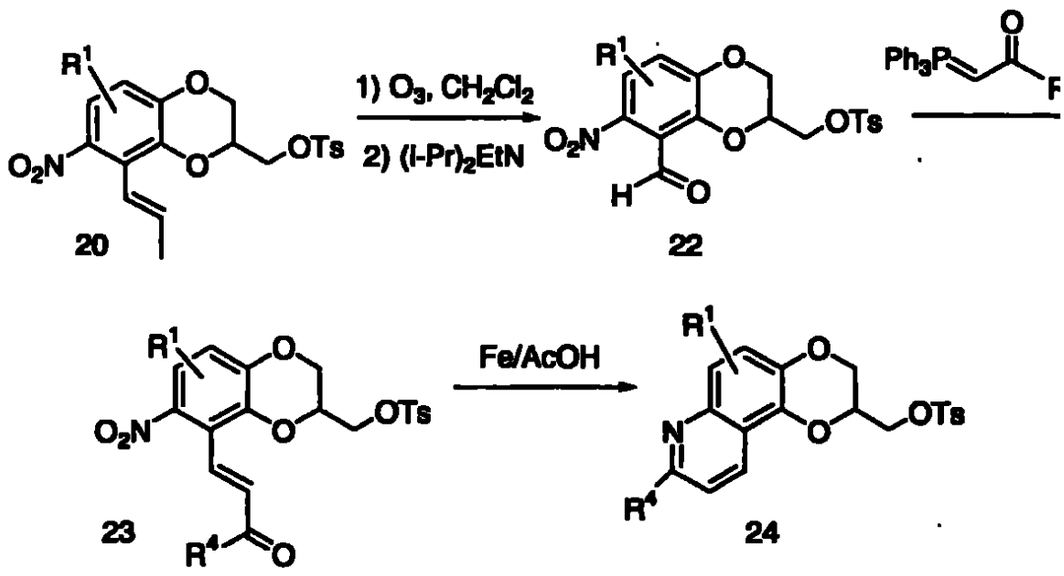
hierro en ácido acético se cicla hacia el 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolina-2-metiltosilato (21) o haluro. El reemplazo del tosilato o haluro con la piperidina sustituida apropiadamente el algún solvente de alto punto de ebullición como sulfóxido de dimetilo da los compuestos del título de la invención.



Esquema 4

Las 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetilaminas de la invención en donde R^4 es alquilo pueden prepararse a partir de la nitro olefina que se describió anteriormente

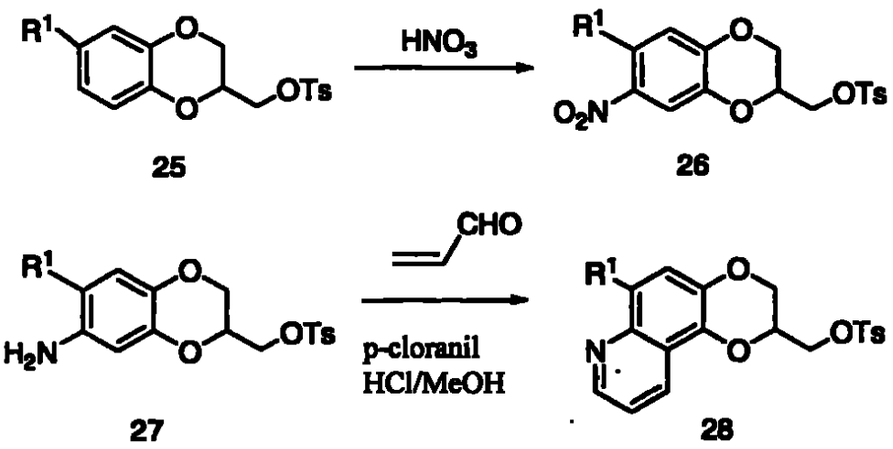
de la siguiente manera (Esquema 5). La olefina reordenada (20) se trata consecutivamente con ozono y una amina terciaria o con tetróxido de osmio y peryodato de sodio para dar el o-nitrobenzaldehído (22). La condensación con la trifenilfosforilideno cetona en las condiciones de Wittig da la o-nitrocinamil cetona (23), que con la reducción con hierro en ácido acético, cicla al 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolin-2-metiltosilato (24) correspondiente. El reemplazo del tosilato con la piperidina sustituida apropiadamente como anteriormente da los compuestos del título de la invención. La sustitución de trimetil fosfonoacetato por la trifenilfosforilideno cetona en el procedimiento de Wittig precedente, 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 R^4 es hidroxi. El tratamiento del derivado de hidroxi con un cloruro de ácido inorgánico tal como cloruro o bromuro de fosforilo da los compuestos de la invención en donde R^4 es halo. La sustitución de dietil cianometilfosfonato por la trifenilfosforilideno cetona en el procedimiento de Wittig precedente, seguida por la reducción del grupo nitro con cloruro de estaño (II) y la ciclación en ácido da los compuestos de la invención en donde R^4 es amino.



Esquema 5

Los compuestos de la invención en donde R^1 se une a la posición 6 de las 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetilaminas puede alternativamente prepararse mediante una variación de la síntesis de quinolina de Skraup de acuerdo con el Esquema 6 siguiente. El metiltosilato de benzodioxano sustituido apropiadamente (25) se nitra en condiciones comunes con ácido nítrico en un solvente tal como dicloroetano y el compuesto nitro (26) resultante se redujo mediante el tratamiento con hidrógeno en la presencia de un catalizador tal como platino sobre sulfuro de carbono. El tratamiento de la anilina (27) resultante con acroleína en la presencia de cloruro de hidrógeno y un oxidante tal como p-cloranil o naftoquinona da la 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolina (28) correspondiente. El reemplazo del tosilato con la piperidina sustituida

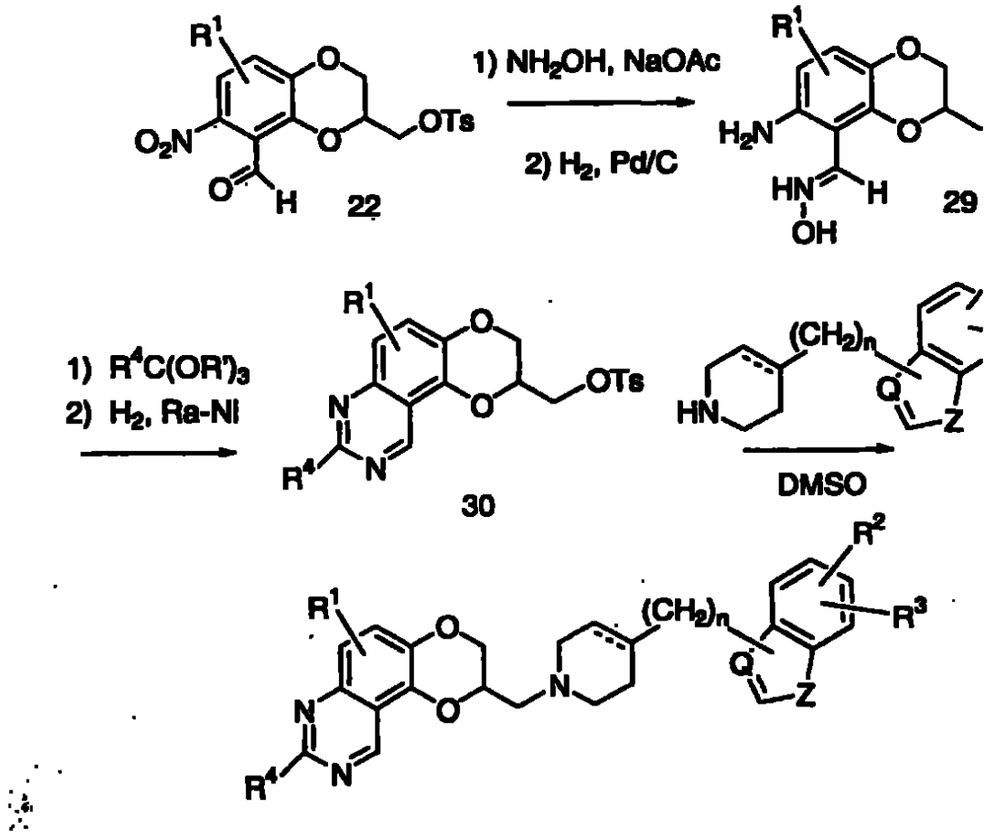
apropiadamente como se describió anteriormente da los compuestos del título de la invención.



Esquema 6

Las 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinazolin-2-ilmetilaminas de la invención se preparan como se ilustra a continuación (Esquema 7). El o-nirobenzaldehído (22) descrito anteriormente se convierte en la oxima (29) mediante el tratamiento con cloruro de hidroxilamina en la presencia de una base adecuada tal como acetato de sodio y el grupo nitro se reduce a la amina mediante hidrogenación sobre paladio sobre carbono. La ciclación hacia el N-óxido de quinazolina se efectúa mediante el tratamiento a reflujo con el orto éster apropiado de acuerdo con el método de Ostrowski (*Heterociclos*, volumen 43, N° 2, página 389, 1996). El N-óxido de quinazolina puede reducirse a la

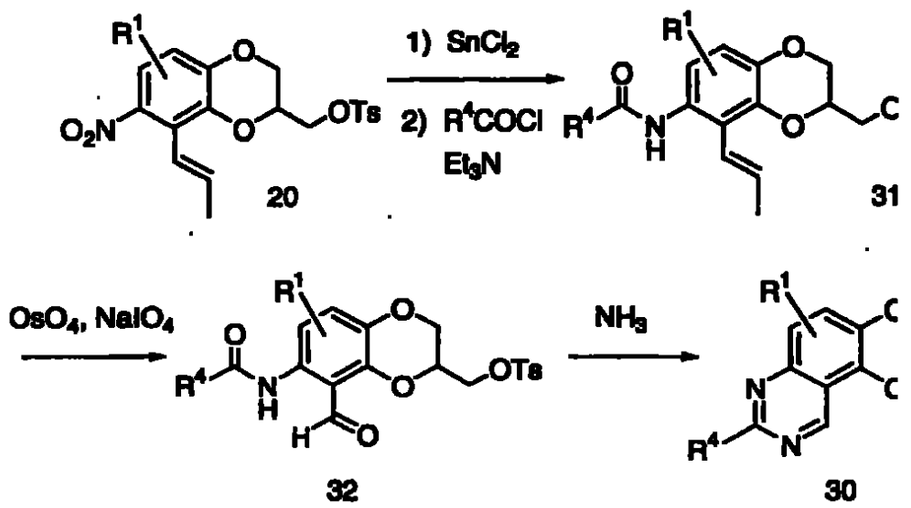
quinazolina (30) con un agente de reducción adecuado tal como hidrógeno sobre níquel de Raney. Alternativamente, un período prolongado de reflujo en el orto éster da la quinazolina reducida directamente a través de la reacción de desproporcionación y el 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinazolin-2-metiltosilato o haluro puede aislarse mediante cromatografía de columna. El reemplazo del tosilato o haluro con la piperidina sustituida apropiadamente en algún solvente de alto punto de ebullición tal como sulfóxido de dimetilo da los compuestos del título de la invención.



Esquema 7

Las 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinazolin-2-ilmetilaminas de la invención pueden prepararse alternativamente a partir la olefina reordenada descrita anteriormente mediante el método descrito en el Esquema 8 a continuación. La nitro olefina (20) primero se reduce a la anilina mediante el tratamiento con un agente de reducción adecuado tal como cloruro estañoso dihidratado en acetato de etilo en reflujo y la amina resultante se acila con el haluro de acilo o anhídrido apropiado. La olefina (31)

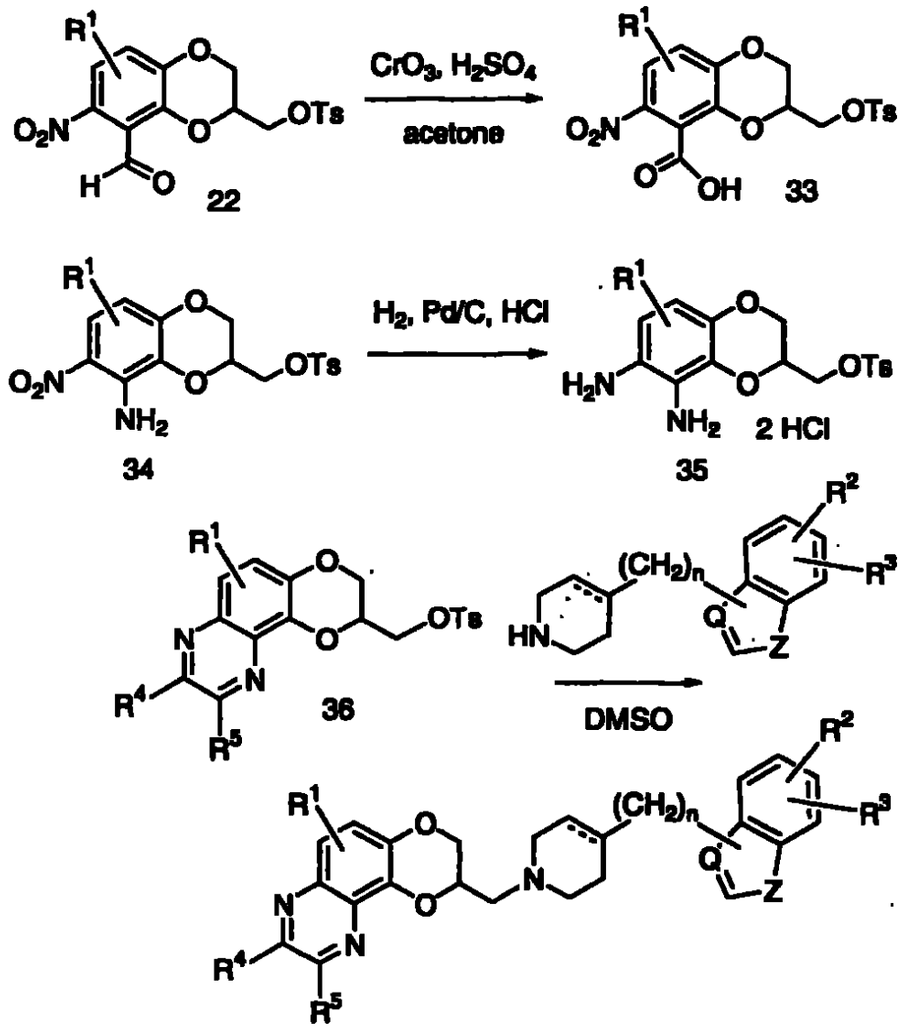
luego se convierte en el aldehído (32) mediante la ruptura con tetróxido de osmio catalítico en la presencia de peryodato de sodio en exceso. La ciclación directamente hacia la 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinazolin-2-metiltosilato (30) o haluro se efectúa mediante el tratamiento del amido aldehído (32) con amoníaco o el reemplazo del tosilato o haluro con la piperidina sustituida apropiadamente en algún solvente de alto punto de ebullición tal como sulfóxido de dimetilo como se describió anteriormente da los compuestos del título de la invención.



Esquema 8

Las 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinazolin-2-ilmetilaminas de la invención se preparan como se ilustra

en el Esquema 9 a continuación. El o-nitrobenzaldehído (22) descrito anteriormente se oxida al ácido o-nitrobenzoico (33) con un oxidante adecuado tal como trióxido de cromo (oxidación de Jones) o cloruro de sodio y el ácido se convierte en la o-nitroanilina (34) con difenilfosforil azida (DPPA) en la presencia de una base terciaria tal como diisopropiletilamina. La reducción de la nitroanilina resultante a la diamina (35) con hidrógeno y paladio sobre carbono y la ciclación mediante el tratamiento con el compuesto dicarbonilo apropiado (por ejemplo, glioxal, 2,3-butanodiona, 3,4-hexanodiona) da el 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinoxalin-2-metiltosilato (36) o haluro. El reemplazo del tosilato o haluro con la piperidina sustituida apropiadamente en algún solvente de alto punto de ebullición tal como sulfóxido de dimetilo da los compuestos del título de la invención.



Esquema 9

El o-nitrobenzaldehído (22) usado en la composición química descrita anteriormente puede alternativamente prepararse como se muestra en el Esquema 10 a continuación. El catecol monoalquilado (37) apropiado se elabora con tosilato de glicidilo como se describió anteriormente y se reordena en mesitileno en reflujo. La ciclación hacia el metanol de benzodioxano (39) se efectúa mediante el tratamiento con

26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 2-(4-Benzo[b]tiofen-7-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil)-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 2-(4-Benzofuran-2-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil)-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 2-(4-Benzofuran-2-il-piperidin-1-ilmetil)-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 2-[4-(5-Cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 2-(4-Benzoxazol-2-il-piperidin-1-ilmetil)-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

31. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 30, que es el enantiómero S, sustancialmente libre del enantiómero R del compuesto mencionado.

32. Un método de tratamiento de un sujeto que sufre una condición que se selecciona de depresión, ansiedad, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático, trastorno disfórico premenstrual, trastorno de déficit de atención, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada, obesidad, trastornos alimentarios, enrojecimiento vasomotor, adicción a la cocaína y al alcohol, y disfunción sexual, que comprende el paso de:
administrar al sujeto que sufre esa condición, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31 o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

33. El método de acuerdo con la reivindicación 32, en donde la condición es depresión.

34. El método de acuerdo con la reivindicación 32, en donde la condición se selecciona del grupo formado por trastorno

obsesivo compulsivo, ataques de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, y trastorno de ansiedad social.

35. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31 o una sal farmacéuticamente aceptable de él y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

36. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31 para su uso como un medicamento.

37. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresión, ansiedad, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático, trastorno disfórico premenstrual, trastorno de déficit de atención, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada, obesidad, trastornos alimentarios, enrojecimiento vasomotor, adicción a la cocaína y al alcohol, y disfunción sexual.

38. El uso de acuerdo con la reivindicación 37, en donde la condición es depresión.

39. El uso de acuerdo con la reivindicación 37, en donde la condición se selecciona del grupo formado por trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, y trastorno de ansiedad social.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US 03/28523

A. CLASIFICACIÓN DE LA MATERIA:

IPC 7: C07D491/04 C07D498/04 A61K31/47 //(C07D491/04,319:00, 221:00), (C07D498/04,319:00, 263:00)

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o con la clasificación nacional e IPC

B. CAMPOS DE BÚSQUEDA:

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido por símbolos de clasificación)

IPC 7 C07D A61K A61P

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 es posible, los términos de búsqueda usados) EPO-Internal, EMBASE, BIOSIS, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Cita de documento, indicando, si corresponde, los pasajes relevantes	Relevante para la reivindicación No.
Y	WO 91 13872 A (UPJOHN CO), 19 de septiembre, 1991 (1991-09-19), compuesto XIg, página 23	1-39
Y	FR 2 103 639 A (ROBINS CO INC A H), 14 de abril de 1972 (1972-04-14), ejemplo 8	1-39
Y	EP 0 151 826 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV), 21 de agosto de 1985 (1985-08-21), ejemplos 210,212,213,217	1-39
Y	WO 98 16530 A (AMERICAN HOME PROD), 23 de abril de 1998 (1998-04-23), ejemplos 9,10	1-39

[X] Se mencionan otros documentos en la continuación del Casillero C.

[X] En el anexo se listan los miembros de la familia de patentes

* 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 arrojar 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 novedosa o no puede considerarse que implique un paso inventivo cuando el documento se toma solo.

"Y": documento de particular relevancia; la invención reivindicada no puede considerarse que implique un paso inventivo cuando el documento se combina con otro u otros documentos, siendo dicha combinación obvia para un experto en el arte.

"&": documento miembro de la misma familia de patentes.

Fecha de la finalización efectiva de la búsqueda internacional: 04 de febrero de 2004

Fecha de envío del informe de búsqueda internacional: 13/02/2004.

Nombre y domicilio postal de la ISA

Oficina Europea de Patentes, P.B. 5818 Patentlaan 2

NL-2280 HV Rijswijk

Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl

Fax: (+31-70) 340-3016

Funcionario autorizado: Frelon, D

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US 03/28523

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Cita de documento, indicando, si corresponde, los pasajes relevantes	Relevante para la reivindicación No.
Y	EP 0 542 136 A (HOECHST ROUSSEL PHARMA), 19 de mayo de 1993 (1993-05-19), ejemplos 90-92	1-39
Y	WO 95 07274 A (BOOTS CO PLC; HEAL DAVID JOHN (GB); KERRIGAN FRANK (GB); MARTÍN KE), 16 de marzo de 1995 (1995-03-16), página 1; reivindicaciones	1-39
Y	WO 98 40386 A (KNOLL AG; BIRCH ALAN MARTIN (GB); BRADLEY PAUL ANTHONY (GB)), 17 de septiembre de	1-39

	1998 (1998-09-17), página 1; reivindicaciones	
Y	WO 94 01437 A (VANDENBERK JAN; HEERTUM ALBERTUS HENRICUS MARI (BE); JANSSEN PHARM), 20 de enero de 1994 (1994-01-20), página 9; reivindicaciones	1-39
Y	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, EE.UU., vol. 42, no. 17, 1999, páginas 3342-3355, XP000981238 ISSN; 0022-2623, todo el documento	1-39

34
295

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US 03/28523

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 32-34 se refieren a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda se realizó y se basó en los supuestos efectos del compuesto/composición.

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

243
297

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.

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre los miembros de la familia de patentes

Solicitud Internacional No. PCT/US 03/28523

Documento de Patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9113872 A	19-09-1991	AU 639536 B2	29-07-1993
		AU 7303091 A	10-10-1991
		CA 2075057 A1	16-09-1991
		EP 0594593 A1	04-05-1994
		JP 5505599 T	19-08-1993
		WO 9113872 A1	19-09-1991
		US 5302599 A	12-04-1994
FR 2103639 A	14-04-1972	AU 448887 B2	30-05-1974
		AU 3271371 A	01-03-1973
		DE 2143614 A1	05-04-1973
		FR 2103639 A5	14-04-1972
		GB 1354554 A	05-06-1974
EP 0151826 A	21-08-1985	AT 87626 T	15-04-1993
		AU 573673 B2	16-06-1988
		AU 3736485 A	12-09-1985

		BG 40965 A3	14-03-1987
		CA 1259609 A1	19-09-1989
		CZ 8500164 A3	15-12-1993
		DE 3486121 D1	06-05-1993
		DE 3486121 T2	15-07-1993
		DK 8985 A	10-07-1985
		EP 0151826 A1	21-08-1985
		ES 8706668 A1	16-09-1987
		FI 850079 A,B	10-07-1985
		GR 850060 A1	05-04-1985
		HU 36471 A2	30-09-1985
		IE 59707 B1	23-03-1994
		IL 74018 A	31-08-1988
		JP 7068240 B	26-07-1995
		JP 60185777 A	21-09-1985
		KR 8701169 B1	15-06-1987
		KR 8800247 B1	15-03-1988
		KR 9001545 B1	12-03-1990
		KR 9001546 B1	12-03-1990
		NO 850085 A,B	10-07-1985
		NZ 210776 A	30-03-1988

301

		PH 23995 A	09-02-1990
		PL 251488 A1	12-01-1987
		PT 79809 A,B	01-02-1985
		RO 90622 A1	10-12-1986
		SU 1396964 A3	15-05-1988
		US 4839374 A	13-06-1989
		ZA 8500187 A	27-08-1986
		ZM 285 A1	29-08-1986
		ZW 485 A1	30-07-1986
		US 4695575 A	22-09-1987
WO 9816530 A	23-04-1998	AT 240335 T	15-05-2003
		AU 4813897 A	11-05-1998
		CA 2268195 A1	23-04-1998
		DE 69722020 D1	18-06-2003
		DE 69722020 T2	22-01-2004
		DK 932609 T3	01-09-2003
		EP 0932609 A1	04-08-1999
		JP 2001502327 T	20-02-2001
		PT 932609 T	30-09-2003

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre los miembros de la familia de patentes

Solicitud Internacional No. PCT/US 03/28523

Documento de Patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9816530 A		SI 932609 T1	31-10-2003
		WO 9816530 A1	23-04-1998
EP 0542136 A	19-05-1993	US 5364866 A	15-11-1994
		AT 248825 T	15-09-2003
		AU 709451 B2	26-08-1999
		AU 1775497 A	05-06-1997
		AU 674499 B2	02-01-1997
		AU 3057092 A	07-06-1993
		CA 2121253 A1	13-05-1993
		CZ 9401102 A3	14-06-1995
		DE 69233189 D1	09-10-2003
		DK 612318 T3	08-12-2003
		EP 1052255 A1	15-11-2000
		EP 1110954 A1	27-06-2001

		EP 0542136 A1	19-05-1993
		EP 0612318 A1	31-08-1994
		EP 0957102 A1	17-11-1999
		EP 0959076 A1	24-11-1999
		EP 0959075 A1	24-11-1999
		EP 0963984 A1	15-12-1999
		FI 942052 A	30-06-1994
		HU 70855 A2	28-11-1995
		IL 103622 A	06-12-2000
		JP 2927551 B2	28-07-1999
		JP 7501055 T	02-02-1995
		NO 941647 A	04-05-1994
		NZ 245006 A	27-11-1995
		PH 30432 A	09-05-1997
		PT 542136 T	31-03-2003
		RO 114447 B1	30-04-1999
		RU 2127731 C1	20-03-1999
		SK 45694 A3	08-02-1995
		WO 9309102 A1	13-05-1993
		US RE37029 E1	23-01-2001
		US RE37478 E1	18-12-2001
		US RE37729 E1	04-06-2002

		US 5658911 A	19-08-1997
		US 5776963 A	07-07-1998
		US 5550130 A	27-08-1996
		US 5629326 A	13-05-1997
		US 5977140 A	02-11-1999
		US 5977113 A	02-11-1999
		US 5552414 A	03-09-1996
		US 5612342 A	18-03-1997
		US 6001834 A	14-12-1999
		US 5559117 A	24-09-1996
		US 5574032 A	12-11-1996
		US 5648363 A	15-07-1997
		US 5624927 A	29-04-1997
		US 5607945 A	04-03-1997
		US 5583145 A	10-12-1996
		US 5580875 A	03-12-1996
WO 9507274 A	16-03-1995	AT 191214 T	15-04-2000
		AU 689802 B2	09-04-1998
		AU 769 2894 A	27-03-1995
		BG 63272 B1	31-08-2001

Formulario PCT/ISA/210 (anexo de la familia de patentes) (julio de 1992)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre los miembros de la familia de patentes

Solicitud Internacional No. PCT/US 03/28523

Documento de Patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de familia de patentes	Fecha de publicación
WO 9507274 A		BG 100388 A	31-07-1996
		BR 9407413 A	12-11-1996
		CA 2170056 A1	16-03-1995
		CN 1133043 A,B	09-10-1996
		CZ 9600614 A3	11-09-1996
		DE 69423767 D1	04-05-2000
		DE 69423767 T2	20-07-2000
		DK 7177739 T3	10-07-2000
		WO 9507274 A1	16-03-1995
		EP 0717739 A1	26-06-1996
		ES 2144528 T3	16-06-2000
		FI 961016 A	05-03-1996
		GR 3033575 T3	29-09-2000
		HU 75875 A2	28-05-1997
		IL 110844 A	28-10-1999

		JP 6502431 T	11-03-1997
		NO 960888 A	05-03-1996
		NZ 273581 A	27-05-1998
		PL 313347 A1	24-06-1996
		PT 717739 T	31-07-2000
		RO 116811 B1	29-06-2001
		RU 2136680 C1	10-09-1999
		SI 9420058 A,B	31-12-1996
		SK 27196 A3	01-10-1996
		US 5767116 A	16-06-1998
		ZA 9406798 A	06-04-1995
WO 9840386 A	17-09-1998	AU 6721598 A	29-09-1998
		WO 9840386 A1	17-09-1998
		EP 0966470 A1	29-12-1999
		JP 2001515485 T	18-09-2001
		US 6201004 B1	13-03-2001
		US2001008903 A1	19-07-2001
WO 9401437 A	20-01-1994	AT 201684 T	15-06-2001
		AU 669196 B2	30-05-1996
		AU 4565993 A	31-01-1994

		CA 2137673 A1	20-01-1994
		DE 69330283 D1	05-07-2001
		DE 69330283 T2	10-01-2002
		DK 672043 T3	27-08-2001
		WO 9401437 A1	20-01-1994
		EP 0672043 A1	20-09-1995
		ES 2159526 T3	16-10-2001
		FI 950138 A	12-01-1995
		GR 3036445 T3	30-11-2001
		JP 7508741 T	28-09-1995
		KR 251892 B1	01-09-2000
		MX 9304190 A1	28-02-1994
		NO 950124 A	12-01-1995
		NZ 254113 A	28-08-1995
		PT 672043 T	30-11-2001
		US 6348457 B1	19-02-2002
		ZA 9305017 A	12-01-1995

215
309

CLIENT MATTER NO.: WYNC-0318

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
Before the United States Receiving Office (PCT/RO)

for the Patent Cooperation Treaty

Via Express Mail Label No. EL975570411US

In re application of:	**WYETH**
International Application No.:	**PCT/US03/28523**
International Filing Date:	**11 September 2003**
Title:	**ANTIDEPRESSANT PIPERIDINE DERIVATIVES OF HETEROCYCLE-FUSED BENZODIOXANS**

Assistant Commissioner of Patents
Box PCT (RO/US)
Washington, D.C. 20231

Dear Sir:

RESPONSE TO INVITATION
TO CORRECT PRIORITY CLAIM

In response to the Invitation to Correct Priority Claim mailed 30 October 2003 for the above-identified patent application, enclosed is a corrected copy of Sheet 4 of the Request.

Priority application identified as Item (2) was filed one day prior to the subject PCT application and the serial number had not yet been assigned to that priority application. We have since received information that Serial Number 10/659,160 has been assigned to Item (2). That serial number has been inserted at the appropriate box on the enclosed Sheet 4.

Applicant respectfully requests the preparation of a certified copy of the priority documents listed on Sheet 4 be completed and transmitted to the International Bureau of WIPO by the deadline of January 12, 2004. Authorization to charge to our Deposit Account No. 23-3050 any fees or credit any overpayment in the fees associated with this communication is hereby given.

Respectfully submitted,

Wendy A. Choi
Registration No. 36,697

/lw
Enc.: Sheet 4 of the Request

Date: 09 January 2004

WOODCOCK WASHBURN LLP
One Liberty Place - 46th Floor
Philadelphia, PA 19103
(215) 568-3100

206
310

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)	60/410,033	US		
item (2) 10 September 2003 (10.09.2003)	10/659,160	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 Organization 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*): *Number 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 :

RCF
311

No. de Caso del Cliente: WYNC-0318

EN LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMÉRICA

Para el Tratado de Cooperación de Patentes

Por No. de Etiqueta de Correo Expreso EL975570411US

En referencia a la solicitud de: WYETH

No. de Solicitud Internacional: PCT/US03/28523

Fecha de Presentación Internacional: 11 de septiembre, 2003

Título: ANTIDEPRESIVOS DERIVADOS DE PIPERIDINA DE BENZODIOXANOS DE HETEROCICLO FUSIONADO

Subcomisario de Patentes

Casillero PCT (RO/US)

Washington, D.C. 20231

Estimado Sr.:

RESPUESTA A LA INVITACIÓN PARA CORREGIR LA REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

En respuesta a la Invitación para Corregir la Reivindicación de Prioridad enviada por correo el 30 de

206
312

octubre de 2003 para la solicitud de patente arriba identificada, adjunto se encuentra una copia de la Página 4 del Pedido.

La solicitud de prioridad identificada en el Ítem (2) se presentó un día antes que la solicitud PCT y el número de acta aún no había sido asignado a la solicitud prioritaria. Hemos recibido información de que se asignó el Número de Acta 10/659.160 al Ítem (2). Dicho número de acta ha sido ingresado en el casillero correspondiente en la Página 4 adjunta.

El solicitante respetuosamente solicita la preparación de una copia certificada de los documentos de prioridad enunciados en la Página 4 para que se complete y envíe a la Oficina Internacional de la OMPI ("WIPO") antes del vencimiento del 12 de enero de 2004. Por la presente se autoriza al cobro de nuestra Cuenta de Depósito No. 23-3050 cualquier arancel o a acreditar cualquier excedente en los aranceles relacionados con esta comunicación.

Atentamente,

[Aparece una firma ilegible]

Wendy A Choi

Matrícula No. 36.697

/lw

Adj.: Página 4 del Pedido

ECT
3/3

Fecha: 09 de enero de 2004

WOODCOCK WASHBURN LLP

One Liberty Place - 46th Floor

Philadelphia, PA 19103

(215) 568-3100

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 *(dia/mes/año)*	Número de la solicitud anterior	Cuando la solicitud anterior sea:		
		solicitud nacional: País	solicitud regional:* Oficina regional	solicitud internacional: Oficina receptora
ítem(1) 12 de septiembre de 2002 (12.09.2002)	60/410.033	US		
ítem(2) 10 de septiembre de 2003 (10.09.2003)	10/659.160	US		
ítem(3)				
ítem(4)				
ítem(5)				

☐ Se indican otras reivindicaciones de prioridad en el Casillero Complementario.

234
315

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 anterior 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):*

Fecha (*dia/mes/año)* Número País (*u Oficina Regional)*

Casillero No. VIII DECLARACIONES

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

☐ Casillero N° VIII (i) Declaración sobre la identidad del inventor:

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

PATENT COOPERATION TREATY

JL/WAC 231 318

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

LUCCI, Joseph
Woodcock Washburn LLP
One Liberty Place
46th Floor
Philadelphia, PA 19103
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

RECEIVED
DEC 0 3 2004
DOCKET DEPT
WWKMN

RECEIVED
DEC 0 3 2004
Woodcock Washburn

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Rule 71.1)

Date of mailing (day/month/year)	26.11.2004
Applicant's or agent's file reference: WYNC-0318	IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/US 03/28523	11.09.2003	12.09.2002

Applicant
WYETH

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 invention 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:	Authorized Officer
European Patent Office - Gitschiner Str. 103 D-10958 Berlin Tel. +49 30 25901 - 0 Fax: +49 30 25901 - 840	Geier, A Tel. +49 30 25901-706

Form PCT/IPEA/416 (January 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
WYNC-0318		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US 03/28523	11.09.2003	12.09.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC		
C07D491/04		
Applicant		
WYETH		

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 8 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	Date of completion of this report
06.04.2004	26.11.2004
Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office - Gitschiner Str. 103 D-10958 Berlin Tel. +49 30 25901 - 0 Fax: +49 30 25901 - 840	Authorized Officer Frelon, D Telephone No. +49 30 25901-312

Form PCT/IPEA/409 (Cover Sheet) (January 2004)

236
320

INTERNATI NAL PRELIMINARY EXAMINATI N REPORT International application No. PCT/US 03/28523

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

1-60 as originally filed

Claims, Numbers

1-39 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:

INTERNATI NAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT International application No. PCT/US 03/28523

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. 32-34 with regard to industrial applicability

   because:

   ☐ the said international application, or the said claims Nos. relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

   ☐ 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. 32-34 with regard to industrial applicability

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	1-39
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-39
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-31,35-39
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Re Item III

Claims 32-34 are directed to methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy. They relate to subject-matter considered by this authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT.
Under the terms of Rule 39.1(iv) PCT, the ISA was not required to carry out a search of such claims, but as indicated in the ISR, the search was carried out and based on the alleged effects of the compounds. Similarly, the IPEA (which is the ISA) is not required to carry out an international preliminary examination of such claims, but as for the ISR, the IPER will be based on the alleged effects of the compounds (Rule 67.1 (iv) PCT).

For the assessment of the present claims 32-34 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 a first use in medical treament and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment. 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).

Re Item V

1. **Cited documents**

D1: WO-A-9113872
D2: FR-A-2103639
D3: EP-A-0151826
D4: WO-A-9816530
D5: EP-A-0542136
D6: WO-A-9507274
D7: WO-A-9840386

D8: WO-A-9401437
D9: Journal Of Medicinal Chemistry, (1999), 42(17), 3342-3355

2. Novelty

D1 differs essentially from the present subject-matter by the benzimidazole group which links directly (n = 0) through its N-1 to the 4-position of the piperidine (a close compound appears in compound of example 7).
D2 differs essentially by the benzimidazole group directly linked by its C-2 (a close compound is the example 8) .
D3 shows a difference in the substitution of the 4-position of the piperidine by a benzimidazole type ring linked via a methylene link (B = CH_2 corresponding to the application wherein n = 1; see examples 210, 212, 213 and 217).
D4 and D5 disclose structurally very close compounds in examples 9 and 10 of D4 and examples 90-92 of D5 wherein a benzoisothiazol or a benzoisoxazol group is in place of the benzo-"QZ-heteroring" according to the present invention: the difference is essentially the position of the second heteroatom: in the prior art the heteroring is a 1,2-heteroring whereas in the present application the benzo-"QZ-heteroring" is a 1,3-heteroring.
D6 and D7 differ essentially by the replacement of the link $(CH_2)_n$ wherein n = 1 by a nitrogen atom (see figure I of D6 or D7 wherein U, E or X and E' or X' are alkylene; Q is IIc; V is a bond; R_8 or R_5 is H and T represents a benzo-"QZ-heteroring").
D8 and D9 are background art.

3. Inventive step

3.1 The problem underlying the present application (pages 1, 30-31) is to provide selective serotonin reuptake inhibitors useful for the treatment of depression and related illnesses.

3.2 It is noted that prior art compounds are known to possess one or both antipsychotic and antidepressant activities as interacting with serotonic and/or

dopaminergic receptors. It is also noted that "some experts consider psychotic manifestations the hallmark of a delusional or psychotic depressive subtype" (the Merck manual, 7th Ed., section 15, 1532). The treatment of psychosis can therefore also treat depression. In absence of evidence of the contrary or of more specifically substantiated biological properties of the claimed subject-matter, the citations appear all relevant regarding their biological targets.

3.3 The novelty of the presently claimed subject-matter is established on minor structural differences with compounds of D1 to D7. In addition D8 shows that 4-(3-benzofuranyl)piperidinyl and 4-(3- benzothienyl)piperidinyl derivatives are useful for the same indications (a.o. depression, anxiety, bulimia and addiction). D9 shows that the basic core of N-substituted (2,3- dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methylamine derivatives is necessary to have a serotoninergic activity.

The skilled person facing the problem to prepare antidepressant piperidine derivatives will combine the teachings of the various cited prior art and come to the present invention with the expectation that the new compounds solve the problem.

3.4 Depending on which similarly close prior art document the skilled person can chose among D1 to D7 as starting point, the way to come to the present application is different. This means that the application is probably non unitary: various parts of the claimed domain show different distinguishing features when compared with different prior art documents. There appears to lack a differentiating criterion which should be common to all the claimed compounds and serve the novelty acknowlegement of the application as well. Test results have been provided and confirm the expected presence of the activity, but they do not help to show that any particular novelty feature is responsible for an unexpected effect on which the inventive step can be recognized over the whole claimed scope.

3.5 The Applicant's attention is drawn to the fact that the claims as presently drafted do not fully satisfy PCT requirements. Particularly, the protection which is sought should comply with a reasonable breadth of a scope covering only variants which solve the problem underlying the invention.

It is realized that the Applicant is entitled to claim all obvious modifications of what was concretely described, *i.e.* a certain number of examples, and that alternative variations have to be supported by the description

Claims as drafted, especially claim 1, cover a large amount of variations and combinations and, therefore, may extend the scope of the claims beyond what has actually been investigated by the inventor(s). Such a generalisation (breadth of the scope) appears ***speculative*** in view of the closeness of the prior art and of the given illustration which is relatively limited since presently all prepared compounds correspond to structures wherein: X and Y form an additional condensation with a N-containing heteroring (as actually indicated in the application title); R^2 represent a halogen of a methoxy; R^3 is H and N = 0 [note that the compound of "example" 10 with a benzothiophen-7-yl does not illustrate the present invention since, according to figure I, the piperidine-$(CH_2)_n$- should be linked to the 5-membered "QZ-heteroring" moiety].

It can be therefore questioned whether all forms covered by the claimed scope are actually part of the invention, depending on which criterion the acknowledgment of an inventive step should based. It can also be questioned whether the constant features found in the illustrative examples form a necessary characterisitic of the invention which should not vary out of the ***reasonable*** extent of the usual equivalents and (bio)isosters.

The extent of a "reasonable generalisation" also depends on the extent of the illustration and also upon the relative distance to the prior art compounds which presently is very close.

There is indeed a great variety of structural possibilities which are claimed and not yet explored by the Applicant, the *effect of which cannot be foreseen* having regard to the problem underlying the present application and consequently which are not solutions of the problem. The meanings of the substituents are also to be considered in view of the reproducibility and the feasablity of the invention in all its claimed aspects. Thus it cannot be ascertained that all the encompassed compounds fall within the scope of the claims of the present application and/or

constitute actual solutions to the problem underlying the application.

In conclusion, the inventive step required by Article 33 (3) PCT can be acknowledged only for a well-defined scope embracing a reasonable generalisation of the very invention as illustrated. It should have been shown credibly that the unexpected effect on which the acknowledgment of an inventive step is to be based concerns all the claimed compounds.

5. Miscellaneous

5.1 It is noted that the title is in accordance with the examples as it concerns compounds which have an heteroring condensed on the benzodioxan of the left hand end [note that such a feature in combination with the benzo-"QZ-heteroring" would appropriately form the required differentiating feature; nevertheless, its unexpected effect would still be to show]. Claim 1 does not comply with the title since X and Y are not necessarily combined to form the said heteroring.

5.2 Considering the usual understanding of the drawings of chemical formulas, especially on the undefined bonds with a ring, compound of "example" 10 (claim 26) does not seem to belong to the present subject-matter (its a benzothiophen-7-yl does not fit with figure I which reads as comprising only benzo-"QZ-rings" linked through either the 2- or the 3-position). It should have been deleted (see point 3.5, above).

293
327

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

PCT

[En el margen superior izquierdo aparece un sello que reza:] COPIA ENVIADA AL CLIENTE EN FECHA: 16/12/04 AM101204

[En la parte superior aparece un sello que reza:] RECIBIDO, 03 DE DICIEMBRE DE 2004, DEPARTAMENTO DE REGISTROS, WWKMN

[En la parte superior aparece otro sello que reza:] RECIBIDO, 03 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;

Woodcock Washburn LLP

One Liberty Place

Piso 46

Filadelfia, PA 19103

ESTADOS UNIDOS DE NORTEAMÉRICA.

Fecha de envío: (*día/mes/año*): 26.11.2004

Referencia de archivo del solicitante o agente: WYNC-0318

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud internacional No.: PCT/US03/28523

Fecha de presentación internacional (*día/mes/año*): 11.09.2003

Fecha de prioridad (*día/mes/año*): 12.09.2002

Solicitante: WYETH

244
328

1. Por la presente se notifica al solicitante que esta Autoridad de Examen 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).

329

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 descriptos 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:

346
330

Oficina de Patentes Europea, Calle Gitschiner 103

D-10958 Berlín

Tel. +49 30 25901-0

Fax: +49 30 25901-840

Funcionario Autorizado: Geier, A

Tel. + 49 30 25901-706

[Sello] Oficina de Patentes Europea

242
331

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-0318

PARA OTROS TRÁMITES: Véase la Notificación de Transmisión de Informe de Examen Preliminar Internacional (Formulario PCT/IPEA/416)

Solicitud Internacional No.: PCT/US 03/28523

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

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 8 páginas, incluyendo la carátula.

248
332

☐ 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 de la opinión

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

249
333

VIII. ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición: 06.04.2004

Fecha de finalización del informe: 26.11.2004

Nombre y domicilio de correspondencia de la autoridad de examen preliminar internacional:

Oficina de Patentes Europea, Calle Gitschiner 103

D-10958 Berlín

Tel. +49 30 25901-0

Fax: +49 30 25901-840

Funcionario Autorizado: Frelon, D

Tel. No: +49 30 25901-312

[Sello] Oficina de Patentes Europea

250

334

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.PCT/US 03/28523

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

1-60 originalmente presentadas

Reivindicaciones, números

1-39 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:

☐ 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 una 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

336

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:

285
337

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional N°: PCT/US 03/28523

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. 32-34 con respecto a la aplicación industrial

porque:

☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones se relacionan con el siguiente objeto que no requiere examen preliminar internacional (*especificar*):

☐ 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*):

RY
338

☐ 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. 32-34 con respecto a la aplicación industrial

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

255
339

Novedad (N)	Sí: Reivindicaciones 1-39
	No: Reivindicaciones
Paso Inventivo (IS)	Sí: Reivindicaciones 1-39
	No: Reivindicaciones
Aplicación (IA)	Sí: Reivindicaciones 1-31, 35-39
Industrial	No: Reivindicaciones

2. CITAS Y EXPLICACIONES

Véase la página aparte

256
300

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

PÁGINA APARTE

Solicitud Internacional No. PCT/US 03/28523

Ref.al punto III

Las reivindicaciones 32-34 se dirigen a métodos de tratamiento del cuerpo humano a través de cirugía o terapia. Se relacionan con un tema que esta autoridad considera cubierto por lo dispuesto en la Norma 67.1(iv), PCT.

Bajo las condiciones de la Norma 39.1(iv), PCT, no se solicitó a la ISA [*Autoridad de búsqueda internacional*] la realización de una búsqueda para tales reivindicaciones pero, tal como se indica en el ISR [*informe de búsqueda internacional*], la búsqueda se realizó y se fundó en los efectos supuestos de los compuestos. Asimismo, no se solicitó a la IPEA [*Autoridad de examen preliminar internacional*](que es la ISA) la realización de un examen preliminar internacional de tales reivindicaciones pero, al igual que el ISR, el IPER [*informe de examen preliminar internacional*] se fundará en los efectos supuestos de los compuestos (Norma 67.1 (iv),PCT).

Para evaluar la cuestión de aplicación industrial de las reivindicaciones 32-34, 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

257
341

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 utilización en un tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico. Por lo tanto, no se establecerá opinión con respecto a la aplicación industrial del tema de estas reivindicaciones (Sección 34(4) (a)(i), PCT)

Ref. al punto V

1. Documentos citados

D1: WO-A-9113872

D2: FR-A-2103639

D3: EP-A-0151826

D4: WO-A-9816530

D5: EP-A-0542136

D6: WO-A-9507274

D7: WO-A-9840386

2355
342

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

PÁGINA APARTE

Solicitud Internacional No. PCT/US 03/28523

D8: WO-A-9401437

D9: Journal Of Medicinal Chemistry, (1999), 42(17), 3342-3355

2. Novedad

D1 se diferencia fundamentalmente del tema de la presente invención por el grupo benzimidazolo, el cual se une directamente (n=0) a través de su N-1 a la posición 4 de la piperidina (un compuesto parecido aparece en el compuesto del ejemplo 7)

D2 se diferencia fundamentalmente por la unión directa del grupo benzimidazolo por su C-2 (un compuesto parecido es el ejemplo 8).

D3 muestra una diferencia en la sustitución de la posición 4 de la piperidina por un anillo de tipo benzimidazolo unido a través de una unión de metileno ($B=CH_2$ correspondiente a la solicitud en donde n=1; véase los ejemplos 210, 212, 213 y 217).

D4 y D5 revelan compuestos estructuralmente muy parecidos en los ejemplos 9 y 10 de D4 y en los ejemplos 90-92 de D5 en donde un grupo benzoisotiazol o un grupo benzoisoxazol se encuentra en lugar del benzo-"QZ-heteroanillo" de acuerdo con

254
343

la presente invención: la diferencia se encuentra fundamentalmente en la posición del segundo heteroátomo: en el arte previo el heteroanillo es un 1,2-heteroanillo mientras que en la presente solicitud el benzo-"QZ-heteroanillo" es un 1,3-heteroanillo.

D6 y D7 se diferencian fundamentalmente por el reemplazo de la unión $(CH_2)_n$ en donde n=1 por un átomo de nitrógeno (véase la figura I de D6 o D7 en donde U,E o X y E' o X' son alquileno; Q es IIc; V es un enlace; R6 o R5 es H y T representa un benzo-"QZ-heteroanillo").

D8 y D9 son antecendentes.

3. Paso inventivo

3.1 El problema que subyace en la presente invención (páginas 1, 30-31) se relaciona con el suministro de inhibidores selectivos de reabsorción de serotonina útiles para el tratamiento de la depresión y enfermedades relacionadas.

3.2 Se observa que en los compuestos del arte previo se conoce que poseen actividad antidepresiva o actividad antipsicótica, o ambas al interactuar con los receptores serotónicos y/o

285
349

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

PÁGINA APARTE

Solicitud Internacional No. PCT/US 03/28523

dopaminérgicos. También se observa que "algunos expertos consideran las manifestaciones psicóticas como la característica distintiva de un subtipo depresivo de delirio o psicótico" (manual Merck, 7ma Ed; artículo 15, 1532). Por lo tanto, el tratamiento de la psicosis también puede tratar con la depresión. Por falta de evidencia que indique lo contrario o de propiedades biológicas corroboradas más específicamente sobre el tema reivindicado, todas las citas parecen ser relevantes en cuanto a los objetivos biológicos.

3.3 La novedad del tema reivindicado en la presente invención se funda en las diferencias estructurales menores con los compuestos de D1 y D7. Además, D8 muestra que los derivados de 4-(3-benzofuranil)piperidinil y 4-(3-benzotienil)piperidinil son útiles para las mismas indicaciones (depresión, ansiedad, bulimia y adicción, entre otros temas). D9 muestra que el núcleo básico de los derivados de N-substituido (2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-ilmetilamina es necesario para tener una actividad serotoninérgica.

264

345

La persona versada en el tema que se enfrente al problema de preparar derivados de piperidina antidepresivos combinará las enseñanzas de los diversos artes previos citados y llegará a la presente invención con la esperanza de que los compuestos nuevos resolverán el problema.

3.4 La forma de llegar a la presente invención dependerá de la elección que haga la persona versada en la materia entre los documentos D1 a D7 de arte previo parecido como punto de partida. Esto quiere decir que probablemente la invención no sea unitaria: diversas partes del campo reivindicado muestran diferentes características distintivas al compararlas con distintos documentos del arte previo. Parece existir una falta de criterio de diferenciación que debería ser común a todos los compuestos reivindicados y también debería servir para el reconocimiento de la novedad de la solicitud. Se han proporcionado los resultados de las pruebas, y éstos confirman la presencia esperada de la actividad, pero no ayudan a demostrar que cualquiera de las características novedosas particulares son causantes de un efecto inesperado sobre el que pueda reconocerse el paso inventivo sobre el alcance reivindicado en su totalidad.

3.5 Se llama la atención del Solicitante sobre el hecho de que las reivindicaciones tal como fueron redactadas no satisfacen

en su totalidad con los requisitos del PCT. En particular, la protección buscada debería cumplir con una amplitud del alcance que cubra sólo las variantes que resuelven el problema que subyace en la presente invención.

263
347

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

PÁGINA APARTE

Solicitud Internacional No. PCT/US 03/28523

Se sabe que el Solicitante tiene derecho a reivindicar todas las modificaciones obvias de lo descripto concretamente, es decir, una cierta cantidad de ejemplos, y que las variaciones alternativas deben estar sustentadas por la memoria descriptiva.

Las reivindicaciones tal como se encuentran redactadas, en especial la reivindicación 1, cubren una gran cantidad de variaciones y combinaciones y, por lo tanto, puede exceder el alcance de las reivindicaciones más allá de lo que realmente haya(n) investigado el/los inventor(es). Esta generalización (amplitud del alcance) parece ***especulativa*** a la vista de la similitud del arte previo y de la ilustración dada que es relativamente limitada ya que actualmente todos los compuestos preparados corresponden a estructuras en donde: X e Y forman una condensación adicional con un heteroanillo que contiene N (como se indica en el título de la solicitud); R_2 representa un halógeno de un metoxi; R_3 es H y N=0 [observar que el compuesto del "ejemplo" 10 con un benzotiopen-7-il no ilustra la presente invención ya que, de acuerdo con la figura I,

piperidina-$(CH_2)_n$ debería estar unida al grupo ""QZ-heteroanillo de 5 miembros].

En consecuencia, puede ponerse en duda si todas las formas cubiertas por el alcance reivindicado son verdaderamente parte de la invención, lo cual dependerá del criterio sobre el cual se funde el reconocimiento de paso inventivo. También puede ponerse en duda si las características constantes de los ejemplos ilustrativos constituyen una característica necesaria de la invención que no debe variar fuera del alcance ***razonable*** de los (bio)isosteros y equivalentes habituales.

El alcance de una "generalización razonable" depende además del alcance de la ilustración y de la distancia relativa a los compuestos del arte previo que, actualmente, es muy cercana.

Sin lugar a duda existe una gran variedad de posibilidades estructurales reivindicadas y no exploradas aún por el Solicitante, y *cuyo efecto no puede preverse* al considerar el problema que subyace en la solicitud presente, y por lo tanto, no representan soluciones al problema. También deben considerarse los significados de los sustituyentes a la vista de la disponibilidad de reproducción y de la viabilidad de la invención en todos los aspectos reivindicados. De este modo, no puede determinarse que todos los compuestos abarcados se

encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones de la presente solicitud y/o

constituyen soluciones verdaderas al problema que subyace en la solicitud.

En conclusión, el paso inventivo requerido en la Sección 33(3), PCT puede reconocerse únicamente para un alcance bien definido que abarque una generalización razonable de la invención tal como fue ilustrada. Se debería haber demostrado de manera creíble que el efecto inesperado sobre el cual se deba fundar el reconocimiento de paso inventivo involucra todos los compuestos reivindicados.

5. Varios

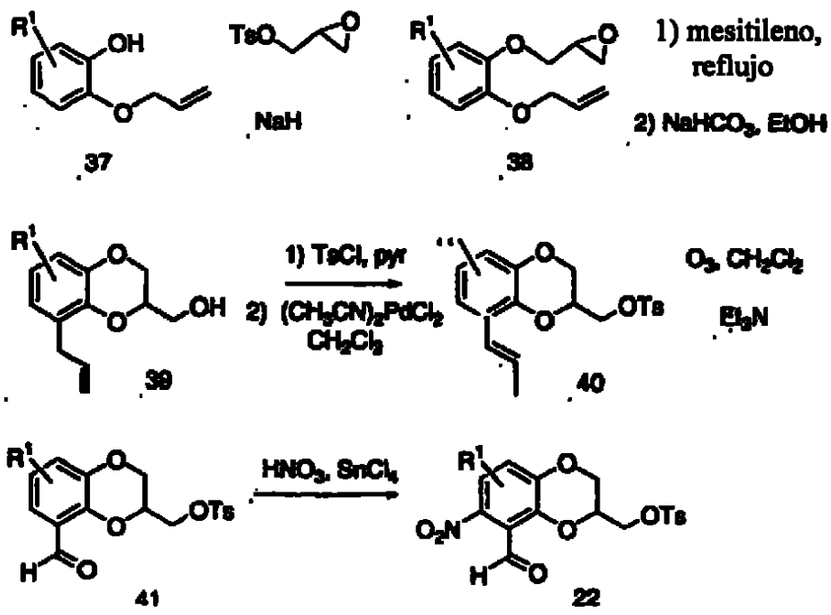
5.1 Se observa que el título está en conformidad con los ejemplos dado que involucra compuestos que tienen un heteroanillo condensado en el benzodioxano del extremo izquierdo [tener en cuenta que dicha característica combinada con el "QZ-heteroanillo" formaría adecuadamente la característica distintiva requerida; sin embargo, aún debería probarse el efecto inesperado]. La reivindicación 1 no cumple

262
351

con el título dado que X e Y no necesariamente se combinan para formar dicho heteroanillo.

5.2 Si se tiene en cuenta la comprensión habitual de los dibujos de las fórmulas químicas, en especial en las uniones con un anillo no definidas, el compuesto del "ejemplo" 10 (reivindicación 26) no parece pertenecer al tema presente(es un benzotiofen-7-il, no cuadra con la figura 1 que indica que sólo comprende benzo-"QZ-anillos" unidos a través de las posiciones 2 o 3). Debería haberse eliminado (véase el punto 3.5 arriba).

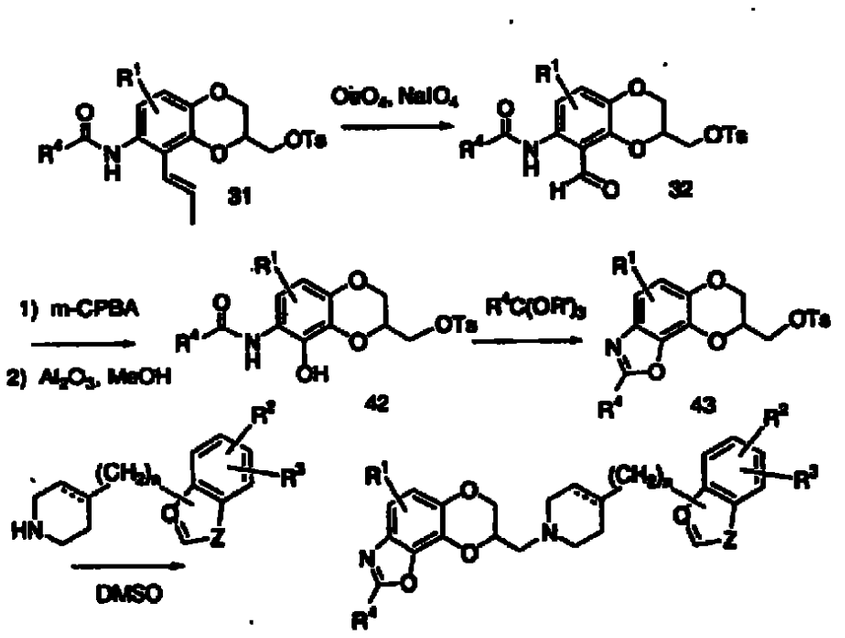
bicarbonato de sodio en etanol y el alcohol se convierte en el tosiilato (40) o haluro como se describió anteriormente. Después del reordenamiento del enlace doble mediante el tratamiento con cloruro de bis-acetonitrilo paladio (II) catalítico en cloruro de metileno en reflujo y la ruptura con ozono o tetróxido de osmio/peryodato de sodio como se describió anteriormente, el aldehído (41) resultante se nitra en forma regioselectiva con una combinación de ácido nítrico y cloruro de estaño (IV).



Esquema 10

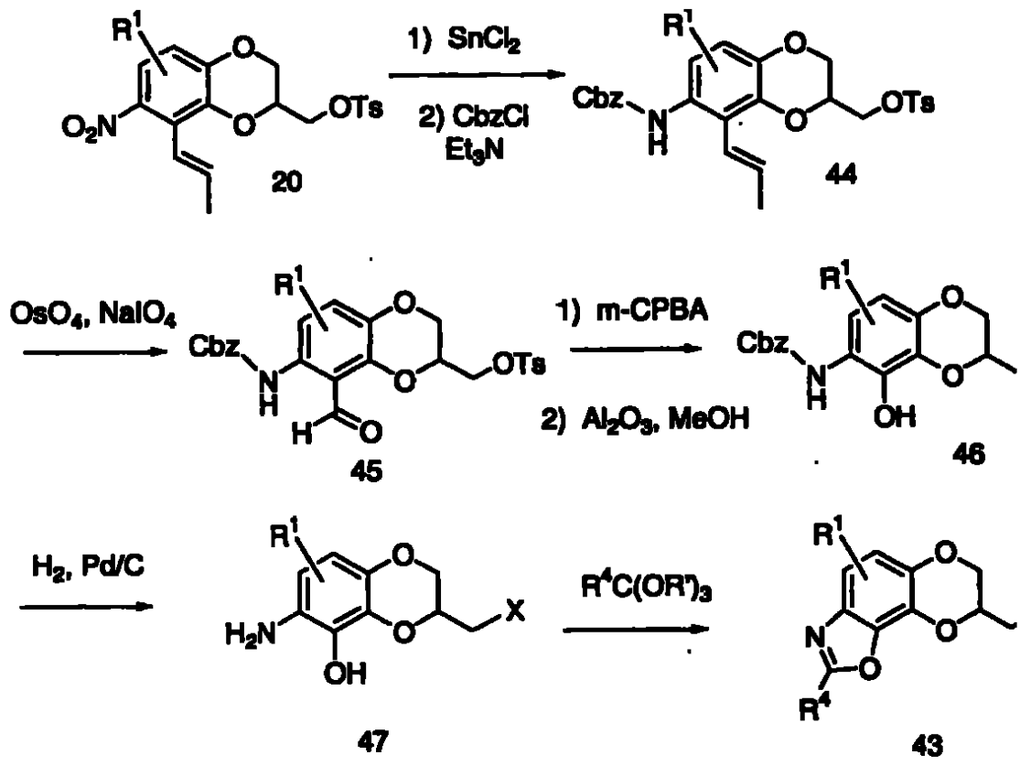
Las 7,8-dihidro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-ilmetilaminas de la invención se preparan como se ilustra en el Esquema 8 a continuación. La amido olefina (31) descrita en el Esquema 8 se rompe en la o-amidobenzaldehído

(32) correspondiente mediante el tratamiento con tetróxido de osmio catalítico en la presencia de peryodato de sodio. El aldehído se convierte en el fenol (42) mediante el tratamiento con ácido metacloroperoxibenzoico en una reacción de Baeyer-Villager y la ciclación hacia el 7,8-dihidro[1,4]dioxino[2,3-g]benzoxazol (43) se efectúa mediante el tratamiento a reflujo con un agente de deshidratación apropiado tal como un orto éster o un catalizador de ácido tal como ácido p-toluenosulfónico. El reemplazo del tosilato o haluro con la piperidina sustituida apropiadamente en algún solvente de alto punto de ebullición tal como sulfóxido de dimetilo da los compuestos del título de la invención.



Esquema 11

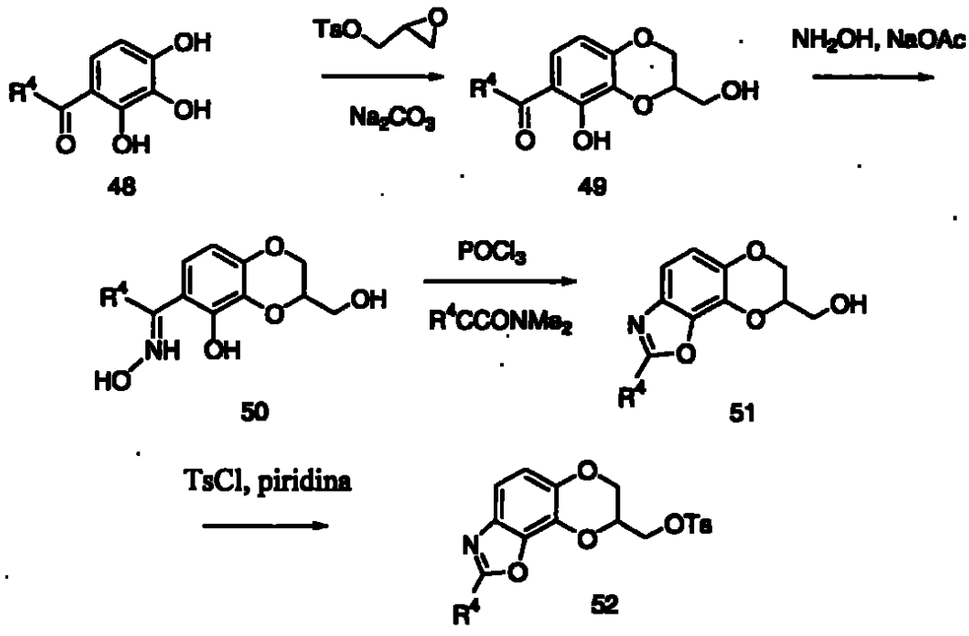
Alternativamente (Esquema 12), la nitro olefina (20) puede reducirse con cloruro de estaño (II) como se describió en el Esquema 8 anterior y protegerse con un grupo protector adecuado tal como carbobenzoxi (Cbz) antes de que la olefina se rompa hacia el aldehído (45) mediante el tratamiento con tetróxido de osmio/peryodato de sodio y el aldehído se convierte en un fenol (46) mediante el procedimiento de Baeyer-Villager. La desprotección mediante el tratamiento con hidrógeno sobre paladio sobre carbono da el o-aminofenol (47) que se cicla hacia el 7,8-dihidro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol (43) mediante el tratamiento con el orto éster, ácido carboxílico o anhídrido apropiado. El tratamiento del o-aminofenol con bromuro o cloruro de cianógeno o un cloruro de carbamoilo sustituido adecuadamente lleva a los compuestos de la invención en donde R^4 es amino. El tratamiento del o-aminofenol con carbonil diimidazol da la oxazolona que lleva a los compuestos de la invención en donde R^4 es halo mediante el tratamiento con un anhídrido inorgánico tal como cloruro o bromuro de fosforilo. El reemplazo del tosilato con la piperidina sustituida apropiadamente como anteriormente da los compuestos del título de la invención.



Esquema 12

Los compuestos de la invención en donde R^1 es hidrógeno y R^4 es alquilo se preparan más preferentemente de acuerdo con el esquema 13 siguiente. La 2',3',4'-trihidroxiacilfenona (48) se alquila en forma regioselectiva con tosilato de glicidilo o una epihalohidrina en la presencia de una base tal como carbonato de sodio para dar el 7-acil-8-hidroxibenzodioxan-2-metanol (49) correspondiente. Después de la conversión de l cetona en la oxima (50) mediante la reacción con clorhidrato de hidroxilamina y acetato de sodio, la ciclación hacia el oxazol (51) se efectúa mediante el

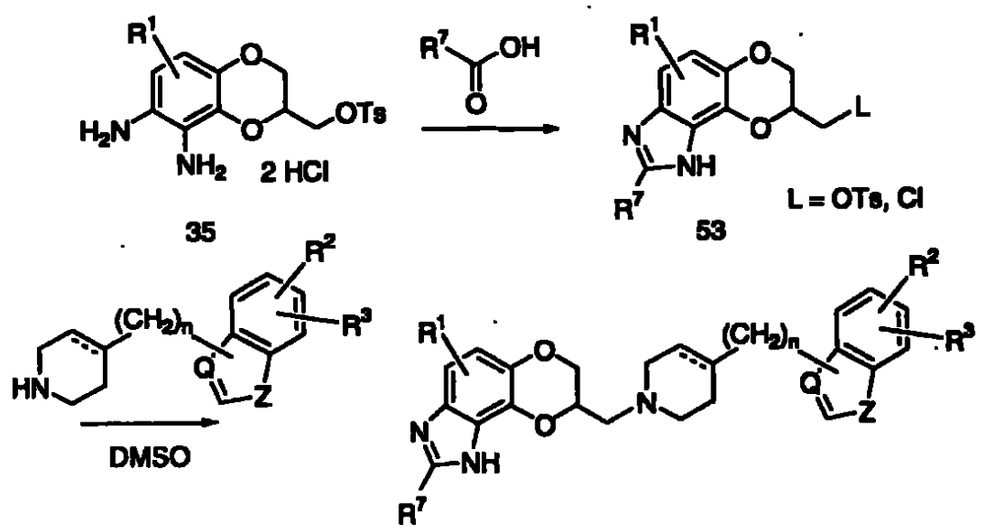
tratamiento con cloruro de fosforilo en la amida del ácido dimetilalcanoico apropiada. El 7,8-dihidro-1,6,9-trioxa-3-aza-ciclopenta[a]naftalen-8-metanol resultante se convierte en el tosilato (52) mediante el tratamiento con cloruro de p-toluenosulfonilo en piridina y se combina con la piperidina apropiada como se describió anteriormente para dar los compuestos del título de la invención.



Esquema 13

Los 7,8-dihidro-3H-6,9-dioxa-1,3-diaza-ciclopenta[a]naftalenos de la invención se preparan como se ilustra en el Esquema 14 a continuación. La diamina 35 descrita en el Esquema 9 se cicla mediante el tratamiento a

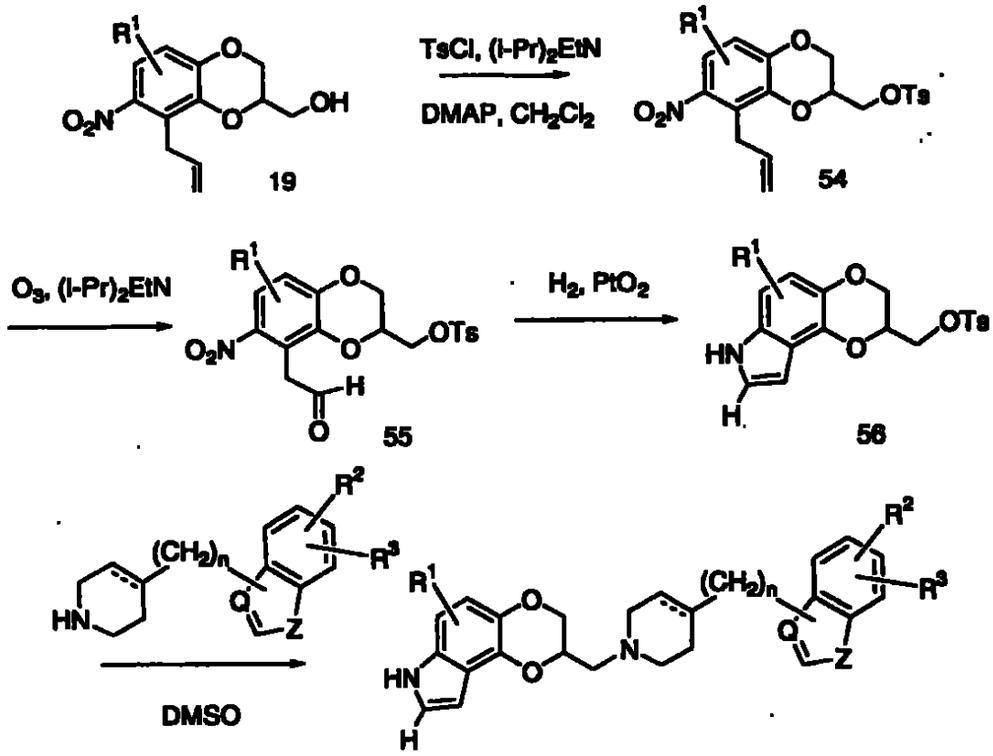
reflujo con el ácido carboxílico para dar el imidazol (53). El reflujo del diclorhidrato de diamina en ácidos carboxílicos de punto de ebullición más alto ocasionalmente produce el reemplazo de un grupo tosilato con un cloruro. El reemplazo del tosilato o haluro con la piperidina sustituida apropiadamente en algún solvente de alto punto de ebullición tal como sulfóxido de dimetilo da 7,8-dihidro-3H-6,9-dioxa-1,3-diaza-ciclopenta[a]naftalenos de la invención en donde R^7 es hidrógeno, perfluoroalquilo o alquilo. El tratamiento de la diamina descrita anteriormente con bromuro o cloruro de cianógeno o un cloruro de carbamoilo sustituido adecuadamente lleva a los compuestos de la invención en donde R^7 es amino. El tratamiento de la diamina con carbonil diimidazol da la imidazolona que lleva a compuestos de la invención en donde R^7 es halo mediante el tratamiento con un anhídrido inorgánico tal como cloruro o bromuro de fosforilo. El reemplazo del tosilato con la piperidina sustituida apropiadamente como anteriormente da los compuestos del título de la invención.



Esquema 14

Los 2,3-dihidro-7H-[1,4]dioxo[2,3-e]indoles de la invención se preparan como se ilustra en el Esquema 15 a continuación. Específicamente, el alcohol primario (19) a partir del reordenamiento de Claisen descrito en el Esquema 4 es convierte en el tosilato (54) mediante la reacción con cloruro de p-toluenosulfonilo en la presencia de una amina terciaria o piridina, o alternativamente en un haluro mediante la reacción con tetrabromuro de carbono o tetracloruro de carbono en combinación con trifenilfosfina. La cadena lateral de alilo luego se rompe hacia el aldehído (55) mediante el tratamiento con ozono a baja temperatura, seguido por la elaboración con una base terciaria tal como diisopropiletilamina o trietilamina, o mediante el tratamiento con tetróxido de osmio y peryodato de sodio. La

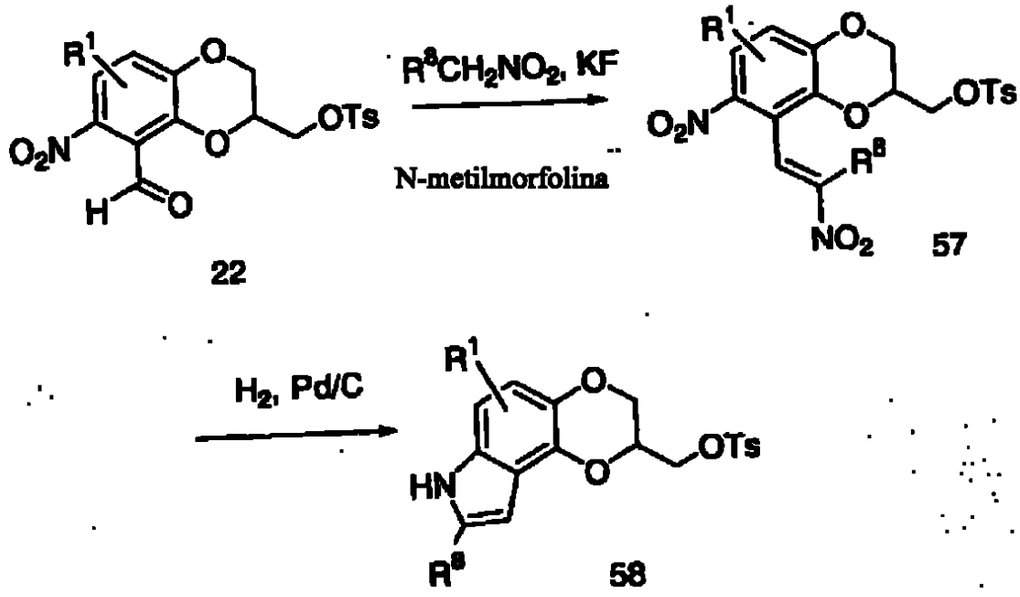
reducción del grupo nitro con hidrógeno sobre óxido de platino lleva directamente a la formación del indol (56) en donde R^8 es hidrógeno. Alternativamente, el aldehído puede tratarse con un reactivo de Grignard de alquilo apropiado o con trifluorometil trimetilsilano en la presencia de fluoruro de cesio, luego se oxida hacia una cetona con un oxidante adecuado 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 R^8 es alquilo o trifluorometilo. El reemplazo del tosilato o haluro con la piperidina sustituida apropiadamente en algún solvente de alto punto de ebullición tal como sulfóxido de dimetilo da los compuestos del título de la invención.



Esquema 15

Los 2,3-dihidro-7H-[1,4]dioxino[2,3-e]indoles de la invención pueden alternativamente prepararse a partir delnitroaldehído 21 mediante el siguiente procedimiento (Esquema 16). El o-nitrobenzaldehído (22) se condensa con el nitroalcano apropiado en la presencia de un catalizador de base adecuado para dar el α,β-dinitroestireno (57). La reducción de ambos grupos nitro con hidrógeno sobre paladio sobre carbono está acompañada por la ciclación para formar el indol (58). El reemplazo del tosilato con la piperidina

sustituida apropiadamente como anteriormente da los compuestos del título de la invención.



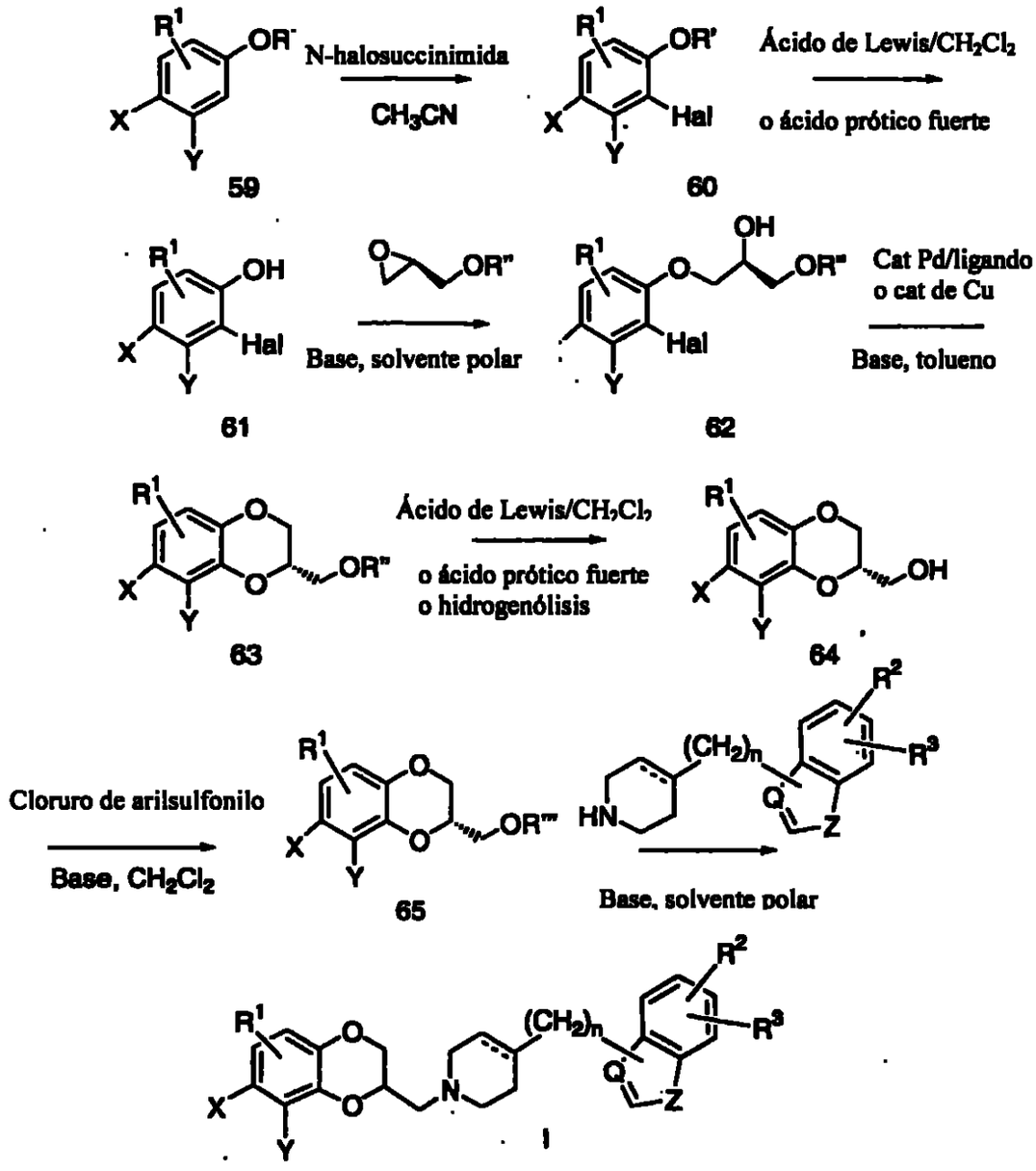
Esquema 16

Los compuestos de la invención pueden resolverse en sus enantiómeros mediante métodos convencionales, o preferentemente, los enantiómeros individuales pueden prepararse directamente mediante la sustitución del (2R)-(-)-glicidil 3-nitrobenceno-sulfonato o tosilato (para la S benzodioxano metanamina) o (2S)-(+)-glicidil 3-nitrobenceno-sulfonato o tosilato (para el enantiómero R) en lugar de la epihalohidrina o el tosilato de glicidilo racémico en los procedimientos precedentes.

En aún otro método, los benzodioxanos de heterociclo-fusionado de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 17. La síntesis del compuesto I está compuesto por los pasos que comienzan con la halogenación de 59 donde R' es alquilo de 1-6 átomos de carbono, con reactivos tales como N-halosuccinamida en acetonitrilo para dar 60 (donde Hal es halógeno tal como Br, Cl o I). La desprotonación de 60 con ácidos de Lewis tales como tribromuro de boro, tricloruro de boro, tricloruro de aluminio, cloruro de férrico, o yoduro de trimetilsililo en un solvente adecuado tal como cloruro de metileno, o con ácidos próticos fuertes tales como HBr y HCl da la sal 61. La base libre 61 puede obtenerse mediante la neutralización con una suspensión de resina Amberlyst A-21 en solventes polares tales como etanol o metanol.

La alquilación de 61, ya sea como la base libre o como la sal, con éteres de glicidilo protegidos con bencilo o 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 adecuados tales como DMSO, DMF o DMA en la presencia de bases tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, o trietilamina da 62. 62 luego se

cicló usando catalizadores de paladio tales como tris(dibencilidenacetona)dipaladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, o acetato de paladio con ligandos del grupo formado por (±) BINAP y enantiómeros separados de ellos, (±) Tol-BINAP y enantiómeros de él; 1-1'-bis(difenilfosfino) ferroceno, 1,3-bis(difenilfosfino)propano, y 1,2 bis(difenil-fosfino)etano en la 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 de potasio tribásico en un solvente adecuado tal como tolueno, o alternativamente, con un catalizador de cobre tal como yoduro de cobre en la presencia de bases tales como NaH, LiH, KH en un solvente adecuado tal como tolueno para dar 63.



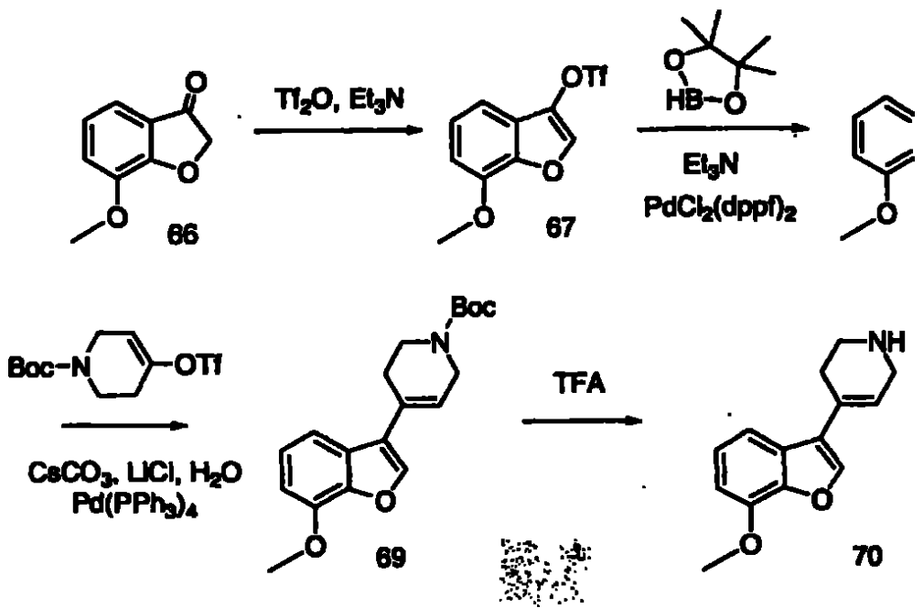
Esquema 17

La desprotección de la quinolina 63 con ácidos de Lewis tales como tribromuro de boro, tricloruro de boro, tricloruro de aluminio, cloruro férrico, yoduro de trimetilsililo en un solvente adecuado tal como cloruro de

metileno, o con ácidos próticos fuertes tales como HBr y HCl o en condiciones de ruptura reductiva usando el catalizador Pd y reactivos de transferencia de hidrógeno tales como hidrógeno, ciclohexano, metil ciclohexano, o formato de amonio da el benzodioxanometanol de heterociclo fusionado 64. El grupo hidroxilo 64 puede activarse con un cloruro de arilo o arilsulfonilo tal como cloruro de p-toluenosulfonilo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de 2-, 3- o 4-nitrobencenosulfonilo, o cloruro de 2- o 4-bromobencenosulfonilo en la presencia de bases tales como trietilamina o piridina en solventes adecuados tales como cloruro de metileno, THF, o tolueno para dar 65 en donde R'" es un sulfonato adecuado tal como p-toluenosulfonato, metanosulfonato, 2-, 3- o 4-nitrobencenosulfonato, o 2- o 4-bromobencenosulfonato. El acoplamiento final de 65 con piperidinas apropiado para la invención, en la presencia de bases tales como la base de Hünig (diisopropiletilamina), carbonato de potasio, o carbonato de sodio en solventes polares tales como THF, dioxano, DMSO, DMF, o DMA da los compuestos de la invención I.

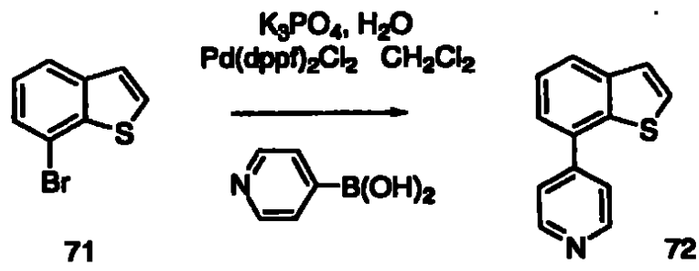
Los fenoles, gluayacoles, catecoles, 2',3',4'-trihidroxialcilfenonas y metiltosilatos de benzodioxano apropiados para la composición química precedente son compuestos conocidos o pueden ser preparados por un experto

en el arte. Las piperidinas y tetrahidropiridinas sustituidas apropiadamente son compuestos conocidos o pueden ser preparadas fácilmente por un experto en el arte, por ejemplo como se ilustra en el Esquema 18 a continuación para 4-(7-metoxibenzofuran-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina. La benzofuranona sustituida apropiadamente (66) se convierte en el triflato (67) mediante el tratamiento con anhídrido tríflico y una base terciaria tal como trietilamina. La conversión en el dioxaborolano (68) se efectúa mediante el tratamiento con 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano en la presencia de una base terciaria y un catalizador de paladio adecuado tal como cloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II). El dioxaborolano (68) se acopla con el triflato azaheterocíclico protegido apropiado en las condiciones de Suzuki que consisten en un catalizador de paladio tal como tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) para dar (69), que después de la desprotección da la tetrahidropiridina sustituida (70) adecuada para la producción de ciertos compuestos de la invención. La reducción del enlace adecuado 70 mediante la hidrogenación sobre un catalizador tal como paladio sobre carbono da la piperidina sustituida, que se necesita para la producción de aún otros compuestos de la invención.



Esquema 18

Las piridinas sustituidas apropiadas para el Esquema 2 son compuestos conocidos o pueden ser preparadas por un experto en el arte mediante el método ilustrado para la 4-benzo[b]tiofen-7-il-piridina del Esquema 19 a continuación. El bromobenzotiofeno o bromobenzofurano (71) puede acoplarse con ácido piridina-4-borónico en condiciones de Suzuki que consisten en un catalizador de paladio tal como cloruro de [1,1'-bis(difeneilfosfino)ferroceno]paladio (II) para dar los compuestos intermedios (72) útiles para la producción de los compuestos de la invención.



71 72

Esquema 19

Un protocolo similar al usado por Cheetham et al (Neuropharmacol. 32:737, 1993) se usó para determinar la afinidad de los compuestos de la invención para el transportador de serotonina. La capacidad de los compuestos de desplazar ^{3}H-paroxetina de membranas de la corteza frontal de ratas machos se determinó usando un dispositivo de filtración de Tom Tech para separar la unión de ^{3}H-paroxetina libre y un contador Wallac 1205 Beta Plate® para la radioactividad unida cuantitativa. K_i así determinadas para antidepresivos clínicos comunes son 1,96 nM para fluoxetina, 14,2 nM para imipramina y 67,6 nM para zimelidina. Se halló una correlación fuerte entre la unión de ^{3}H-paroxetina en la corteza frontal de rata y la inhibición de la asimilación de ^{3}H-serotonina.

La alta afinidad para el receptor de 5-HT_{1A} de serotonina se estableció ensayando la capacidad del compuesto

reivindicado de desplazar [^{3}H] 8-OHDPAT (dipropilaminotetralina) del receptor de serotonina de 5-HT_{1A} después de una modificación del procedimiento de Hall et al, J. Neurochem. 44, 1685 (1985) que utiliza células CHO transfectadas establemente con receptores de 5-HT_{1A} humanos. Las afinidades de 5-HT_{1A} para los compuestos de la invención se informan a continuación como K_i.

La actividad antagonista en receptores de 5-HT_{1A} se estableció usando un ensayo de unión de ^{35}S-GTPγS similar al usado por Lazareno y Birdsall (Br. J. Pharmacol. 109: 1120, 1993), en donde se determinó la capacidad del compuesto del ensayo de efectuar la unión de ^{35}S-GTPγS a las membranas que contienen receptores de 5-HT_{1A} humanos clonados. Los antagonistas producen un aumento en la unión mientras que los antagonistas no producen ningún aumento sino que en cambio revierten los efectos del agonista común 8-OHDPAT. El efecto inhibidor máximo del compuesto del ensayo está representado como el I_{max}, mientras que su potencia se define con la IC_{50}.

Los resultados de los tres procedimientos de ensayo experimental comunes descritos en los tres párrafos precedentes son los siguientes:

Compuesto	Afinidad del Transportador de 5-HT Ki (nM)	Afinidad del Receptor de 5-HT_{1A} Ki (nM)	Función de 5-HT_{1A} IC_{50} (nM) (I_{max})
Ejemplo 1	9,25	4,89	498,5 (100)
Ejemplo 2	78,00	21,59	
Ejemplo 3	18,50	15,88	436,6 (87,4)
Ejemplo 4	70,00	2,66	167,3 (91,0)
Ejemplo 5	35,00	23,43	1000,0 (30,0)
Ejemplo 6	8,50	14,53	145,5 (100)
Ejemplo 7	2,48	4,74	25,8 (100)
Ejemplo 8	33,00	3,45	146,9 (100)
Ejemplo 9	13,00	20,20	1978,0 (50,0)
Ejemplo 10	10,00	34,87	391,9 (40,5)
Ejemplo 11	213,00	15,71	15530,0 (70,0)
Ejemplo 12	109,00	8,67	589,6 (100)
Ejemplo 13	94,00	134,90	2516,0 (100)
Ejemplo 14	17,00	19,75	166,8 (100)

Como los antidepresivos fluoxetina, paroxetina y sertralina, los compuestos de esta invención tienen la capacidad de bloquear potencialmente la asimilación del neurotransmisor cerebral serotonina. Por lo tanto son útiles para el tratamiento de enfermedades comúnmente tratadas mediante la administración de antidepresivos de inhibidor de asimilación selectiva de serotonina (SSRI), tales como depresión (que incluye en forma no taxativa el trastorno depresivo mayor, depresión infantil y distimia), ansiedad, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático, trastorno disfórico premenstrual (también llamado síndrome premenstrual), trastorno de déficit de atención (con y sin hiperactividad), trastornos obsesivos compulsivos (que incluyen en forma no taxativa tricotilomanía), trastornos del espectro obsesivo compulsivo (que incluyen en forma no taxativa el autismo), trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada, obesidad, trastornos alimentarios tales como anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, acaloramiento vasomotor, adicción a la cocaína y al alcohol, disfunción sexual (que incluye en forma no taxativa eyaculación precoz), incontinencia (que incluye, en forma no taxativa, incontinencia fecal, incontinencia por impulso, incontinencia de desborde, incontinencia pasiva, incontinencia refleja, incontinencia urinaria por estrés,

incontinencia por esfuerzo e incontinencia urinaria), y enfermedades relacionadas. Además, los compuestos de esta invención tienen potente afinidad y actividad antagonista en los receptores de serotonina de $5HT_{1A}$ cerebral. Recientes ensayos clínicos que emplean mezclas de drogas (por ejemplo, fluoxetina y pindolol) han demostrado un inicio más rápido de la eficacia de los antidepresivos para el tratamiento que combina la actividad de SSRI y el antagonismo de $5HT_{1A}$ (Blier y Bergeron, 1995; F. Artigas et al, 1996; M. B. Tome et al, 1997). Los compuestos de la invención son entonces muy interesantes y útiles para tratar enfermedades depresivas.

Por lo tanto la invención proporciona métodos de tratamiento, prevención, inhibición o alivio de cada una de las enfermedades enumeradas anteriormente en un mamífero, preferentemente un humano, los métodos comprenden proporcionar una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de esta invención al mamífero que lo necesita.

También están abarcadas por la presente invención las composiciones farmacéuticas para tratar o controlar estados de enfermedad o condiciones del sistema nervioso central que comprenden al menos un compuesto de la Fórmula I, mezclas de ellos, y/o sales farmacéuticas de ellos, y un

portador farmacéuticamente aceptable para ellos. Esas composiciones se preparan de acuerdo con procedimientos farmacéuticos aceptables, tales como los que se describen en Ciencias Farmacéuticas de Remington, 17ª edición, ed. Alfonoso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985). Los portadores farmacéuticamente aceptables son aquellos que son compatibles con los demás ingredientes en la formulación y biológicamente aceptables.

Los compuestos de esta invención pueden administrarse oral o parenteralmente, puros o en combinación con portadores farmacéuticos convencionales. Los portadores sólidos aplicables pueden incluir una o más sustancias que también pueden actuar como agentes saborizantes, lubricantes, solubilizadores, agentes de suspensión, rellenos, deslizantes, auxiliares de compresión, ligantes o agentes desintegradores de tabletas o un material de encapsulación. En los polvos, el portador es un sólido finamente dividido que está mezclado con el ingrediente activo finamente dividido. En las tabletas, el ingrediente activo se mezcla con un portador que tiene las propiedades de compresión necesarias en proporciones adecuadas y se compacta en la forma y el tamaño deseados. Los polvos y las tabletas preferentemente contienen hasta el 99% del ingrediente activo. Los portadores sólidos adecuados incluyen, por ejemplo, fosfato de calcio, estearato de magnesio, talco,

azúcares, lactosa, dextrina, almidón, gelatina, celulosa, metil celulosa, carboximetil celulosa de sodio, polivinilpirrolidona, cerás de bajo punto de fusión y resinas de intercambio de iones.

Se pueden usar portadores líquidos en la preparación de soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires. El ingrediente activo de esta invención puede disolverse o suspenderse en un portador líquido farmacéuticamente aceptable tal como agua, un solvente orgánico, una mezcla de aceites o grasa farmacéuticamente aceptables. El portador líquido puede contener otros aditivos farmacéuticos adecuados tales como solubilizadores, emulsionadores, tampones, conservantes, edulcorantes, agentes saborizantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, colorantes, reguladores de la viscosidad, estabilizadores u osmo-reguladores. Ejemplos adecuados de portadores líquidos para la administración oral y parenteral incluyen agua (particularmente que contienen los aditivos precedentes, por ejemplo derivados de celulosa, preferentemente una solución de carboximetil celulosa de sodio), alcoholes (que incluyen alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos, por ejemplo, glicoles) y sus derivados, y aceites (por ejemplo, aceite de coco y aceite de arachis fraccionado). Para la administración parenteral

el portador puede también ser un éster aceitoso tal como oleato de etilo y miristato de isopropilo. Se usan portadores líquidos estériles en composiciones en la forma líquida estéril para la administración parenteral.

Las composiciones farmacéuticas líquidas que son soluciones o suspensiones estériles pueden administrarse por ejemplo, mediante inyección intramuscular, intraperitoneal o subcutánea. Las soluciones estériles también pueden administrarse en forma intravenosa. La administración oral puede estar en forma de composición líquida o sólida.

Preferentemente, la composición farmacéutica está en forma de dosificación oral, por ejemplo tabletas, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos o supositorios. En esa forma, la composición se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del ingrediente activo; las formas de dosificación unitarias pueden ser composiciones empaquetadas, por ejemplo polvos empaquetados, tubos, ampollas, jeringas prellenadas o sachets que contienen líquidos. La forma de dosificación unitaria puede ser, por ejemplo, una cápsula o tableta, o puede ser el número apropiado de cualquiera de esas composiciones en forma de paquete.

La cantidad provista al paciente varía según qué se está administrando, el propósito de la administración, tal como profilaxis o terapia, y el estado del paciente, al forma de administración y similares. En aplicaciones terapéuticas, los compuestos de la presente invención se proporcionan a un paciente que ya está sufriendo una enfermedad en una cantidad suficiente para curar o al menos mejorar parcialmente los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para lograr esto se define como una "cantidad terapéuticamente eficaz". La dosificación que se debe usar en el tratamiento de un caso específico debe ser determinada subjetivamente por el médico que lo trata. Las variables involucradas incluyen la condición específica y el tamaño, la edad y el patrón de respuesta del paciente. Generalmente, una dosis inicial de 5 mg por día con un aumento gradual en la dosis diaria hasta 150 mg por día, para proporcionar el nivel de dosificación deseado en el humano.

Proporcionar, como se usa aquí, significa administrar directamente un compuesto o una composición de la presente invención, o administrar una prodroga, un derivado o un análogo que forma una cantidad equivalente del compuesto o la sustancia activa dentro del cuerpo.

La presente invención incluye prodrogas de compuestos de la Fórmula I, Ia y Ib. La prodroga, como se utiliza aquí, significa un compuesto que puede convertirse in vivo por medios metabólicos (por ejemplo, hidrólisis) en un compuesto de la Fórmula I. Diferentes formas de prodrogas son conocidas en el arte, por ejemplo, como se discute en Bundgaard, (ed.), Diseño de Prodrogas, Elsevier (1985); Widder, et al (ed.), Métodos de Enzimología, volumen 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al, (ed.), "Diseño y Aplicación de Prodrogas, Manual de Diseño y Desarrollo de Drogas, Capítulo 5, 113-191 (1991), Bundgaard, et al, Revista de Revisiones de Administración de Drogas, 8.1-38 (1992), Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 y siguientes (1988); y Higuchi y Stella (eds.) Prodrogas como Sistemas de Administración de Drogas Novedosos, Sociedad Química Estadounidense (1975).

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

COMPUESTO INTERMEDIO 1

3-Aliloxi-4-metoxinitrobenceno

97,5 g (0,51 mol) de la sal de sodio de 5-nitroguayacol se disolvieron en un litro de DMF y se agregaron 1,5

equivalentes de bromuro de alilo. La reacción se calentó a 65°C durante dos horas, después de cuyo tiempo la mayor parte del color oscuro se había descargado y tlc (1:1 CH_2Cl_2/hexano) indicó la pérdida del material inicial. El solvente se concentró en vacío y el residuo se lavó con agua. El producto se aisló mediante filtración y se secó en un vacío. Esto dio 112 g de sólido amarillo pálido. Una muestra recristalizada a partir de metanol, dio un punto de fusión de 93°C-94°C.

COMPUESTO INTERMEDIO 2

2-Aliloxi-4-nitrofenol

A un litro de sulfóxido de dimetilo se agregaron 750 ml de hidróxido de sodio acuoso 2 N y la mezcla se calentó a 65°C. El sólido amarillo pálido 3-aliloxi-4-metoxinitrobenceno preparado anteriormente se agregó en porciones durante un período de 30 minutos y luego la temperatura se elevó a 95°C y se mantuvo durante 3 horas, después de cuyo tiempo el material inicial se había consumido. Se dejó enfriar la mezcla y se vertió en una mezcla de 1 L de hielo y 1 L de HCl 2 N. 73 gramos del producto deseado crudo pero homogéneo (mediante tlc 1:1 CH_2Cl_2/hexano) se aisló como un sólido marrón claro mediante filtración. 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 amarillo pálido que, cuando se recristalizó a partir de etilo/acetato/hexano, dio punto de fusión de 61°C-62°C. El líquido madre acuoso a partir de la cristalización inicial precedente se extrajeron con 2 L de acetato de etilo. Esto se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hacia un aceite oscuro. La cromatografía de columna sobre sílice con 1:1 CH_2Cl_2/hexano dio 12 g adicionales del compuesto del título como un sólido amarillo pálido. La elución con 2% MeOH en $CHCl_3$ dio 12 g de un aceite oscuro que se cristalizó lentamente en vacío. Esto demostró que era el producto de Claisen, 3-alil-4-nitrocatecol.

COMPUESTO INTERMEDIO 3

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

20 g (0,50 mol) de 60% NaH/aceite mineral se colocó en un matraz de dos litros y se lavó con 500 ml de hexano. Se agregó 1 L de DMF, seguido por 77 g (0,40 mol) del 2-aliloxi-4-nitrofenol preparado en el paso previo. El agregado del fenol se realizó en porciones bajo argón. Después de agitar la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente bajo argón, se agregaron 108 g (0,48 mol) de (R)-glicidil tosilato y la mezcla se calentó a

70°C-75°C bajo nitrógeno toda la noche. Al enfriar, la DMF se removió en vacío y se reemplazó con un litro de cloruro de metileno. Esto se lavó con porciones de 500 ml de HCl 2 N, bicarbonato de sodio saturado y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio. La mezcla se filtró, se concentró hacia un aceite en vacío y se realizó la cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 1:1 hexano/cloruro de metileno como eluyente. Esto dio 43 g del producto contaminado con vestigios de los dos materiales iniciales, seguido por 21 g del producto puro como un sólido amarillo pálido. El material impuro se recristalizó a partir de 1,2 L de 10% de acetato de etilo/hexano para dar 34 g de (R)-(2-aliloxi-4-nitrofenoximetil)-oxirano puro (homogéneo en tlc de gel de sílice con 1:1 hexano/cloruro de metileno) (punto de fusión de 64°C).

Análisis Elemental para: $C_{12}H_{13}NO_5$

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

Hallado: c, 57,50; H, 5,21; N, 5,43

COMPUESTO INTERMEDIO 4

(8-Alil-7-nitro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metanol

(R)-2-(2-Aliloxi-4-nitrofenoximetil)-oxirano (20 g, 80 mmoles) preparado como se describió anteriormente se calentó a 155°C en mesitileno durante 24 horas bajo

nitrógeno. La filtración del sólido negro que se formó dio 1,5 g de un material muy polar. La evaporación del solvente en vacío seguido por la cromatografía de columna sobre gel de sílice con cloruro de metileno como eluyente dio 10 g del material inicial 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 en reposo en vacío (punto de fusión 67°C). El rendimiento basado en el material inicial recuperado es del 75%.

Análisis Elemental para: $C_{12}H_{13}NO_5$

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

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

COMPUESTO INTERMEDIO 5

Éster de 8-alil-7-nitro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetilo del ácido tolueno-4-sulfónico

9,55 g (38,0 mmol) de (S)-(8-alil-7-nitro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metanol se disolvió en 465 ml de piridina, se agregaron 29,0 g (152 mmol) de cloruro de p-toluenosulfonilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno toda la noche. Luego se agregó agua para enfriar el cloruro de tosilo en exceso y el solvente

se removió en vacío y se reemplazó con cloruro de metileno. Esta solución se lavó con HCl 2 N, con bicarbonato de sodio saturado, y con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. La filtración, evaporación en vacío y la cromatografía de columna sobre gel de sílice con 1:1 hexano/cloruro de metileno como eluyente dio 12,6 g (92%) de éster de (R)-alil-7-nitro-2,3-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetilo del ácido tolueno-4-sulfónico, que se cristalizó lentamente a un sólido tostado (punto de fusión de 60°C-62°C) en reposo.

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

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

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

COMPUESTO INTERMEDIO 6

{7-Nitro-8-[1-propenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il}metil 4-metilbencenosulfonato

A una solución de 10,0 g (24,0 mmol) de (R)-[8-alil-7-nitro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato en 700 ml de benceno se agregó a 1,03 g de bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II) y la mezcla se refluyó bajo nitrógeno durante 48 horas. El catalizador

luego se removió mediante filtración y el filtrado se concentró en vacío hacia un aceite marrón. La cromatografía de columna sobre gel de sílice con cloruro de metileno como eluyente dio 7,2 g del compuesto del título como una mezcla de isómeros E y Z. Una muestra de {(2R)-7-nitro-8[(E)-1-propenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il}metil 4-metilbencenosulfonato se obtuvo como un sólido amarillo (punto de fusión de 105°C-106°C) mediante la evaporación de una fracción que contiene el isómero E puro.

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

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

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

COMPUESTO INTERMEDIO 7

{7-Nitro-8-[3-oxo-1-propenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il}metil 4-metilbencenosulfonato

{(2R)-7-nitro-8-[1-propenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxan-2-il}metil 4-metil bencenosulfonato (6,15 g, 15,2 mmol) se disolvió en 180 ml de dioxano. Luego se agregó dióxido de selenio (4,20 g, 37,9 mmol), seguido por 0,70 ml de agua. La mezcla heterogénea se calentó a reflujo bajo nitrógeno

durante 5 horas. Al enfriarse, la reacción se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido amarillo oscuro. Esto se disolvió en acetato de etilo mínimo y se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 30% acetato de etilo en hexano como eluyente para dar 5,75 g del (R)-enantiómero del compuesto del título como un sólido amarillo claro (punto de fusión de 138°C-140°C).

Análisis Elemental para: $C_{19}H_{17}NO_8S$

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

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

COMPUESTO INTERMEDIO 8

2,3-Dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil 4-metilbencenosulfonato

A una solución de {(2R)-7-nitro-8-[3-oxo-1-propenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il}metil 4-emtilbencenosulfonato (3,50 g, 8,35 mmole) en 200 ml de ácido acético/etanol (1:1) se agregó 2,35 g (42,1 mmol) de polvo de hierro y la mezcla se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 8 horas. Después de que la reacción se completó, se agregaron 150 ml de agua y la mezcla se filtró a través de un tapón de celita. 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 en vacío. El residuo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice usando una elución de gradiente que comienza con 20% de acetato de etilo/hexano y terminó con 70% de acetato de etilo/hexano para dar 1,85 g del (R)-enantiómero del compuesto del título como un aceite amarillo. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 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).

COMPUESTO INTERMEDIO 9

(8-Formil-7-nitro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato

{(2R)-7-nitro-8-[1-propenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxan-2-il}metil 4-metil bencenosulfonato (10,5 g, 25,9 mmol) disuelto en 400 ml de cloruro de metileno se trató con ozono en exceso a -78°C. Diisopropiletilamina (11,5 ml, 66,0 mmol) se agrego luego gota a gota durante 30 minutos y la mezcla se dejó llegar a temperatura ambiente y agitar durante toda la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla luego se diluyó a 600 ml con cloruro de metileno, se

lavó tres veces con porciones de 100 ml de HCl (acuoso) 2N, dos veces con porciones de 200 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado y con 200 ml de solución salina saturada. La solución se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en vacío hacia un aceite marrón crudo, que se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice con 10% hexano/cloruro de metileno para dar 7,52 g del (R)-enantiómero del compuesto del título como un sólido amarillo. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 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).

COMPUESTO INTERMEDIO 10

{7-Nitro-8-[(E)-3-oxo-1-butenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il}metil 4-metilbencenosulfonato

A una solución de 3,00 g (7,37 mmol) de [(2R)-8-formil-7-nitro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato en 250 ml de tolueno se agregó 2,90 g (9,10 mmol) de 1-trifenilfosforilideno-2-propanona. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 5 horas, durante cuyo tiempo algo de producto precipitó a partir de la solución. El solvente se removió

en vacío y el residuo crudo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice con cloruro de metileno como eluyente para dar 3,0 g del (R)-enantiómero del compuesto del título como un sólido amarillo. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 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 H); multiplete 4,2 δ (3 H); singulete 2,45 δ (3 H); singulete 2,4 δ (3 H).

COMPUESTO INTERMEDIO 11

(8-Metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3]quinolin-2-il)metil 4-metilbencenosulfonato

A una solución de {(2R)-7-nitro-8-[(E)-3-oxo-1-butenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxan-2-il}metil 4-metilbencenosulfonato (3,40 g, 7,83 mmol) en 200 ml de ácido acético/etanol (3:2) se agregó 2,25 g (40,2 mmol) de polvo de hierro y la mezcla se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 8 horas. Después de que la reacción fue completa, 150 ml de agua se agregaron y la mezcla se filtró a través de un tapón de celita. El filtrado se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de

magnesio, se filtró y se evaporó en vacío. El residuo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice usando una elución de gradiente que comienza con 20% de acetato de etilo/hexano y termina con 70% de acetato de etilo/hexano para dar 2,5 g del (R)-enantiómero del compuesto del título como un sólido amarillo. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 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 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 (3H).

COMPUESTO INTERMEDIO 12

[7-Nitro-8-(2-oxoetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato

Una solución de 4,2 g (10 mmol) de éster de (2R)-8-alil-7-nitro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetilo del ácido tolueno-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 agregaron 2,6 g (20 mmol) de diisopropiletilamina. La mezcla se dejó llegar a temperatura ambiente y se agitó bajo nitrógeno durante 24 horas. Luego se lavó con porciones de 300 ml de HCl (acuoso) 2 N, agua y solución salina saturada, se secó

sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en vacío para dar 3,8 g del (R)-enantiómero del compuesto del título como un cuarto sólido blanco hidratado, punto de fusión de 116°C-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

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

COMPUESTO INTERMEDIO 13

2,3-Dihidro-7H-[1,4]dioxino[2,3-e]indol-2-ilmetil 4-metilbencenosulfonato

Una mezcla de 3,75 g (9,2 mmol) de [(2R)-7-nitro-8-(2-oxoetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato y 3,0 g de óxido de platino en 50 ml de acetato de etilo se trató con 45 psi de hidrógeno sobre un aparato de hidrogenación de Parr durante 6 horas. La mezcla luego se filtró a través de celita y se concentró en vacío. El residuo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice primero con 10% de hexano/cloruro de metileno, luego con 1% de metanol/cloruro de metileno y finalmente 2% de metanol/cloruro de metileno para da 1,50 g del (R)-enantiómero del compuesto del título como un cuarto sólido blanco hidratado, punto de fusión de 145°C.

Análisis Elemental para: $C_{18}H_{17}NO_7S \cdot 0,25\ H_2O$

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

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

COMPUESTO INTERMEDIO 14

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

A una solución de 2',3',4'-trihidroxiacetofenona (10,6 g, 63,0 mmol) en DMF (75 ml) se agregó carbonato de potasio (17,4 g, 126 mol). Después de 5 minutos se agregó (R)-glicidil tosilato (9,67 g, 42,3 mmol), luego la mezcla heterogénea se calentó a 70°C durante 3 horas. Después de la remoción del solvente en vacío, el residuo se tomó 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 secarse en vacío. El aceite marrón crudo así obtenido se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice con 40% hexano/acetato de etilo como eluyente para dar el (S)-enantiómero del compuesto del título como un aceite amarillo que se solidifica al estar en reposo (7,5 g, 78%). MS (ESI) m/z 223 (M-H).

Análisis Elemental para: $C_{11}H_{12}O_5 \cdot 0,10\ H_2O$

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

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

COMPUESTO INTERMEDIO 15

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

Una solución de clorhidrato de hidroxilamina (2,38 g, 34,2 mmol) en 1:1 etanol/piridina (100 ml) se agregó 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 mmol) en etanol (200 ml). Luego se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 5 horas. Al enfriar, el solvente se removió y se reemplazó con acetato de etilo. La solución luego se lavó con agua (200 ml) y con HCl 2 N acuoso (100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó en vacío para dar 1,89 g (93%) del (S)-enantiómero del compuesto del título como un sólido gris, punto de fusión 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

Hallado: C, 53,51; H, 5,30; 5,58

COMPUESTO INTERMEDIO 16

[2-Metil-7,8-dihidro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-il]metanol

3,03 g (12,6 mmol) de 1-[(3S)-5-hidroxi-3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]-1-etanona oxima se disolvió en una mezcla de 1:3 N,N-dimetilacetamida/acetonitrilo (100 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo/agua y se agregó una solución de oxicloruro de fósforo (1,26 ml, 35 mmol) en 1:3 N,N-dimetilacetamida/acetonitrilo (30 ml). La mezcla de la reacción se agitó bajo nitrógeno durante un período de 48 horas. Luego se agregó a una solución fría con hielo, saturada de acetato de sodio, se exrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó en vacío. El aceite crudo resultante se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice con 60% hexano/acetato de etilo para remover impurezas y el producto se eluyó con 40% hexano/acetato de etilo. Después de la evaporación del solvente en vacío, 2,08 g (75%) del (S)-enantiómero del compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, punto de fusión 120°C. MS (ESI) m/z 222 (M+H)+.

Análisis Elemental para: $C_{11}H_{11}NO_4 \cdot 0,20\ H_2O$

Calculado: C, 58,77; H, 5,11; N, 6,23

Hallado: C, 58,93; H, 4,91; N, 6,14

COMPUESTO INTERMEDIO 17

[2-Metil-7,8-dihidro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-il]metil 4-metilbencenosulfonato

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 mmol) en cloruro de metileno (100 ml) se agregó cloruro de p-toluenosulfonilo (3,90 g, 20,4 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y una solución de diisopropiletilamina (3,55 ml, 20,4 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) luego se agregó gota a gota, seguido por 4-dimetilaminopiridina (0,65 g, 5,30 mmol). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó bajo nitrógeno toda la noche. La reacción se diluyó a 500 ml en volumen con cloruro de metileno, luego se lavó con HCl 2 N acuoso (200 ml), con bicarbonato de sodio acuoso saturado (200 ml) y con solución salina (150 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó en vacío a un aceite amarillo. El aceite crudo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando cloruro de metileno para remover impurezas y 3% de metanol/cloruro de metileno para eluir el (R)-enantiómero del compuesto del título, que se hace un

sólido blanco bajo vacío (2,56 g, 84%), punto de fusión de 123°C. MS (ESI) m/z 376 (M+H)+.

Análisis Elemental para: $C_{18}H_{17}NO_6O$

Calculado: C, 57,04; H, 4,63; N, 3,70

Hallado: C, 56,75; H, 4,62; N, 3,51

COMPUESTO INTERMEDIO 18

5-Bromo-6-metoxi-2-metilquinolina

Una solución de 6-metoxi-2-metilquinolina (177 g, 1,02 mol en acetonitrilo (1,77 L) se enfrió a 0°C-3°C seguido por el agregado en porciones de N-bromo-succinimida (200 g, 1,12 mol) durante un período de 30 minutos mientras se mantenía la misma temperatura. La suspensión marrón resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante otras 6 horas. La reacción luego se enfrió con una solución de $NaHSO_3$ al 10% (211 ml). La mezcla de la reacción se concentró a un volumen de 600 ml y luego se vertió lentamente en NaOH 0,1 N (2,5 L). La suspensión (pH=9) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, 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 como un sólido marrón. R_f= 0,39 (3:7) EtOAc/heptano; ^{1}H-NMR (DMSO) δ 8,30 (d, J=6,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J=6,9 Hz, 1H),

166

395

7,70 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J=6,5 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,66 (s, 3H).

Análisis Elemental para: $C_{11}H_{10}NOBr$

Calculado: C, 52,40; H, 3,97; N, 5,56

Hallado: C, 52,13; H, 3,94; N, 5,61

COMPUESTO INTERMEDIO 19

5-Bromo-2-metil-6-quinolinol

Una mezcla de 5-bromo-2-metil-6-metoxiquinolina (30 g, 0,12 mol) en 48% HBr (135 ml) se calentó a reflujo durante 7 horas luego se enfrió a 5°C durante 1 hora para dar una suspensión marrón y espeso. La suspensión se agitó a 0°C-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 como un sólido marrón. ^{1}H-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), 7,54 (d, J=8,7 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H). Una suspensión de la sal de bromhidrato de 5-bromo-2-metil-6-quinolinol (3,4 g, 10,5 mmol) y una resina de intercambio de iones Amberlyst A-21 (1,7 g, prelavado con MeOH luego se secó en un horno) en MeOH (35 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla luego se filtró y se concentró en vacío para dar 2,5

g (100%) de un sólido amarillo. R_f= 0,36 (1:1) EtOAc:heptano; ^{1}H-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).

COMPUESTO INTERMEDIO 20

(2S)-1-(Benciloxi)-3-[(5-bromo-2-metil-6-quinolinil)oxi]-2-propanol

Una solución de 5-bromo-2-metil-6-quinolinol (30,1 g, 126 mmol), (R)-bencil-glicidil éter (24,9 g, 152 mmol) y trietilamina (17,4 g, 172 mmol) en DMA (200 ml) se calentó en un baño de aceite a 95°C-98°C durante 2 días. La solución se enfrió y se vertió en agua (300 ml) mientras ase agitaba. El precipitado tostado formado se filtró, se lavó con agua (100 ml) y se secó en un horno de vacío para dar e37 g (73%) del compuesto del título como un sólido tostado. R_f= 0,35 (EtOAc); ^{1}H-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); rotación específica = +6,2° (c=1, CH_3OH).

Análisis Elemental para: $C_{20}H_{20}BrNO_3$

Calculado: C 59,66 H 4,97 N 3,48

Hallado: C 59,43 H 4,97 N 3,55

COMPUESTO INTERMEDIO 21

(2S)-2[(Benciloxi)metil-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino [2,3-f]quinolina

A una mezcla de (2S)-1-(benciloxi)-3-[5-bromo-2-metil-6-quinolinil)oxi]-2-propanol (100 g, 0,249 mol) y yoduro de cobre (I) (47,4 g, 0,249 mol) en tolueno (2 L), se agregó NaH (10,9 g, 0,45 mol) en porciones a 30°C-35°C durante 20 minutos. La mezcla de la reacción se mantuvo a 35°C durante 30 minutos luego se calentó a 110°C lentamente. Después de 30 minutos, la reacción se enfrió a 60°C, se agregó NaH adicional (10,9 g, 0,45 mol). Esto se calentó a 110°C durante otras 2 horas luego se enfrió a temperatura ambiente antes del agregado gota a gota de agua (200 ml). Después de agitar durante 15 minutos, la mezcla se filtró a través de un lecho de celita luego se lavó con tolueno (3 x 50 ml) y agua (50 ml), NH_4OH (100 ml), 25% NaCl (100 ml) y se concentró en vacío para dar 387,6 g del producto crudo como un jarabe marrón. El producto crudo se transportó al paso de desbencilación antes de la purificación.

COMPUESTO INTERMEDIO 22

[(2R)-8-Metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metanol

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 mmol) en EtOH (1 ml) se agregó ciclohexeno (0,5 ml) y luego 10% Pd/C (0,016 g, 10% en moles). La mezcla se calentó a reflujo bajo N_2 durante 18 horas y luego se enfrió y se filtró. El catalizador se enjuagó con metanol y el filtrado se concentró en vacío para dar 0,113 g (98%) del alcohol del título como un sólido blancuzco.

^{1}H-NMR (CD_3OD) 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).

COMPUESTO INTERMEDIO 23

[(2R)-8-Metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato

Una solución de [(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]-metanol (4,0 g, 17,3 mmol), cloruro de brosilo (4,86 g, 19,0 mmol), dimetilamino piridina (20 mg, 0,16 mmol) y trietilamina (3,62 ml, 25,8 mmol) en tolueno (40 ml) se agitó a 60°C durante 6 horas. La mezcla de la

reacción se enfrió a temperatura ambiente luego se agregó agua (20 ml). Después de 30 minutos, las dos capas se separaron. La capa orgánica se extrajo con 8% $NaHCO_3$ (20 ml) y H_2O (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró en vacío. El sólido obtenido se disolvió en alcohol isopropílico (50 ml) y tolueno (10 ml) a 80°C, se enfrió a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se filtró, se lavó con (5:1) IPA:tolueno (2 x 5 ml) y se secó en un horno de vacío para dar 5,99 g (76,9%) del compuesto del título como un sólido blancuzco. ^{13}C NMR ($CDCl_3$) 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.

EJEMPLO 1

2-(4-benzo[b]tiofen-3-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil)-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

A una mezcla de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-toluenosulfonato (0,87 g, 2,3 mmol) y 4-benzo[b]tiofen-3-il-1,2,3,6-tetrahidro-piridina (0,48 g, 2,2 mmol) se agregaron 3 ml de sulfóxido de dimetilo. La mezcla se agitó a 97°C durante 18 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se repartió entre 500 ml cada uno de cloruro de metileno y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa de cloruro de metileno se

lavó una vez con 500 ml de agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y la concentración en vacío dio 0,91 g de aceite. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo y hexano. Las fracciones del producto se recogieron para dar 0,059 g de la base libre como un aceite amarillo puro. Esto se disolvió en etanol y se calentó. Se agregó ácido oxálico dihidratado (0,0125 g, 0,0991 mmol) en etanol. Después de que la mezcla se había enfriado, la filtración dio 0,0619 g del S enantiómero del compuesto del título como una sal de oxalato naranja, punto de fusión 129°C-133°C.

Análisis Elemental para: $C_{26}H_{24}N_2O_2S \cdot C_2H_2O_4 \cdot 2/3\ H_2O$

Calculado: C, 63,38; H, 5,19; N, 5,28

Hallado: C, 63,48; H, 4,97; 5,08

EJEMPLO 2

2-(4-Benzo[b]tiofen-2-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil)-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

A una mezcla de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-3-il]metil 4-toluenosulfonato (0,638 g, 1,66 mmol) y 4-benzo[b]tiofen-2-il-1,2,3,6-tetrahidro-piridina (0,46 g, 2,1 mmol) se agregaron 12 ml de sulfóxido de

dimetilo. La mezcla se agitó a 90°C durante 18 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se repartió entre 500 ml cada uno de cloruro de metileno y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa de cloruro de metileno se lavó con agua dos veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La evaporación del solvente dio 0,98 g de aceite. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo y hexano. Las fracciones del producto se recogió y se concentró en vacío para dar 0,39 g del compuesto del título como un aceite amarillo claro, casi puro. Esto se trituró con etanol para dar 0,2563 g del enantiómero S del compuesto del título como un sólido amarillo claro, punto de fusión 174°C-176°C.

Análisis Elemental para: $C_{26}H_{24}N_2O_2S \cdot 1/4\ H_2O$

Calculado: C, 72,11; H, 5,70; N, 6,47

Hallado: C, 72,01; H, 5,42; H, 6,32

EJEMPLO 3

2-[4-(5-Fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

A una solución de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-toluenosulfonato (0,50 g, 1,1 mmol), 4-(5-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-

1,2,3,6-tetrahidropiridina (0,35 g, 1,5 mmol), 21 ml de THF y 21 ml de DMF se agregó $NaHCO_3$ (0,45 g, 5,4 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 18 horas. El solvente se removió en vacío y el residuo se repartió entre 500 ml cada uno de cloruro de metileno y agua. La capa de cloruro de metileno se lavó con agua 3 veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y la concentración en vacío dio 0,62 g de un aceite oscuro. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo y hexano para dar 0,12 g de la base libre como un aceite amarillo claro puro. El aceite se disolvió en etanol y se agregó a una solución de ácido oxálico dihidratado (0,0400 g, 0,317 mmol) en etanol. La filtración dio 0,0871 g del enantiómero S del compuesto del título como un oxalato amarillo, punto de fusión 197°C-201°C.

Análisis Elemental para: $C_{26}H_{23}FN_2O_2S \cdot C_2H_2O_4 \cdot 2\ H_2O$

Calculado: C, 58,73; H, 5,10; N, 4,89

Hallado: C, 58,78; H, 4,46; N, 4,63

COMPUESTO INTERMEDIO 24

Éster de 7-metoxi-benzofuran-3-ilo del ácido trifluoro-metanosulfónico

A una solución fría (-20°C) de 3,3 g (20 mmol) de 7-metoxi-benzofuranona en 30 ml de cloruro de metileno se agregaron 8,3 ml (6,0 mmol) de trietilamina. A la mezcla fría, se agregó gota a gota una solución de 8,5 g (30 mmol) de anhídrido tríflico en 20 ml de cloruro de metileno. La temperatura se mantuvo a -20°C durante 1 hora. La reacción luego se enfrió con 100 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con cloruro de metileno (2 x 150 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron en vacío para dar 5,6 g del producto deseado. MS (ES) m/z (intensidad relativa): 265 (M+H, 100).

COMPUESTO INTERMEDIO 25

2-(7-Metoxibenzo[b]furan-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,2]oxaborolano

A una mezcla de éster de 7-metoxi-benzofuran-3-ilo del ácido trifluoro-metanosulfónico (0,660 g, 2,23 mmol) en trietilamina (1 ml) se agregó primero 3,75 ml (3,75 mmol) de 1 N pinacolborano en THF seguido por 0,10 g de cloruro de un complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) / cloruro de metileno 1:1. La reacción se calentó a 150°C durante 3 minutos en el microondas. El solvente se removió bajo

vacío. El residuo se recogió en 300 ml de agua y se extrajo con éter (2 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y el solvente se removió en vacío. El residuo se filtró a través de 50 ml de gel de sílice usando 10% acetato de etilo/hexano para dar 0,350 g del compuesto del título. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ 1,36 (s, 12H)), 4,01 (s, 3H), 6,81 (d, 1H), 7,18 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,95 (s, 1H).

COMPUESTO INTERMEDIO 26

terc-Butil éster del ácido 4-(7-metoxi-benzofuran-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico

A una solución de 2-(7-metoxibenzo[b]furan-3-il)-4,4,5,5-tetrametil-[1,2]oxaborolano (1,10 g, 4,0 mmol) en dimetoxietano (1 ml) se agregó $CsCO_3$ (0,650 g, 2,0 mmol), H_2O (1 ml), terc-butil éster del ácido 4-trifluorometanosulfoniloxi-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxílico (0,480 g, 1,45 mmol), LiCl (0,10 g, 2,4 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (0,06 g, 0,05 mmol). La reacción se calentó en el microondas durante 5 minutos a 150°C. El solvente se removió en vacío, el residuo se recogió en 300 ml de cloruro de metileno, se lavó con porciones de 200 ml de carbonato de sodio acuoso saturado y

1N NH_4OH (acuoso), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se filtró a través de 150 ml de gel de sílice con 15% de acetato de etilo/hexano como eluyente para dar 0,50 g del compuesto del título. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ 1,5 (s, 9H), 2,51 (t, 2H), 3,66 (t, 2H), 4,04 (s, 3H), 4,12 (dd, 2H), 6,24 (br s, 1H), 6,91 (d, 1H), 7,17 (t, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,59 (s, 1H), MS (ES) m/z (intensidad relativa): 330 (M+H, 100).

COMPUESTO INTERMEDIO 27

4-(7-Metoxi-benzofuran-3-il)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina

A una solución de terc-butil éster del ácido 4-(7-metoxi-benzofuran-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxílico (0,50 g, 1,5 mmol) en cloruro de metileno (10 ml), se agregó gota a gota una solución de TFA (1 ml) en cloruro de metileno (5 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora, luego se diluyó con 250 ml de cloruro de metileno, se lavó con 1N NaOH (100 ml) y con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en vacío para dar 0,30 g del compuesto del título. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$); δ 2,5 (t, 2H), 3,19 (t, 2H), 3,64 (dd, 2H), 4,01 (s, 3H), 6,30 (br s,

1H), 7,10 (d, 1H), 7,21 (t, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,64 (s, 1H); MS (ES) m/z (intensidad relativa): 230 (M+H, 100).

EJEMPLO 4

2-[4-(7-Metoxi-benzofuran-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-il)metil]-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

Una mezcla de éster de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinoin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (0,173 g, 0,38 mmol), 4-(7-metoxibenzofuran-3-il)-1,2,3,6-tetrahidropiridina (0,10 g, 0,44 mmol) y carbonato de potasio (0,145 g, 1,0 mmol) en 2 ml de N,N-dimetilformamida se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 2 días y luego a 60°C durante 6 horas. Se agregó agua y el precipitado resultante se filtró, se secó y se sometió a cromatografía de columna sobre 100 ml de gel de sílice usando primero un 50% de acetato de etilo en hexano y luego 75% de acetato de etilo/hexano como eluyente. La combinación y concentración de las fracciones del producto dio 0,015 g del enantiómero S del compuesto del título como un sólido amarillo.

MS (ESI) m/z 443 (M+H)+.

EJEMPLO 3

2-[4-(5-Fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil]-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

A una solución de 4-toluenosulfonato de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metilo (0,51 g, 1,4 mmol), 4-(5-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina (0,39 g, 1,7 mmol), 24 ml de THF y 24 ml de DMF se agregó $NaHCO_3$ (0,50 g, 5,9 mmol). La mezcla se agitó y se calentó a reflujo durante 18 horas. Los solventes se evaporaron en vacío y el residuo se repartió entre porciones de 500 ml de acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y la concentración en vacío dio 0,731 g de aceite. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo y hexano. Se combinaron solamente las fracciones suficientemente limpias para usar. Éstas se concentraron para dar 0,13 g de la base libre como un aceite. Esto se disolvió en etanol. Se agregó una solución de ácido oxálico dihidratado (0,0410 g, 0,325 mmol) en etanol. La filtración dio 0,11 g del enantiómero S del compuesto del título como un oxalato amarillo claro, punto de fusión de 183°C-185°C.

Análisis Elemental para: $C_{25}H_{21}FN_2O_2S \cdot C_2H_2O_4 \cdot H_2O$

Calculado: C, 59,99, H, 4,69, N, 5,18

Hallado: C, 60,05, H, 4,39, N, 4,97

EJEMPLO 6

2-(4-Benzo[b]tiofen-3-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

A una solución de [(2R)-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil toluenosulfonato (0,43 g, 1,2 mmol), 4-benzo[b]tiofen-3-il-1,2,3,6-tetrahidro-piridina (0,31 g, 1,4 mmol), 21 ml de THF y 21 ml de DMF se agregó $NaHCO_3$ (0,43 g, 5,1 mmol). La mezcla se agitó y se calentó a 60°C durante 2 días y luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante un día. El solvente se evaporó en vacío. El residuo se repartió entre 500 ml cada uno de acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua cuatro veces y luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y la concentración en vacío dieron 0,24 g de aceite. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo y hexano para dar 0,06 g de la base libre como un aceite. Esto se disolvió en etanol y se agregó a una solución de ácido oxálico dihidratado (0,021 g, 0,17 mmol) en etanol. La filtración dio 0,042 g del S-enantiómero del compuesto del

título como un oxalato amarillo, punto de fusión 178°C-180°C.

Análisis Elemental para: $C_{25}H_{22}N_2O_2S \cdot C_2H_2O_4 \cdot 1,6\ H_2O$

Calculado: C, 60,80; H, 5,14; N, 5,25

Hallado: C, 60,59; H, 4,79; N, 5,00

EJEMPLO 7

2-(4-Benzo[b]tiofen-3-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-7H-1,4]dioxino[2,3-e]indol

A una solución de [(2R)-7,8-dihidro-3H-6,9-dioxa-3-aza-ciclopenta[a]naftalen-8-il]metil tolueno-4-sulfonato (0,6 g, 2 mmol), 4-benzo[b]tiofen-3-il-1,2,3,6-tetrahidro-piridina (0,04 g, 0,2 mmol), 30 ml de THF y 25 ml de DMF se agregó $NaHCO_3$ (0,6 g, 7 mmol). La mezcla se agitó y se calentó a 70°C durante 1 día y luego se dejó reposar a temperatura ambiente durante 3 días. El solvente se evaporó en vacío. El residuo se repartió entre 500 ml cada de acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua cuatro veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y la concentración en vacío dio 0,86 g de aceite. Esto se sometió cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo y hexano para dar 0,25 g de la base libre como un aceite tostado muy

claro. Esto se disolvió en etanol. Se agregó una solución de ácido oxálico dihidratado (0,0851 g, 0,675 mmol) en etanol. La filtración dio 0,1436 g del enantiómero S del compuesto del título como un oxalato amorfo de color crema claro.

Análisis Elemental para: $C_{24}H_{22}N_2O_2S \cdot C_2H_2O_4$

Calculado: C, 63,36, H, 4,91, N, 5,68

Hallado: C, 63,22, H, 4,86, N, 5,50

EJEMPLO 8

2-[4-(5-Fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil]-2,3-dihidro-7H-[1,4]dioxino[2,3-e]indol

A una mezcla de [(2R)-7,8-dihidro-3H-3,6-dioxa-3-aza-ciclopenta[a]naftalen-8-il]metil 4-toluenosulfonato (0,67 g, 1,9 mmol), 4-(5-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-1,2,3,6-tetrahidro-piridina (0,48 g, 2,1 mmol) y Na_2CO (0,80 g, 7,5 mmol) se agregaron 21 ml de sulfóxido de dimetilo. La mezcla se agitó y se calentó a 70°C durante 18 horas. La TLC sobre gel de sílice mostró que mucho tosilato quedó sin reaccionar. La agitación y el calentamiento a 80°C se continuó durante 18 horas. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre porciones de 500 ml de acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se

lavó cinco veces con agua y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y la concentración en vacío dio 0,86 g de aceite oscuro. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con 40% acetato de etilo en hexano para dar 0,29 g de la base libre como un aceite tostado claro. Esto se disolvió en etanol y se agrego a una solución de ácido oxálico dihidratado (0,0978 g, 0,776). La filtración dio 0,1049 g del enantiómero S del compuesto del título como un oxalato amorfo gris claro.

Análisis Elemental para: $C_{24}H_{21}FN_2O_2S \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,2\ H_2O$

Calculado: C, 60,74; H, 4,59; N, 5,45

Hallado: C, 60,72, H, 4,34; N, 5,26

EJEMPLO 9

8-(4-Benzo[b]tiofen-3-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil)-2-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol

A una mezcla de [(2R)-2-metil-7,8-dididro-1,6,9-trioxa-3-aza-ciclopenta[a]naftalen-8-il]metil-4-toluensulfonato (0,3081 g, 0,8207 mmol) y 4-benzo[b]tiofen-3-il-1,2,3,6-tetrahidro-piridina (0,54 g, 2,5 mmol) se agregaron 10 ml de sulfóxido de dimetilo. La solución se agitó y se calentó a 65°C durante 4,5 horas. El solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se repartió entre 500 ml cada uno de acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso

saturado. La capa de acetato de etilo se lavó cuatro veces con agua. El secado sobre sulfato de magnesio, la filtración y la evaporación del solvente dio 0,55 g de aceite. Esto se eluyó desde gel de sílice con un gradiente de hexano y acetato de etilo para dar 0,09 g de la base libre como un aceite. Esto se disolvió en EtOH y se agregó a una solución de ácido oxálico dihidratado (0,0304 g, 0,241 mmol) en etanol. La filtración dio 0,0948 g del enantiómero de S del compuesto del título como un oxalato blanco fino, punto de fusión 126°C-129°C.

Análisis Elemental para: $C_{24}H_{22}N_2O_3S \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,5\ H_2O$

Calculado: C, 60,34; H, 4,67; N, 5,41

Hallado: C, 60,36; H, 4,99; N, 5,26

COMPUESTO INTERMEDIO 28

4-Benzo[b]tiofen-7-il-piridina

A 7-bromo-benzo[b]tiofeno (5,28 g, 24,7 mmol) se agregó ácido piridina-4-borónico (2,734 g, 22,24 mmol), K_3PO_4 (12,0 g, 56,5 mmol), 37,5 ml de 1,4-dioxano y 3,8 ml de agua. La mezcla se colocó bajo vacío durante varios minutos y se inundó con nitrógeno. Esto se repitió 5 veces. $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (0,909 g, 1,11 mmol), $PdCl_2$ (0,1994 g, 1,124 mmol) y 1,1"-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,6234 g, 1,124 mmol) se purgaron en la misma forma usando alto

vacío. El catalizador se agregó al matraz de la reacción, que se purgó nuevamente 3 veces. La mezcla se agitó a 80°C bajo nitrógeno. Después de 1 día la TLC mostró que quedó mucho material inicial. Se agregó K_3PO_4 (2,3 g, 10,8 mmol) después de purgar. La agitación a 80°C bajo nitrógeno se continuó durante 12 a 14 horas y luego a temperatura ambiente hasta el día siguiente. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo, se filtró a través de Celita y las capas se separaron. La capa orgánica se concentró en vacío. El residuo se disolvió nuevamente en acetato de etilo, se lavó con agua y se secó sobre sulfato de magnesio. La concentración en vacío dio 6,06 g de aceite oscuro. Esto se eluyó desde gel de sílice con un gradiente de hexano y acetato de etilo para dar 2,43 g del compuesto del título como un aceite tostado que cristaliza lentamente (punto de fusión de 71°C-72°C).

Análisis Elemental para: $C_{13}H_9NS \cdot 1/3\ H_2O$

Calculado: C, 71,86; H, 4,48; N, 6,45

Hallado: C, 71,93; H, 4,37; N, 5,66

COMPUESTO INTERMEDIO 25

4-Bromo-bencenosulfonato de 8-4-Benzo[b]tiofen-7-il-1-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-piridinio

A una mezcla de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (1,00 g, 2,22 mmol) y 4-benzo[b]tiofen-7-il-piridina (0,58 g, 2,7 mmol) se agregó 4 ml de benceno. La mezcla se agitó a 75°C durante 18 horas, después de cuyo tiempo la mayor parte del solvente se había evaporado. La TLC sobre gel de sílice mostró que quedó mucho del material inicial. La mezcla de la reacción se mantuvo a temperatura ambiente y abierto a la atmósfera durante varios días. El alquitrán residual se trituró con acetona a 52°C para dar un sólido. El sólido se rompió y el volumen se redujo mediante la evaporación a aproximadamente 20 ml. La filtración dio 0,6581 g del compuesto del título como un sólido gris (>175°C).

Análisis Elemental para: $C_{32}H_{25}BrN_2O_5S_2 \cdot 2H_2O$

Calculado: C, 55,09; H, 3,61; N, 4,02

Hallado: C, 55,13; H, 3,88; N, 3,77

EJEMPLO 10

2-(4-Benzo[b]tiofen-7-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil)-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

A una suspensión en agitación de 4-bromo-bencenosulfonato de S-4-benzo[b]tiofen-7-il-1-(8-metil-2,3-dihidro-

[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-piridinio (0,5060 g, 0,7648 mmol) en 4,5 ml de EtOH enfriada en un baño de hielo se agregó borohidruro de sodio (0,045 g, 1,2 mmol). Esto se agitó hasta que se calentó casi a temperatura ambiente. La TLC sobre gel de sílice mostró el producto y tal vez algo del material inicial. Un ligero exceso de borohidruro de sodio se agregó a la mezcla agitando a 0°C. La reacción se dejó agitar y calentar a temperatura ambiente toda la noche. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua dos veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y concentración en vacío dio 0,31 g de aceite. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo y hexano para dar 0,1307 g de la base libre como un aceite. Esto se disolvió en EtOH y se agregó a una solución de ácido oxálico dihidratado (0,0426 g, 0,338 mmol) en etanol. La filtración dio 0,1237 del enantiómero S del compuesto del título como un oxalato sólido blanco, punto de fusión de 183°C-185°C.

Análisis Elemental para: $C_{26}H_{24}N_2O_2S \cdot C_2H_2O_4 \cdot 1/3\ H_2O$

Calculado: C, 64,11; H, 5,12; N, 5,34

Hallado: C, 64,01; H, 5,05; N, 5,28

187
416

EJEMPLO 11

2-(4-benzofuran-2-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil)-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

Una mezcla de éster de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato 80,18 g, 0,40 mmol), 4-benzofuran-2-il-1,2,3,6-tetrahidropiridina (0,15 g, 0,75 mmol) y carbonato de potasio (0,21 g, 1,5 mmol) en 3 ml de N,N-dimetilformamida se agitó bajo nitrógeno a 60°C durante 24 horas. La mezcla se repartió entre 250 ml cada uno de agua y acetato de etilo. La fracción orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se sometió a cromatografía de columna sobre 50 ml de gel de sílice usando primero 25% de acetato de etilo en hexano y luego 50% de acetato de etilo en hexano como eluyente. La combinación y concentración de fracciones del producto dio 0,025 g del enantiómero S del compuesto del título como un sólido amarillo pálido, punto de fusión de 149°C-150°C.

Análisis Elemental para: $C_{26}H_{24}N_2O_3 \cdot 0,5\ H_2O$

Calculado: C, 74,09; H, 5,98; N, 6,65

Hallado: C, 73,96; H, 5,89; N, 6,43

Ejemplo 12

2-(4-Benzofuran-2-il-piperidin-1-ilmetil)-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

Una mezcla de éster de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (0,18 g, 0,40 mmol), 4-benzofuran-2-il-piperidina (0,103 g, 0,51 mmol) y carbonato de potasio (0,21 g, 1,5 mmol) en 3 ml de N,N-dimetilformamida se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 3 días y luego a 60°C durante 6 horas. La mezcla se repartió entre 250 ml cada uno de agua y acetato de etilo. La fracción orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se sometió a cromatografía de columna sobre 50 ml de gel de sílice usando primero 25% de acetato de etilo en hexano y luego 50% de acetato de etilo en hexano como eluyente. La combinación y concentración de las fracciones del producto dio 0,060 g del enantiómero S del compuesto del título como un sólido amarillo pálido, punto de fusión de 103°C-104°C.

Análisis Elemental para: $C_{26}H_{26}N_2O_3 \cdot 0,25\ H_2O$

Calculado: C, 74,53; H, 6,37; N, 6,69

Hallado: C, 74,52; H, 6,49; N, 6,6e3

COMPUESTO INTERMEDIO 26

4-(5-Cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-piridina

A 3-bromo-5-cloro-benzo[b]tiofeno (9,80 g, 39,6 mmol) se agregó ácido piridin-4-borónico (4,445 g, 36,2 mmol), K_3PO_4 (19,5 g, 91,9 mmol), 61 ml de 1,4-dioxano y 6 ml de agua. La mezcla se colocó bajo vacío durante varios minutos y se inundó con nitrógeno. Esto se repitió 5 veces. $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (2,71 g, 3,31 mmol), $PdCl_2$ (0,0563 g, 0,318 mmol) y 1,1"-bis(difenilfosfino)ferroceno (0,1747 g, 0,3151 mmol) se purgaron en la misma forma. El catalizador se agregó al matraz de la reacción que se purgó con nitrógeno otras 3 veces. La mezcla se agitó (varilla de agitación) a 80°C durante 22 horas. La TLC mostró pocos cambios. La mezcla se agitó mecánicamente a 80°C durante 4 horas. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo, se filtró a través de Celita y y las capas se separaron. La capa orgánica se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua dos veces. Se agregó una solución salina saturada la segunda vez para separar las capas más rápidamente. La solución orgánica se secó sobre sulfato de magnesio. La filtración y concentración en vacío dio 11,35 g de aceite negro. Esto se eluyó desde gel de sílice con un gradiente de hexano y acetato de etilo para dar 3,86 g del material inicial recuperado y 4,28 g del

compuesto del título como cristales marrón claro, punto de fusión de 90°C-91°C.

Análisis Elemental para: $C_{13}H_8ClNS$

Calculado: C, 63,54; H, 3,28; N, 5,70

Hallado: C, 63,19; H, 3,26; N, 5,46

EJEMPLO 13

2-[4-(5-Cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

A una mezcla de éster de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (0,92 g, 2,0 mmol) y 4-(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-piridina (0,50 g, 2,0 mmol) se agregaron 8 ml de acetona. La mezcla se refluyó durante 4 horas, se agitó a temperatura ambiente toda la noche y se refluyó durante otras 5 horas. El solvente se evaporó lentamente y se proveyó según fue necesario. Después de reposar a temperaturaa ambiente toda la noche se habían formado algunos cristales. A esto se agregaron 15 ml de metiletilcetona. La mezcla se refluyó toda la noche. La TLC sober gel de sílice mostró el material inicial y ningún producto obvio. El solvente se evaporó. El residuo se agitó a 130°C toda la noche. La mezcla espesa se había

solidificado. Se la rompió y trituró. A esto se agregaron 12 ml de etanol. Esta mezcla heterogénea se agitó en un baño de hielo. Se agregó inicialmente borohidruro de sodio (0,12 g, 3,2 mmol). Se agregó un ligero exceso para asegurar el consumo de la sal de piridinio. La reacción se dejó agitar y calentar a temperatura ambiente toda la noche. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua tres veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y concentración en vacío dieron 0,84 g de aceite oscuro. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo y hexano para dar 0,29 g de la base libre como un aceite. Esto se disolvió en etanol y se agregó a una solución de ácido oxálico dihidratado (0,0811 g, 0,643 mmol) en etanol. La filtración dio 0,2659 g del enantiómero S del compuesto del título como oxalato blanco, punto de fusión de 203°C-207°C.

Análisis Elemental para: $C_{26}H_{23}ClN_2O_2S \cdot C_2H_2O_4 \cdot 2/3\ H_2O$

Calculado: C, 59,52; H, 4,70; N, 4,96

Hallado: C, 59,59; H, 4,40; N, 4,74

EJEMPLO 14

2-(4-Benzoxazol-2-il-piperidin-1-ilmetil)-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina

Una mezcla de éster de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (0,18 g, 0,40 mmol), 2-piperidin-4-il-benzoxazol (0,121 g, 0,59 mmol) y carbonato de potasio (0,21 g, 1,5 mmol) en 3 ml de N,N-dimetilformamida se agitó bajo nitrógeno a temperatura ambiente durante 3 días y luego a 60°C durante 6 horas. La mezcla se repartió entre 250 ml cada uno de agua y acetato de etilo. La fracción orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se sometió a cromatografía de columna sobre 50 ml de gel de sílice usando primero 50% de acetato de etilo en hexano y luego 75% de acetato de etilo/hexano como eluyente. La combinación y concentración de las fracciones del producto dio 0,040 g del enantiómero S del compuesto del título como un sólido beige oscuro, punto de fusión de 128°C-130°C.

Análisis Elemental para: $C_{25}H_{25}N_3O_3 \cdot 0,25\ H_2O$

Calculado: C, 71,49; H, 6,12; N, 10,00

Hallado: C, 71,60; H, 6,06; N, 10,19

Cuando las gamas utilizadas aquí para las propiedades físicas, tales como peso molecular, o propiedades químicas, tales como fórmulas químicas, todas las realizaciones de

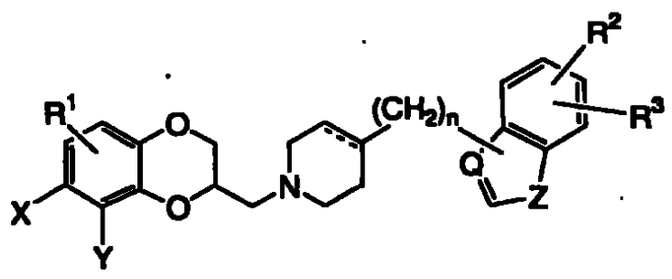
combinaciones y sucombinaciones de gamas gamas específicas están incluidas.

Las invenciones de cada patente, solicitud de patente, y publicación citada o descrita en este documento se incorporan por la presente como referencia en su totalidad.

Los expertos en el arte apreciarán que se pueden hacer numerosos cambios y modificaciones en las realizaciones preferidas de la invención y que esos cambios y modifiacaciones pueden hacerse sin apartarse del espíritu de la invención. En consecuencia, se desea que las reivindicaciones anexas cubran todas las variaciones equivalentes que están dentro del espíritu y alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la Fórmula I



I

en donde:

R^1, R^2 y R^3 son, independientemente, hidrógeno, hidroxi, 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, alcanoilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcanoiloxi de 2 a 6 átomos de carbono, amino, mono o dialquilamino en donde cada grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alcanamido de 2 a 6 átomos de carbono, alcanosulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcanosulfonamido de 1 a 6 átomos de carbono;

X e Y son, independientemente, hidrógeno, hidroxi, 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, alcanoilo 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 de 1 a 6 átomos de carbono, alcanamido de 2 a 6 átomos de carbono, alcanosulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcanosulfonamido de 1 a 6 átomos de carbono, o X e Y, tomados 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, independientemente, hidrógeno, halo, amino, mono o di-alquilamino en donde cada grupo alquilo tiene de 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, pentafluorometilo, amino, mono o di-alquilamino en donde cada grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

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

la línea de puntos representa un enlace doble opcional;

Z es oxígeno o azufre;

Q es carbono o nitrógeno; y

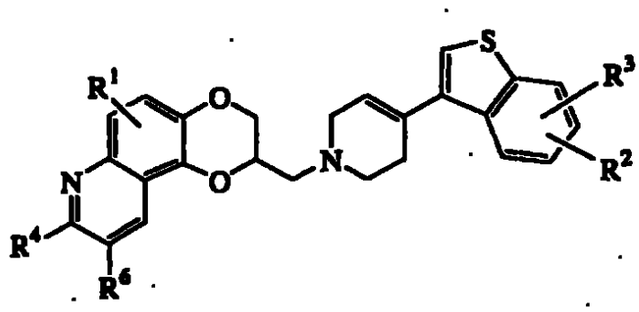
n es 0 o 1;

o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde Q es carbono y Z es S.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde X e Y tomados juntos forman -N=C(R^4)-C(R^6)=CH- o -NH-C(R^6)=CH-.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la Fórmula Ia:

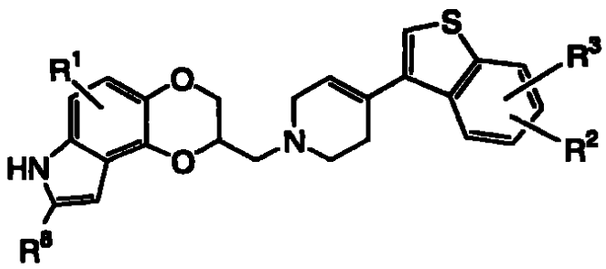


Ia

o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^6 es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la Fórmula Ib



Ib

o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^1 es hidrógeno, halo, ciano, trifluorometilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono.

8. Un comnpuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^1 es hidrógeno, halo o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono.

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R^1 es hidrógeno.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxi, halo, ciano, carboxamido, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, ciano o halógeno.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno, amino o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R^4 y R^5 son independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de hidrógeno, trifluorometilo, pentafluorometilo o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde R^7 y R^8 son independientemente hidrógeno, trifluorometilo o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde n es 0 y la línea de puntos representa un enlace doble.

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 2-(4-benzo[b]tiofen-3-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil)-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 2-(4-benzo[b]tiofen-2-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil)-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 2-[4-(5-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que es 2-[4-(7-Metoxi-benzofuran-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil]-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 2-[4-(5-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil]-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 2-(4-Benzo[b]tiofen-3-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil]-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 2-(4-Benzo[b]tiofen-3-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmetil)-2,3-dihidro-7H-[1,4]dioxino[2,3-e]indol o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 2-[4-(5-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-3,6-dihidro-2H-piridin-il-metil]-2,3-dihidro-7H-[1,4]dioxino[2,3-e]indol o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 8-(4-Benzo[b]tiofen-3-il-3,6-dihidro-2H-piridin-1-ilmeti)-2-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED

JUN 11 2004

DOCKET DEPT
WWKMN

JL/NAC 4-30

COPY TO CLIENT
CN 6/16/04 AM101204 PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

RECEIVED
JUN 11 2004
Woodcock Washburn

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

INFORMATION CONCERNING ELECTED OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

Date of mailing (day/month/year)
01 June 2004 (01.06.2004)

Applicant's or agent's file reference	IMPORTANT INFORMATION
WYNC-0318	

International application No.	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/US2003/028523	11 September 2003 (11.09.2003)	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 36(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.

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

Facsimile No. (41-22) 338.71.30

Authorized officer:
Zakaria EL KHODARY

Telephone No. (41-22) 338 8240

269
431

PCT/US2003/028523

(Sello) COPIA ENVIADA AL CLIENTE EL 16/6/04 AM101204

[Sello] Recibido el 11 de junio de 2004. Departamento de Archivos. WWKMN.

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORMACIÓN CONCERNIENTE A LAS OFICINAS ELEGIDAS NOTIFICADAS DE SU ELECCIÓN

(PCT, Norma 61.3)

De: Oficina Internacional

A: LUCCI, Joseph

Woodcock Washburn LLP

One Liberty Place

46th Floor

Philadelphia, PA 19103

Estados Unidos de Norteamérica

[Sello] Recibido el 11 de junio de 2004. Woodcock Washburn

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Fecha de remisión (día/mes/año): 01 de junio de 2004 (01-06-04)

220
032

Referencia de archivo de Solicitante o agente: WYNC-0318

Solicitud Internacional No: PCT/US2003/028523
Fecha de Presentación Internacional: 11 de septiembre de 2003 (11.09.2003)
Fecha de prioridad (día/mes/año): 12 de septiembre de 2002 (12.09.2002)

Solicitante: WYETH y otros

1. Por la presente se informa al solicitante que la Oficina Internacional ha notificado, conforme al Artículo 31(7), a cada una de las siguientes Oficinas de su elección:
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
Nacional: BG,CA,CN,DE,GB,IL,JP,KP,KR,MN,NO,PL,RO,RU,SK,US

2. Las siguientes Oficinas han renunciado al requisito de notificación de su elección; la notificación será remitida a ellas por la Oficina Internacional sólo a su 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,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IN,IS,KE,KG,KZ,L

271
433

C,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. Se recuerda al solicitante que debe ingresar en la "fase nacional" **con anterioridad al vencimiento del plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad** ante cada una de las Oficinas mencionadas anteriormente. Esto debe llevarse a cabo mediante el pago de los aranceles de fase nacional y la presentación, si así está establecido, de una traducción de la Solicitud Internacional (Artículo 39(1)(a)), al igual que, si fuera aplicable, una traducción de los anexos del informe del examen preliminar internacional (Artículo 36(b) y Norma 74.1).

Algunas Oficinas han fijado plazos que vencen con posterioridad al plazo mencionado más arriba. Para obtener información detallada sobre los plazos aplicables y los trámites a realizarse una vez que se ha ingresado en la fase nacional ante una Oficina en particular, véase el Volumen II de la Guía para el Solicitante de PCT.

El ingreso en la fase regional europea se pospone hasta **31 meses desde la fecha de prioridad** para todos los Estados designados con el propósito de obtener una patente europea.

La Oficina Internacional de la OMPI, 34, chemin des Colombettes, 1211 Ginebra 20, Suiza.

Fax: (41-22)338.71.30

Funcionario Autorizado: Zakaria EL KHODARY

Tel.(41-22)338.8240

Formulario PCT/IB/332 (septiembre de 1997)

Wyeth Pharmaceuticals
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH

Patents & Trade Marks Department
Tel: +44 (0)1628 604377
Fax: +44 (0)1628 799099

2795
435

Wyeth

DFW/aja
6 April 2004

BY FAX

The European Patent Office
D-80298
Munich
Germany

Dear Sirs

RE: Chapter II
International Application No PCT US03/028523
Filed 11 September 2003
Wyeth Case AM-101204

I file herewith the Demand under Article 31 of the Patent Co-operation Treaty requesting that the International Preliminary Examination be carried out on PCT/US03/028523.

The Preliminary Examination Fee and the handling fee amounting to EUR 1659 are to be debited from our EPO deposit account number 2805.0053 in the name of Wyeth Laboratories Patent Department.

The Applicants hereby request a proper, detailed form of international preliminary examination.

A form 1037 is enclosed with the confirmatory copy for acknowledging receipt.

Yours faithfully

Dr D F Wileman
European Patent Attorney

cc: Woodcock & Washburn USA

274

436

CHAPTER II

CONFIRMATION

Annex to the Demand

International application No. PCT/US03/028523	For International Preliminary Examining Authority use only
Applicant's or agent's file reference AM101204	Date stamp of the IPEA

Applicant

Wyeth

CALCULATION OF PRESCRIBED FEES

1. Preliminary examination fee	EUR 1530 P	
2. *Handling fee (Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.)*	EUR 129 H	
3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box	EUR 1659 TOTAL	

MODE OF PAYMENT

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

AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT

(This mode of payment may not be available at all IPEAs)

IPEA/ EPA

☒ Authorization to charge the total fees indicated above.

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

Deposit Account No.: 2805.0053

Date: 6 April 2004

Name: Dr D F Wileman

Signature: DFW

See Notes to the fee calculation sheet

2775

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ EP

437

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty.

For International Preliminary Examining Authority use only	
Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND

Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference
		WYNC-0318 (AM101204)
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2003/028523	11 September 2003 (11/09/2003)	12 September 2002 (12/09/2002)
Title of invention: ANTIDEPRESSANT PIPERIDINE DERIVATIVES OF HETEROCYCLE-FUSED BENZODIOXANS		

Box No. II APPLICANT(S)

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.)*	Telephone No.
Wyeth a corporation of the State of Delaware Five Giralda farms Madison, New Jersey 07940 United States of America	Facsimile No.
	Teleprinter No.
	Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
US	US

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.)*

WEBB, Michael Byron
9071 Mill Creek Road, Apt. 2401
Levittown, Pennsylvania 19054
United States of America

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
US	US

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.)*

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

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
US	US

☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.

2 of 6

938

Sheet No. 2.

International application No.
PCT/US2003/028523

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

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

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.)*

ASSELIN, Magda
64 Ackerman Drive
Mahwah, New Jersey 07430
United States of America

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
US	US

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.)*

EVRARD, Deborah Ann
12 Cranbrook Road
Hamilton Square, New Jersey 08690
United States of America

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
US	US

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.)*

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:

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.)*

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

International application No.
PCT/US2003/028523

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

The following person is [X] agent [ ] common representative

and [X] has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.

[ ] is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.

[ ] is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.

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.)*

LUCCI, Joseph; CHOI, Wendy A.
WOODCOCK WASHBURN LLP
One Liberty Place - 46th Floor
Philadelphia, Pennsylvania 19103
United States of America

Telephone No.

Facsimile No.

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.

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

[X] the international application as originally filed

the description
- [X] as originally filed
- [ ] as amended under Article 34

the claims
- [X] as originally filed
- [ ] as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)
- [ ] as amended under Article 34

the drawings
- [ ] as originally filed
- [ ] as amended under Article 34

2. [ ] The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.

3. [ ] The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of the applicable time limit under Rule 69.1(d).

4. [ ] The applicant expressly wishes the international preliminary examination to start earlier than at the expiration of the applicable time limit under Rule 54*bis*.1(a).

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

- [X] which is the language in which the international application was filed.
- [ ] which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.
- [ ] which is the language of publication of the international application.
- [ ] which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The filing of this demand constitutes the election of all Contracting States which are designated and are bound by Chapter II of the PCT.

International application No.
PCT/US2003/028523

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

			For International Preliminary Examining Authority use only: received	not received
1. *translation of international application*	:	sheets	☐	☐
2. amendments under Article 34	:	sheets	☐	☐
3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19	:	sheets	☐	☐
4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19	:	sheets	☐	☐
5. letter	:	sheets	☐	☐
6. other *(specify)*	:	sheets	☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

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. ☐ sequence listing in computer readable form
7. ☐ tables in computer readable form related to a sequence listing
8. ☒ other *(specify)*: Transmittal letter

Box No. VII 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 demand).

Wendy A. Choi

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.
   ☐ The applicant has been informed accordingly.
4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.
5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.
6. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of the time limit under Rule 54*bis*.1(a) and item 7 or 8, below, does not apply.
7. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit under Rule 54*bis*.1(a) as extended by virtue of Rule 80.5.
8. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of the time limit under Rule 54*bis*.1(a), the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

Wyeth Pharmaceuticals
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 OPH

Departamento de Marcas y Patentes
Tel: +44(0)1628 604377
Fax: +44(0)1628 799098

Wyeth

DFW/aja

6 de abril de 2004

Por fax

Oficina de Patentes Europea

D-80298

Munich

Alemania

De mi mayor consideración:

Ref: Capítulo II

Solicitud internacional No. PCT/US03/028523

Presentada el 11 de septiembre de 2003

Caso Wyeth AM-101204

2805
042

Por la presente deposito la Petición conforme a la Cláusula 31 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes y solicito la realización del Examen Preliminar Internacional en la solicitud PCT/US03/028523.

El Arancel del Examen Preliminar y el arancel por tramitación que asciende a 1659 EUR deberá cargarse en nuestra cuenta de ahorro de la EPO número 2805.0053 a nombre de Wyeth Laboratories Patent Department.

Los Solicitantes piden por la presente un formulario de examen preliminar internacional adecuado y detallado.

Se acompaña un formulario 1037 con la copia de confirmación para acusar recibo.

..

[sello] CONFIRMACIÓN

Atentamente,

[firma ilegible]

Dr. D F Wileman

Abogado Europeo de Patentes

[sello] INVERSIONISTA EN PERSONAS

John Wyeth & Brother Limited

No. de Matrícula en Inglaterra: 135937

291

443

Sede: Huntercombe Lane South

Taplow, Maidenhead, Berkshire, SL6 OPH

Incorpora: Wyeth Research

205

444

Página 2

CAPÍTULO II

PCT

HOJA DE CÁLCULO DE ARANCELES

ANEXO A LA PETICIÓN

[SELLO] CONFIRMACIÓN

Para uso exclusivo de la Autoridad de Examen Preliminar Internacional

Timbre fechador de la IPEA

Solicitud Internacional No. PCT/US03/028523

Referencia de archivo del solicitante o agente: AM101204

Solicitante: Wyeth

CÁLCULO DE ARANCELES ESTABLECIDOS

1. Arancel por Examen Preliminar.....	1530 EUR P
2. Arancel por Tramitación (*Los solicitantes de ciertos Estados gozan de un descuento del 75% del arancel por tramitación. Cuando al solicitante (o a todos los solicitantes) le corresponda este descuento, el total que debe ingresarse en H es el 25% del arancel por tramitación.*)	129 EUR H

885

945

.....	
3. Total de aranceles establecidos Sume las cantidades ingresadas en P y H e ingrese el total en el casillero TOTAL.....	1659 EUR TOTAL

FORMA DE PAGO

☒ autorización para cargar en cuenta de ahorro con la IPEA (véase abajo)

☐ cheque

☐ giro postal

☐ giro bancario

☐ efectivo

☐ estampillas de ganancias

☐ cupones

☐ otra (*especificar*):

2884
946

AUTORIZACIÓN PARA CARGAR (O INGRESAR) EN LA CUENTA DE DEPÓSITO *(esta forma de pago puede no estar disponible en todas las IPEAs)* ☒ Autorización para cargar los aranceles totales indicados anteriormente. ☒ (este *casillero se puede marcar solamente si las condiciones para las cuentas de ahorro de la IPEA así lo permiten*) Autorización para cargar el importe faltante o ingresar el pago sobrante en los aranceles totales indicados anteriormente.	IPEA/EPA Cuenta de ahorro No. 2805.0053 Fecha: 6 de abril de 2004 Nombre: Dr. D F Wileman Firma: [ilegible]

285

047

La petición debe presentarse directamente ante la Autoridad de Examen preliminar competente o, en caso de existir dos o más Autoridades competentes, ante la Autoridad elegida por el Solicitante. El solicitante puede indicar el nombre completo o el código de dos letras de dicha Autoridad en el renglón siguiente:

IPEA/ EP

PCT

PETICIÓN

Conforme a la Cláusula 31 del Tratado de Coopoeración en Materia de Patentes: El firmate solicita que se someta la solicitud internacional especificada a continuación al examen preliminar internacional de acuerdo con el Tratado de Coopoeración en Materia de Patentes.

Para uso exclusivo de la Autoridad de Examen Preliminar Internacional

Identificación de la IPEA

Fecha de recepción de la PETICIÓN

Casillero No. I IDENTIFICACIÓN DE LA SOLICITUD INTERNACIONAL

Referencia de archivo del solicitante o agente: WYNC-0318 (AM101204)

Solicitud internacional No. PCT/US2003/028523

205
948

Fecha de presentación internacional *(día/mes/año)*: 11 de septiembre de 2003 (11/09/2003)

Fecha de prioridad (anterior) (*día/mes/año*): 12 de septiembre de 2002 (12/09/2002)

Título de la invención: ANTIDEPRESIVOS DERIVADOS DE PIPERIDINA DE BENZODIOXANOS DE HETEROCICLO FUSIONADO

Casillero No. II. SOLICITANTE(S)

Nombre y domicilio: (*Apellido* seguido *del nombre; para empresas, razón social completa. El domicilio debe incluir código postal y país.*)

WYETH

Una sociedad del Estado de Delaware,

Five Giralda Farms

Madison, New Jersey 07940-0874

Estados Unidos de Norteamérica.

N° telefónico:

N° de fax:

N° de teletipo:

Número de registro del agente ante la Oficina:

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

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

Nombre y domicilio: (*Apellido* seguido *del nombre; para empresas, razón social completa. El domicilio debe incluir código postal y país.)*

WEBB, Michael Byron

9071 Mill Creek Road, Apt. 2401

Levittow, Pensilvania 19054

Estados Unidos de Norteamérica

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

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

Nombre y domicilio: (*Apellido* seguido *del nombre; para empresas, razón social completa. El domicilio debe incluir código postal y país.)*

STACK, Gary Paul

525 Brookfield Lane

Ambler, Pensilvania 19002

Estados Unidos de Norteamérica

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

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

☒ Se indican más solicitantes en una página a continuación

888
050

Página No. 2

Solicitud internacional No. PCT/US2003/028523

Continuación del Casillero No. II. SOLICITANTE(S)

Si ninguno de los siguientes sub-casilleros es utilizado, esta página no debe incluirse en la petición.

Nombre y domicilio: (*Apellido* seguido *del nombre; para empresas, razón social completa. El domicilio debe incluir código postal y país.)*

ASSELIN, Magda

64 Ackerman Drive

Mahwah, New Jersey 07430

Estados Unidos de Norteamérica

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

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

Nombre y domicilio: (*Apellido* seguido *del nombre; para empresas, razón social completa. El domicilio debe incluir código postal y país.)*

EVRARD, Deborah Ann

12 Cranbrook Road

Hamilton Square, New Jersey 08690

Estados Unidos de Norteamérica

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

359
451

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

Nombre y domicilio: (*Apellido* seguido *del nombre; para empresas, razón social completa. El domicilio debe incluir código postal y país.*)

Estado (*es decir, país*) de nacionalidad:

Estado (*es decir, país*) de residencia:

Nombre y domicilio: (*Apellido* seguido *del nombre; para empresas, razón social completa. El domicilio debe incluir código postal y país.*)

Estado (*es decir, país*) de nacionalidad:

Estado (*es decir, país*) de residencia:

☐ se indican más solicitantes en otra página a continuación.

220

452

Página No. 3

Solicitud internacional No. PCT/US2003/028523

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

La persona identificada a continuación es:

☒ agente ☐ representante general

y ☒ ha sido designada anteriormente y representa al/los solicitante(s) también para el examen preliminar internacional

☐ es designada por la presente y toda designación anterior de agente(s)/representante general se revoca por la presente

☐ es designada por la presente, específicamente para la tramitación ante la Autoridad de Examen Preliminar Internacional; además del agente(s)/representante general designado anteriormente.

Nombre y domicilio: (*Apellido seguido del nombre; para empresas, razón social completa. El domicilio debe incluir código postal y país.*)

LUCCI, Joseph; CHOI, Wendy A.

WOODCOCK WASHBURN LLP

One Liberty Place-Piso 46

Filadelfia, Pensilvania 19103

Estados Unidos de Norteamérica

N° telefónico:

N° de fax:

453

N° 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.

Casillero No. IV BASE PARA EL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Declaración sobre enmiendas*

1. El solicitante desea que el examen preliminar internacional **se inicie sobre la base de:**

☒ la solicitud internacional originalmente presentada

la memoria descriptiva ☒ originalmente presentada

☐ modificada conforme a la Cláusula 34

las reivindicaciones ☒ originalmente presentadas

☐ modificadas conforme a la Cláusula 19 (junto con toda declaración adjunta)

☐ modificada conforme a la Cláusula 34

los dibujos ☐ originalmente presentados

459

☐ modificado conforme a la Cláusula 34

2. ☐ El solicitante desea que se tome en cuenta y se cambie toda enmienda a las reivindicaciones conforme a la Cláusula 19
3. ☐ El solicitante desea que **se posponga** el inicio del examen preliminar internacional hasta el vencimiento del plazo aplicable conforme a la Norma 69.1(d)
4. ☐ El solicitante desea expresamente que el examen preliminar internacional **se inicie antes** del vencimiento del plazo aplicable conforme a la Norma 54*bis*.1(a)

*Cuando no se marque ningún casillero, el examen preliminar internacional se iniciará sobre la base de la solicitud internacional originalmente presentada o, cuando la Autoridad de Examen preliminar reciba una copia de las enmiendas a las reivindicaciones conforme a la Cláusula 19 y/o enmiendas a la solicitud internacional conforme a la Cláusula 34 antes de que ésta haya comenzado a preparar una opinión escrita o el informe de examen preliminar internacional, dicho examen preliminar internacional se iniciará teniendo en cuenta tales modificaciones.

293
455

Idioma para la realización del examen preliminar internacional: INGLÉS

☒ que es el idioma en que se presentó la solicitud internacional

☐ que es el idioma de una traducción presentada para los propósitos de la búsqueda internacional

☐ que es el idioma de la publicación de la solicitud internacional

☐ que es el idioma de la traducción (que será) presentada para los propósitos del examen preliminar internacional.

Casillero No. V ELECCIÓN DE ESTADOS

La presentación de esta petición constituye la elección de todos los Estados Firmantes obligados por el Capítulo II del PCT.

294
456

Página No. 4

Solicitud Internacional N° PCT/US2003/028523

Casillero N°VI LISTA DE VERIFICACION

Esta petición está acompañada por los siguientes elementos, en el idioma al cual se hace referencia en el casillero No. IV, para los propósitos del examen preliminar internacional:	Para uso exclusivo de la Autoridad de Examen Preliminar Internacional: recibido	no recibido
1. traducción de la solicitud internacional : páginas	☐	☐
2. enmiendas conforme a la Cláusula 34 : páginas	☐	☐
3. copia (o, cuando sea necesario, traducción) de enmiendas conforme a la Cláusula 19 : páginas	☐	☐

295
457

4. copia (o, cuando sea necesario, traducción) de declaración jurada conforme a la Cláusula 19 : páginas	☐	☐
5. carta : páginas	☐	☐
6. otros (*especifique*) : páginas	☐	☐

Esta petición está acompañada del/os ítem/s marcado/s a continuación:

1. ☒ planilla de cálculo de aranceles	5. ☐declaración de explicación de falta de firma
2. ☐ poder original firmado por separado	6. ☐ listado de secuencias en forma legible por computadora
3. ☐ poder general original	7. ☐ tablas en formato de computadora relacionadas con un listado de secuencias

RCTC
958

4. ☐ copia de poder general, 8. ☒ otro (*especificar*): Carta de remisión número de referencia, si tuviera:

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

Junto a la firma, indique el nombre del firmante y el carácter con el que firma (si el mismo no se deduce de la lectura de la petición):

[firma ilegible] Wendy A. Choi

Wendy A. Choi

Para uso exclusivo de la Autoridad de Examen Preliminar Internacional
1. Fecha de recepción efectiva de la PETICIÓN:
2. Corrección de fecha de recepción de la solicitud debido a CORRECCIONES conforme a la Norma 60.1(b):

2007
459

3. ☐ La fecha de recepción de la petición es POSTERIOR al vencimiento del plazo de 19 meses desde la fecha de prioridad y los puntos 4 o 5 a continuación no son aplicables ☐ El solicitante ha sido informado adecuadamente	6. ☐ La fecha de recepción de la petición es POSTERIOR al vencimiento del plazo conforme a la Norma 54*bis*.1(a) y los puntos 7 u 8 a continuación no son aplicables
4. ☐ La fecha de recepción de la petición se encuentra DENTRO del plazo de 19 meses desde la fecha de prioridad prorrogada en virtud de la Norma 80.5.	7. ☐ La fecha de recepción de la petición se encuentra DENTRO del plazo conforme a la Norma 54*bis*.1(a) prorrogado en virtud de la Norma 80.5.

5. ☐ Aunque la fecha de recepción de la petición es posterior al vencimiento del plazo de 19 meses desde la fecha de prioridad, la demora en la llegada está EXCUSADA conforme a la Norma 82.	8. ☐ Aunque la fecha de recepción de la petición es posterior al vencimiento del plazo conforme a la Norma 54*bis*.1(a), la demora en la llegada está EXCUSADA conforme a la Norma 82.

----------Para uso exclusivo de la Oficina Internacional---

Petición recibida de la IPEA en fecha: