



TM TAMAYO & ASOCIADOS
INTERNATIONAL PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Trademark
Patent
Health Permit
Software
Commercial Name
Design

Marcas
Patentes
Registros Sanitarios
Soporte Lógico
Nombres Comerciales
Diseños

17/291
113
102

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO

Radicación : 05022414 3828861

Folios: 231

Fecha (UTC): 2005-04-21 14:28:33

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 329 COMPLETAR

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COM
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
E. S. D.

REF: EXPEDIENTE: 05-022414

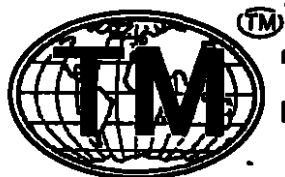
**PATENTE DE INVENCION PCT: "DERIVADOS DE CICLOALQUILAMINA
ANTIDEPRESIVA DE BENZODIOXANOS FUSIONADOS CON
HETEROCICLOS.**

Estimados señores:

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

1. Copia del 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 2004/024732 A1 de la patente PCT/US2003/028459, con su respectiva traducción al español.

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



TM TAMAYO & ASOCIADOS
INTERNATIONAL PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Trademark
Patent
Health Permit
Software
Commercial Name
Design

Marcas
Patentes
Registros Sanitarios
Soporte Lógico
Nombres Comerciales
Diseños

79 114
b3

5. Copia del formulario de notificación de la transmisión del informe del examen preliminar Internacional, con su traducción al español, Formulario PCT/IPEA/416

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

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.

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

**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.

104

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) WYNC-0314**Box No. I TITLE OF INVENTION: ANTIDEPRESSANT CYCLOALKYLAMINE DERIVATIVES OF HETEROCYCLE-FUSED BENZODIOXANS****Box No. II APPLICANT**☐ This person is also inventor.

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

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

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with
the Office:

State (that is, country) of nationality: US

State (that is, country) of residence: US

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

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

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

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

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.**Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE**

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

☒ agent☐ common representative

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

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.

116

105

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.)

EVARD, 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.)

SHAH, Uresh Shantilal
3 Kinglet Drive North
Cranbury, New Jersey 08512
United States of America

This person is:

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

Applicant's registration No. with the Office:

State (that is, country) of nationality: US

State (that is, country) of residence: US

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

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

This person is:

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

Applicant's registration No. with the Office:

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

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

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

This person is:

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

Applicant's registration No. with the Office:

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

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

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

106

Box No. V DESIGNATION OF STATES

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

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

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

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

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

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

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

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

118

Box No. VI PRIORITY CLAIM

107

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)	60/410,072	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)(4)):

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

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

ISA/EP

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

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

Box No. VIII DECLARATIONS

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

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

108 119

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains

(a) the following number of sheets in paper form: request (including declaration sheets) : 05

description (excluding sequence listing part) : 56

claims : 07

abstract : 01

drawings : 00

Sub-total number of sheets : 69

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 : 69

(b) sequence listing part of description in computer readable form

(i) ☐ only (under Section 801(a)(i))(ii) ☐ in addition to being filed in paper form (under Section 801(a)(ii))

Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which the sequence listing part is containing (additional copies to be indicated under item 9(ii), in right column):

This international application is accompanied by the following

number item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):

1. ☒ Fee calculation sheet2. ☐ Original separate power of attorney3. ☐ Original general power of attorney4. ☐ Copy of general power of attorney; reference number, if any:5. ☐ Statement explaining lack of signature6. ☐ 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 material9. ☐ Sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CR-ROM, CD-R or other))(i) ☐ Copy submitted for the purpose of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)(ii) ☐ (Only where check-boxes (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter(iii) ☐ Together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column10. ☒ Other (specify): Transmittal letter; return card; check

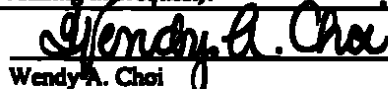
Figure of the drawings which should accompany the abstract:

Language of filing of the international application:

ENGLISH

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).

Wendy A. Choi
Attorney for Applicant

1. Date of actual receipt of the purported international application:

2. Drawings:

☐ 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:

Tratado de Cooperación en Materia de Patentes [PCT]**Solicitud**

El suscrito solicita que la presente solicitud internacional sea procesada 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 máximos): WYNC-0314**

**Casillero No I: Título de la Invención: DERIVADOS DE
CICLOALQUILAMINA ANTIDEPRESIVA DE BENZODIOXANOS FUSIONADOS CON
HETEROCICLOS**

Casillero No II: Solicitante

[] Esta persona también es inventor

**Nombre y Domicilio: (Apellido seguido de nombre: para una
entidad legal, designación oficial completa. El domicilio debe
incluir código postal y país. El país del domicilio indicado**

en el casillero es el Estado del solicitante (es decir, país) de residencia, si no, Estado de Residencia se indica a continuación.)

WYETH

Una persona jurídica del Estado de Delaware, Estados Unidos de América

Five Giralda Farms

Madison, New Jersey 07940-0874

Estados Unidos de América

Teléfono No:

Fax No:

Teletipo No:

Número de registro del Solicitante en la Oficina:

Estado (es decir, país) de nacionalidad: Estados Unidos de América

Estado (es decir, país) de residencia: Estados Unidos de América

Esta persona es solicitante para los fines de

☐ todos los Estados designados ☒ todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América ☐ Solamente los Estados Unidos de América ☐ los Estados indicados en el Casillero Adicional

Casillero No III: Otros solicitantes y/u otros inventores

Nombre y Domicilio: (Apellido seguido de nombre: para una entidad legal, designación oficial completa. El domicilio debe incluir código postal y país. El país del domicilio indicado en el casillero es el Estado del solicitante (es decir, país) de residencia, si no, Estado de Residencia se indica a continuación.)

STACK, Gary Paul
525 Brookfield Lane
Ambler, Pennsylvania 19002
Estados Unidos de América

Esta persona es

☐ solamente solicitante

☒ solicitante e inventor

☐ inventor solamente (si se marca este cuadro, no completar a continuación)

Número de registro del solicitante en la Oficina:

Estado (es decir, país) de nacionalidad: Estados Unidos de América

Estado (es decir, país) de residencia: Estados Unidos de América

Esta persona es solicitante para los fines de

☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América ☒ Solamente los Estados Unidos de América ☐ los Estados indicados en el Casillero Adicional

☒ Otros solicitantes y/u otros inventores se indican a una hoja a continuación

Casillero No IV: Agente o Representante Común; o Domicilio para correspondencia

La persona identificada a continuación por medio de la presente ha sido designada para actuar en nombre del (los) solicitante (s) ante las Autoridades Internacionales como:

☒ agente ☐ representante común

Nombre y Domicilio: (Apellido seguido de nombre: para una entidad legal, designación oficial completa. El domicilio debe incluir código postal y país. El país del domicilio indicado en el casillero es el Estado del solicitante (es decir, país) de residencia, si no, Estado de Residencia se indica a continuación.)

LUCCI, Joseph; CHOI, Wendy A.

WOODCOCK WASHBURN LLP

One Liberty Place 46th Floor

Philadelphia, Pennsylvania 19103

Estados Unidos de América

Teléfono No:

Fax No:

Teletipo No:

Número de registro del Solicitante en la Oficina: 33,307;
36,697

[] Domicilio para correspondencia: Marcar este casillero cuando ningún agente o representante común ha sido designado y el espacio se usa en cambio para indicar un domicilio especial al cual debería enviarse la correspondencia.

Formulario PCT/RO/101 (primera hoja) (Marzo 2001; Reimpreso Enero 2002)

Véase Notas al formulario de solicitud

Hoja 2

Continuación del Casillero III. Otros solicitantes y/o (otros) inventores

Si no se utiliza ninguno de los siguientes sub casilleros, esta hoja no debe incluirse en la solicitud

Nombre y Domicilio: (Apellido seguido de nombre: para una entidad legal, designación oficial completa. El domicilio debe incluir código postal y país. El país del domicilio indicado en el casillero es el Estado del solicitante (es decir, país) de residencia, si no, Estado de Residencia se indica a continuación.)

EVARD, Deborah Ann

12 Cranbrook Road

Hamilton Square, New Jersey 08690

Estados Unidos de América

Esta persona es

☐ solamente solicitante

☒ solicitante e inventor

☐ inventor solamente (si se marca este cuadro, no completar a continuación)

Número de registro del solicitante en la Oficina:

Estado (es decir, país) de nacionalidad: Estados Unidos de América

Estado (es decir, país) de residencia: Estados Unidos de América

Esta persona es solicitante para los fines de

☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América ☒ Solamente los Estados Unidos de América ☐ los Estados indicados en el Casillero Adicional

Nombre y Domicilio: (Apellido seguido de nombre: para una entidad legal, designación oficial completa. El domicilio debe incluir código postal y país. El país del domicilio indicado en el casillero es el Estado del solicitante (es decir, país) de residencia, si no, Estado de Residencia se indica a continuación.)

SHAH, Uresh Shantilal

3 Kinglet Drive North

Cranbury, New Jersey 08512

Estados Unidos de América

Esta persona es

☐ solamente solicitante

☒ solicitante e inventor

☐ inventor solamente (si se marca este cuadro, no completar a continuación)

Número de registro del solicitante en la Oficina:

Estado (es decir, país) de nacionalidad: Estados Unidos de América

Estado (es decir, país) de residencia: Estados Unidos de América

Esta persona es solicitante para los fines de

☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América ☒ Solamente los Estados Unidos de América ☐ los Estados indicados en el Casillero Adicional

Nombre y Domicilio: (Apellido seguido de nombre: para una entidad legal, designación oficial completa. El domicilio debe incluir código postal y país. El país del domicilio indicado en el casillero es el Estado del solicitante (es decir, país) de residencia, si no, Estado de Residencia se indica a continuación.)

[espacio en blanco]

Esta persona es

☐ solamente solicitante

☐ solicitante e inventor

☐ inventor solamente (si se marca este cuadro, no completar a continuación)

Número de registro del solicitante con la Oficina:

Estado (es decir, país) de nacionalidad: Estados Unidos de América

Estado (es decir, país) de residencia: Estados Unidos de América

Esta persona es solicitante para los fines de

☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América ☐ Solamente los Estados Unidos de América ☐ los Estados indicados en el Casillero Adicional

Nombre y Domicilio: (Apellido seguido de nombre: para una entidad legal, designación oficial completa. El domicilio debe incluir código postal y país. El país del domicilio indicado en el casillero es el Estado del solicitante (es decir, país) de residencia, si no, Estado de Residencia se indica a continuación.)

[espacio en blanco]

Esta persona es

☐ solamente solicitante

☐ solicitante e inventor

☐ inventor solamente (si se marca este cuadro, no completar a continuación)

Número de registro del solicitante con la Oficina:

Estado (es decir, país) de nacionalidad: Estados Unidos de América

Estado (es decir, país) de residencia: Estados Unidos de América

Esta persona es solicitante para los fines de

☐ todos los Estados designados ☐ todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América ☐ Solamente los Estados Unidos de América ☐ los Estados indicados en el Casillero Adicional

☐ otros solicitantes y/u (otros) inventores se indican en una hoja a continuación.

Formulario PCT/RO/101 (continuación) (Marzo 2001; Reimpreso Enero 2002)

Véase Notas al formulario de solicitud

Hoja 3

Casillero No V Designación de estados Marcar los casilleros adecuados a continuación, al menos uno debe ser marcado

Las siguientes designaciones se realizan conforme a la Norma 4.9 (a):

Patente Regional

[x] AP Patente ARIPO: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenia, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD, Sudán, SL Sierra Leona, SZ Suazilandia, TZ República Unida de Tanzania, UG Uganda, ZW Zimbabwe, y cualquier otro Estado que es Estado Parte del Protocolo Harare y del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes.

[x] EA Patente Euroasiática: AM Armenia, AZ Azerbaiyán, BY Bielorrusia, KG Kirguistán, KZ Kazajstán, MD República de Moldavia, RU Federación Rusa, TJ Tajikistán, TM Turkmenistán, y cualquier otro Estado Parte de la Convención de Patente Euroasiática y de PCT.

[x] EP Patente Europea: AT Austria, BE Bélgica, BG Bulgaria, CH & 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 parte de la Convención de Patente Europea y de PCT.

[x] OA Patente OAPI: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Republica Africana Central, CG Congo, CI Costa de Marfil, CM Camerún, GA

Gabón, GN Guinea, GQ Guinea Ecuatorial, GW Guinea- Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Nigeria, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, y cualquier otro estado que es miembro de la Convención de OAPI y es Estado Parte de PCT (si se desea cualquier protección o tratamiento, especificar en la línea)_____

Patente Nacional (si se desea cualquier clase o tratamiento, especificar en la línea de puntos)

☒ AE Emiratos Árabes Unidos	☒ GM Gambia	☒ NZ Nueva Zelanda
☒ AG Antigua y Barbado	☒ 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 Azerbaiyán	☒ IS Islandia	☒ RO Rumania
☒ BA Bosnia y Herzegovina	☒ JP Japón	☒ RU Federación Rusa
☒ BB Barbados	☒ KE Kenia	☒ SC Seychelles
☒ BG Bulgaria	☒ KG Kirguistán	☒ SD Sudán
☒ BR Brasil	☒ KP República del	☒ SE Suecia

	Pueblo Democrático de Corea	
[x]BY Bielorrusia	[x]KR República de Corea	[x]SG Singapur
[x]BZ Belice	[x]KZ Kazajstán	[x]SK Eslovaquia
[x]CA Canadá	[x]LC Santa Lucía	[x]SL Sierra Leona
[x]CH & LI Suiza y Liechtenstein	[x]LK Sri Lanka	[x]SY República Árabe Siria
[x]CN China	[x]LR Liberia	[x]TJ Tajikistán
[x]CO Colombia	[x]LS Lesotho	[x]TM Turkmenistán
[x]CR Costa Rica	[x]LT Lituania	[x]TN Tunisia
[x]CU Cuba	[x]LU Luxemburgo	[x]TR Turquía
[x]CZ República Checa	[x]LV Latvia	[x]TT Trinidad y Tobago
[x]DE Alemania	[x]MA Marruecos	[x]TZ República Unida de Tanzania
[x]DK Dinamarca	[x]MD República de Moldova	[x]UA Ucrania
[x]DM Dominica	[x]MG Madagascar	[x]UG Uganda
[x]DZ Algeria	[x]MK Ex República Yugoslava de Macedonia	[x]US Estados Unidos de América
[x]EC Ecuador	[x]MN Mongolia	[x]UZ Uzbekistán
[x]EE Estonia	[x]MW Malawi	[x]VC Saint Vincent

21
132
122

		y Granadinas
[x]EG Egipto	[x]MX México	[x]VN Viet Nam
[x]ES España	[x]MZ Mozambique	[x] ZA Sudáfrica
[x]FI Finlandia	[x]NO Noruega	[x] ZM Zambia
[x]GB Reino Unidos		[x] ZW Zimbabwe
[x]GD Granada		
[x]GE Georgia		
[x]GH Ghana		

Casilleros reservados para los Estados Designados (por motivos de una patente nacional) que ha sido parte de PCT luego de la emisión de la presente hoja:

[x] CS Serbia y Montenegro [] _____ [] _____
[] _____ [] _____ [] _____

Declaración de Designaciones Preventivas: Además de las designaciones realizadas anteriormente, el solicitante además realiza otras designaciones conforme con la Norma 4.9 (b) que podrían estar permitidas conforme con PCT excepto cualquier designación indicada en el Casillero Adicional siendo excluido del alcance de esta declaración. El solicitante declara que aquellas designaciones adicionales son sujeto de confirmación

y que la designación que no se confirme antes del vencimiento de 15 meses desde la fecha de prioridad se considerará retirado por el solicitante al vencimiento de dicho plazo límite. (La confirmación de una designación consiste en la presentación de una notificación especificando dicha designación y el pago de la designación y la confirmación de aranceles. La confirmación debe llegar a la Oficina Receptora dentro del plazo límite de 15 meses).

Formulario PCT/RO/101 (segunda hoja) (julio 2002)

Véase Notas al formulario de solicitud

Hoja No 4

Casillero No VI Reivindicación de prioridad

La prioridad de lo siguiente solicitud (es) anterior (es) por la presente se reivindica:

		Cuando la solicitud anterior es
--	--	---------------------------------

Fecha de presentación de la solicitud anterior (día/ mes/ año)	Número de solicitud anterior	Cuando la solicitud anterior es		
Ítem (1) 12 de septiembre 2002 (12.09.2002)	60/410.072	Estados Unidos de América	Solicitud regional: * Oficina Regional	Solicitud internacional: oficina receptora
Ítem (2) 10 de septiembre 2003 (10.09.2003)		Estados Unidos de América		
Ítem (3)				
Ítem (4)				
Ítem (5)				

[] Se indican otras reivindicaciones de prioridad en el Casillero Adicional

Se solicita a la Oficina receptora que prepare y transmita a la Oficina Internacional una copia certificada de la solicitud anterior (solamente si la solicitud anterior fue presentada en la Oficina la cual por motivos de solicitud internacional es la Oficina Receptora) identificada a continuación como ítem(s):

☒ (todos los ítems) ☐ ítem 1 ☐ ítem 2 ☐ ítem 3 ☐ ítem 4 ☐ ítem 5 ☐ otro, véase Casillero Adicional

* Cuando la solicitud anterior es ARIPO, indicar al menos un país parte de la Convención de París para la Protección de Propiedad Industrial o un Miembro de la Organización de Comercio Mundial para la cual se presentó la solicitud anterior (Norma 4.10(b)(ii): _____

Casillero No VII Autoridad de Búsqueda Internacional

Elección de Autoridad de Búsqueda Internacional (ISA) (si dos o más autoridades de Búsqueda Internacional son competentes para realizar la búsqueda internacional, indicar la autoridad elegida: debe utilizarse un código de dos letras):

ISA/ EP

126

Solicitud para utilizar los resultados de la búsqueda anterior; referencia de dicha búsqueda (si la búsqueda anterior ha sido realizada por la Autoridad de Búsqueda Internacional o solicitada por dicha Autoridad):

Fecha (día/ mes/ año) Número País (u Oficina Regional)

Casillero No VIII Declaraciones

Las siguientes declaraciones se encuentran en los Casilleros Nos VIII (i) a (v) (marcar los correspondientes casilleros a continuación e indicar en la columna derecha el número de cada tipo de declaración:)	Número De declaración
☐ Casillero No VIII (i) Declaración de la identidad del inventor	
☐ Casillero No VIII (ii) Declaración del derecho del solicitante, como la fecha de presentación internacional, para solicitar y conceder una patente	
☐ Casillero No VIII (iii) Declaración del derecho del solicitante, como la fecha de presentación internacional, para reivindicar la prioridad de la solicitud anterior	

[] Casillero No VIII (iv) Declaración de la invención (solamente con propósitos de la designación de los Estados Unidos de América)	
[] Casillero No VIII (v) Declaración como revelaciones no perjudiciales o excepciones de falta de novedad	

Formulario PCT/TO/101 (tercera hoja) (Marzo 2001: reimpresso Enero 2002)

Véase Notas en el formulario de solicitud

Hoja No 5

Casillero No IX Lista de control; Idioma de presentación

La presente solicitud contiene: (a) el siguiente número de hojas en forma de papel: solicitud (incluyendo hojas de declaración): 05	La presente solicitud internacional es acompañada por lo siguiente: Número de ítems (marcar si corresponde los siguientes casilleros e indicar en los ítems de la columna derecha el número de cada ítem):
--	--

descripción (excluyendo listado de secuencia):56 reivindicaciones: 07 resumen: 01 figuras: 00 Número subtotal de hojas: 69 Listado de secuencia de la descripción (número real de hojas si se presentan en forma de papel si se ha presentando o no en forma capaz de ser leída por computadora: Véase (b) a continuación: Número total de hojas: 69 (b) listado de secuencia de la descripción en forma capaz de ser leída por computadora (i) [] solamente (conforme con la sección 801 (a) (i))	1.[x] Hoja de cálculo de aranceles 2.[] Poder separado original 3.[] Poder General original 4.[] Copia del Poder General, número de referencia, si lo hubiera: 5.[] Declaración explicando la falta de firma 6.[] documentos de prioridad identificados en el casillero No VI como ítem 7.[] traducción de la solicitud internación al (idioma) 8.[]Indicaciones separadas con respecto a los microorganismos depositados u otro material biológico 9.[]listado de secuencia en forma capaz de ser leída por computadora (indicar además tipo y número de portadores (diskette, CD-ROM, CD-R u otros)
--	--

(ii) [] además de ser presentado en forma de papel (conforme con la sección 801 (a)(ii))	(i)[] Copia entregada para búsqueda internacional conforme a la Norma 13ter solamente (y no como parte de la solicitud internacional)
Clase y número de portadores (diskette, CD-ROM, CD-R u otros) en los cuales se encuentra el listado de secuencia (copias adicionales a indicarse en el ítem 9(ii), en la columna derecha):	(ii)[] (solamente donde se marque el casillero (b)(i) ó (b)(ii) en la columna izquierda)copias adicionales incluyendo, donde corresponda, la copia para la búsqueda internacional conforme a la Norma 13ter (iii)[] junto con declaraciones importantes como la identidad de la copia o copias con el listado de secuencia mencionado en la columna izquierda

Figura de los dibujos que debe acompañar al resumen:

Idioma de la presentación de la solicitud internacional:

Inglés

Casillero X: Firma del Solicitante, Agente o representante común

Junto a cada firma, indicar el nombre del suscrito y la capacidad con la que la persona firma (si dicha capacidad no es obvia al leer la solicitud).

Firma: Wnedy A. Choi. Abogada

1. Fecha de recibo real de la solicitud internacional:

2. Figuras:

☐ recibidas:

☐ no recibidas:

3. Fecha corregida del recibo real debido a que se recibieron papeles más tarde pero en plazo completando la solicitud internacional:

4. Fecha de recepción en tiempo de las correcciones requeridas conforme al Inciso de PCT 11(2):

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

6. Transmisión de copia de búsqueda retrasada hasta que se pague el arancel de búsqueda

Para uso exclusivo de la Oficina Internacional

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

Formulario PCT/RO/101 (última hoja) (marzo 2001; reimpresso Enero 2002)

Véase Notas al Formulario de solicitud

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)
RECEIVED

To:

JL/WAC (ABC) 132

LUCCI, Joseph
Woodcock Washburn LLP RECEIVED

46th Floor

One Liberty Place

Philadelphia, PA 19103

ETATS-UNIS D'AMERIQUE

APR 10 2004

Woodcock Washburn

Date of mailing (day/month/year) 25 March 2004 (25.03.2004)		APR 12 2004
Applicant's or agent's file reference WYNC-0314		DOCKET DEPT WWKMN
IMPORTANT NOTICE		
International application No. PCT/US2003/028459	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, NI, 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-b)(i)).

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 2004/024732

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

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTE**PCT**

**Notificación informando al solicitante la comunicación de la
solicitud internacional de las oficinas designadas**

(Norma PCT 47.1 (c), primera oración)

RECIBIDO. 12 de abril de 2004.

De la Oficina internacional

A: JL/WAC (ABC)

LUCCI, Joseph

Woodcock Washburn LLP

46 piso

One Liberty Place

Philadelphia, PA 19103

ETATS-UNIS D-AMERIQUE

Recibido 10 de abril de 2004

Woodcock Washburn

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

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

Referencia de archivo del solicitante o agente: WYNC-0314

Solicitud Internacional No: PCT/ US2003/028459

Fecha de presentación internacional (día/ mes/ año) 11 de
septiembre 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, según se proporciona en el Inciso 20, la solicitud internacional a las siguientes Oficinas designadas en la fecha anteriormente indicadas como la fecha de correspondencia de la presente notificación:

**AU, AZ, BY, CH, CN, CO, DE, 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 evidencia concluyente de que la comunicación de la solicitud internacional ha tomado lugar en la fecha de correspondencia anteriormente indicada y no se requiere ninguna copia de la

solicitud internacional para ser presentada por el solicitante a la Oficina(s) designada(s).

2. Las siguientes oficinas designadas han renunciado al requisito de dicha comunicación:

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, KE, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MG, MN,
MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PG, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SY, TJ, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU,
ZA, ZM, ZW

La comunicación se realizará a aquellas Oficinas solo si se les solicita. Además, aquellas oficinas no requieren al solicitante presentar una copia de la solicitud internacional (Norma 49.1 (a-bis)).

3. Adjunto a la presente se encuentra una copia de la solicitud internacional según publicó la Oficina Internacional el 25 de marzo de 2004 (25.03.2004) bajo el número WO 2004/024732

4. VENCIMIENTOS para presentar un pedido de examen preliminar internacional y para entrar a la fase nacional

El límite de tiempo adecuado para entrar a la fase nacional, será de 30 meses, sujeto a lo que se dice en el presente párrafo, desde la fecha de prioridad, no solo con respecto a cualquiera de las oficinas Elegidas si el pedido de examen internacional es presentado 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 el Inciso 22(1) según se modificó con efecto desde el 1 de abril de 2002 aplica con respecto a la oficina designada. Para más información, véase Gaceta PCT No 44/2001 del 1 de noviembre de 2001, páginas 19926, 19932 y 19934 así como también PCT Newsletter, Octubre y noviembre 2001 y febrero 2002.

En la práctica, los vencimientos, que no sean 30 meses continuarán en vigencia, durante varios períodos, con respecto a ciertas oficinas designadas o elegidas. Para actualizaciones regulares en los vencimientos aplicables (20, 21, 30 ó 31, u otro límite). Oficina por oficina, referirse a Gaceta PCT, PCT Newsletter y Guía del Solicitante PCT, Volumen II, Capítulos nacionales, todos disponibles en el sitio de Internet de WIPO, en <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

Para presentar un pedido de examen preliminar internacional véase las Guía del Solicitante PCT, Volumen I/A, Capítulo IX.

Solamente un solicitante que es nacional o residente de un Estado Parte de PCT que se adhiere al Capítulo II tiene el derecho de presentar un pedido para examen preliminar internacional (en la actualidad, todos los estados parte de PCT se adhieren al Capítulo II).

Es exclusiva responsabilidad del solicitante controlar todos los vencimientos.

La Oficina Internacional de WIPO

34, chemin des Colombettes

1211 Ginebra, 20 Suiza

Fax No: (41-22)740.14.35

Funcionario autorizado

Gijsbertus Beijer- Carlos Roy

Teléfono No: (41-22)338.91.11

Formulario PCT/IB/308 (abril 2002)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

LUCCI, Joseph
Woodcock Washburn LLP
48th Floor
One Liberty Place
Philadelphia, PA 19103
United States of America

RECEIVED

MAR 25 2004

Woodcock Washburn

**NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT**

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year)
12 March 2004 (12.03.2004)

Applicant's or agent's file reference
WYNC-0314

International application No.
PCT/US2003/028459

International publication date (day/month/year)
Not yet published

Applicant

WYETH et al

RECEIVED

MAR 25 2004

DOCKET DEPT
WWKMN

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
11 September 2003 (11.09.2003)

Priority date (day/month/year)
12 September 2002 (12.09.2002)

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

Priority datePriority application No.Country or regional Office
or PCT receiving OfficeDate of receipt
of priority document

12 Sept 2002 (12.09.2002)

60/410,072

US

14 Octo 2003 (14.10.2003)

10 Sept 2003 (10.09.2003)

10/659,174

US

20 Febr 2004 (20.02.2004)

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

Facsimile No. (41-22) 338.87.40

Authorized officer

Jean-Luc MARTIN

Telephone No. (41-22) 338 8887

TO CLIENT
3/25/04

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES**PCT****NOTIFICACIÓN SOBRE LA PRESENTACIÓN O TRANSMISIÓN DEL DOCUMENTO
DE PRIORIDAD**

(Instrucciones Administrativas del PCT, Artículo 411)

De la OFICINA INTERNACIONAL

Para:

LUCCI, Joseph

Woodcock Washburn LLP

One Liberty Place

Piso 46

Filadelfia, PA 19103

Estados Unidos de América

RECIBIDO, 25 de marzo de 2004, Woodcock Washburn

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Fecha de envío (día/ mes/ año): 12 de marzo de 2004
(12.03.2004)

Referencia de archivo del solicitante o agente: WYNC-0314

No. de solicitud internacional: PCT/US2003/028459

Fecha de Publicación Internacional(día/ mes/ año): no se ha publicado aún.

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

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

Solicitante: **WYETH et al.**

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

2. (Si fuera aplicable) Las letras "NR" que aparecen en la columna de la derecha indican un documento de prioridad que, a la fecha de envío de este Formulario, la Oficina Internacional

no había recibido aun conforme a la Norma 17.1(a) o (b). Cuando, conforme a la Norma 17.1(a), el solicitante deba presentar el documento de prioridad ante la Oficina receptora o ante la Oficina Internacional, pero no lo presenta dentro del plazo establecido conforme a esa Norma, se llama la atención al solicitante sobre la Norma 17.1(c) que dispone que ninguna Oficina designada puede denegar la reivindicación de prioridad referida antes de darle al solicitante la oportunidad, al ingreso en la fase nacional, de presentar el documento de prioridad dentro de un plazo que sea razonable en tales circunstancias.

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

71
142

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

Fecha de prioridad	No. de Solicitud de la prioridad	País u Oficina Regional u Oficina receptora del PCT	Fecha de recibo del documento de prioridad
12 de septiembre 2002 (12.09.2002)	60/410,072	Estados Unidos de América	14 octubre 2003 (14.10.2003)
10 de septiembre. 2003 (10.09.2003)	10/659,174	Estados Unidos de América	20 de febrero de 2004 (20.02.2004)

La Oficina Internacional de la OMPI

34, chemin des Colombettes,

1211 Ginebra 20, Suiza.

Nº de fax: (41-22) 338-87-40

Funcionario autorizado: Jean-Luc MARTÍN

Teléfono No: (41-22) 338 9887

Formulario PCT/IB/304 (Enero de 2004)

006149021

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/024732 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07D 491/04,
498/04, A61K 31/4741, A61P 25/22, 25/24

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

(21) International Application Number:
PCT/US2003/028459

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/410,072 12 September 2002 (12.09.2002) US
10/659,174 10 September 2003 (10.09.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH
[US/US]; Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874
(US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): STACK, Gary, Paul
[US/US]; 525 Brookfield Lane, Ambler, PA 19002 (US).
EVRARD, Deborah, Ann [US/US]; 12 Cranbrook Road,
Hamilton Square, NJ 08690 (US). SHAH, Uresh, Shantila
[US/US]; 3 Kinglet Drive North, Cranbury, NJ 08512
(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, NI, 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.

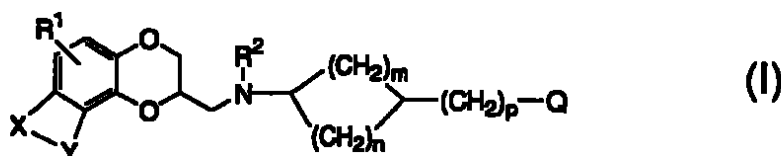
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW).
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM).
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR). OAPI patent (BF, BJ, CF, 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 "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

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



(57) Abstract: Compounds of the formula: I are useful for the treatment of depression (including but not limited to major depres-
sive 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
disorder, social anxiety disorder, generalized anxiety disorder, obesity, eating disorders, vasomotor flushing, cocaine and alcohol
addiction, sexual dysfunction and related illnesses.

89
145

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

Cross-Reference to Related Applications

[0001] This application is a continuation-in-part application of U.S. Application Serial No. 60/410,072, filed September 12, 2002, the disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety.

Field of the Invention

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

Background of the Invention

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

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

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

45
15A
146

alkyl group has 1 to 6 carbon atoms, alkanamido of 2 to 6 carbon atoms, or alkanesulfonamido of 1 to 6 carbon atoms;

R^2 is hydrogen or alkyl of 1 to 6 carbons;

the group $X-Y$ is $-N=C(R^3)-C(R^4)=N-$, $-N=C(R^3)-C(R^5)=CH-$, $-N=C(R^3)-N=CH-$, $-N=C(R^3)-O-$, $-NH-C(R^6)=N-$ or $-NH-C(R^7)=CH-$;

R^3 and R^4 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^6 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;

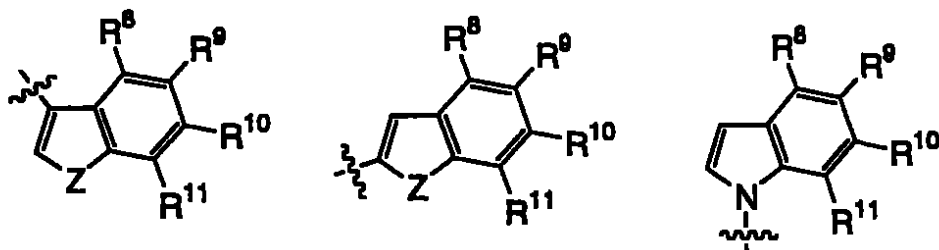
R^7 is hydrogen, halo, trifluoromethyl, pentafluoroethyl or alkyl of 1 to 6 carbon atoms;

m is 1 to 3;

n is 1 to 2;

p is 0 to 3;

Q is a heteroaryl moiety selected from the following:



wherein Z is NR^{12} , S , or O ;

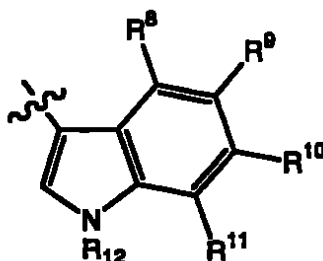
R^8 , R^9 , R^{10} , and R^{11} are, independently, hydrogen, hydroxy, halo, cyano, carboxamido, carboalkoxy of 2 to 6 carbon atoms, trifluoromethyl, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, alkanoyloxy of 2 to 6 carbon atoms, amino, mono- or di-alkylamino in which each alkyl group has 1 to 6 carbon atoms, alkanamido of 2 to 6 carbon atoms, or alkanesulfonamido of 1 to 6 carbon atoms; and

R^{12} is hydrogen or alkyl of 1 to 6 carbon atoms;

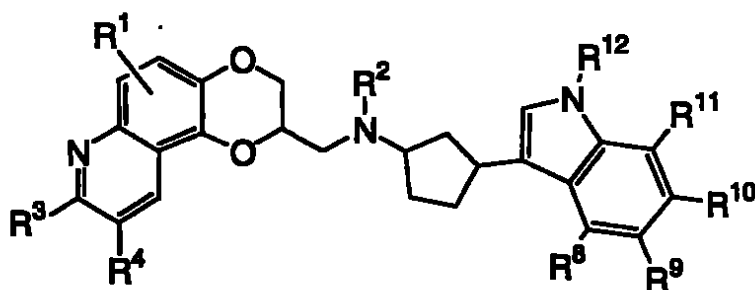
416
F58
147

[0019] The integer p is preferably 0 or 1. More preferably, p is 0.

[0020] Preferably, Q is a heteroaryl moiety of the formula



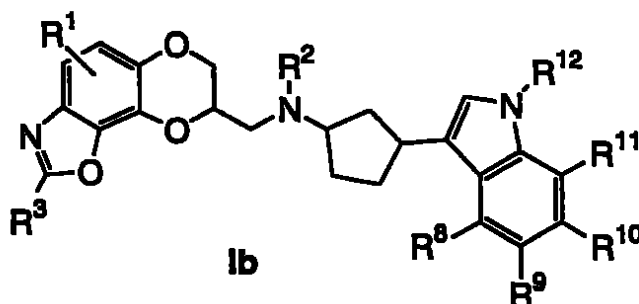
[0021] In other preferred embodiments of the invention is provided compounds of Formula Ia



Ia

wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , and R^{12} are as described above.

[0022] In still other preferred embodiments of the invention is provided compounds of Formula Ib



Ib

wherein R^1 , R^2 , R^3 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , and R^{12} are as described above.

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).

[0026] "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.

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

[0028] "Alkanoyloxy," as used herein, refers to the group $R-C(=O)-O-$ where R is an alkyl group of 1 to 5 carbon atoms.

[0029] "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.

[0030] "Alkoxy," as used herein, refers to the group $R-O-$ where R is an alkyl group of 1 to 6 carbon atoms.

[0031] "Carboxamido," as used herein, refers to the group $NH_2-C(=O)-$.

[0032] "Carboalkoxy," as used herein refers to the group $R-O-C(=O)-$ where R is an alkyl group of 1 to 5 carbon atoms.

[0033] "Halogen" (or "halo"), as used herein refers to chlorine, bromine, fluorine and iodine.

48
160
149

N-[(cis)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)cyclopentyl]-N-methyl-N-[[[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl]amine;

N-[(cis)-3-(5-fluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyclopentyl]-N-[[[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl]amine;

N-[(1R,3S)-3-(5-fluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyclopentyl]-N-[[[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl]amine;

N-[(1S,3R)-3-(5-fluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyclopentyl]-N-[[[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl]amine;

N-[(trans)-3-(5-fluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyclopentyl]-N-[[[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl]amine;

N-[(cis)-4-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)cyclohexyl]-N-[[[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl]amine;

N-[(trans)-4-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)cyclohexyl]-N-[[[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl]amine;

N-[(trans)-3-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)cyclopentyl]-N-[[[(8S)-2-methyl-7,8-dihydro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-yl]methyl]amine;

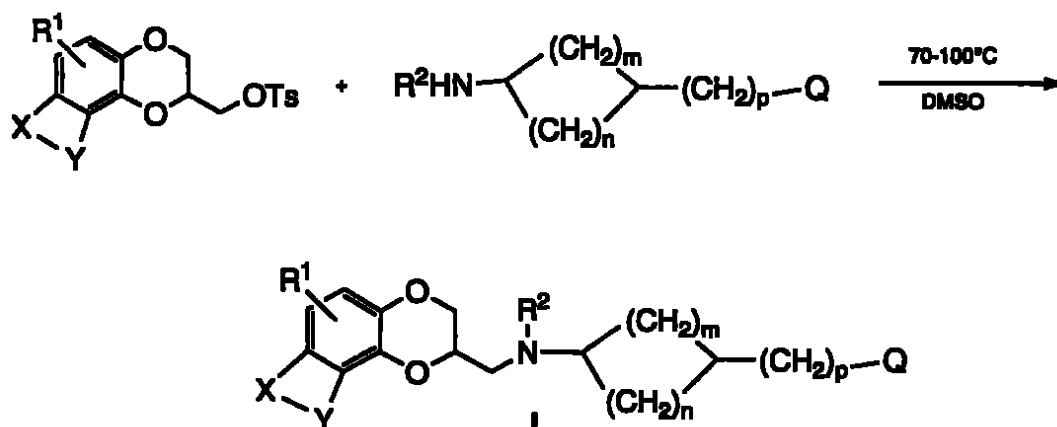
N-[(cis)-3-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)cyclopentyl]-N-[[[(8S)-2-methyl-7,8-dihydro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-yl]methyl]amine;

N-[(cis)-4-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)cyclohexyl]-N-[[[(8S)-2-methyl-7,8-dihydro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-yl]methyl]amine;

N-[(1R*,3S*)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)cyclopentyl]-N-methyl-N-[[[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]-dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl]amine;

479 46-1
150

benzodioxan methyltosylate in a solvent such as dimethyl sulfoxide and heated to a temperature of 70-100°C for several hours as illustrated below.

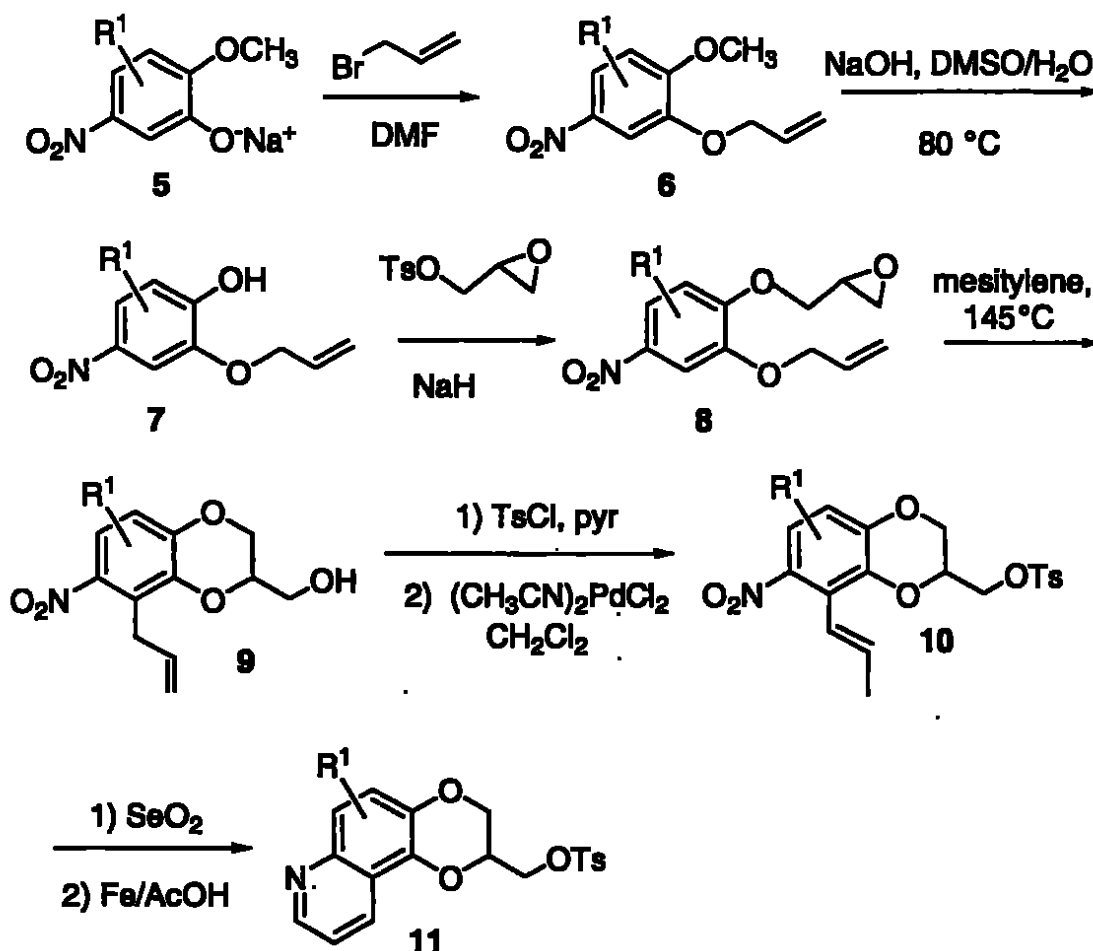


Scheme 1

[0041] Alternatively compounds of the present invention may be prepared as shown in Scheme 2 below. Specifically, a suitably substituted benzodioxan methyltosylate or bromide is converted to the corresponding azide by reaction with sodium or potassium azide in an appropriate solvent such as dimethylformamide or dimethylsulfoxide. The azide is then conveniently reduced to the primary amine by methods known to those skilled in the art, such as hydrogenation over palladium on carbon. The amine is then combined with an appropriately substituted cycloalkanone in the presence of a reducing agent such as sodium triacetoxyborohydride or sodium cyanoborohydride to give the compounds of the invention wherein R^2 is hydrogen.

58
Ab2
151

demethylated by a reagent such as sodium hydroxide. The resulting 4-nitro-2-allyloxyphenol (7) is then alkylated with glycidyl

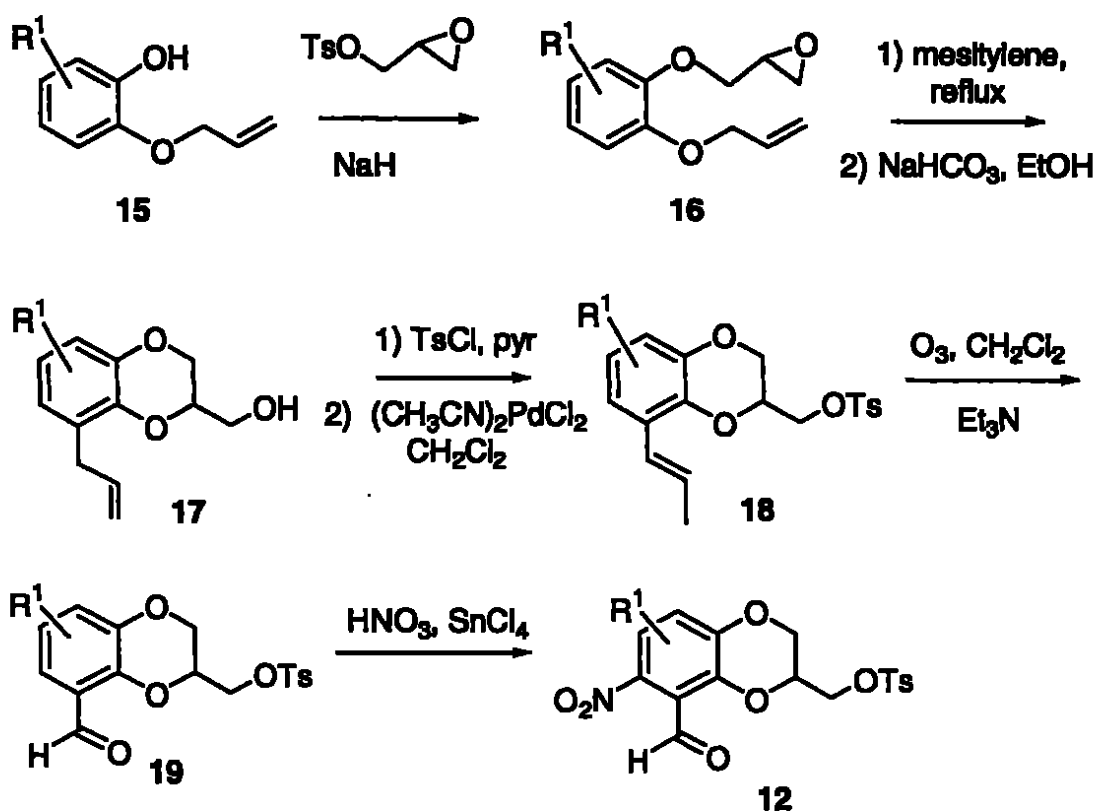


Scheme 4

tosylate or an epihalohydrin in the presence of a base such as sodium hydride to produce (6) and heated in a high boiling solvent such as mesitylene or xylene to effect both rearrangement of the allyl group and cyclization to the dioxan ring. The resulting primary alcohol (9) is converted to the tosylate by reaction with p-toluenesulfonyl chloride in the presence of a tertiary amine 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 to produce (10). Allylic oxidation with selenium dioxide in refluxing

derivative by a suitable alkyl halide or tosylate in the presence of base gives the compounds of the invention in which R^3 is alkoxy. 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^3 is halo. Substitution of diethyl cyanomethylphosphonate for the triphenyl-phosphoranylidene 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^3 is amino.

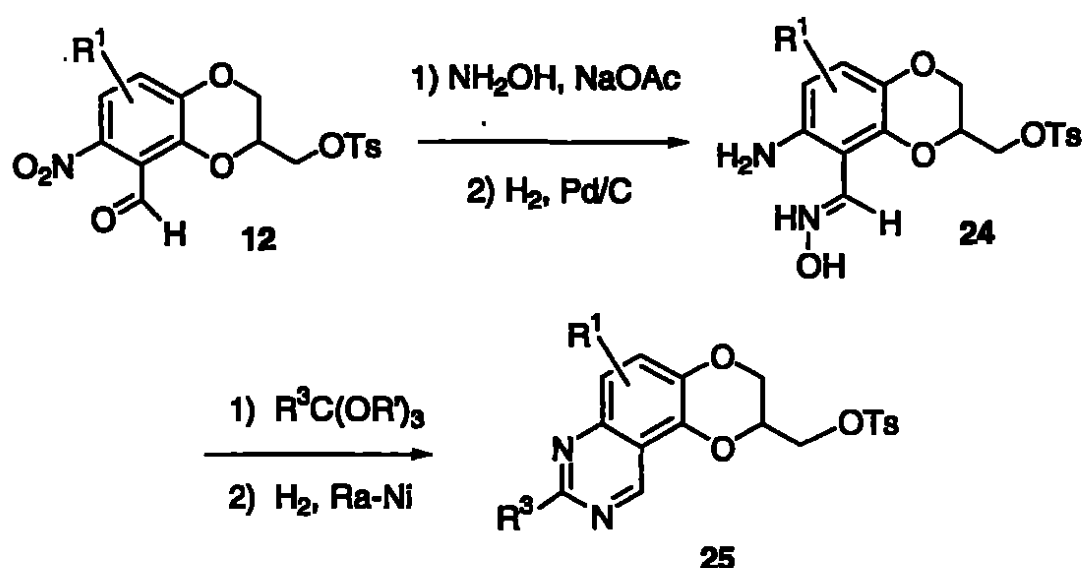
[0046] The o-nitrobenzaldehyde (12) used in the Wittig chemistry described in Scheme 5 may be alternatively prepared as shown in Scheme 6. The appropriate mono-allylated catechol (15) is elaborated with glycidyl tosylate as described above to produce (16) and rearranged in refluxing mesitylene. Cyclization to the benzodioxan methanol is



Scheme 6

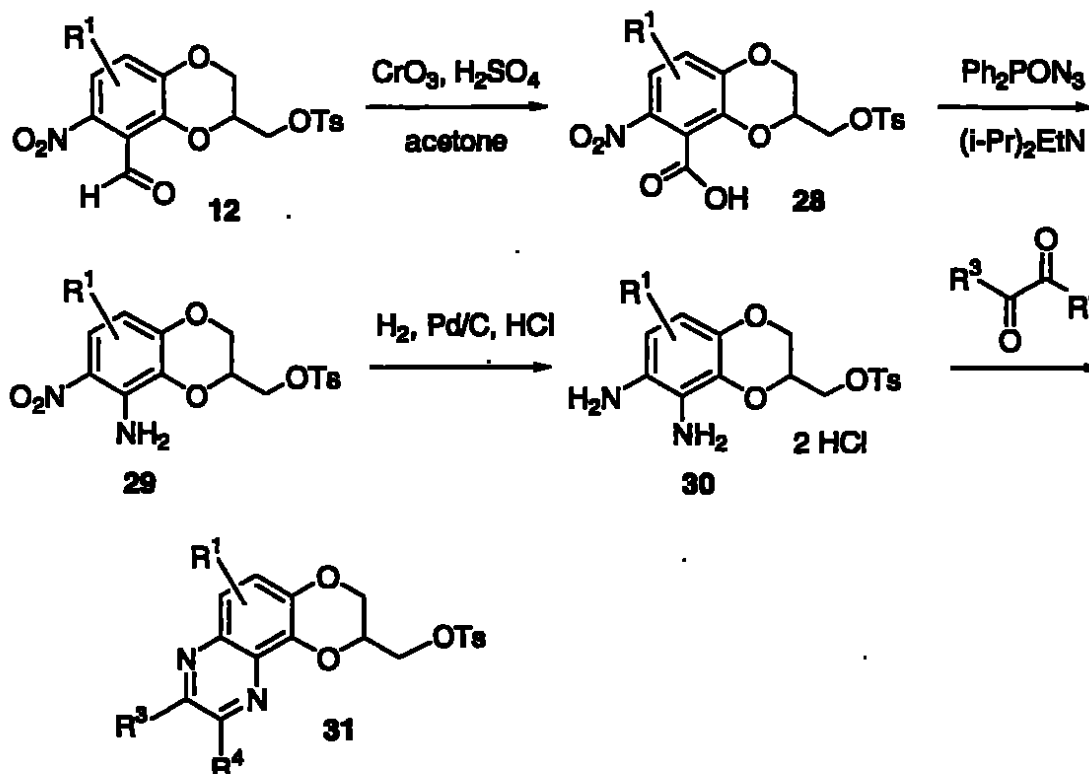
effected by treatment with sodium bicarbonate in ethanol and the alcohol (17) is converted to the tosylate or halide. After rearrangement of the double bond by

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 (25) 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 cycloalkylamine in some high boiling solvent such as dimethyl sulfoxide gives the title compounds of the invention.



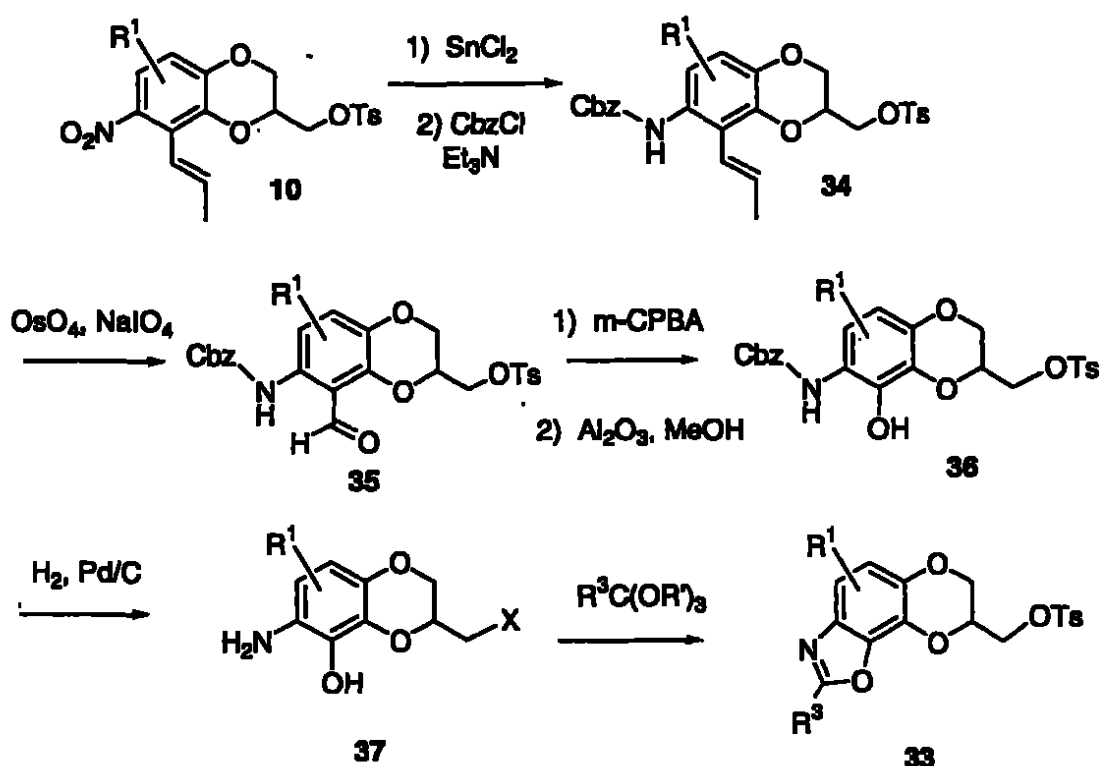
Scheme 8

[0049] The 2,3-dihydro-1,4-dioxino[2,3-f]quinazolin-2-ylmethylanilines of the invention may be alternatively prepared from the rearranged olefin described above by the method outlined in Scheme 9 below. The nitro olefin (10) is first reduced to the aniline by treatment with a suitable reducing agent such as stannous chloride dihydrate in refluxing ethyl acetate and the resulting amine acylated with the appropriate acyl halide or anhydride. The olefin (26) is then converted to the aldehyde (27) by cleavage with catalytic osmium tetroxide in the



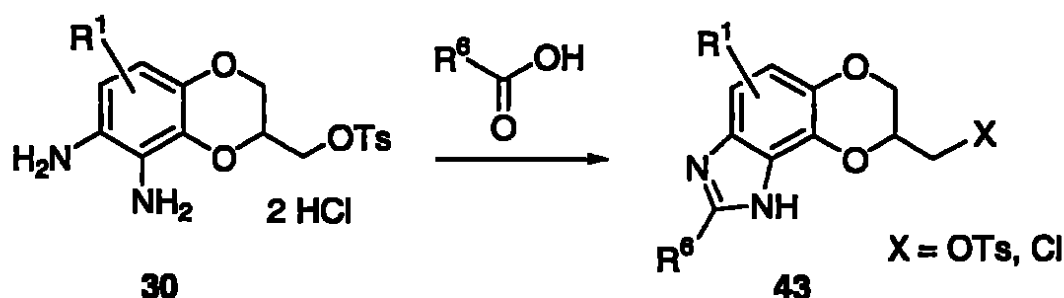
Scheme 10

[0051] The 7,8-dihydro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-ylmethanamines of the invention are prepared as illustrated in Scheme 11 below. The o-amidobenzaldehyde (27) described in Scheme 9 is converted to the phenol (32) by treatment with meta-chloroperoxybenzoic acid in a Baeyer-Villiger reaction and cyclization to the 7,8-dihydro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazole (33) 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 cycloalkylamine in some high boiling solvent such as dimethyl sulfoxide gives the title compounds of the invention.



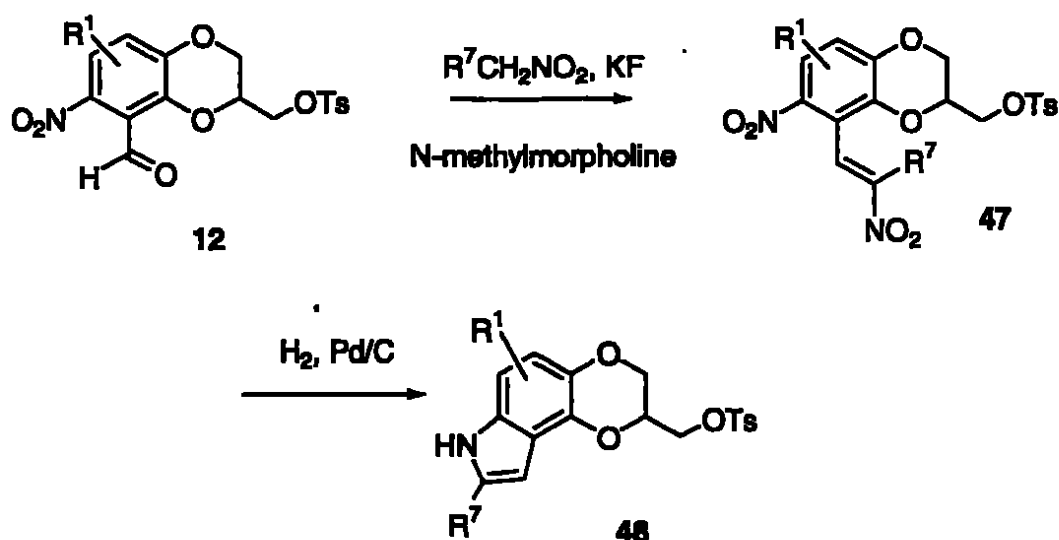
Scheme 12

[0053] Compounds of the invention in which R^1 is hydrogen and R^3 is alkyl are most conveniently prepared according to Scheme 13 below. The appropriate 2',3',4'-trihydroxyacylphenone (38) 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 (39). Following conversion of the ketone to the oxime (40) by reaction with hydroxylamine hydrochloride and sodium acetate, cyclization to the oxazole (41) is effected by treatment with phosphoryl chloride in the appropriate dimethylalkanoic acid amide. The resulting 7,8-dihydro-1,6,9-trioxa-3-azacyclopenta[a]naphthalene-8-methanol is converted to the tosylate (42) by treatment with *p*-toluenesulfonyl chloride in pyridine and combined with the appropriate cycloalkylamine as described above to give the title compounds of the invention.

55
42
156

Scheme 14

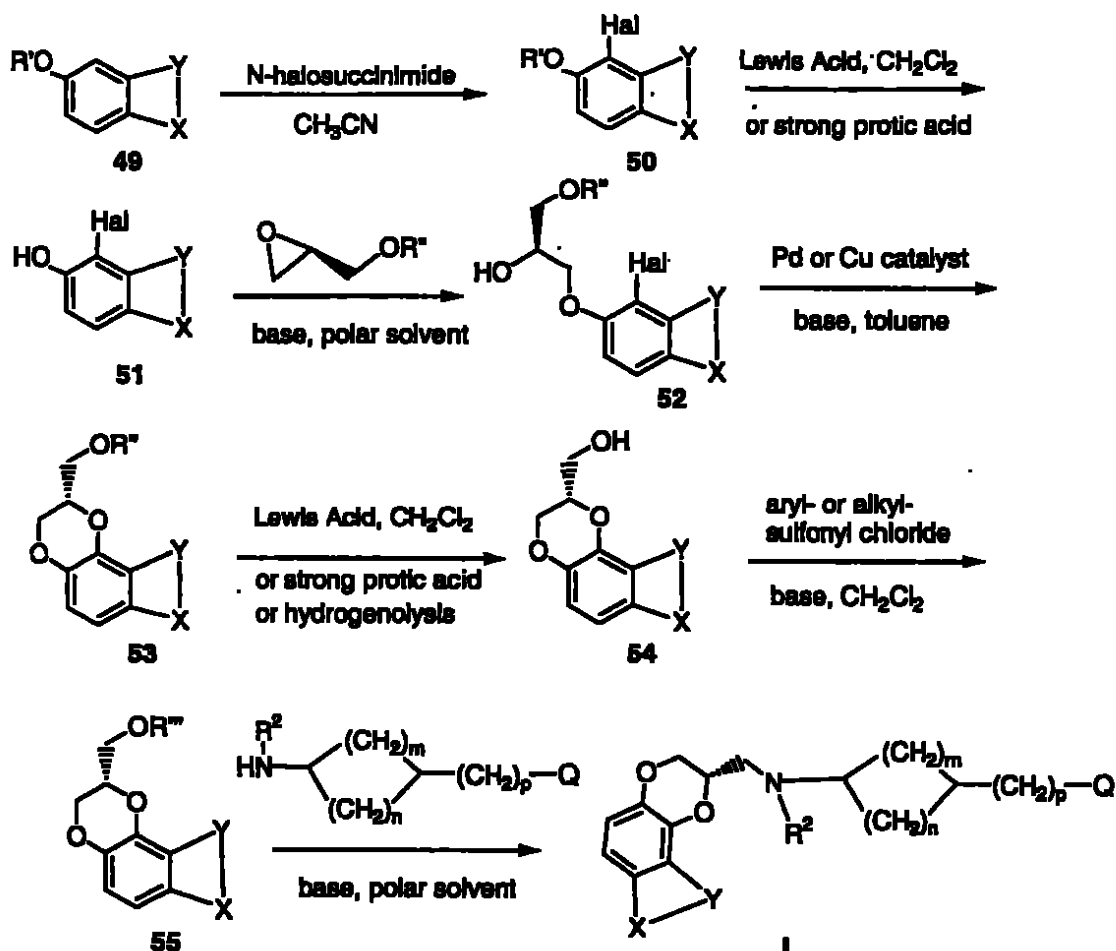
[0055] The 2,3-dihydro-7H-[1,4]dioxino[2,3-e]indoles of the invention are prepared as illustrated in Scheme 15 below. Specifically, the primary alcohol (9) from the Claisen rearrangement described in Scheme 4 is converted to the tosylate (44) by reaction with p-toluenesulfonyl chloride in the presence 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 (45) 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 (46) in which R⁷ 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 R⁷ is alkyl or trifluoromethyl. Replacement of the tosylate or halide with the appropriately substituted cycloalkylamine in some high boiling solvent such as dimethyl sulfoxide gives the title compounds of the invention.

5B
168
157

Scheme 16

[0057] In yet another method, compounds 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 49 where R' is alkyl of 1-6 carbon atoms, with reagents such as N-halosuccinimide in acetonitrile to give 50 (where Hal is halogen such as Br, Cl or I). Deprotection of 50 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 51. Free base 51 may be obtained by neutralization with an Amberlyst A-21 resin slurry in polar solvents such as ethanol or methanol. Alkylation of 51, 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 dimethyl sulfoxide, dimethyl formamide, or dimethyl acetamide in the presence of bases such as sodium carbonate, potassium carbonate, or triethylamine gives 52. The compound 52 is 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;

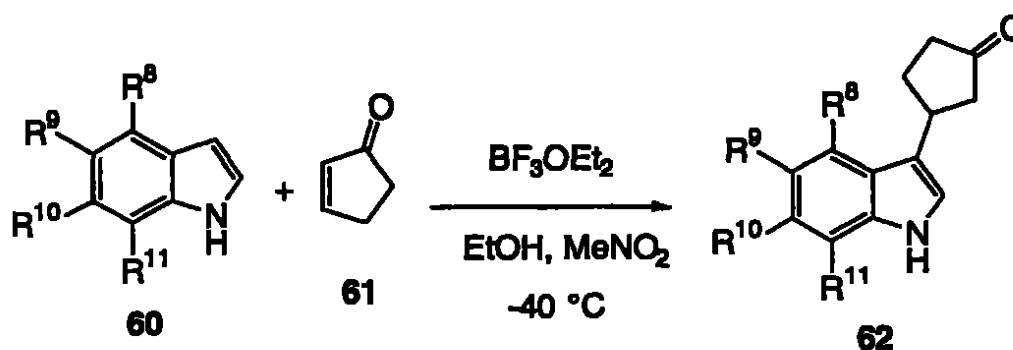
5A9
42
158

Scheme 17

such as hydrogen, cyclohexene, methyl cyclohexene, or ammonium formate gives 54. The hydroxyl moiety of 54 can be activated with an aryl- or alkyl-sulfonyl 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 55 where R''' is sulfonate such as *p*-toluenesulfonate, methanesulfonate, 2-, 3-, or 4-nitrobenzenesulfonate, or 2- or 4-bromobenzenesulfonate. The final coupling of 55 with cycloalkylamines appropriate to the invention, in the presence of bases such as diisopropyl ethylamine, potassium carbonate, or sodium carbonate in polar solvents such as THF, dioxane, DMSO, DMF, or DMA affords compounds of Formula I.

58
120
159

Indolycyclopentanones (62) required for certain compounds of the invention may be prepared as shown in Scheme 20. Specifically, a suitably substituted indole (60) is reacted with cyclopentenone (61) in the presence of a Lewis acid to give the corresponding 3-indol-3-yl-cyclopentanone (62).



Scheme 20

[0061] A protocol similar to that used by Cheetham *et al.* (*Neuropharmacol.* 32:737, 1993) was used to determine the affinity of the compounds of the invention for the serotonin transporter. The compound's ability to displace ³H-paroxetine from male rat frontal cortical membranes was determined using a Tom Tech filtration device to separate bound from free ³H-paroxetine and a Wallac 1205 Beta Plate[®] counter to quantify bound radioactivity. K_i's thus determined for standard clinical antidepressants are 1.96 nM for fluoxetine, 14.2 nM for imipramine and 67.6 nM for zimelidine. A strong correlation has been found between ³H-paroxetine binding in rat frontal cortex and ³H-serotonin uptake inhibition.

[0062] High affinity for the serotonin 5HT_{1A} receptor was established by testing the claimed compound's ability to displace [³H] 8-OH-DPAT (dipropylamino-tetralin) from the 5HT_{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 5HT_{1A} receptors. The 5HT_{1A} affinities for the compounds of the invention are reported below as K_i's.

SA
AA
160

Example 13	5.45	18.8	494 (100)
------------	------	------	-----------

[0064] 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 disorder (including trichotillomania), 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 premature ejaculation), and related illnesses. Moreover, many of the compounds of this invention have potent affinity for and antagonist activity at brain 5HT_{1A} serotonin receptors. Recent clinical trials employing drug mixtures (e.g., fluoxetine and pindolol) have demonstrated a more rapid onset of antidepressant efficacy for a treatment combining SSRI activity and 5HT_{1A} antagonism (Blier and Bergeron, 1995; F. Artigas *et al.*, 1996; M. B. Tome, *et al.*, 1997). The compounds of the invention are thus exceedingly interesting and useful for treating depressive illnesses. 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.

[0065] Also encompassed by the present invention are pharmaceutical compositions for treating or controlling disease states or conditions of the central nervous system comprising at least one compound of Formula I, mixtures thereof, and or pharmaceutical salts thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier therefore. Such compositions are prepared in accordance with acceptable pharmaceutical procedures, such as described in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company,

60
422
161

[0068] 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.

[0069] 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.

[0070] 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.

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.

A3
162

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

INTERMEDIATE 3

2-(2-Allyloxy-4-nitrophenoxy-methyl)-oxirane

[0075] 20 g (0.50 mole) of 60% NaH/mineral oil was placed in a two liter flask and washed with 500 mL of hexane. 1 L of DMF was added, followed by 77 g (0.40 mole) of the 2-allyloxy-4-nitrophenol prepared in the previous step. Addition of the phenol was performed in portions under argon. After stirring the mixture for 30 minutes at room temperature under argon, 108 g (0.48 moles) of (R)-glycidyl tosylate was added and the mixture heated at 70-75°C under nitrogen overnight. Upon cooling, the DMF was removed in vacuum and replaced with one liter of methylene chloride. This was washed with 500 mL portions of 2 N HCl, saturated sodium bicarbonate and saturated brine and dried over sodium sulfate. The mixture was filtered, concentrated to an oil in vacuum and column chromatographed on silica gel using 1:1 hexane/methylene chloride as eluent. This gave 43 g of product contaminated with traces of the two starting materials, followed by 21 g of pure product as a pale yellow solid. The impure material was recrystallized from 1.2 L of 10% ethyl acetate/hexane to give 34 g of pure (homogeneous on silica gel tic with 1:1 hexane/methylene chloride) (R)-2-(2-allyloxy-4-nitrophenoxy-methyl)-oxirane: m.p. 64°C.

6/2
124
163

Elemental Analysis for: C₁₉H₁₉NO₇S

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

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

INTERMEDIATE 6

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

[0078] To a solution of 10.0 g (24.0 mmole) of (R)-[8-allyl-7-nitro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate in 700 mL of benzene was added 1.03 g of bis(acetonitrile)dichloropalladium (II) and the mixture was refluxed under nitrogen for 48 hours. The catalyst was then removed by filtration and the filtrate concentrated in vacuum to a brown oil. Column chromatography on silica gel with methylene chloride as eluent gave 7.2 g of the title compound as a mixture of E and Z isomers. A sample of {(2R)-7-nitro-8[(E)-1-propenyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate was obtained as a yellow solid (m.p. 105-106°C) by evaporation of a pure E isomer-containing fraction.

Elemental Analysis for: C₁₉H₁₉NO₇S

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

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

INTERMEDIATE 7

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

[0079] {(2R)-7-Nitro-8-[1-propenyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl)methyl 4-methylbenzenesulfonate (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

83 125
164

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. ¹H-NMR (CDCl₃): 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 10

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

[0082] To a solution of 2',3',4'-trihydroxyacetophenone (10.6 g, 63.0 mmole) in DMF (75 mL) was added potassium carbonate (17.4 g, 126 mmole). After 5 minutes (R)-glycidyl tosylate (9.67 g, 42.3 mmole) was added, then the heterogeneous mixture was heated to 70°C for 3 hours. After removal of the solvent in vacuum, the residue was taken into water (800 mL) and was then extracted with ethyl acetate (4 x 300 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and evaporate to dryness in vacuum. The crude brown oil thus obtained was column chromatographed on silica gel with 40% hexane/ethyl acetate as eluent to give the (S)-enantiomer of the title compound as a yellow oil which solidifies upon standing (7.5 g, 78%). MS (ESI) m/z 223 (M-H)-.

Elemental Analysis for: C₁₁H₁₂O₅ • 0.10 H₂O

Calc'd: C, 58.46; H, 5.44

Found: C, 58.02; H, 5.09

INTERMEDIATE 11

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

[0083] 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

67
478
165
165

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 14

3-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)-cyclopentanone

[0088] A mixture of 5-fluoroindole (6.0 g, 44.4 mmol) and 2-cyclopenten-1-one (4.5 mL, 53.3 mmol) in nitromethane (22 mL) was cooled to -20°C in a carbon tetrachloride-dry ice bath. A mixture of boron trifluoride etherate (1.6 mL, 11.1 mmol) and ethanol (2.2 mL, 43 mmol) was added dropwise from an addition funnel. The reaction mixture was stirred at -20°C for 2 hours, then was quenched with 5% aqueous sodium bicarbonate solution (100 mL), and extracted with ethyl acetate (3 x 200 mL). The combined organic layers were washed with water (100 mL) and brine (100 mL), then were dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated to give 9.5 g of the title compound. Trituration with ethyl acetate afforded 5.6 g (58%) of the title compound as a yellow solid. An analytical sample was recrystallized from ethyl acetate/methanol: mp 119-120°C; MS (ESI) m/z 218 [M+H]⁺.

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

Calc'd: C, 71.81; H, 5.57; N, 6.45

68
497
166**INTERMEDIATE 17****N-Benzyl-3-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)-cyclopentylamine**

[0089] A mixture 3-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)-cyclopentanone (1.0 g, 4.61 mmol), benzylamine (0.54 g, 5.05 mmol) and glacial acetic acid (0.7 mL, 1.08 mmol) were stirred at room temperature for 30 minutes. Sodium triacetoxy borohydride (1.5 g; 7.11 mmole) was added portionwise over a 10 minutes period. The reaction was stirred at room temperature for 24 hours. The reaction mixture was poured into 1 N aqueous NaOH (80 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with H₂O (100 mL) and brine (100 mL), then were dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated to give 1.5 g of a thick yellow oil. Flash chromatography on silica gel (7% 2 M NH₃ in methanol/ethyl acetate) afforded 0.5 g of the cis isomer (first eluting) and 0.5 g of the trans isomer.

Cis Isomer: MS (ESI) m/z 309 [M+H]⁺.

Elemental Analysis for: C₂₀H₂₁FN₂ • 0.50 H₂O

Calc'd: C, 75.68; H, 6.99; N, 8.83

Found: C, 75.91; H, 6.67; N, 8.70

Trans Isomer: MS (ESI) m/z 309 [M+H]⁺.

Elemental Analysis for: C₂₀H₂₁FN₂

Calc'd: C, 77.89; H, 6.86; N, 9.08

Found: C, 77.22; H, 6.91; N, 9.31

INTERMEDIATE 18**N-Benzyl-3-(1H-indole-3-yl)-cyclopentylamine**

[0090] This compound was prepared in similar manner as for Intermediate 17, using 3-(1H-indol-3-yl)-cyclopentanone (3.0 g, 15 mmol) and benzylamine (1.95 g, 18 mmol) to give 4.7 g of the desired product as a mixture of cis and trans isomers, which were separated by flash chromatography to afford 0.6 g of the cis isomer (first eluting) and 1.0 g of the trans isomer.

Cis Isomer: MS (ESI) m/z 291 [M+H]⁺.

Elemental analysis for: C₂₀H₂₂N₂ • 0.25 H₂O (Cis A)

Calc'd: C, 72.49; H, 7.15; N, 8.45

Found: C, 72.75; H, 7.12; N, 8.46

68
78
169

Found: C, 77.44; H, 7.48; N, 8.87

Trans isomer: MS (ESI) m/z 323 $[M+H]^+$.

Elemental Analysis for: $C_{21}H_{23}FN_2$

Calc'd: C, 78.23; H, 7.19; N, 8.69

Found: C, 78.08; H, 7.49; N, 8.97

INTERMEDIATE 21

cis-3-(5-Fluoro-1H-Indol-3-yl)-cyclopentylamine

[0093] A mixture of cis-benzyl-3-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)-cyclopentylamine (0.45 g, 1.46 mmol), 0.2 g 10% Pd/C and ammonium formate (1.0 g, 15.9 mmol) in methanol (30 mL) were refluxed under nitrogen for 4 hours. The reaction mixture was cooled, filtered through celite, and concentrated. The residue was diluted with 1 N aqueous NaOH (50 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with water (50 mL) and brine (50 mL), then were dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated to give 0.28 g (100%) of the title compound as a thick oil: MS (ESI) m/z 219 $[M+H]^+$.

Elemental Analysis for: $C_{13}H_{15}FN_2 \cdot 0.20 H_2O$

Calc'd: C, 70.37; H, 7.00; N, 12.63

Found: C, 70.65; H, 6.86; N, 12.67

INTERMEDIATE 22

trans-3-(5-Fluoro-1H-Indol-3-yl)-cyclopentylamine

[0094] A mixture of trans-benzyl-3-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)-cyclopentylamine (0.45 g, 1.46 mmol), 0.20 g 10% Pd/C, and ammonium formate (1.0 g, 15.9 mmol) in methanol (30 mL) were refluxed under nitrogen for 4 hours. The reaction mixture was cooled, filtered through celite, and concentrated. The residue was diluted with 1 N aqueous NaOH (50 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with water (50 mL) and brine (50 mL), then were dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated to give 0.28 g (100%) of the title compound as a thick oil: MS (ESI) m/z 219 $[M+H]^+$.

Elemental Analysis for: $C_{13}H_{15}FN_2 \cdot 0.10 H_2O$

67
77
168**INTERMEDIATE 26****trans-3-(5-Fluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)-cyclopentylamine**

[0098] This compound was prepared in the same manner as for Intermediate 20, using trans-benzyl-3-(5-fluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)-cyclopentylamine (0.42 g, 1.3 mmol) to give 0.3 g (79%) of the title compound as a thick oil, which was used in the next reaction without purification: MS (ESI) m/z 233 $[M+H]^+$.

Elemental Analysis for: $C_{14}H_{17}FN_2 \cdot 0.25 H_2O$

Calc'd: C, 71.01; H, 7.45; N, 11.83

Found: C, 71.14; H, 7.52; N, 11.67

INTERMEDIATE 27**cis-4-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)-cyclohexylamine**

[0099] This compound was prepared in the same manner as for Intermediate 20, using cis-benzyl-4-(5-fluoro-1-H-indol-3-yl)-cyclohexylamine (0.41 g, 1.3 mmol) to give 0.24 g (81%) of the desired amine as a white solid: mp 186-188°C; MS (ESI) m/z 233 $[M+H]^+$.

Elemental Analysis for: $C_{14}H_{17}FN_2 \cdot 0.1 H_2O$

Calc'd: C, 71.83; H, 7.41; N, 11.97

Found: C, 71.78; H, 7.62; N, 11.80

INTERMEDIATE 28**trans-4-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)-cyclohexylamine**

[0100] This compound was prepared in the same manner as for Intermediate 20, using trans-benzyl-4-(5-fluoro-1-H-indol-3-yl)-cyclohexylamine (0.21 g, 0.65 mmol) to give 0.135 g (89%) of the desired amine as a white solid: mp 205-208°C; MS (ESI) m/z 233 $[M+H]^+$.

Elemental Analysis for: $C_{14}H_{17}FN_2 \cdot 0.25 H_2O$

Calc'd: C, 71.01; H, 7.45; N, 11.83

Found: C, 70.99; H, 7.58; N, 11.80

68
48
169**EXAMPLE 3****N-[(cis)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)cyclopentyl]-N-[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl)methyl]amine**

[0103] Toluene-4-sulfonic acid 8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl methyl ester (0.48 g, 1.2 mmole) and cis-3-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)-cyclopentylamine (0.35 g, 1.6 mmole) were combined in 5 mL of DMSO under nitrogen. This solution was stirred and heated at 100°C under nitrogen for 5 hours. After the reaction was allowed to stand at room temperature overnight it was stirred and heated at 100 °C for 3 hours more. The solvent was evaporated at reduced pressure. The residue was partitioned between EtOAc and water. The organic layer was washed with water twice, dried over magnesium sulfate and concentrated in vacuum. The crude residue was column chromatographed on silica gel with a gradient of EtOAc and hexane. The residue was dissolved in EtOH and an excess of HCl/EtOH was added. Filtration of the precipitate afforded 0.14 g of the title compound as a light yellow solid: mp > 230 °C (dec), MS (APCI) m/z 432 (M+H)⁺.

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

Calc'd: C, 60.82; H, 5.69; N, 8.18

Found: C, 60.50; H, 5.76; N, 7.75

[0104] The diastereomers of a 220 mg sample of the above compound were separated by preparative chiral HPLC (Chiralcel OD 25 x 2 cm, 20% of 0.1% diethylamine /ethanol in hexane)

Isomer A: N-[(1R*,3S*)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)cyclopentyl]-N-[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl)methyl]amine: 0.08 g as a colorless oil. This was dissolved in EtOH and added to fumaric acid (0.0236 g, 0.203 mmole). Filtration gave 0.0846 g of the title compound as a white powder: m.p. 232-233°C, MS (ESI) m/z 432 (M+H)⁺.

Elemental Analysis for: $C_{28}H_{28}FN_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.25 H_2O$

Calc'd: C, 65.27; H, 5.57; N, 7.61

Found: C, 65.20; H, 5.50; N, 7.58

Isomer B: N-[(1S*,3R*)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)cyclopentyl]-N-[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl)methyl]amine: 0.0781 g as a colorless

89
121
170

Filtration gave 0.0173 g of the title compound (hemi-fumarate) as a white solid fumarate: mp > 250 °C (dec).

Isomer B: N-[(1R*,3R*)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)cyclopentyl]-N-[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methylamine: 0.025 as oil. This was dissolved in EtOH and fumaric acid (0.0071 g, 0.061 mmole) was added. Filtration gave 0.0180 g of the title compound (hemi-fumarate) as a white powder: m.p. 207-210°C.

EXAMPLE 5

N-[(cis)-3-(5-fluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyclopentyl]-N-[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methylamine

[0107] This compound was prepared in a manner similar to Example 1, using toluene-4-sulfonic acid 8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl methyl ester (0.42 g, 1.09 mmol) and 3-cis-(5-fluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)-cyclopentylamine (0.32 g, 1.4 mmol) to afford 0.16 g (33%) of the desired product as a thick oil which was converted to the fumarate salt: MS (ESI) m/z 446 $[M+H]^+$.

Elemental Analysis for: $C_{27}H_{28}FN_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot H_2O$

Calc'd: C, 64.24; H, 5.91; N, 7.25

Found: C, 64.10; H, 5.73; N, 6.98

[0108] The diastereomers of a 340 mg sample of the above compound were separated by preparative chiral HPLC (Chiralcel OD 25 x 2 cm, 0.1% diethylamine/ethanol).

Isomer A: $R_T = 9.78$ min: N-[(1R*,3S*)-3-(5-fluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyclopentyl]-N-[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methylamine was characterized as its hemi-fumarate salt, hemi-hydrate (white solid): mp 199-200°C; MS (ESI) m/z 446 $[M+H]^+$; $[\alpha]_D -24.0^\circ$ (c 1.0, DMSO)

Elemental Analysis for: $C_{27}H_{28}FN_3O_2 \cdot 0.50 C_4H_4O_4 \cdot 0.50 H_2O$

Calc'd: C, 67.95; H, 6.10; N, 8.20

Found: C, 67.61; H, 5.77; N, 7.91

Isomer B: $R_T = 11.24$ min: N-[(1S*,3R*)-3-(5-fluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyclopentyl]-N-[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-

720
171**EXAMPLE 8****(trans)-N-[4-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)cyclohexyl]-N-[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methylamine**

[0111] This compound was prepared in a manner similar to Example 1, using toluene-4-sulfonic acid 8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl ester (0.5 g, 1.29 mmol) and trans-4-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)-cyclohexylamine (0.4 g, 1.72 mmol) to give 0.09 g (18%) product as the fumarate salt: MS (ESI) m/z 446 $[M+H]^+$.

Elemental Analysis for: $C_{27}H_{28}FN_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$

Calc'd: C, 66.30; H, 5.74; N, 7.48

Found: C, 66.54; H, 5.94; N, 7.91

EXAMPLE 9**N-[(cis)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)cyclopentyl]-N-methyl-N-[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methylamine**

[0112] To a suspension of N-[(cis)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)cyclopentyl]-N-[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl fumarate (Example 3-Isomer B, 190 mg, 0.347 mmol) and 100 μ L (1.41 mmol) of formaldehyde solution in 2 mL of THF was added sodium triacetoxyborohydride (300 mg, 1.41 mmol). The resulting mixture was stirred at ambient temperature for 24 hours. At that time, additional formaldehyde (100 μ L, 1.41 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (275 mg, 1.30 mmol) were added. After stirring an additional 3 hours, the reaction was diluted with saturated aqueous sodium bicarbonate solution (40 mL) and extracted with dichloromethane (3 x 25 mL). The combined organic layers were washed with brine (40 mL), then were dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography (2 x 20 cm SiO_2 , 3% MeOH/ CH_2Cl_2) afforded 126 mg (82%) of the desired product, which was converted to its fumarate salt as a yellow solid: $[\alpha]_D -1.9^\circ$ (c 1.0, MeOH); MS (ESI) m/z 445 $[M]^+$.

Elemental Analysis for: $C_{27}H_{28}FN_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 1.5 H_2O \cdot 0.10 C_4H_8O_2$

Calc'd: C, 63.13; H, 6.04; N, 7.03

Found: C, 63.41; H, 5.69; N, 6.64

79
492
172

Found: C, 68.52; H, 6.11; N, 9.58

EXAMPLE 12

N-[(cis)-4-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)cyclohexyl]-N-[(8S)-2-methyl-7,8-dihydro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-yl]methyl}amine

[0115] Toluene-4-sulfonic acid (8R)-2-methyl-7,8-dihydro-1,6,9-trioxa-3-azacyclopenta[a]naphthalen-8-ylmethyl ester (0.52 g, 1.39 mmole) and cis-4-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)-cyclohexylamine (0.60 g, 2.6 mmole) were combined in 10 mL of anhydrous DMSO under nitrogen. This solution was heated to 80°C under nitrogen for 5 hours. After cooling to room temperature, the reaction was partitioned between ethyl acetate and saturated aqueous sodium bicarbonate. The organic phase was washed with brine, dried over magnesium sulfate and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (CH₂Cl₂ then 1% MeOH/CH₂Cl₂) afforded 0.26 g of the title compound as a light yellow solid: m.p. 80-82°C; MS (ESI) *m/z* 436 (M+H)⁺.

Elemental Analysis for: C₂₆H₂₈FN₃O₃ • 0.16 C₈H₁₄ • 0.04 CH₂Cl₂

Calc'd: C, 68.99; H, 6.31; N, 9.28

Found: C, 68.92; H, 6.71; N, 8.89

EXAMPLE 13

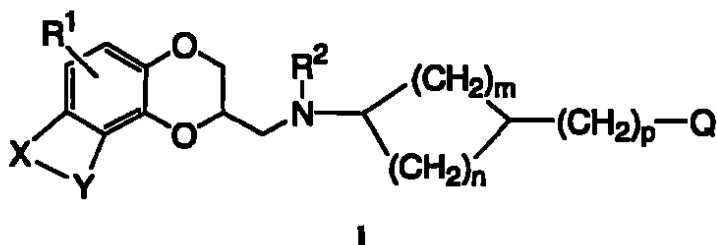
N-[(1R*,3S*)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)cyclopentyl]-N-methyl-N-[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl}amine

[0116] To a mixture of N-[(1R*,3S*)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)cyclopentyl]-N-[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl}amine fumarate (200 mg, 0.365 mmol) and formaldehyde (37%, 50 µL, 0.67 mmol) in 2:1 tetrahydrofuran/methanol (3 mL) was added sodium triacetoxyborohydride (155 mg, 0.73 mmol). The reaction was allowed to stir at ambient temperature overnight, then was quenched with saturated aqueous sodium bicarbonate (20 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography (2 x 20 cm silica gel, 3% methanol/methylene chloride) afforded 115 mg (70%) of the title compound as a

7/2
104
173**CLAIMS**

What is claimed is:

1. A compound of formula I:



wherein:

R^1 is hydrogen, hydroxy, halo, cyano, carboxamido, carboalkoxy of 2 to 6 carbon atoms, trifluoromethyl, alkyl of 1 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, or alkanesulfonamido of 1 to 6 carbon atoms;

R^2 is hydrogen or alkyl of 1 to 6 carbons;

the group $X-Y$ is $-N=C(R^3)-C(R^4)=N-$, $-N=C(R^3)-C(R^5)=CH-$, $-N=C(R^3)-N=CH-$, $-N=C(R^3)-O-$, $-NH-C(R^6)=N-$ or $-NH-C(R^7)=CH-$;

R^3 and R^4 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;

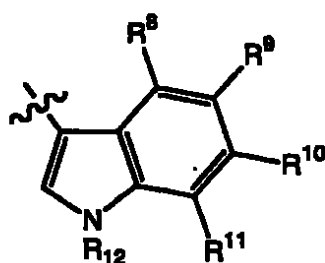
R^5 is hydrogen or alkyl of 1 to 6 carbon atoms;

R^6 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^7 is hydrogen, halo, trifluoromethyl, pentafluoroethyl or alkyl of 1 to 6 carbon atoms;

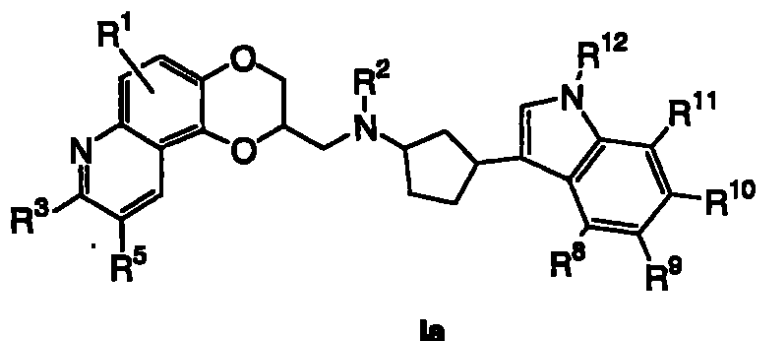
Q is a heteroaryl moiety selected from the following:

7/26/14
174



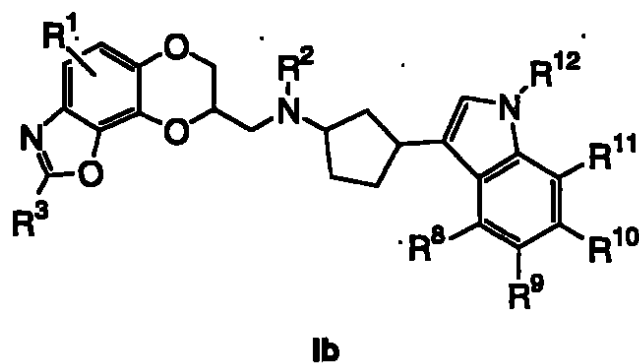
or pharmaceutically acceptable salts thereof.

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



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

7. A compound according to claim 1 having Formula Ib:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

8. The compound of claim 1 which is N-[(cis)-3-(1H-indol-3-yl)cyclopentyl]-N-[[[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl)methyl]amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

7/8
175

17. The compound of claim 1 which is N-[(cis)-3-(5-fluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyclopentyl]-N-[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl)methyl]amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

18. The compound of claim 1 which is N-[(1R,3S)-3-(5-fluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyclopentyl]-N-[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl)methyl]amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

19. The compound of claim 1 which is N-[(1S,3R)-3-(5-fluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyclopentyl]-N-[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl)methyl]amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

20. The compound of claim 1 which is N-[(trans)-3-(5-fluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)cyclopentyl]-N-[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl)methyl]amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

21. The compound of claim 1 which is N-[(cis)-4-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)cyclohexyl]-N-[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl)methyl]amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

22. The compound of claim 1 which is N-[(trans)-4-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)cyclohexyl]-N-[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl)methyl]amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

23. The compound of claim 1 which is N-[(trans)-3-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)cyclopentyl]-N-[(8S)-2-methyl-7,8-dihydro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-yl)methyl]amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

24. The compound of claim 1 which is N-[(cis)-3-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)cyclopentyl]-N-[(8S)-2-methyl-7,8-dihydro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-yl)methyl]amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

7/3
176

attention deficit disorder, obsessive compulsive disorder, social anxiety disorder, generalized anxiety disorder, obesity, eating disorders, vasomotor flushing, cocaine and alcohol addiction, and sexual dysfunction.

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 03/28459

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D491/04 C07D498/04 A61K31/4741 A61P25/22 A61P25/24

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, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, 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.
A	WO 97 17343 A (AMERICAN HOME PROD) 15 May 1997 (1997-05-15) Abstract; page 6; claim 1.	1-34
A	WO 98 40386 A (KNOLL AG; BIRCH ALAN MARTIN (GB); BRADLEY PAUL ANTHONY (GB)) 17 September 1998 (1998-09-17) Abstract; page 13; page 24, table 1; claim 1.	1-34
A	WO 98 29415 A (KNOLL AG; BIRCH ALAN MARTIN (GB); BRADLEY PAUL ANTHONY (GB)) 9 July 1998 (1998-07-09) Abstract; page 23, table 1; claim 1.	1-34
P, A	WO 02 072587 A (WYETH) 19 September 2002 (2002-09-19) Abstract; pages 21-22; claim 1.	1-34
-/-		

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

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 January 2004

Date of mailing of the international search report

05/02/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Weisbrod, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 03/28459

7A
178

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

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

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 27-29 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/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.

1
**(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 2004/024732 A1

**(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 491/04
498/07, A61K 31/4741, A61P 25/22. 25/24**

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/US2003/028459

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

(25) Idioma de Presentación: inglés

28
490
179

(26) Idioma de Publicación: inglés

(30) Datos de la Prioridad:

60/410.072 12 de septiembre de 2002 (12.09.2002)

Estados Unidos de América

10/659.174 10 de septiembre de 2003 (10.09.2003)

Estados Unidos de América

(71) Solicitante (para todos los estados designados excepto US:
WYETH[Estados Unidos de América / Estados Unidos de América]
Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874 (Estados Unidos de
América).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/ Solicitantes (solamente para los Estados
Unidos de América): STACK, Gary, Paul [Estados Unidos de
América Estados Unidos de América]; 525 Brookfield Lane,
Ambler, PA 19002 (Estados Unidos de América), EVRARD, Deborah,
Ann [Estados Unidos de América/ Estados Unidos de América]; 12
Cranbrook Road, Hamilton Square, NJ 08690 (Estados Unidos de
América). SHAH, Uresh, Shantilal, [Estados Unidos de América/
Estados Unidos de América]; 3 Kinglet Drive North, Cranbury, NJ
08512 (Estados Unidos de América)

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

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

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

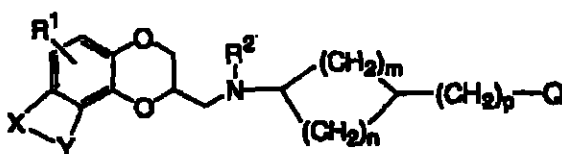
Publicada:

- con informe de búsqueda internacional.

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

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

(54) Título: DERIVADOS DE CICLOALQUILAMINA ANTIDEPRESIVA DE BENZODIOXANOS FUSIONADOS CON HETEROCICLOS



(I)

(57) Resumen: Los compuestos de la Fórmula I son eficaces en el tratamiento de depresión (incluyendo pero sin limitar depresión aguda, depresión en la niñez, y distimia), ansiedad, pánico, estrés post traumático, trastorno disfórico premenstrual (también conocido como síndrome premenstrual), trastorno de déficit de atención (con o sin hiperactividad), trastorno compulsivo

obsesivo, trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada, obesidad, trastornos alimenticios, adicción a la cocaína y al alcohol, disfunción sexual y enfermedades relacionadas.

**DERIVADOS DE CICLOALQUILAMINA ANTIDEPRESIVA DE BENZODIOXANOS
FUSIONADOS CON HETEROCICLOS**

Referencia recíproca de Solicitudes Relacionadas

La presente solicitud es una continuación en parte de la Solicitud Estadounidense No de Serie 60/410.072, presentada el 12 de septiembre de 2002, cuya revelación se incorpora a la presente por referencia en su totalidad.

Campo de la Invención

La presente invención se relaciona con derivados de cicloalquilamina antidepresiva de benzodioxanos fusionados con heterociclos, con procesos para su preparación, métodos de uso y composiciones farmacéuticas que lo contienen.

Antecedente de la Invención

La depresión es un problema de salud serio que afecta a mas del 5% de la población, con una frecuencia del 15-20%.

Los inhibidores de respuesta de serotonina selectivos han sido exitosos en el tratamiento de la depresión y enfermedades relacionadas y se han ubicado entre los profármacos más

recetados. Ellos, sin embargo, tienen un lento comienzo de acción, a menudo tardando varias semanas para producir su efecto terapéutico en su totalidad. Además, son efectivos en menos de dos tercios de pacientes.

Los inhibidores de respuesta de serotonina selectivos (SSRIs [serotonine selective reuptake inhibitors]) son conocidos para el tratamiento de depresión y otras enfermedades. SSRIS trabajan bloqueando la respuesta neuronal de la serotonina, aumentando de ese modo la concentración de serotonina en el espacio sináptico, y de tal manera aumentando la activación de receptores de serotonina postsináptica.

Sin embargo, aunque una dosis simple de un SSRI puede inhibir el transportador de serotonina neuronal, que se esperaría aumentase la serotonina sináptica, se necesita un tratamiento a largo plazo antes de que se logre una mejora clínica.

Se ha indicado que los SSRIs aumentan los niveles de serotonina en las zonas cercanas a los cuerpos celulares serotonérgicos y que el exceso de serotonina activa los auto receptores somatodéntricos, receptores de $5HT_{1A}$, provocando una disminución de liberación de serotonina en importantes áreas del prosencéfalo. Esta reacción negativa limita el aumento de

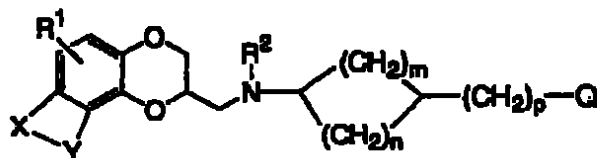
serotonina sináptica que puede ser inducida por los antidepresivos.

Un antagonista de $5HT_{1A}$ limitaría la reacción negativa y mejoraría la eficacia del mecanismo de respuesta de la serotonina (Perez, V. et al., The Lancet, 349:1594-1597(1997)). Se esperaría que dicha terapia de combinación acelerara el efecto del inhibidor de respuesta de serotonina.

De esta manera, se recomienda proporcionar compuestos mejorados que inhiban la respuesta de serotonina y que sea antagonistas del receptor de $5HT_{1A}$.

Descripción de la invención

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un grupo de compuestos nuevos de la fórmula:



caracterizada porque

R^1 es hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, carboxamida, carboalcoxi de 2 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcanoiloxi de 2 a 6 átomos de carbono, amino, mono - o di- alquilamino en la cual cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono, alcanamida de 2 a 6 átomos de carbono, o alcanosulfonamida de 1 a 6 átomos de carbono;

R^2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 carbonos;

El grupo X-Y es $-N=C(R^3)-C(R^4)=N-$, $-N=C(R^3)-C(R^5)=CH-$, $-N=C(R^3)-N=CH-$, $-N=C(R^3)-O-$, $-NH-C(R^6)=N-$ ó $-NH-C(R^7)=CH-$;

R^3 y R^4 son, independientemente, hidrógeno, halo, amino, mono- o di-alquilamino en el cual cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono o alquilo of 1 a 6 átomos de carbono;

R^5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^6 es hidrógeno, halo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, amino, mono- o di- alquilamino en el cual cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

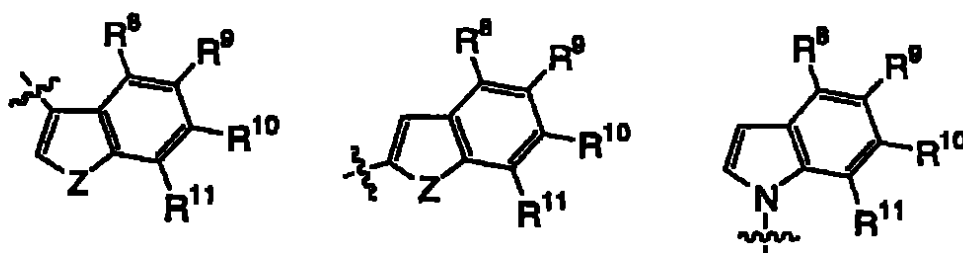
R^7 es hidrógeno, halo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o alquilo of 1 a 6 átomos de carbono;

M es 1 a 3;

N es 1 a 2;

P es 0 a 3;

Q es una porción de heteroarilo seleccionada de:



caracterizada porque Z es NR¹², S, o O;

R⁸, R⁹, R¹⁰, y R¹¹ son, independientemente, hidrógeno, hidróxi, halo, ciano, carboxamida, carboalcoxi de 2 a 6 átomos de carbono, trifluoremetilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcanoiloxi de 2 a 6 átomos de carbono, amino, mono- o di-alquilamino en el cual cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono, alcanamida de 2 a 6 átomos de carbono, o alcanosulfonamida de 1 a 6 átomos de carbono; y

R¹² es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

O sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

R^1 es preferentemente hidrógeno, halo, ciano, trifluorometilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Mas preferentemente, R^1 es hidrógeno, halo o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono. En incorporación aun más preferidas de la presente invención, R^1 es hidrógeno.

R^2 y R^5 son preferentemente seleccionados independientes desde hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

Preferentemente, el grupo X-Y es $-N=C(R^3)-C(R^5)=CH-$ o $-N=C(R^3)-O-$.

R^3 y R^4 son preferentemente independientemente seleccionados desde hidrógeno, amino, o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Mas preferentemente, R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

R^6 y R^7 son preferentemente independientemente seleccionados desde hidrógeno, trifluorometilo, pentafluoroetilo o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Mas preferentemente, R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, trifluorometilo o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

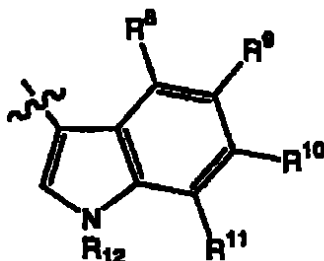
R^8 , R^9 , R^{10} , y R^{11} son preferentemente seleccionados independientemente desde hidrógeno, hidroxil, halo, ciano, carboxamida, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono. En incorporaciones preferidas de la presente R^8 , R^9 , R^{10} , y R^{11} son preferentemente seleccionados independientemente desde hidrógeno, ciano o halógeno.

Z es preferentemente NR^{12} . Donde Z es NR^{12} , R^{12} es preferentemente hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

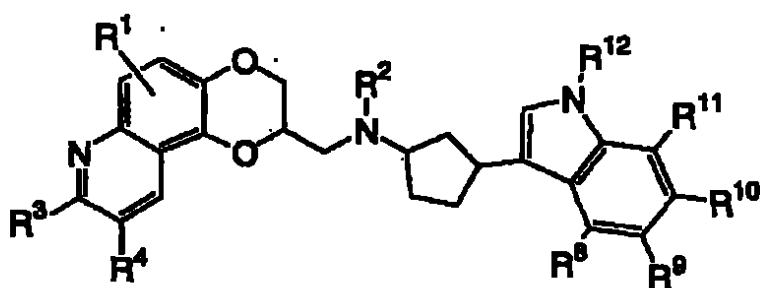
Los enteros m y n son independientes preferentemente de 1 ó 2. Mas preferentemente, m es 1 y n es 2.

El entero p es preferentemente 0 ó 1. Mas preferentemente, p es 0.

Preferentemente, Q es una porción de heteroarilo de la fórmula.



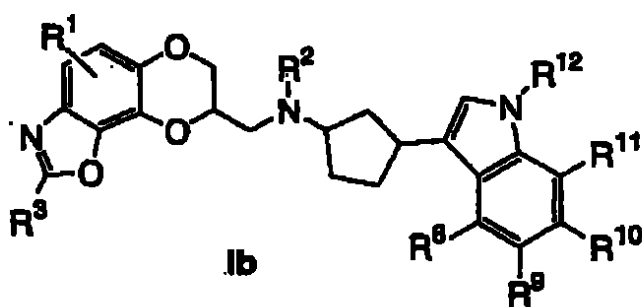
En otras incorporaciones preferidas de la invención se proporcionan los compuestos de la Fórmula Ia



Ia

porque R¹, R², R³, R⁴, R⁶, R⁹, R¹⁰, R¹¹, y R¹² se describen anteriormente.

En otras incorporaciones preferidas de la invención se proporcionan los compuestos de la Fórmula Ib



Ib

porque R^1 , R^2 , R^3 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , y R^{12} se describen anteriormente.

La presente invención se relaciona con estereoisómeros R y S de metilaminas de benzodioxano así como también con las mezclas de los estereoisómeros de R y S. A través de esta solicitud, el nombre del producto de la invención, donde no se indica la configuración absoluta de los compuestos de la invención, se pretende incluir los enantiómeros individuales R y S así como también las mezclas de ambos. En algunas incorporaciones de la presente invención se prefiere el enantiómero S. Para algunos compuestos de la invención pueden existir formas tautoméricas (por ejemplo, X-Y forma un imidazol). La presente solicitud abarca de esta manera, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la presente invención.

Se reconocerá que los sustituyentes en anillos de cicloalquilo di-sustituidos pueden disponerse con estereoquímica relativa en cis o trans. Se reconocerá también que cuando n es 1, la porción de ciclopentilo de la presente invención contiene dos átomos de carbono asimétricos. De esta manera, además de los isómeros cis y trans, los estereoisómeros adicionales son posibles para la porción de ciclopentilamina. La presente solicitud, de esta manera,

abarca todos los estereoisómeros, individualmente o como mezclas, de la porción de cicloalquilamina. Además, la presente solicitud se relaciona con todos los diastereómeros posibles, individualmente o como mezclas, de los compuestos de la presente invención.

Cuando se prefiere un estereoisómero, este puede, en algunas incorporaciones estar proporcionado sustancialmente libre de los correspondientes enantiómeros o diastereómeros. De esta manera, un estereoisómero simple sustancialmente libre de los correspondientes enantiómeros o diastereómeros se refiere a un compuesto que es aislado o separado mediante técnicas de separación o preparado libre de los correspondientes enantiómero o diastereómeros. "sustancialmente libre", como se utiliza en la presente, significa que el compuesto se realiza en una proporción mucho mayor de un estereoisómero. En incorporaciones preferidas el compuesto se realiza de al menos 90% aproximadamente por peso de un estereoisómero preferido. En incorporaciones preferidas de la invención, el compuesto se realiza de al menos 90% aproximadamente por peso de un estereoisómero preferido. Los estereoisómeros preferidos pueden ser aislados de las mezclas racémicas o mezclas diastereoméricas mediante cualquier método conocido en la materia, incluyendo cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y la formación y cristalización de

sales quirales o preparados por métodos aquí descriptos. Véase por ejemplo, Jacques, et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience New York, 1981); Wilen, S.H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1997); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (Mc Graw-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).

"alquilo", como se utiliza en la presente, se refiere a una cadena de hidrocarburo alifática que incluye cadenas ramificadas o simples como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neo-pentilo, n-hexilo, e isohexilo. "alquilo menor" se refiere a alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

"alcanamida", como se utiliza en la presente, se refiere al grupo $R-C(=O)-NH-$ donde R es un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono.

"alcanoiloxi", como se utiliza en la presente, se refiere al grupo $R-C(=O)-O-$ donde R es un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono.

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

"alcoxi", como se utiliza en la presente, se refiere al grupo $R-O$ donde R es grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

"carboxamida", como se utiliza en la presente, se refiere al grupo $NH_2-C(=O)-$.

"carboalcoxi", como se utiliza en la presente, se refiere al grupo $R-O-C(=O)-$ donde R es un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono.

"halógeno" (o "halo"), como se utiliza en la presente, se refiere a cloro, flúor e yodo.

Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas derivas de ácidos orgánicos e inorgánicos como: ácido acético, láctico, cítrico, cinnámico, tartárico, succínico, fumárico, maleico, malónico, mandélico, málico, oxálico, propiónico, hidroclicórico, hidrobrómico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, glicólico, pirúvico, metanesulfónico, etanosulfónico, toluenosulfónico, salicílico, benzoico, y ácidos similarmente conocidos aceptables.

Ejemplos específicos de compuestos de la Fórmula I son:

N-[(cis)-3-(1H-indol-3-il)ciclopentilo]-N-([(2S)-8-metilo-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil)amina;

N-[(trans)-3-(1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-([(2S)-8-metilo-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil)amina;

N-[(cis)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-([(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil)amina;

N-[(1R,3S)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-([(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metilo)amina;

N-[(1S,3R)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-([(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil)amina;

N-[(trans)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-([(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil)amina;

N-[(1R,3R)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)ciclopentil]-N-[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-yl]metil)amina;

N-[(1S, 3S)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)ciclopentil]-N-[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-yl]metil)amina;

N-[(cis)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)ciclopentil]-N-metilo-N-[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-yl]metil)amina;

N-[(cis)-3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-yl)ciclopentil]-N-[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-yl]metil)amina;

N-[(1R,3S)-3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-yl)ciclopentil]-N-[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-yl]metil)amina;

N-[(1S,3R)-3-(5-fluoro-1-metilo-1H-indol-3-yl)ciclopentil]-N-[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-yl]metil)amina;

N-[(trans)-3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)ciclopentil] -
N-([(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-
il]metilo)amina;

N-[(cis)-4-(5-fluoro -1H-indol-3-il)ciclohexil] -N-([(2S)-8-
metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-
il]metilo)amina;

N-[(trans)-4-(5-fluoro -1H-indol-3-il)ciclohexil] -N-([(2S)-
8-metilo-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-
il]metil)amina;

N-[(trans)-3-(5-fluoro -1H-indol-3-il)ciclopentil] -N-
([(8S)-2-metil-7,8-dihidro[1,4]dioxina[2,3-g][1,3]benzoxazol-
8-il]metil)amina;

N-[(cis)-3-(5-fluoro -1H-indol-3-il)ciclopentil] -N-([(8S)-
2-metil-7,8-dihidro[1,4]dioxina[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-
il]metil)amina;

N-[(cis)-4-(5-fluoro -1H-indol-3-il)ciclohexil] -N-([(8S)-2-
metil-7,8-dihidro[1,4]dioxina[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-
il]metilo)amina;

N-[(1R*,3S*)-3-(5-fluoro -1H- indol-3- il)ciclopentil] -N-metil-N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amina;

Y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

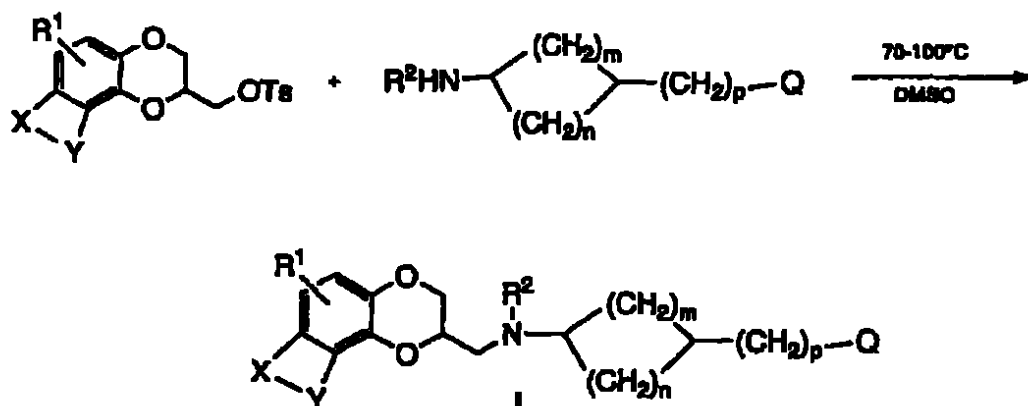
En otro aspecto, la presente invención se relaciona con un método para tratar a un sujeto que sufre de un mal seleccionado de depresión, ansiedad, pánico, estrés post traumático, trastorno disfórico premenstrual, trastorno de déficit de atención, trastorno compulsivo obsesivo, trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada, obesidad, trastornos alimenticios, como anorexia nervosa, y bulimia nervosa, adicción a la cocaína y al alcohol, disfunción sexual, que comprende proporcionar a un sujeto que sufre de dichas enfermedades, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otro aspecto, la invención se relaciona con una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto, la presente invención se relaciona con un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como un medicamento.

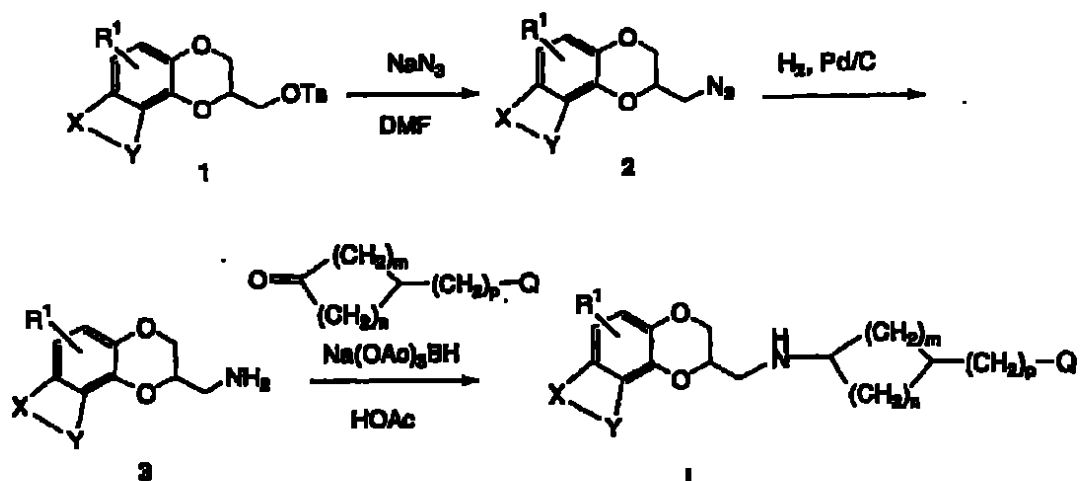
En aún otro aspecto, la presente invención se relaciona con el uso de un compuesto de la invención o sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresión, ansiedad, pánico, estrés post traumático, trastorno disfórico premenstrual, trastorno de déficit de atención, trastorno compulsivo obsesivo, trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada, obesidad, trastornos alimenticios, copo anorexia nervosa, y bulimia nervosa, adicción a la cocaína y al alcohol, disfunción sexual.

Los compuestos de la presente invención son adecuadamente preparados de acuerdo con la siguiente descripción general y ejemplos específicos. Variables utilizadas de definen en la Fórmula I, a menos que se indique lo contrario. Específicamente (Esquema 1); la cicloalquilamina adecuadamente sustituida es combinada con metiltosilato de benzodioxan adecuadamente sustituida en un solvente como sulfóxido de dimetilo y calentada a una temperatura de 70-100°C durante varias horas como se ilustra a continuación.

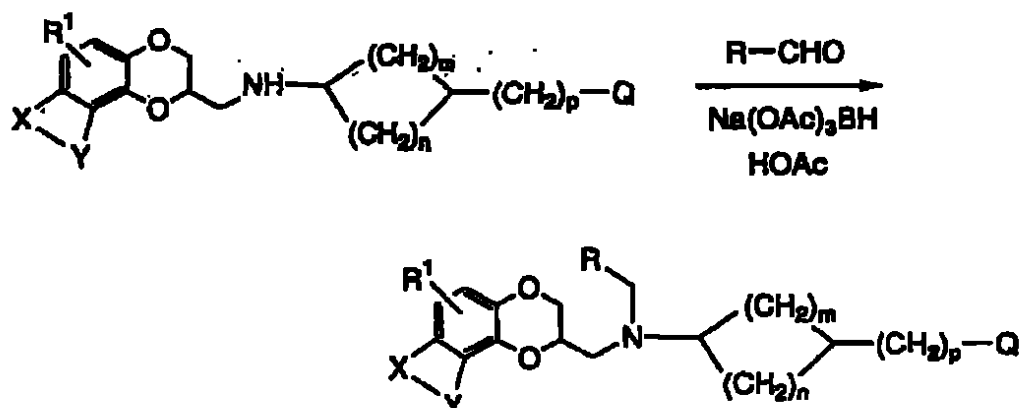


ESQUEMA 1

Alternativamente, los compuestos de la presente invención pueden ser preparados como se muestra en el Esquema 2 a continuación. Específicamente, un metiltosilato de benzodioxan adecuadamente sustituido o bromuro se convierte en correspondiente azida mediante reacción con azida de sodio o de potasio en un solvente adecuado como dimetilformamida o dimetilsulfóxido. La azida es luego reducida convenientemente a la amina primaria mediante métodos conocidos por los expertos en la materia, como por ejemplo, hidrogenación sobre paladio en carbono. La amina es entonces combinada con cicloalcanona adecuadamente sustituida en presencia de un agente reductor como triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio para proporcionar los compuestos de la invención caracterizados porque R^2 es hidrógeno:

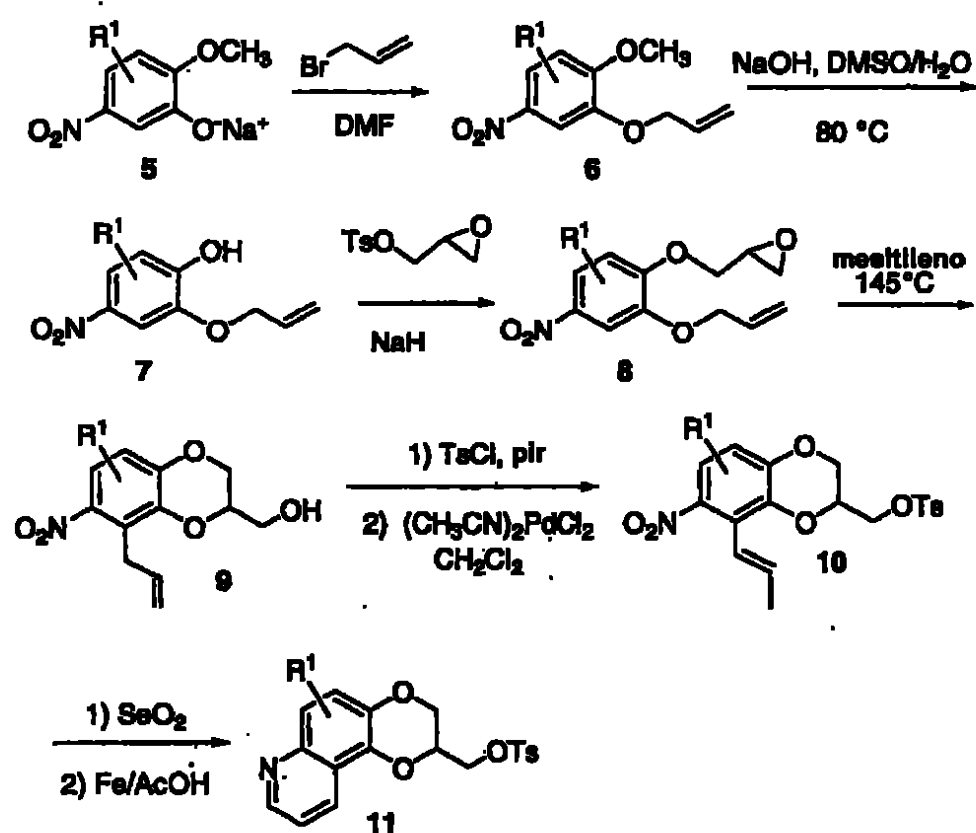
**ESQUEMA 2**

Los compuestos en que R^2 es un alquilo pueden estar preparados como en el Esquema 1, o pueden ser alternativamente preparados desde los compuestos de la Fórmula I en que R^2 es hidrógeno mediante reacción con aldehídos o cetonas adecuados en presencia de un agente reductor como borohidruro de triacetoxi o cianoborohidruro de sodio, como se muestra en el Esquema 3.

**ESQUEMA 3**

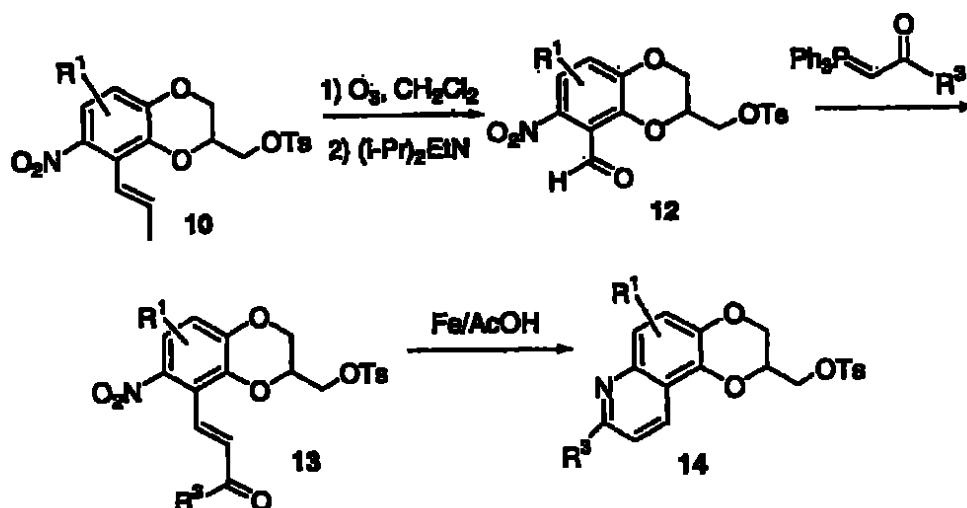
Los 2,3-dihidro-1,4-dioxina-[2,3-f]quinolin-2-ilmetilosilatos (11) en que R^3 es H pueden ser preparados como se muestra en el Esquema 4. Específicamente, nitroguaiacol adecuadamente sustituido (5) es alquilado con bromuro de alilo en presencia de una base adecuada como hidruro de sodio para producir (6) y luego es desmetilada por un reactivo como hidróxido de sodio. El 4-nitro-2-aliloxifenol (7) resultante es luego alquilado con tosilato de glidicil o un epihalohidrin en presencia de una base como hidruro de sodio para producir (6) y calentado en un solvente hirviendo como mesitileno o xileno para afectar la redistribución del grupo alilo y el ciclo del anillo de dioxano. El alcohol primario resultante (9) es convertido en tosilato mediante reacción con cloruro de p- toluenosulfonilo en presencia de amina terciaria

o alternativamente en haluro mediante reacción con tetrabromuro de carbono o tetracloruro de carbono en combinación con trifenilfosfina. Se hace isomérica entonces a cadena lateral de alilo con catalizador de cloruro de bis-acetonitrilo de paladio (II) en cloruro de metilo en reflujo o benceno para producir (10). La oxidación alílica con dióxido de selenio en dioxano/ agua en reflujo proporcionar o-nitrocinnamaldehído, que mediante reducción con hierro en ácido acético hace el ciclo de 2,3-dihidro-1,4-dioxina[2,3-f]quinolin-2-metil-tosilato o haluro (11).



ESQUEMA 4

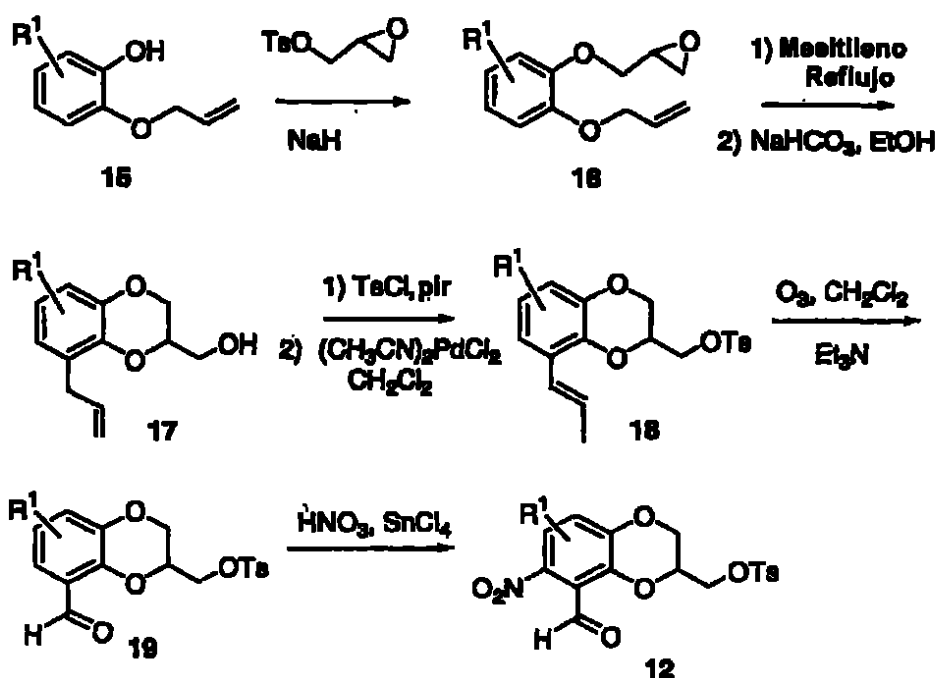
Los 2,3-dihidro-1,4-dioxina-[2,3-f]quinolin-2-ilmetilosilatos (14) en que R^3 es alquilo pueden ser preparados desde nitro olefina descrito anteriormente en la manera descrita en el Esquema 5. La olefina redispuesta (10) se trata consecutivamente con ozono y amina terciaria o con tetróxido de osmio y periodato de sodio para proporcionar o-nitrobenzaldehído (12). La condensación con trifenilfosforanilideno cetona bajo condiciones Wittg proporciona o-nitrostiril cetona (13), que mediante reducción por hierro en ácido acético, realiza el ciclo del correspondiente 2,3-dihidro-1,4-dioxina-[2,3-f]quinolin-2-metilosilato (14). El reemplazo de tosilato con cicloalquilamina adecuadamente sustituida proporciona el título de los compuestos de la presente invención.

**ESQUEMA 5**

La sustitución de fosfonoacetato de trimetilo para trifenilfosforanilideno cetona en el procedimiento Wittig anteriormente mencionado, seguido por reducción del grupo nitro con cloruro de estaño (II) y producción del ciclo en ácido proporciona los compuestos de la invención en que R^3 es hidroxí. La alquilación es derivado de hidroxí mediante un haluro alquilo adecuado o tosilato en presencia de base que proporciona los compuestos de la invención en que R^3 es alcoxi. El tratamiento del derivado de hidroxí con un cloruro de ácido inorgánico como cloruro de fosforilo o bromuro proporciona los compuestos de la invención en que R^3 es halo. La sustitución de cianometilfosfonato de dietilo para trifenil- fosforanilideno cetona en el procedimiento Wittig anteriormente mencionado, seguido por reducción del grupo nitro con cloruro de estaño

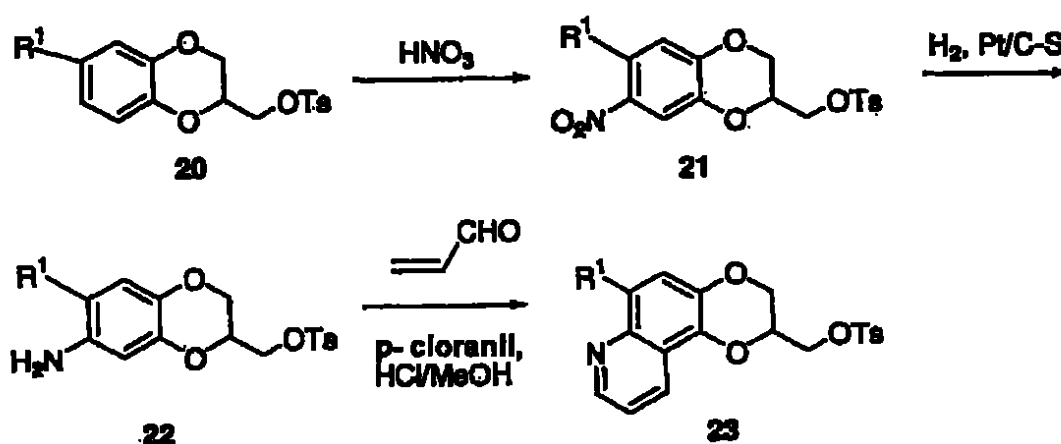
(II) y producción de ciclo en ácido proporciona los compuestos de la invención en que R^3 es amino.

o-nitrobenzaldehído (12) utilizado en química Wittig descrita en Esquema 5 puede ser alternativamente preparado como se muestra en el Esquema 6. El catacol mono alilado (15) es elaborado con tosilato de glicidil como se describe anteriormente para producir (16) y se redispone en mesitileno al reflujo. La producción de ciclo de benzodioxan metanol es realizada mediante el tratamiento con bicarbonato de sodio en etanol y el alcohol (17) es convertido en tosilato o haluro. Luego de la redistribución del doble enlace mediante el tratamiento con cloruro de paladio de bis- acetonitrilo catalítico en cloruro de metileno al reflujo para producir 18 y división con ozono o tetróxido de osmio/ periodato de sodio como se describe anteriormente, el aldehído resultante (19) es nitrado con una combinación de ácido nítrico y cloruro de estaño (IV) para producir (12).

**ESQUEMA 6**

Los compuestos de la invención en que R¹ se junta a la posición 6 de 2,3-dihidro-1,4-dioxina[2,3-f]quinolin que puede ser alternativamente preparado por una variación de síntesis de quinolina Skraup de acuerdo con el Esquema 7. El metiltosilato de benzodioxan (20) adecuadamente sustituido es nitrado bajo condiciones normales con ácido nítrico en un solvente como dicloroetano y el compuesto nitro resultante (21) reducido por el tratamiento con hidrógeno en presencia de un catalizador con platino en sulfuro carbono. El tratamiento de la anilina resultante (22) con acroleína en presencia de cloruro de hidrógeno y un oxidante como p-cloranil o

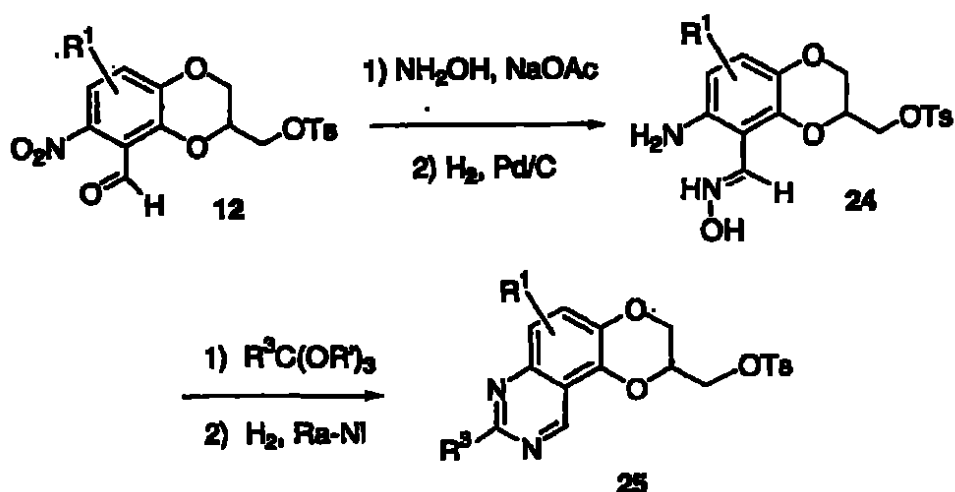
naftoquinona proporciona el correspondiente 2,3-dihidro-1,4-dioxina[2,3-f]quinolin. (23). El reemplazo de tosilato con cicloalquilamina adecuadamente sustituida como se menciona anteriormente proporciona los compuestos del título de la invención.



ESQUEMA 7

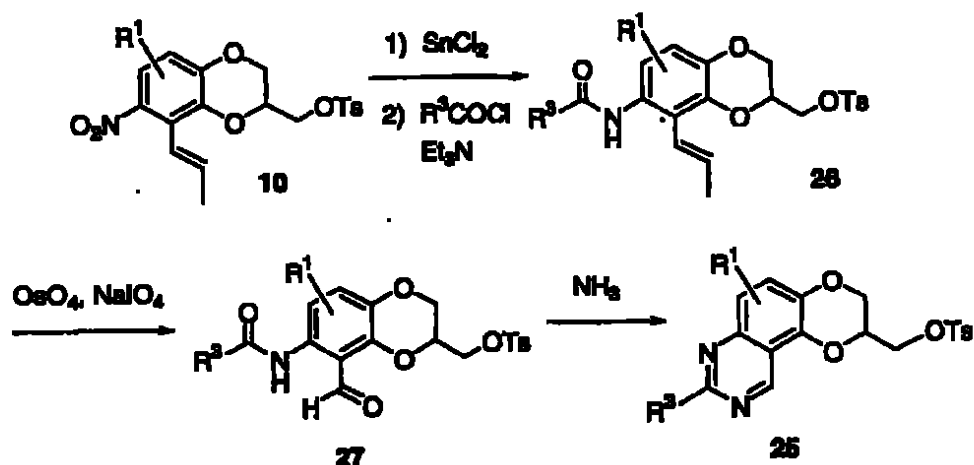
Las 2,3-dihidro-1,4-dioxina[2,3-f]quinolin -2-ilmetilaminas de la invención se preparan como se muestra a continuación (Esquema 8). O-nitrobenzaldehído (12) descrito anteriormente se convierte en oxima (24) mediante el tratamiento con hidrocloreuro de hidroxilamina en presencia de una base adecuada como acetato de sodio y el grupo nitro es reducido a la amina mediante hidrogenación sobre paladio en

carbono. La producción de ciclo de quinazolina N-óxido se realiza mediante el tratamiento al reflujo con orto éster adecuado de acuerdo con el método de Ostrowski (Heterocycles, vol. 43, No 2, p. 389, 1996). Quinazolina N-óxido se puede reducir a quinazolina (25) mediante un agente de reducción adecuado como hidrógeno sobre níquel Raney. Alternativamente, un período prolongado de reflujo en el orto éster proporciona quinazolina reducida directamente por medio de una reacción de desproporción y 2,3-dihidro-1,4-dioxina[2,3-f]quinolin-2-metiltosilato o haluro puede ser aislado mediante cromatografía en columna. El reemplazo del tosilato o haluro con cicloalquilamina adecuadamente sustituida en algún solvente hirviendo como sulfóxido de dimetilo proporciona los compuestos del título de la invención.



ESQUEMA 8

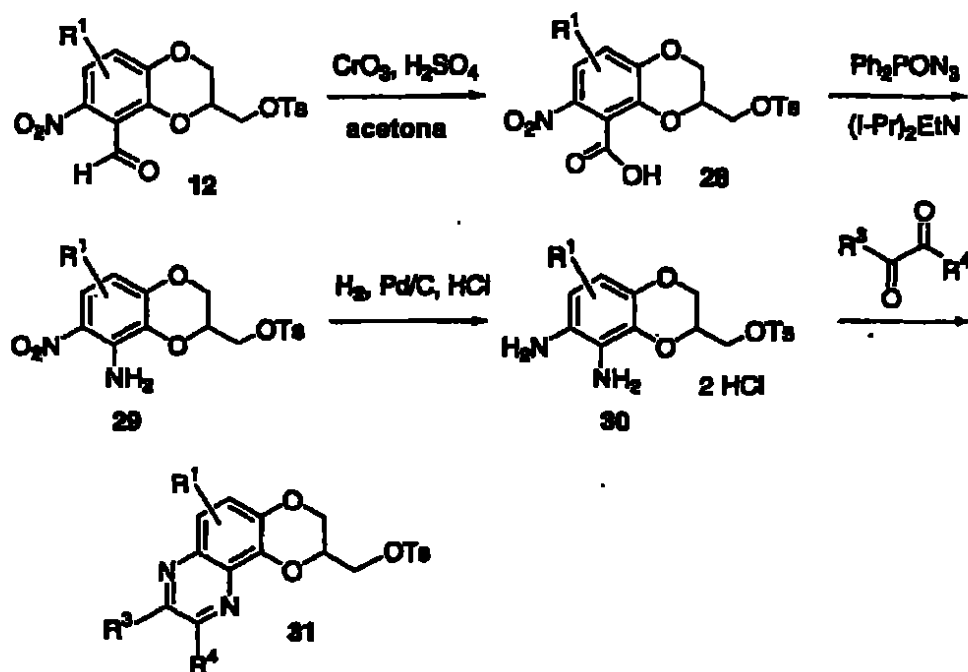
Las 2,3-dihidro-1,4-dioxina[2,3-f]quinolin-2-ilmetilaminas de la invención pueden ser alternativamente preparadas mediante la redistribución de olefina descrito anteriormente mediante el método delineado en el Esquema 9. La nitro olefina (10) primero es reducida a anilina mediante el tratamiento con una agente reductor adecuado como dihidrato de cloruro estañoso en acetato de etilo al reflujo y la resultante amina es acilata con haluro de acilo o anhídrido adecuado. La olefina (26) es entonces convertida en el aldehído (27) mediante división con tetróxido de osmio catalítico en presencia de periodato de sodio excesivo. A producción de ciclo mediante 2,3-dihidro-1,4-dioxina[2,3-f]quinolin-2-metiltosilato (25) o haluro es realizado mediante el tratamiento de amino aldehído (27) con amoníaco y reemplazo de tosilato o haluro con cicloalquilamina adecuadamente sustituida en algún solvente hirviendo como sulfóxido de dimetilo como se describe anteriormente proporciona los compuestos del título de la invención.



ESQUEMA 9

Las 2,3-dihidro-1,4-dioxina[2,3-f]quinolin-2-ilmetilaminas de la invención son preparadas como se ilustra en el Esquema 10. o-nitrobenzaldehído (12) descrito anteriormente es oxidado a ácido o- nitrobenzónico (28) mediante un oxidante adecuado como trióxido de cromo (oxidación Jones) o clorita de sodio y el ácido es convertido a o- nitroanilina (29) con difenilfosforil azida (DPPA) en presencia de base terciaria como por ejemplo diisopropiletilamina. La reducción de la nitroanilina resultante a diamina (30) con hidrógeno y paladio sobre carbono y producción de ciclo mediante tratamiento con compuesto dicarbonil adecuado (por ejemplo, glioxal, 2,3-butanodiona, 3,-4 hexanodiona) proporciona 2,3-dihidro-1,4-dioxina[2,3-f]quinolin-2- metiltosilato (31) o haluro. El reemplazo de tosilato o haluro con cicloalquilamina

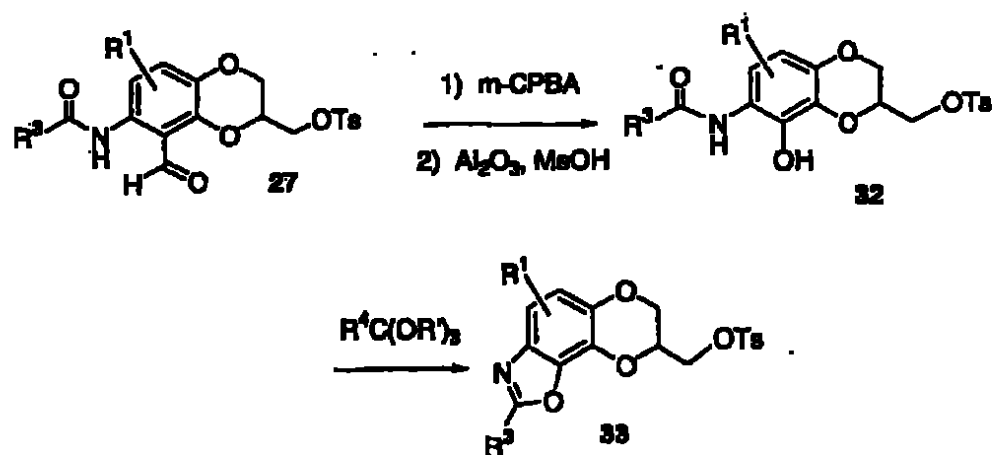
adecuadamente sustituida en algún solvente hirviendo como sulfóxido de dimetilo como se describe anteriormente proporciona los compuestos del título de la invención.



ESQUEMA 10

Las 7,8-dihidro[1,4]dioxina[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-ilmetilaminas de la invención se preparan como se ilustra en el Esquema 11. 0-aminobenzaldehído (27) descrito en el Esquema 9 se convierte a fenol (32) mediante el tratamiento con ácido meta-cloroperoxibenzóico en una reacción Baeyer-Villager y producción de ciclo a 7,8-dihidro[1,4]dioxina[2,3-g]benzoaxol (33) se realizan mediante el tratamiento al reflujo con un

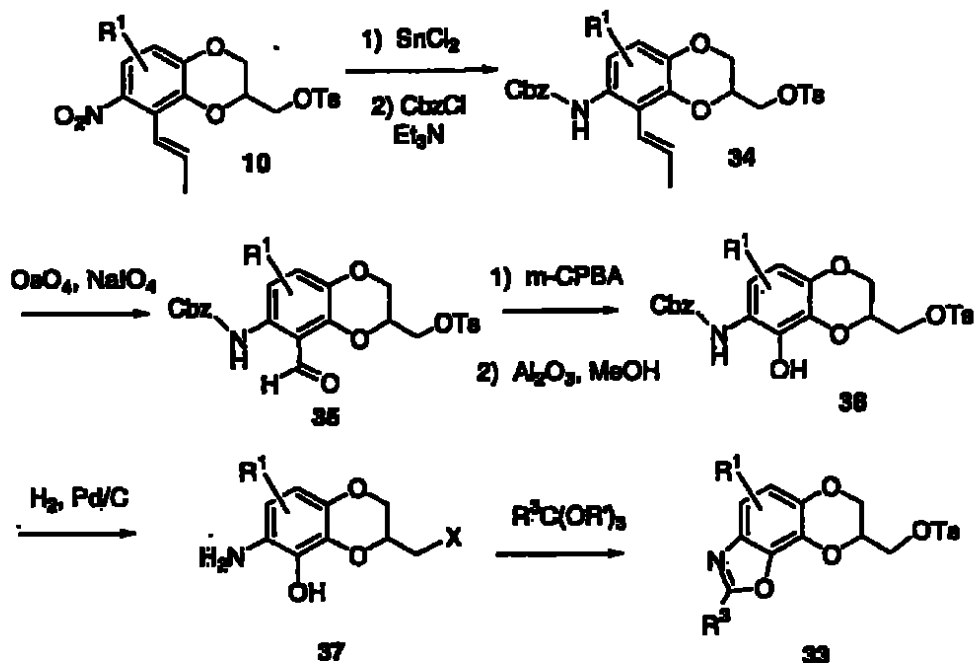
agente de deshidratación adecuado como por ejemplo orto éster o catalizador ácido como ácido p- toluenosulfónico. El reemplazo de tosilato o haluro con cicloalquilamina adecuadamente sustituida en algún solvente hirviendo como sulfóxido de dimetilo como se describe anteriormente proporciona los compuestos del título de la invención.



ESQUEMA 11

Alternativamente (Esquema 12), la nitro olefina (10) puede ser reducida con una cloruro de estaño (II) como se describe en el Esquema 9 y puede ser protegida con un grupo protector adecuado como por ejemplo carbonzoxi (Cbz) antes de que la olefina sea dividida a aldehído (35) mediante el tratamiento con tetróxido de osmio/ periodato de sodio y el aldehído es convertido a fenol (36) mediante el procedimiento Baeyer-

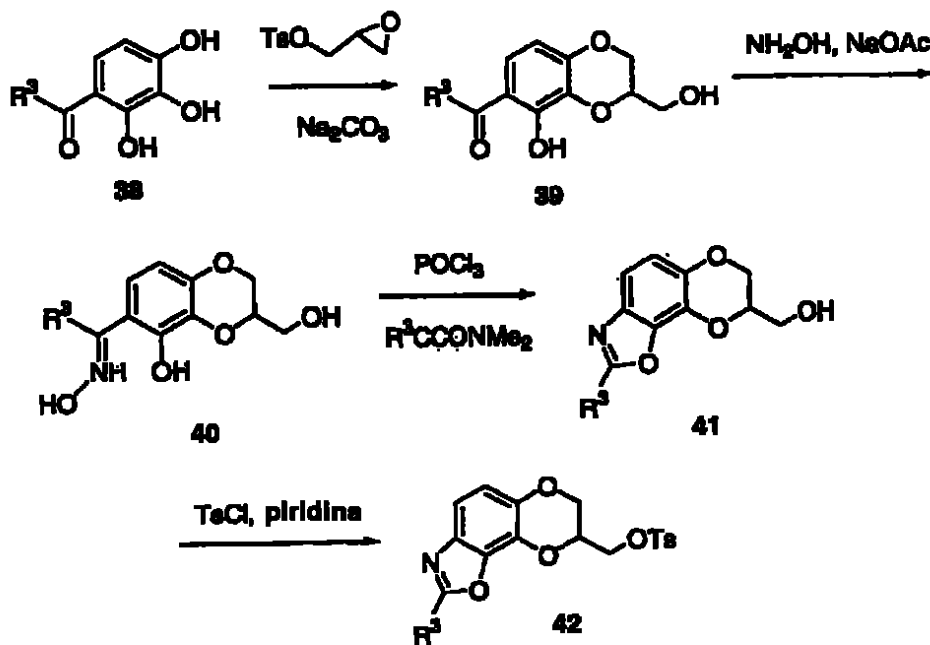
Villager. La desprotección mediante el tratamiento con hidrógeno sobre paladio en carbono proporciona o- aminofenol que es ciclado a 7,8-dihidro[1,4]dioxina[2,3-g][1,3]benzoxazol (33) mediante el tratamiento con el orto éster, ácido carboxílico y anhídrido. El tratamiento de o- aminofenol con bromuro o cloruro de cianógeno o un cloruro de carbamoil adecuadamente sustituido lleva a los compuestos de la invención en la cual R^3 es amino. El tratamiento de o- aminofenol con carbonil diimidazol proporciona oxazolona que lleva a los compuestos de la invención en que R^3 es halo mediante el tratamiento con anhídrido inorgánico como por ejemplo cloruro o bromuro de fosforilo. El reemplazo de tosilato con cicloalquilamina adecuadamente sustituida como se describe anteriormente proporciona los compuestos del título de la invención.



ESQUEMA 12

Los compuestos de la invención en los cuales R^1 es hidrógeno y R^3 es alquilo son más convenientemente preparados de acuerdo con el Esquema 13. 2', 3', 4'-trihidroxiacilfenona (38) es alquilado con tosilato de glicidil o un epihalohidrin en la presencia de una base como carbonato de sodio para proporcionar el correspondiente 7-acil-8-hidroxibenzodioxan-2-metanol (39). Siguiendo con conversión de cetona a oxima (40) mediante reacción con hidrocloreuro de hidroxilamina y acetato de sodio, la producción de ciclo (41) se realiza mediante el tratamiento con cloruro de fosforilo en adecuado ácido dimetilalcanóico amida. El 7,8-dihidro-1, 6, 9-

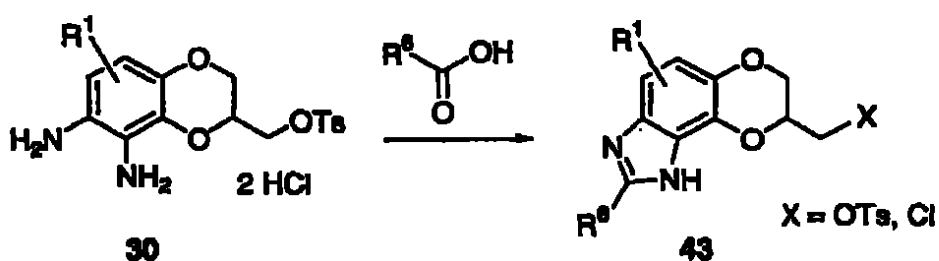
trioxa-aza-ciclopenta[a]naftaleno-8-metanol correspondiente es convertido a tosilato (42) mediante tratamiento con cloruro de p- toluenosulfonil en piridina y combinada con la cicloalquilamina adecuada como se describe anteriormente para proporcionar los compuestos del título de la invención.



ESQUEMA 13

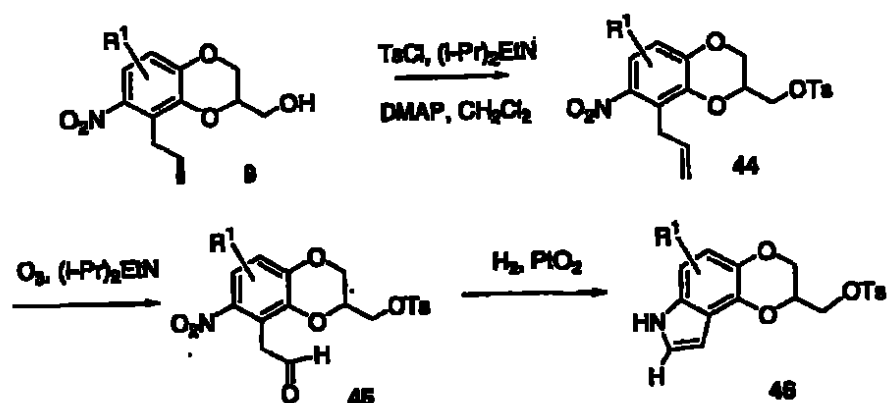
Los 7,8-dihidro-3H-6,9-dioxa-1,3-diaza-ciclopenta[a]naftalenos de la invención se preparan como se ilustra en el Esquema 14. A la diamina (30) descrita en el esquema 10 se le produce el ciclo mediante tratamiento al reflujo con el ácido carboxílico adecuado para proporcionar el imidazol (43). Poner al reflujo el dihidrocloruro de diamina

en ácidos carboxílicos hirviendo ocasionalmente produce el reemplazo de un grupo tosilato por un cloruro. El reemplazo de tosilato o haluro con piperidina adecuadamente sustituida en algún solvente hirviendo como sulfóxido de dimetilo proporciona 7,8-dihidro-3H-6,9-dioxa-1,3-diaza-ciclopenta[a]naftalenos de la invención en que R^6 es hidrógeno, perfluoroalquilo o alquilo. El tratamiento de diamina descrito anteriormente con bromuro o cloruro de cianógeno o un cloruro carbamoil adecuadamente sustituido produce los compuestos de la invención en que R^6 es halo por medio del tratamiento con un anhídrido inorgánico como por ejemplo cloruro o bromuro de fosforilo. El reemplazo de tosilato con la cicloalquilamina adecuadamente sustituida como se describe anteriormente proporciona los compuestos del título de la invención.



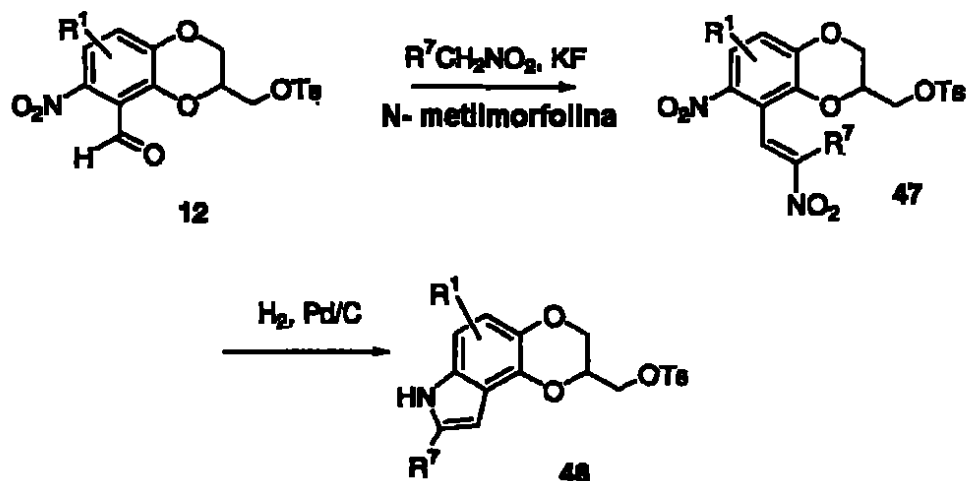
ESQUEMA 14

Los 2,3-dihidro-7H[1,4]dioxina[2,3-e]indoles de la invención se preparan como se ilustra en el Esquema 15. Específicamente, el alcohol primario (9) desde la redistribución Claisen descrito en el Esquema 4 es convertido a tosilato (44) mediante reacción con cloruro de p- tolueno en presencia de una amina terciara o piridina, o alternativamente a un haluro mediante reacción con tetrabromuro de carbono o tetracloruro de carbono en combinación con trifenilfosfina. La cadena lateral de alilo es luego dividida a aldehído (45) mediante tratamiento con ozono a baja temperatura, seguido por una base terciaria como diisopropetilamina o trietilamina o mediante el tratamiento con tetróxido de osmio y periodato de sodio. La reducción del grupo nitro con hidrógeno sobre óxido de platino conduce directamente a la formación de indol (46) en que R⁷ es hidrógeno. Alternativamente, el aldehído puede ser tratado con un reactivo Grignard alquilo adecuado o con trimetilsilano de trifluorometil en presencia de fluoruro de cesio, luego oxidado a cetona con un oxidante adecuado como por ejemplo clorocromato de piridinio (PPC) o el reactivo Swern y reducido con hidrógeno sobre óxido de platino para proporcionar los indoles en que R⁷ es alquilo o trifluorometilo. El reemplazo de tosilato o haluro con la cicloalquilamina adecuadamente sustituida en algún solvente hirviendo como por ejemplo sulfóxido de dimetilo proporciona los compuestos de la invención.



ESQUEMA 15

Los 2,3-dihidro-7H-[1,4]dioxina[2,3-e]indoles de la invención pueden ser alternativamente preparados siguiendo el procedimiento (Esquema 16). O-nitrobenzaldehído (12) es condensado con el nitroalcano adecuado en presencia de una catalizador de base adecuado para proporcionar el correspondiente α , β -dinitroesterona (47). La reducción de los grupo nitro con hidrógeno sobre paladio en carbono es acompañada por la producción de ciclo para proporcionar el indol (48). El reemplazo de tosilato con la cicloalquilamina adecuadamente sustituida como se menciona anteriormente proporciona los compuestos de la invención.



ESQUEMA 16

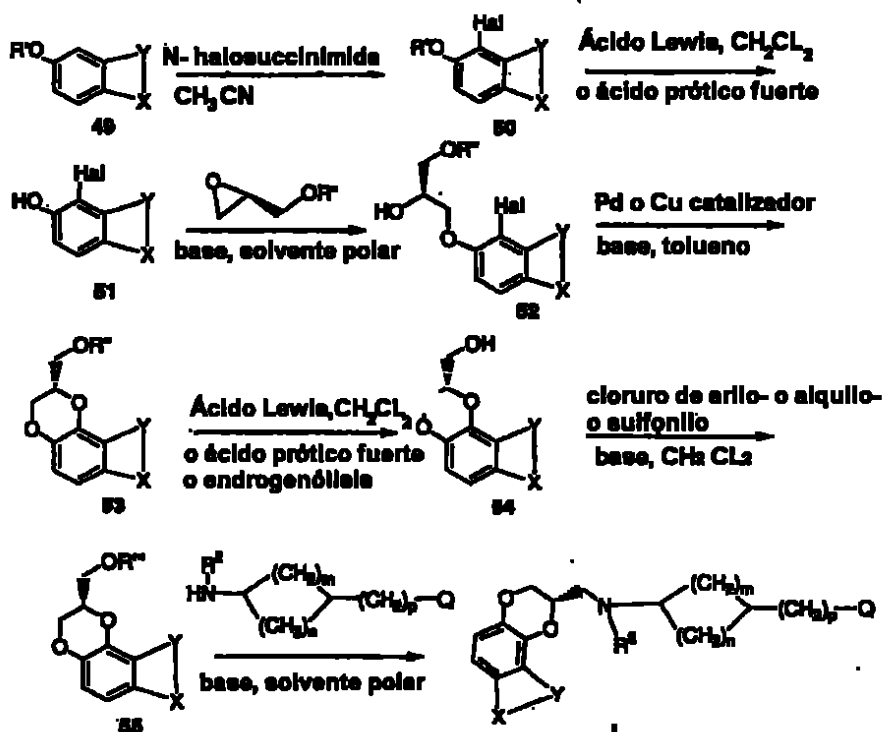
En aún otro método, los compuestos de la presente invención pueden ser preparados de acuerdo con el Esquema 17. La síntesis del compuesto I está abarcada en los pasos que comienzan con la halogenación de 49 donde R' es alquilo de 1-6 átomos de carbono, con reactivos como N- halosuccinimida en acetonitrilo para proporcionar 50 (donde Hal es halógeno como por ejemplo Br, Cl o I). La desprotección de 50 con ácidos Lewis como tribromuro de boro, tricloruro de boro, tricloruro de aluminio, cloruro férrico, o yoduro de trimetilsililo en un solvente adecuado como por ejemplo cloruro de metileno, o con ácidos próticos fuertes como por ejemplo HBr y HCl proporciona la sal 51. La base libre 51 puede ser obtenida mediante neutralización con una pasta de resina Amberlyst A-21 en

solventes polares como por ejemplo etanol o metanol. La alquilación de 51, ya sea como la base libre o la sal, con éteres de glidicil protegidos por bencil o bencil sustituido



(, donde R'' es bencilo, bencilo sustituido como por ejemplo, 4- bromobencilo, 3,4- dimetoxibencilo, 2- o 4- nitrobencilo, o 4- metoxibencilo) en solventes polares adecuados como por ejemplo sulfóxido de dimetilo, dimetil formamida, o dimetil acetamida en presencia de bases como por ejemplo carbonato de sodio, carbonato de potasio, o trietilamina proporciona 52. Al compuesto 52 se produce el ciclo utilizando catalizadores de paladio como por ejemplo tris (dibencildeneacetona) de paladio, tetrakis (trifenilfosfina) paladio, o acetato de paladio con ligandos desde el grupo formado por (±) BINAP y enantiómeros separados de los mismos, (±) Tol- BINAP y enantiómeros separados de los mismos; 1-1'-bis(difenilfosfamina) ferroceno, 1,3-bis (difenilfosfamina) propano, y 1,2 bis (difenil- fosfamina) etano en presencia de bases como por ejemplo, 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 como tolueno, o alternativamente, con un catalizador de cobre como por ejemplo yoduro de cobre en presencia de bases como por ejemplo

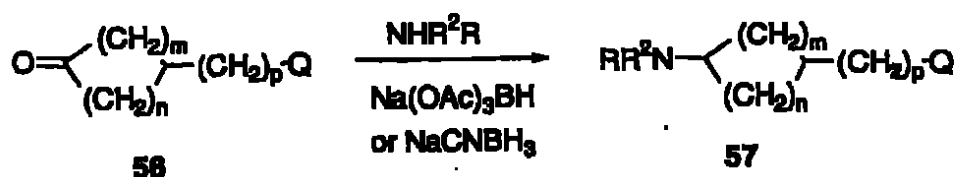
NaH, LiH, KH en un solvente adecuado como por ejemplo tolueno para proporcionar 53. La desprotección de 53 con ácidos Lewis como por ejemplo tribromuro de boro, tricloruro de boro, tricloruro de aluminio, cloruro férrico, yoduro de trimetilsililo en un solvente adecuado como cloruro de metileno, o con ácidos próticos fuertes como por ejemplo HBr y HCl o bajo condiciones de división reduccionista utilizando catalizador Pd y reactivos de transferencia de hidrógeno como por ejemplo, hidrógeno, ciclohexeno, metil ciclohexeno, formato de amonio proporciona 54. La porción de hidroxil de 54 puede ser activada con un cloruro de aril o alquil sulfonil como por ejemplo cloruro de p- toluenosulfonil, cloruro de metanosulfonil, cloruro de 2-, 3- ó 4- nitrobencenosulfonil, o cloruro de 2- ó 4- bromobencenosulfonil en presencia de bases como por ejemplo trietilamina o piridina en solventes adecuados como cloruro de metileno, THF, o tolueno para proporcionar 55 donde R''' es sulfonato como por ejemplo p- toluenosulfonato, metanosulfonato, 2-, 3-, o 4- nitrobencenosulfonato, o 2- o 4- bromobencenosulfonato. La combinación de 55 con cicloalquilaminas adecuadas de la invención, en presencia de bases como por ejemplo, diisopropil etilamina, carbonato de potasio, carbonato de sodio en solventes polares como por ejemplo THF, dioxano, DMSO, DMF, o DMA proporciona los compuestos de la Fórmula I.



ESQUEMA 17

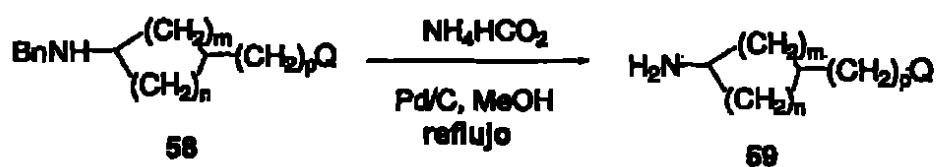
Las cicloalquilaminas sustituidas (2) relevantes para la química descrita en el Esquema 1 se preparan como se muestra en el Esquema 18. Específicamente, una cicloalcanona sustituida adecuada (56) es reactivada con una amina secundaria (R' es hidrógeno) o con una amina terciaria (R' es alquilo) en presencia de un agente reductor adecuado como por ejemplo triacetoxiborohidruro de sodio o cianoborohidruro de sodio para proporcionar la cicloalquil amina 57. En este método la amina puede ser benzodioxan metanamina (4) como se describe anteriormente (Esquema 2) para proporcionar los compuestos de la invención. Alternativamente, la aminación

reduccionista del Esquema 18 puede producir cicloalquilaminas intermedias, que son reactivadas con un metiltosilato de benzodioxan sustituido (1) o bromuro como en el Esquema 1 para proporcionar los compuestos del título de la invención.

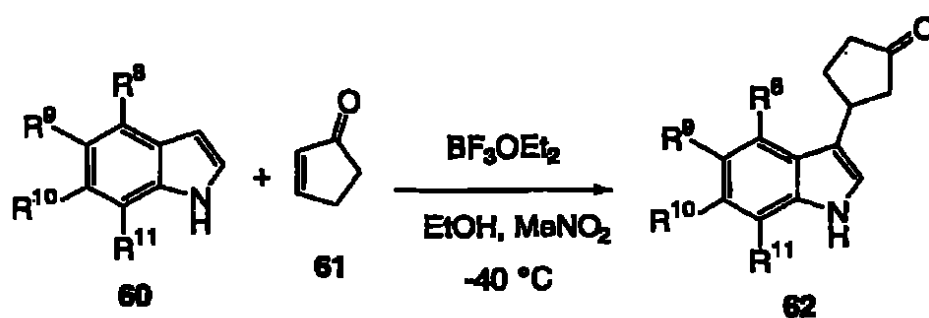


ESQUEMA 18

Las cicloalquilaminas intermedias en las que R² es hidrógeno son preparadas más eficazmente utilizando benzilamina (R' es bencilo) en la aminación reduccionista del Esquema 18, seguido por debencilación de la amina 58 mediante hidrogenación de transferencia utilizando formato de amonio y paladio en carbono en metanol en reflujo (Esquema 19).

**ESQUEMA 19**

Las ciclohexanonas adecuadas para la química anteriormente mencionada son compuestos conocidos o pueden ser preparados por un experto en la materia. 3-indolilciclopentanona intermedia (62) requerida por ciertos compuestos de la presente invención pueden ser preparados como se muestra en el Esquema 20. Específicamente, un indol adecuadamente sustituido (60) es reactivado con ciclopentanona (61) en presencia de ácido Lewis para proporcionar la correspondiente 3-indol-3-il-ciclopentanona (62)

**ESQUEMA 20**

Un protocolo similar al que se utilizó mediante Cheetham et al. (Neuropharmacol. 32:737, 1993) fue utilizado para determinar la afinidad de los compuestos de la invención para el transportador de serotonina. La capacidad de los compuestos para desplazar ^3H - paroxetina desde membranas corticales frontales de una rata macho fue determinada utilizando un aparato de filtración Tom Tech para separar el enlace desde ^3H - paroxetina y un contador Wallach 1205 Beta Place para cuantificar la radioactividad de la unión. K_j's de esta manera determinó que los antidepresivos clínicos modelos son 1,96 nM para fluoxetina, 14,2 nM para imipramina y 67,6 nM para zimelidina. Se ha encontrado una fuerte correlación entre ^3H - paroxetina en corteza frontal de la rata e inhibición de respuesta de ^3H -serotonina

Se estableció una alta afinidad para receptor de 5HT_{1A} de serotonina probando la capacidad de los compuestos reivindicados [^3H] 8-OH-DPAT (dipropilamino- tetralin) desde un receptor de 5HT_{1A} de serotonina siguiendo una modificación del procedimiento de Hall, et al., J. Neurochem. 44, 1685 (1985), que utiliza células CHO establemente transfectadas con receptores de 5HT_{1A} humano. Las afinidades para los compuestos de la invención se informan a continuación como K_j's.

La actividad antagonista de los receptores 5HT_{1A} se estableció utilizando un ensayo de unión ³⁵S-GTPyS similar al que fue utilizado por Lazareno y Bridsall (Br. J. Pharmacol. 109: 1120, 1993), en el cual se determinó la capacidad de los compuestos de la prueba para realizar la unión de ³⁵S-GTPyS a membranas que contienen receptores 5HT_{1A} humano clonado. Los agonistas producen un aumento en la unión mientras que los antagonistas no producen ningún aumento sino que revierten los efectos del agonista 8-OH-DPAT. El máximo efecto inhibidor del compuesto de la prueba es representado por I_{max}, mientras que su potencia es definida por IC₅₀.

Los resultados de los tres procedimientos experimentales modelos descritos en los tres párrafos precedentes fueron los siguientes

	Afinidad de transportador 5-HT	Afinidad del receptor 5-HT	Función de 5-HT _{1A}
Compuestos	K _j (nM)	K _j (nM)	IC ₅₀ (nM) (I _{max})
Ejemplo 1	1,25	2,56	EC ₅₀ =33 (E _{max} =38%)

Ejemplo 2	1,69	12,81	nd
Ejemplo 3	0,93	4,73	83 (100)
Ejemplo 3- Isómero A	0,38	8,73	69 (82)
Ejemplo 3- Isómero B	0,33	2,03	34 (97)
Ejemplo 4	0,62	9,12	44 (84)
Ejemplo 4- Isómero A	0,54	7,72	60 (56)
Ejemplo 4- Isómero B	0,67	26,5	1440 (100)
Ejemplo 5	3,69	5,35	142 (69)
Ejemplo 5- Isómero A	2,11	12,5	190 (88)
Ejemplo 5- Isómero B	3,00	1,91	158 (97)
Ejemplo 6	1,67	20,3	228 (55)
Ejemplo 7	19,0	51,7	nd
Ejemplo 8	4,16	14,6	EC ₅₀ =66 (E _{max} =95%)
Ejemplo 9	0,84	5,01	242 (100)
Ejemplo 10	1,38	28,55	172 (85)
Ejemplo 11	1,46	16,36	274 (100)
Ejemplo 12	11,0	84,37	nd

Ejemplo 13	5,45	18,8	494 (100)
------------	------	------	-----------

Como los antidepresivos fluoxetina, paroxetina y sertralina, los compuestos de la presente invención tienen la capacidad de potencialmente bloquear la respuesta de la serotonina neurotransmisora del cerebro. Ellos son de esta manera, eficaces para el tratamiento de enfermedades comúnmente tratadas mediante la administración de antidepresivos inhibidores de respuesta selectiva de serotonina (SRRI), como por ejemplo, depresión (incluyendo pero sin limitar, trastorno depresivo importante, depresión en la niñez, y distimia) , ansiedad, pánico, trastorno de estrés pos traumático, trastorno disfórico premenstrual (también conocido como síndrome premenstrual), trastorno de déficit de atención (con o sin hiperactividad), trastorno obsesivo compulsivo (incluyendo tricotilomania), trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada, obesidad, trastornos alimenticios como por ejemplo anorexia nervosa, bulimia nervosa, adicción a la cocaína y al alcohol, disfunción sexual (incluyendo eyaculación precoz), y enfermedades relacionadas. Más aun, muchos de los compuestos de la presente invención tienen una fuerte afinidad y actividad antagonista en los receptores de $5HT_{1A}$ de serotonina del cerebro. Ensayo clínicos recientes que utilizan mezclas de drogas (por ejemplo, fluoxetina y pindolol) han demostrado una

más rápida aparición de la eficacia del antidepresivo para el tratamiento que combina actividad de SSRI y antagonismo 5HT_{1A} (Blier y Bergeron, 1995; F. Artigas et al., 1996; M.B. Tome, et al., 1997). Los compuestos de la invención son de esta manera sumamente interesantes y eficaces para el tratamiento de enfermedades depresivas. Así, la presente invención proporciona métodos para tratar, prevenir, inhibir o aliviar cada una de las anteriormente mencionadas a enfermedades en mamíferos, preferentemente humanos, los métodos que comprenden proporcionar una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención a un mamífero que lo necesita.

Además la presente invención abarca las composiciones farmacéuticas para tratar o controlar los males o enfermedades del sistema nervioso central que comprende al menos un compuesto de la Fórmula I, mezcla del mismo, y sales farmacéuticas del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. Dichas composiciones son preparadas de acuerdo con procedimientos farmacéuticos aceptables, como por ejemplo los descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th edition, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985). Los portadores farmacéuticamente aceptables son aquellos que son compatibles con los otros ingredientes en la formulación y que son biológicamente aceptables.

Los compuestos de la invención pueden ser administrados oral o parenteralmente, solos o en combinación con portadores farmacéuticos convencionales. Portadores sólidos pertinentes pueden incluir una o más sustancias que pueden actuar también como agentes saborizantes, lubricantes, solubilizantes, agentes de suspensión, de relleno, glidantes, de compresión, aglutinantes, agentes de desintegración de tabletas, o material de para encapsular. En polvos, el portador es un sólido finamente dividido que se encuentra con el ingrediente activo finamente dividido. En tabletas, el ingrediente activo es mezclado con un portador que tiene las propiedades de compresión necesarias en proporciones adecuadas y compactado en forma y tamaño deseados. Los polvos y tabletas preferentemente contienen hasta 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, carboximetilcelulosa de sodio, polivilpirrolidina, ceras de derretimiento lento y resinas de intercambio de ion.

Los portadores líquidos pueden ser utilizados en soluciones de preparación, suspensiones, emulsiones, jarabes y elixires. El ingrediente activo de la invención puede estar disuelto o suspendido en un portador líquido farmacéuticamente

aceptable como por ejemplo, agua, solvente orgánico, o una mezcla de ambos o aceites farmacéuticamente aceptables o grasa. El portador líquido puede contener otros aditivos farmacéuticamente aceptables como por ejemplo, solubilizadores, emulsionantes, amortiguadores, conservantes, edulcorantes, saborizantes, agentes de suspensión, agentes para dar grosor, color, reguladores de viscosidad, estabilizadores u osmo- reguladores. Ejemplos adecuados de portadores líquidos para la administración oral o parenteral incluyen agua (particularmente que contiene aditivos como por ejemplo, derivados de celulosa, preferentemente solución de carboximetil celulosa de sodio), alcoholes (incluyendo alcoholes monohídricos y alcoholes polihídricos, por ejemplo, glicoles) y otros derivados, y aceites (por ejemplo, aceite de coco fraccionado). Para la administración parenteral el portador puede ser también un éster oleaginoso como por ejemplo, acetato de etilo y miristato de isopropilo. Los portadores líquidos estériles son utilizados en composiciones de formas líquidas estériles para la administración parenteral.

Las composiciones farmacéuticas líquidas que son soluciones estériles o suspensiones pueden ser administradas, por ejemplo, mediante inyección intramuscular, intraperitoneal, o subcutánea. Las soluciones estériles pueden

también ser administradas por vía intravenosa. La administración oral puede ser una forma de composición líquida o sólida.

Preferentemente, la composición farmacéutica se encuentra en dosis de unidad, por ejemplo, tabletas, cápsulas, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos o supositorios. De tal forma, la composición es subdividida en dosis de unidad que contiene cantidad adecuadas del ingrediente activo; las formas de dosis de unidad pueden ser composiciones empaquetadas, por ejemplo, talcos, ampollas, jeringas pre llenadas o sachets que contienen líquidos empaquetados. La forma de dosis de unidad puede ser, por ejemplo, una cápsula o tableta, o puede ser el número adecuado de cualquier composición en forma de paquete.

La cantidad proporcionada al paciente variará dependiendo de lo que se administra, el objetivo de la administración, como por ejemplo, profilaxis o terapia, y el estado del paciente, la forma de administración, y otros. En aplicaciones terapéuticas, los compuestos de la presente invención se proporcionan al paciente que ya sufre una enfermedad, en una cantidad suficiente para curar o al menos parcialmente mejorar los síntomas de la enfermedad y sus complicaciones. Una cantidad adecuada para realizar este objetivo se define como

una "cantidad terapéuticamente efectiva". La dosis a ser utilizada en el tratamiento de un caso específico de estar determinada por el médico. Las variables incluyen el mal específico y el tamaño, edad y modelo de respuesta del paciente. Generalmente, una dosis inicial es de 5 mg aproximadamente por día con una aumento gradual en la dosis diaria de aproximadamente 150 mg, para proporcionar el nivel de dosis deseado en el humano.

"proporcionar" como se utiliza en la presente, significa administrar directamente un compuesto o composición de la presente invención, o administrar un profármaco, derivado o análogo que formará una cantidad equivalente del compuesto activo o sustancia en el organismo.

La presente invención incluye profármacos de compuestos de la Fórmula I, Ia y Ib. "Profármaco" como se utiliza en la presente, significa un compuesto que se convierte in vivo mediante medios metabólicos (por ejemplo, mediante hidrólisis) en un compuesto de la Fórmula I. Varias formas de profármacos se conocen en la materia, por ejemplo, como se menciona en Bundgaard, (ed.), Design of Prodrugs, Elsevier (1985); Widder, (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), Bungaard, 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).

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

INTERMEDIO 1

3-~~aliloxi~~-4-metoxinitrobenceno

Se disolvió 97,5 (0,51 mol) de sal de sodio de 5-nitroguaiacol en un litro de DMF y 1,5 equivalentes de bromuro de alilo agregado. La reacción se calentó a 65°C durante dos horas, luego de este tiempo, gran parte del color oscuro se eliminó y tlc (1:1 CH₂CL₂/ hexano) indicó pérdida de material inicial. El solvente fue concentrado al vacío y el residuo fue lavado con agua. El producto fue separado mediante filtración y secado al vacío. Esto proporcionó 112 g de sólido amarillo pálido. Una muestra recristalizada desde metanol proporcionó punto de fusión 93-94°C.

INTERMEDIO 2

2-~~alil~~oxi-4-nitrofenol

A un litro de sulfóxido de dimetilo se agregó 750 mL de 2 N hidróxido de sodio acuoso y la mezcla se calentó a 65°C. El sólido amarillo pálido 3-~~alil~~oxi-4-metoxinitrobenzeno se elevó a 95°C y se mantuvo durante 3 horas, luego de las cuales el material inicial se consumió. Se permitió que la mezcla se enfriara y se volcara en otra mezcla de 1 L de hielo y 1 L de 2 N HCl. 73 gramos de producto desea homogéneo pero crudo (mediante tlc 1:1 CH₂CL₂/ hexano) se separaron como un sólido marrón oscuro mediante filtración. Este material fue subsecuentemente disuelto en 1:1 de cloruro de hexano/ metileno y se filtró a través de gel de sílice para proporcionar 68 g de sólido amarillo pálido, que, cuando se recristalizó desde etil/ acetato/ hexano proporcionó punto de fusión 61-62°C. Los licores madre acuosos de la cristalización inicial fueron extraídos con 2 L de acetato de etilo. Este se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para formar un aceite oscuro. La cromatografía en columna sobre sílice con 1:1 CH₂CL₂/ hexano proporcionó 12 g adicionales del compuesto del título como un sólido amarillo. La levigación con 2% de MeOH en CHCL₃ proporcionó 12 g de un aceite oscuro que lentamente se cristalizó al vacío. Esto resultó ser el producto Claisen, 3-~~alil~~-4-nitrocatecol.

INTERMEDIO 3

2-(2-aliloxi-4-nitrofenoxilmetil)-oxirano

20 g (0,50 mol) de 60% NaH/ aceite mineral se ubicó en un frasco de dos litros y se lavó con 500 mL de hexano. 1 L de DMF se agregó, se prosiguió con 77 g (0,40 mol) de 2-aliloxi-4-nitrofenol preparado en el paso anterior. Se realizó la adición de fenol en porciones bajo argón. Luego de mezclar durante 30 minutos a temperatura ambiente bajo argón, 108 g (0,48 mol) de tosilato de (R)-glicidil se agregó y la mezcla se calentó a 70-75°C bajo nitrógeno durante la noche. Mediante el enfriamiento, DMF fue extraído al vacío y se reemplazó con un litro de cloruro de metileno. Esto se lavó con porciones de 500 mL de N HCl, bicarbonato de sodio saturado y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio. La mezcla se filtró, se concentró en un aceite al vacío y se pasó por cromatografía en gel sílice utilizando 1:1 de cloruro de hexano/ metileno como producto de levigación. Esto proporcionó 43 g de producto contaminado con restos de 2 materiales iniciales, seguido por 21 g de producto puro como un sólido amarillo pálido. El material impuro se recrystalizó desde 1,2 L de 10% de acetato de etilo/ hexano para proporcionar 34 g de (tlc homogéneo en gel de sílice puro con 1:1 de cloruro de

hexano/ metileno) (R)-2-(2-aliloxi-4-nitrofenoximetilo)-oxirano: punto de fusión 64°C.

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

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

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

INTERMEDIO 4

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

(R)-2-(2-aliloxi-4-nitrofenoximetilo)-oxirano (20 g, 80 mols) preparados como se menciona anteriormente se calentaron a 155°C en mesitileno durante 24 horas bajo nitrógeno. La filtración del sólido negro que se formó proporcionó 1,5 g de cada material polar. La evaporación del solvente al vacío seguido por cromatografía en columna en gel de sílice con cloruro de metileno como producción de levigación proporción 10 g de material inicial recuperado y 7,5 g del deseado compuesto redispuesto (S)-(8-alil-7-nitro-2,3-dihidro-benzo(1,4)dioxina-2-il)-metanol que se recrystalizó lentamente al vacío (punto de fusión 67°C). El rendimiento basado en material inicial recuperado es 75%.

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

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

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

INTERMEDIO 5

Ácido 4- tolueno sulfónico del éster 8-alil-7-nitro-2,3-dihidro-benzo(1,4)dioxina-2-ilmetilo

9,55 g (38,0 mols) de (S)-(8-alil-7-nitro-2,3-dihidro-benzo(1,4)dioxina-2-il)-metanol se disolvió en 465 mL de piridina, 29,0 g (152 mols) de cloruro de p-toluenosulfonil se agregó y se mezcló a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante la noche. Se agregó agua para retirar el cloruro de tosilo excesivo y el solvente se extrajo al vacío y se reemplazó con cloruro de metileno. Esta solución se lavó con 2 N HCl, con bicarbonato saturado, y con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. La filtración. Evaporación al vacío y cromatografía en columna sobre gel de sílice con 1:1 de cloruro de hexano/ metileno como producto de levigación proporcionó 12,6 g (92%) ácido 4-tolueno sulfónico del éster (R)-alil-7-nitro-2,3-benzo(1,4)dioxina-2-ilmetil, que lentamente se recrystalizó en un sólido oscuro (punto de fusión 60-62°C).

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

Calculado: C, 59,29; H, 4,72; N, 3,45

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

INTERMEDIO 6

4-metilbencenosulfonato de {7-nitro-8-[1-propenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-2-il}metil

A una solución de 10,0 g (24,0 mols) de 4-metilbencenosulfonato de (R)-[8-alil-7-nitro--2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-2-il}metil en 700 mL de benceno se agregó 1,03 g de bis(acetonitrilo) dicloropaladio (II) y puso al reflujo bajo nitrógeno durante 48 horas. El catalizador fue luego extraído mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío para formar un aceite marrón. La cromatografía en columna sobre gel de sílice con cloruro de metilo como producto de levigación proporcionó 7,2 g del título del compuesto como una mezcla de isómeros E y Z. Una muestra de 4-metilbencenosulfonato de {(2R)-7-nitro-8-[(E)-1-propenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-2-il}metil 4 se obtuvo como un sólido amarillo (punto de fusión 105-106°C) mediante evaporación de una fracción que contiene isómero puro.

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

Calculado: C, 59,29; H, 4,72; N, 3,45

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

INTERMEDIO 7

4-metilbencenosulfonato de {8-formil-7-nitro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-2-il}metil

4-metilbencenosulfonato de {(2R)-7-nitro-8-[1-propenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-2-il}metil (10,5 g, 25,9 mols) disuelto en 400 mL de cloruro de metileno se trató con ozono excesivo a -78°C . Diisopropiletilamina (11,5 mL, 66,0 mols) se agregó a gotas durante 30 minutos y la mezcla se llevó a temperatura ambiente y se mezcló durante la noche en 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 2N HCl (acuoso), dos veces con porciones de 200 mL de bicarbonato de sodio acuosos saturado y con 200 mL de solución salina saturada. La solución se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío para formar un aceite marrón crudo, el cual se pasó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 10% de cloruro de hexano/metileno para proporcionar 7,52 g del (R)-enantiomero del compuesto del título como un sólido amarillo. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): doble 7,8 δ (2H); doble 7,62 δ (1H); doble 7,4 δ (2H); doble

7,80 δ (2H); múltiple 4,4-4,6 δ (2H); múltiple 4,2 δ (3H);
simple 2,4 δ (3H);

INTERMEDIO 8

**4-metilbencenosulfonato de {7nitro8-[(E)-3-oxo-1-butenil]-
2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-2-il}metil**

A una solución de 3,00 g (7,37 mols) de [(2R)-8-formil-7-nitro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-2-il]metil en 250 mL de tolueno se agregó 2,90 g (9,10 mols) de 1-trifenilfosforanilideno-2-propanona. Se mezcló a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante cinco horas, durante este tiempo parte del producto se precipitó desde la solución. El solvente fue extraído al vacío y el residuo crudo se pasó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con cloruro de metileno como producto de levigación para proporcionar 3,0 g del (R)-enantiomero del compuesto del título como un sólido amarillo. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): doble 7,8 δ (2H); doble 7,6 δ (1H); doble 7,5 δ (2H); doble 7,4 δ (2H); doble 7,4 δ (2H); doble 7,4 δ (2H); doble 7,4 δ (2H); doble 6,95 δ (1H); doble 6,6 δ (1H); múltiple 4,5 δ (1H); doble de doble 4,0 δ (1H); múltiple 4,2 δ (3H); simple 2,45 δ (3H); simple 2,4 δ (3H).

INTERMEDIO 9

4-metilbencenosulfonato de (8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolina-2-il)metil

A una solución de 4-metilbencenosulfonato de[(2R)-7-nitro-8-[(E)-3-oxo-1-butenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-2-il)metil (3,40 g, 7,88 mols) en 200 mL de ácido acético/etanol (3:2) se agregó 2,25 g (40,2 mols) de polvo de hierro y la mezcla se calentó al reflujo bajo nitrógeno durante / horas. Luego de que se completó la reacción, se agregó 150 mL de agua y la mezcla se filtró a través de celito. 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 al vacío. El residuo se pasó por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando un como producto de levigación comenzando con 20% de acetato de etilo/ hexano y finalizando con 70% de acetato de etilo/ hexano para proporcionar 2,5 g del (R)-enantiomero del compuesto del título como un sólido amarillo.

¹H-NMR (CDCl₃): doble 8,1 δ (2H); doble 7,6 δ (2H); doble 7,45 δ (1H); múltiple 7,2 δ (4H); múltiple 4,6 δ (1H); múltiple 4,3

δ (3H); múltiple 4,1 δ (1H); simple 2,5 δ (3H); simple 2,4 δ (3H).

INTERMEDIO 10

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

A una solución de 2', 3', 4', -trihidroxiacetofenona (10,6, 63,0 mols) en DMF (75 mL) se agregó carbonato de potasio (17,4 g, 126 mols). Luego de 5 minutos se agregó (R)-tosilato de glicidil (9,67 g, 42,3 mols), luego la mezcla heterogénea se calentó a 70°C durante 3 horas. Luego de la extracción del solvente al vacío, el residuo se extrajo en agua (800 mL) y se extrajo con acetato de etilo (4 x 300 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y evaporaron para ser secados al vacío. El aceite marrón crudo así obtenido fue pasado por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 40% de acetato de etilo como producto de levigación para proporcionar (S)-enantiómero del compuesto del título de la invención como mientras que un aceite amarillo se solidifica (7,5g, 78%). MS (ESI) m/z 223 (MH) -.

Análisis elemental para: $C_{11}H_{12}O_5 \cdot 0.10 H_2O$

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

Encontrado: C, 58,02; H, 5,09.

INTERMEDIO 11

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

A una solución de hidrocloruro de hidroxilamina (2,38 g, 34,2 mols) en 1:1 etanol/ piridina (100 mL) se agregó a una solución de 1[(3S)-5-hidroxi-3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxina-6-il]-1-etanona (1,92 g, 8,57 mols) en etanol (200 mL). Luego se calentó y a reflujo bajo nitrógeno durante 5 horas. Mediante enfriamiento, el solvente se extrajo y se reemplazó con acetato de etilo. La solución fue lavada con agua (200 mL) y con 2N HCl acuoso (100 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y evaporó al vacío para proporcionar 1,89 g (93%) del (S)-enantiómero del título del compuesto 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, 52,81; H, 5,62; N, 5,71

Encontrado: C, 58,51; H, 5,30. N, 5,58

INTERMEDI 12

[2-metil-7,8-dihidro[1,4]dioxina[2,3,g][1,3]benzoxazol-8-il]metanol

3,03 g (12,6 mols) de 1-[(3S)-5-hidroxi-3-(hidroximetil-2,3-dihidro-1,4benzodioxina-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 mols) en 1:3 N,N-dimetilacetamida/ acetonitrilo (30 mL). La mezcla de la reacción se revolvió bajo nitrógeno durante un período de 48 horas. Luego se la agregó a una solución helada saturada de acetato de magnesio, se extrajo con acetato de etilo y se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío. El aceite crudo resultante se pasó por cromatografía en columna sobre gel de sílice con 60% de 1:1 de hexano/ acetato de etilo para remover las impurezas y el producto se pasó por levigación con 40% de hexano/ acetato de etilo. Luego de la evaporación del solvente al vacío, se obtuvo 2,08 g (75%) del (S)-enantiómero del compuesto del título como un sólido blanco, punto de fusión 120°C). MS (ESI) m/z 222. (M+H)+.

**4- etilbencenosulfonato de [2-metil-7,8-
dihidro[1,4]dioxina[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-il]metil**

A una solución de [(8S)-2-metil-7,8-dihidro[1,4]dioxina[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-il]metanol (1,80 g, 8,14 mols) en cloruro de metileno (100 mL) se agregó cloruro de p-toluenosulfonil (3,90 g, 20,4 mols). La mezcla se enfrió en un baño de hielo/ agua y se agregó a gotas una solución de diisopropiletilamina (3,55 mL, 20,4 mols) en cloruro de metileno (20 mL), seguido por 4-dimetilaminopiridina (0,65 g, 5,30 mols). Se entibió la solución a temperatura ambiente y se revolvió bajo nitrógeno durante la noche. La reacción se diluyó a 500 mL en volumen con cloruro de metileno, se lavó con 2 N HCl acuoso (200 mL), con bicarbonato de sodio acuosos saturado (200 mL), y con solución salina (150 mL), se seco sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó al vacío para formar un aceite amarillo. El aceite crudo se pasó por cromatografía sobre gel de sílice utilizando cloruro de metileno para extraer impurezas y 3% de cloruro de metanol/ metileno para pasar por levigación el (R)-enantiómero del compuesto del título, que se convierte en un sólido blanco al vacío (2,56 g, 84%), punto de fusión 123°C. MS (ESI) m/z 376. (M+H)+.

Análisis elemental para: $C_{18}H_{17}NO_6 \cdot 0,20 H_2O$

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

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

INTERMEDIO 14

3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-ciclopentanona

Una mezcla de 5- fluoroindol (6,0 g, 44,4 mol) y 2-ciclopenten-1-ona (4,5 mL, 53,3 mols) en nitrometano (22 mL) se enfrió a $-20^{\circ}C$ en un baño de hielo seco de tetracloruro de carbono. Una mezcla de eterato de trifluoro de boron (1,6 mL, 11,1 mols) y etanol (2,2 mL, 43 mols) se agregó a gotas desde una adición de embudo. La mezcla se revolvió a $-20^{\circ}C$ durante 2 horas, luego se extrajo con 5% de solución de bicarbonato de sodio acuoso (10 mL), y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (100 mL) y solución salina (100 mL), luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidrido, se filtraron y se concentraron para proporcionar 9,5 g del compuesto del título. La trituration con acetato de etilo proporcionó 5,6 g (58%) del compuesto del título como un sólido amarillo. Una muestra analítica se recristalizó desde acetato de etilo/ metanol: punto de fusión $119-120^{\circ}C$, MS (ESI) m/z 218 $[M+H]^+$.

Análisis elemental para: $C_{13}H_{12}FNO$

Calculado: C, 71,81; H, 5,57; N, 6,45

Encontrado: C, 71,52; H, 5,41; N, 6,35

INTERMEDIO 15

3-(1H-indol-3-il)-ciclopentanona

El compuesto fue preparado de manera similar que en el Intermedio 14, utilizando indol (2,34 g, 20 mols) y 2-ciclopenten-1-ona (2,0 mL, 24,0 mols) para proporcionar 1,7 g (44%) de producto deseado como un aceite espeso: MS (ESI) m/z 200 $[M+H]^+$.

Análisis elemental para: $C_{13}H_{13}NO$

Calculado: C, 78,36; H, 6,58; N, 7,03

Encontrado: C, 78,21; H, 6,49; N, 67,10

INTERMEDIO 16

3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-ciclopentanona

Una suspensión de hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite, 0,0035 g, 8,2 mols) en dimetilformamida (20 mL) se revolvió a temperatura ambiente. Una solución de 3-(5-fluoro-

1H-indol-3-il)ciclopentanona (1,5 g, 6,9 mols) en 10 mL de DMF se agregó a gotas durante 10 minutos. La mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante otros 30 minutos, se agregó iodometano (3,1 g, 21,8 mols). Luego de revolver a temperatura ambiente durante 24 horas, la mezcla de la reacción se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL) y solución salina (50 mL), luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar 1,6 g del producto crudo. La cromatografía flash por sobre gel de sílice (50% de acetato de etilo/ hexano) proporcionó 1,2 g (81%) del compuesto del título como un aceite espeso que se solidificó en la posición. Una muestra analítica se recrystalizó desde acetato de etilo/ hexano: punto de fusión 104-105°C; MS (ESI) m/z 232 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₁₄H₁₄FNO

Calculado: C, 72,71; H, 6,10; N, 6,06

Encontrado: C, 72,48; H, 5,97; N, 5,96

INTERMEDIO 17

N-benzil-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-ciclopentilamina

Una mezcla de 3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-ciclopentanona (1,0 g, 4,61 mols) benzilamina (0,54 g, 5,05 mols) y ácido acético glacial (0,7 mL, 1,08 mols) se revolvió a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se agregó borohidruro de sodio triacetoxi (1,5 g; 7,11 mols) durante 10 minutos. La reacción se revolvió a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de la reacción se vertió en 1 N NaOH acuosos (80 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (100 mL) y solución salina (100 mL), luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, y se filtraron y concentraron para proporcionar 1,5 g de aceite amarillo espeso. Cromatografía flash sobre gel de sílice (7% 2 M NH₃ en acetato de etilo/ metanol) proporcionó 0,5 g de cis isómeros (primero mediante levigación) y 0,5 g de trans isómeros.

Cis isómero: MS (ESI) m/z 309 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₂₀H₂₁FN₂. 0,50 H₂O

Calculado: C, 75,68; H, 6,99; N, 8,83

Encontrado: C, 75,91; H, 6,67; N, 8,70

Trans isómero: MS (ESI) m/z 309 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₂₀H₂₁FN₂

Calculado: C, 77,89; H, 6,86; N, 9,08

Encontrado: C, 77,22; H, 6,91; N, 9,31

INTERMEDIO 18**N-benzil-3-(1H-indol-3-il)-ciclopentilamina**

El compuesto se preparó de manera similar que se preparó en el Intermedio 17, utilizando 3-(1H-indol-3-il)-ciclopentanona (3,0 g, 15 mols) y benzilamina (1,95 g, 18 mols) para proporcionar 4,7 g del producto deseado como una mezcla de isómeros cis y trans, que se separaron por cromatografía flash para proporcionar 0,6 g de isómero 0,6 g (primero mediante levigación) y 1,0 g de trans isómero.

Cis isómero: MS (ESI) m/z 309 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₂₀H₂₂N₂. 0,25 H₂O (Cis A)

Calculado: C, 72,49; H, 7,15; N, 8,45

Encontrado: C, 72,75; H, 7,12; N, 8,46

Trans isómero: MS (ESI) m/z 309 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₂₀H₂₂N₂.0,25 H₂O (trans-B)

Calculado: C, 72,49; H, 7,15; N, 8,45

Encontrado: C, 72,46; H, 7,04; N, 8,47

INTERMEDIO 19

N-benzil-3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-ciclopentilamina

El compuesto se preparó de manera similar que se preparó en el Intermedio 17, utilizando 3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-ciclopentanona (31,25 g, 5,19 mols) y benzilamina (0,66 g, 6,2 mols) para proporcionar 1,7 g del producto deseado como una mezcla de isómeros cis y trans. Cromatografía flash sobre gel de sílice (3% 2 M NH₃ en metanol/ acetato de etilo) proporcionó 0,4 g (23%) de cis isómero y 0,45 g (27%) trans isómero.

Cis isómero: MS (ESI) m/z 309 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₂₁H₂₃FN₂. 0,25 H₂O

Calculado: C, 77,15; H, 7,25; N, 8,57

Encontrado: C, 77,38; H, 7,19; N, 8,53

Trans isómero: MS (ESI) m/z 309 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₂₁H₂₃FN₂. 0,10 H₂O

Calculado: C, 77,79; H, 7,21; N, 8,64

Encontrado: C, 77,68; H, 6,99; N, 8,69

INTERMEDIO 20**cis-benzil-[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-ciclohexil]-amina**

El compuesto se preparó de manera similar que se preparó en el Intermedio 17, utilizando 4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-ciclohexanona (0,6 g, 2,6 mols) y benzilamina (0,3 g, 2,8 mols) para proporcionar 1,0 g del producto deseado como una mezcla de isómeros cis y trans. Cromatografía flash sobre gel de sílice (3% 2 M NH₃ en metanol/ acetato de etilo) proporcionó 0,41 g (65%) de cis isómero y 0,22 g (33%) trans isómero.

Cis isómero: MS (ESI) m/z 309 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₂₁H₂₃FN₂. 0,1 H₂O

Calculado: C, 77,79; H, 7,21; N, 8,64

Encontrado: C, 77,44; H, 7,148; N, 8,87

Trans isómero: MS (ESI) m/z 309 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₂₁H₂₃FN₂

Calculado: C, 77,23; H, 7,219; N, 8,69

Encontrado: C, 78,08; H, 7,49; N, 8,97

INTERMEDIO 21

cis-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-ciclopentilamina

Una mezcla de cis-bencil-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-ciclopentilamina (0,45 g, 1,46 mols), 0,2 g 10% Pd/C y formato de amonio (1,0 g, 15,9 mols) en metanol (30 mL) se puso al

reflujo bajo nitrógeno durante 4 horas. La mezcla de la reacción se enfrió, se filtró, y se concentró. El residuo se diluyó con 1 N NaOH acuoso (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL) y solución salina (50 mL), luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar 0,28 g (100%) del compuesto del título como un aceite espeso: MS (ESI) m/z 219 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₁₃H₁₅FN₂·0,20 H₂O

Calculado: C, 70,37; H, 7,00; N, 12,63

Encontrado: C, 70,65; H, 6,86; N, 12,67

INTERMEDIO 22

trans-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-ciclopentilamina

Una mezcla de trans-bencil-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-ciclopentilamina (0,45 g, 1,46 mols), 0,2 g 10% Pd/C y formato de amonio (1,0 g, 15,9 mols) en metanol (30 mL) se puso al reflujo bajo nitrógeno durante 4 horas. La mezcla de la reacción se enfrió, se filtró, y se concentró. El residuo se diluyó con 1 N NaOH acuoso (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL) y solución salina (50 mL), luego se secaron

sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar 0,28 g (100%) del compuesto del título como un aceite espeso: MS (ESI) m/z 219 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₁₃H₁₅FN₂.0,10 H₂O

Calculado: C, 71,54; H, 6,93; N, 12,83

Encontrado: C, 71,09; H, 6,67; N, 12,59

INTERMEDIO 23

Cis-3-(1H-indol-3-il)-ciclopentilamina

El compuesto se preparó de la misma manera que se preparó en el Intermedio 20, utilizando Cis-bencil-3-(1H-indol-3-il)-ciclopentilamina (1,3 g, 4,48 mols) y formato de amonio (1,6, 25,3 mols) para proporcionar 0,8 g (90%) del producto deseado como un aceite espeso que se solidificó en la solución: MS (ESI) m/z 201 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₁₃H₁₆N₂.0,1 H₂O

Calculado: C, 77,27; H, 8,08; N, 13,86

Encontrado: C, 77,26; H, 8,17; N, 13,73

INTERMEDI 24

trans-3-(1H-indol-3-il)-ciclopentilamina

El compuesto se preparó de la misma manera que se preparó en el Intermedio 20, utilizando trans-bencil-3-(1H-indol-3-il)-ciclopentilamina (0,8 g, 2,8 mols) y formato de amonio (1,1, g 17,5 mols) para proporcionar 0,49 g (89%) del producto deseado como un aceite espeso que se solidificó en la solución: MS (ESI) m/z 201 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₁₃H₁₆N₂

Calculado: C, 77,96; H, 8,05; N, 13,99

Encontrado: C, 77,63; H, 8,06; N, 13,71

INTERMEDIO 25**Cis-3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-ciclopentilamina**

El compuesto se preparó de la misma manera que se preparó en el Intermedio 20, utilizando Cis-bencil-3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-ciclopentilamina (0,4 g, 1,2 mols) para proporcionar 0,2 g (71%) del compuesto del título como un aceite espeso que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación: MS (ESI) m/z 233 [M+H]⁺.

INTERMEDIO 26**trans-3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-ciclopentilamina**

El compuesto se preparó de la misma manera que se preparó en el Intermedio 20, utilizando trans-bencil-3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-ciclopentilamina (0,42 g, 1,3 mols) para proporcionar 0,3 g (79%) del compuesto del título como un aceite espeso que se utilizó en la siguiente reacción sin purificación: MS (ESI) m/z 233 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₁₄H₁₇FN₂·0,25 H₂O

Calculado: C, 71,01; H, 7,45; N, 11,83

Encontrado: C, 71,14; H, 7,52; N, 11,67

INTERMEDIO 27**cis-4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-ciclohexilamina**

El compuesto se preparó de la misma manera que se preparó en el Intermedio 20, utilizando cis-bencil-4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-ciclohexilamina (0,41 g, 1,3 mols) para proporcionar 0,24 g (81%) de la amina deseada como un sólido blanco: punto de fusión 186-188°C: MS (ESI) m/z 233 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: $C_{14}H_{17}FN_2 \cdot 0,1 H_2O$

Calculado: C, 71,83; H, 7,41; N, 11,97

Encontrado: C, 71,78; H, 7,62; N, 11,80

INTERMEDIO 28

trans-4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-ciclohexilamina

El compuesto se preparó de la misma manera que se preparó en el Intermedio 20, utilizando trans-bencil-4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-ciclohexilamina (0,21 g, 0,65 mols) para proporcionar 0,135 g (89%) de la amina deseada como un sólido blanco: punto de fusión 205-208°C: MS (ESI) m/z 233 $[M+H]^+$.

Análisis elemental para: $C_{14}H_{17}FN_2 \cdot 0,25 H_2O$

Calculado: C, 71,01; H, 7,45; N, 11,83

Encontrado: C, 70,99; H, 7,58; N, 11,80

EJEMPLO 1

N-[(cis)-3-(1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolina-2-il]metil}amina

Una mezcla de ácido tolueno 4 sulfónico del éster 8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxina[2,3-f]quinolina-2-il metil (0,3 g,

0,77 mols) se calentó a 80°C durante 30 horas. La mezcla de la reacción enfriada se vertió en 1 N NaOH acuoso (50 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (50 mL) y solución salina (50 mL), luego se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para proporcionar 0,5 g del producto crudo. Cromatografía flash sobre gel de sílice proporcionó 0,06 g (18%) del producto deseado como su sal de fumarato: MS (ESI) m/z 414 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₂₆H₂₇N₃O₂·C₄H₄O₄

Calculado: C, 68,04; H, 5,90; N, 7,93

Encontrado: C, 67,80; H, 6,07; N, 7,93

EJEMPLO 2

N-[(trans)-3-(1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-[[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolina-2-il]metil]amina

El compuesto se preparó de manera similar al Ejemplo 1, utilizando ácido tolueno 4 sulfónico del éster 8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxina[2,3-f]quinolina-2-il metil (0,3 g, 0,77 mols) y trans-3-(1H-indol-3-il)-ciclopentilamina (0,26 g, 1,30 mols) para proporcionar 0,06 g del producto deseado como su sal de fumarato: MS (ESI) m/z 414 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: $C_{26}H_{27}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$

Calculado: C, 68,04; H, 5,90; N, 7,93

Encontrado: C, 67,76; H, 5,99; N, 8,23

EJEMPLO 3

N-[(cis)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-[[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolina-2-il]metil]amina

Acido tolueno 4 sulfónico del éster 8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxina[2,3-f]quinolina-2-il metil (0,48 g, 01,2 mols) y cis-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-ciclopentilamina (0,35 g, 1,6 mols) se combinaron en 5 mL de DMSO bajo nitrógeno. Esta solución fue mezclada y calentada a 100°C bajo nitrógeno durante 5 horas. Luego de la reacción se siguió con posicionamiento a temperatura ambiente durante la noche y se revolvió y calentó a 100°C durante 3 horas más. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se dividió en EtOH y se agregó un exceso de HCl/EtOH. La filtración del precipitado proporcionó 0,14 g del compuesto del título como un sólido amarillo suave: punto de fusión > 230°C (dec), MS (APCI) m/z 432 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: $C_{26}H_{26}FN_3O_2 \cdot 2HCl \cdot 0,5H_2O$

Calculado: C, 60,82; H, 5,69; N, 8,18

Encontrado: C, 60,50; H, 5,76; N, 7,75

Los diastereómeros de una muestra de 220 mg del compuesto anteriormente mencionado se separaron mediante HPLC quiral (Chiralcel OD 25 x 2 cm, 20% de 0,1 dietilamina/ etanol en hexano).

Isómero A: N-[(1R*,3S)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-([(2S)-8-metil-2,3-dihidro[dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amina: 0,08 g como un aceite incoloro. Esto se disolvió en EtOH y se agregó a ácido fumárico (0,0236 g, 0,203 mols). La filtración proporcionó 0,0846 g del compuesto del título como un polvo blanco: punto de fusión 232-233°C, MS (ESI) m/z 432 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₂₆H₂₆FN₃O₂.C₄H₄O₄. 0,25 H₂O

Calculado: C, 65,27; H, 5,57; N, 7,61

Encontrado: C, 65,20; H, 5,50; N, 7,56

Isómero B: N-[(1S*,3R)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-([(2S)-8-metil-2,3-dihidro[dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amina: 0,0781 g como un aceite incoloro. Esto se disolvió en EtOH y se agregó a ácido fumárico (0,0223 g, 0,192 mols). La filtración proporcionó 0,0763 g del compuesto del

título como un polvo blanco: punto de fusión 234-2335°C, MS (ESI) m/z 432 $[M+H]^+$.

Análisis elemental para: $C_{26}H_{26}FN_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$

Calculado: C, 65,80; H, 5,52; N, 7,67

Encontrado: C, 65,50; H, 5,39; N, 7,57

EJEMPLO 4

N-[(trans)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolina-2-il]metil}amina

Acido tolueno 4 sulfónico del éster (2R)-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxina[2,3-f]quinolina-2-il metil (0,40 g, 1,0 mols) 0 g, 1,4 mols) se combinaron en 3 mL de DMSO. Esta solución se enfrió a temperatura ambiente. DMSO se evaporó bajo presión reducida. El residuo se dividió entre acetato de etilo y carbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con agua dos veces, una vez con solución salina, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró al vacío para proporcionar aceite. El residuo crudo se pasó por cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando un gradiente de EtOAC y hexano para proporcionar 0,15 g del compuesto del título como un aceite amarillo. A la solución EtOH se agregó ácido fumárico (0,0399 g, 0,344 mols) en EtOH.

La filtración proporcionó 0,1471 g del compuesto del título como un polvo amarillo suave: punto de fusión > 2345°C, MS (ESI) m/z 432 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₂₆H₂₆FN₃O₂·0,5 C₄H₄O₄· 0,75 H₂O

Calculado: C, 66,85; H, 5,91; N, 8,35

Encontrado: C, 66,91; H, 5,58; N, 8,02

Los diastereómeros de una muestra de 88 mg del compuesto anteriormente mencionado se separaron mediante HPLC quiral (Chiralcel OD 25 x 2 cm, etanol).

Isómero A: N-[(1S*,3S)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-[[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil]amina: 0,0211 g como un aceite. Esto se disolvió en EtOH y se agregó a ácido fumárico (0,0061 g, 0,053 mols). La filtración proporcionó 0,0173 g del compuesto del título (hemi- fumarato) como un fumarato sólido blanco: punto de fusión 250°C(dec).

Análisis elemental para: C₂₆H₂₆FN₃O₂·C₄H₄O₄· 0,25 H₂O

Calculado: C, 65,27; H, 5,57; N, 7,61

Encontrado: C, 65,20; H, 5,50; N, 7,56

Isómero B: N-[(1R*,3S)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-[[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil]amina: 0,0025 g como un aceite incoloro. Esto se disolvió en EtOH y se agregó a ácido fumárico (0,0071 g, 0,061 mols). La filtración proporcionó 0,0180 g del compuesto del título (hemi- fumarato) como un polvo blanco: punto de fusión 207-210°C.

EJEMPLO 5

N-[(cis)-3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-[[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolina-2-il]metil]amina

El compuesto se preparó de manera similar al Ejemplo 1, utilizando ácido tolueno 4 sulfónico del éster 8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxina[2,3-f]quinolina-2-il metil (0,42 g, 1,09 mols) y 3-cis-(fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-ciclopentilamina (0,32 g, 1,4 mols) para proporcionar 0,16 g (33%) del producto deseado como un aceite espeso el cual fue convertido en sal de fumarato: MS (ESI) m/z 446 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₂₇H₂₈FN₃O₂. C₄H₄O₄. H₂O

Calculado: C, 64,24; H, 5,91; N, 7,25

Encontrado: C, 64,10; H, 5,73; N, 6,98

Los diastereómeros de una muestra de 340 mg del compuesto anteriormente mencionado se separaron mediante HPLC quiral (Chiralcel OD 25 x 2 cm, 0,1% dietilamina/ etanol).

Isómero A: $R_T = 9,78$ minutos; N-[(1R*,3S)-3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-[[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil]amina se caracterizó como una sal hemi fumarato, hemi hidrato (sólido blanco): punto de fusión 199-200°C; MS (ESI) m/z 446 $[M+H]^+$; $[\alpha]_D -24,0^\circ$ (c 1,0, DMSO)

Análisis elemental para: $C_{27}H_{28}FN_3O_2 \cdot 0,50 C_4H_4O_4 \cdot 0,50 H_2O$

Calculado: C, 67,95; H, 6,10; N, 8,20

Encontrado: C, 67,61; H, 5,77; N, 7,91

Isómero B: $R_T = 11,24$ minutos; N-[(1S*,3R)-3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-[[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil]amina se caracterizó como una sal de fumarato (sólido blanco): punto de fusión 200-201°C; MS (ESI) m/z 446 $[M+H]^+$; $[\alpha]_D -24,0^\circ$ (c 0,54, DMSO)

Análisis elemental para: $C_{27}H_{28}FN_3O_2$

Calculado: C, 63,30; H, 5,74; N, 7,33

Encontrado: C, 66,10; H, 5,70; N, 7,33

EJEMPLO 6

**N-[(trans)-3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il) ciclopentil]-N-
{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolina-2-
il]metil]amina**

El compuesto se preparó de manera similar al Ejemplo 1, utilizando ácido tolueno 4 sulfónico del éster 8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxina[2,3-f]quinolina-2-il metil (0,49 g, 1,27 mols) y trans-3-(fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-ciclopentilamina (0,41 g, 1,8 mols) para proporcionar 0,26 g (56%) del producto deseado como un aceite espeso el cual fue convertido en sal de fumarato: MS (ESI) m/z 446 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₂₇H₂₈FN₃O₂. C₄H₄O₄. H₂O

Calculado: C, 66,30; H, 5,74; N, 7,48

Encontrado: C, 65,93; H, 5,82; N, 7,35

EJEMPLO 7

**(cis)-N-[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il) ciclopentil]-N-{[(2S)-8-
metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolina-2-il]metil]amina**

El compuesto se preparó de manera similar al Ejemplo 1, utilizando ácido tolueno 4 sulfónico del éster 8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxina[2,3-f]quinolina-2-il metil (0,5 g, 1,29 mols) y cis-4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-ciclopentilamina (0,4 g, 1,72 mols) para proporcionar 0,166 g (20%) del producto como una sal de oxalato: MS (ESI) m/z 446 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₂₇H₂₈FN₃O₂ · C₄H₄O₄ · 1,5 H₂O

Calculado: C, 61,91; H, 5,91; N, 7,47

Encontrado: C, 62,03; H, 5,34; N, 7,10

EJEMPLO 8

**N-[(cis)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-metil-N-
{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolina-2-
il]metil]amina**

A una suspensión de fumarato de N-[(cis)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolina-2-il]metil]amina (Ejemplo 3-isómero, 190mg, 0,347 mols) y 100 µL (1,41 mol) de solución de formaldehído en 2 mL de THF se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (300 mg, 1,41 mol). La mezcla resultante se revolvió a temperatura ambiente durante 24 horas. En ese tiempo, se agregó formaldehído adicional (100µL, 1,41 mol) y triacetoxiborohidruro de sodio

(275 mg, 1,30 mol). Luego de mezclar durante 3 horas mas, la reacción se diluyó con solución de bicarbonato de sodio saturado (40 mL) y se extrajo con diclorometano (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (40 mL), luego se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron en vacuo. Cromatografía flash (2 x 20 cm SiO₂, 3% MeOH/CH₂CL₂) proporcionó 126 mg (82%) del producto deseado, que se convirtió a su sal de fumarato como un sólido amarillo: $[\alpha]_D^{25} -1,9^\circ$ (c 1,0, MeOH), MS (ESI) m/z 445 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₂₇H₂₈FN₃O₂ · C₄H₄O₄ · 1,5 H₂O · 0,10 C₄H₈O₂

Calculado: C, 63,13; H, 6,04; N, 7,03

Encontrado: C, 63,41; H, 5,69; N, 6,64

EJEMPLO 9

(cis)-N-[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-([(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolina-2-il)metil]amina

El compuesto se preparó de manera similar al Ejemplo 1, utilizando ácido tolueno 4 sulfónico del éster 8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxina[2,3-f]quinolina-2-il metil (0,5 g, 1,29

mols) y cis-4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-ciclopentilamina (0,4 g, 1,72 mols) para proporcionar 0,166 g (20%) del producto como una sal de oxalato: MS (ESI) m/z 446 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₂₇H₂₈FN₃O₂. C₄H₄O₄. 1,5 H₂O

Calculado: C, 61,91; H, 5,91; N, 7,47

Encontrado: C, 62,03; H, 5,34; N, 7,10

EJEMPLO 10

N-[(trans)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-([(8S)-2-metil-7,8-dihidro[1,4]dioxina[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-il]metil)amina

Acido tolueno 4 sulfónico del éster(8R)-2-metil-7,8-dihidro-1,6,9]-trioxa-3-aza-ciclopenta[a]naftalen-8-ilmetil (0,46 g, 1,2 mols) y 3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-ciclopentilamina (0,27 g, 1,2 mols) se combinaron en 8 mL de DMSO bajo nitrógeno. La solución se calentó a 75-80°C bajo nitrógeno durante 5 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la reacción fue dividida entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con solución salina, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró in vacuo. Cromatografía flash sobre gel de sílice (CH₂Cl₂ luego 1% MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó 0,175 g del compuesto

del título como un sólido no blanco: punto de fusión 79-82°C;
MS (ESI) m/z 422 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₂₄H₂₄FN₃O₃. 0,18 CH₂Cl₂

Calculado: C, 66,50; H, 5,62; N, 9,62

Encontrado: C, 66,87; H, 5,79; N, 9,25

EJEMPLO 11

N-[(cis)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-[(8S)-2-metil-7,8-dihidro[1,4]dioxina[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-il]metil}amina

Acido tolueno 4 sulfónico del éster(8R)-2-metil-7,8-dihidro-1,6,9]-trioxa-3-aza-ciclopenta[a]naftalen-8-ilmetil (0,38 g, 1,0 mols) y 3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-ciclopentilamina (0,50 g, 2,3 mols) se combinaron en 8 mL de DMSO bajo nitrógeno. La solución se calentó a 80°C bajo nitrógeno durante 5 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la reacción fue dividida entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con solución salina, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró in vacuo. Cromatografía flash sobre gel de sílice (CH₂Cl₂ luego 1% MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó 0,23 g del compuesto

del título como un sólido blanco: punto de fusión 79-82°C; MS (ESI) m/z 422 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₂₄H₂₄FN₃O₃

Calculado: C, 68,39; H, 5,74; N, 9,97

Encontrado: C, 68,52; H, 6,11; N, 9,58

EJEMPLO 12

N-[(cis)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-[(8S)-2-metil-7,8-dihidro[1,4]dioxina[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-il]metil)amina

Acido tolueno 4 sulfónico del éster(8R)-2-metil-7,8-dihidro-1,6,9]-trioxa-3-aza-ciclopenta[a]naftalen-8-ilmetil (0,52 g, 1,39 mols) y cis-4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-ciclohexilamina (0,60 g, 2,6 mols) se combinaron en 10 mL de DMSO anhidro bajo nitrógeno. La solución se calentó a 80°C bajo nitrógeno durante 5 horas. Luego de enfriar a temperatura ambiente, la reacción fue dividida entre acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se lavó con solución salina, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró in vacuo. Cromatografía flash sobre gel de sílice (CH₂Cl₂ luego 1% MeOH/CH₂Cl₂) proporcionó 0,26 g del compuesto

del título como un sólido amarillo: punto de fusión 80-82°C;
MS (ESI) m/z 436 [M+H]⁺.

Análisis elemental para: C₂₅H₂₆FN₃O₃. 0,16 C₄H₁₄ . 0,04 CH₂Cl₂

Calculado: C, 68,99; H, 6,31; N, 9,28

Encontrado: C, 68,92; H, 6,71; N, 8,89

EJEMPLO 13

**N-[(1R*,3S*)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-metil-N-
{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-
il]metil}amina**

A la mezcla de fumarato de N-[(1R*,3S*)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amina (200 mg, 0,365 mols) y formaldehído (37%, 50 µL, 0,67 mol) en 2:1 tetrahidrofuran/ metanol (3 mL) se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (155 mg, 0,73 mol). La mezcla de la reacción se revolvió a temperatura ambiente durante la noche, luego se dividió con bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron solución salina (30 mL), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron in vacuo. Cromatografía flash (2 x 20 cm de gel de sílice, 3% de cloruro de metanol/ metileno)

proporcionó 115 mg (70%) del compuesto del título como un semi sólido que se convirtió en su sal de fumarato como un polvo blanco; punto de fusión 198-199°C (dec); MS (ES) m/z 446 [M+H]⁺. [α]_D 5,3° (c 1,0 DMSO)

Análisis elemental para: C₂₇H₂₈FN₃O₂ · 0,5 C₄H₄O₄ · 0,05 H₂O

Calculado: C, 67,95; H, 6,10; N, 8,20

Encontrado: C, 68,16; H, 5,88; N, 7,98

Cuando se utilizan los espectros para propiedades físicas, como por ejemplo, peso molecular, o propiedades químicas, como formula química, todas las combinaciones y subcombinaciones de incorporaciones específicas de expectores en la presente pretenden estar incluidos.

Las revelaciones de cada patente, solicitud de patente, y publicación citada o descrita en el presente documento están incorporadas en la presente por referencia, en su totalidad.

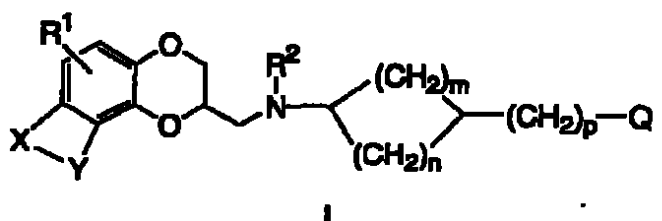
Los expertos en la materia notarían que los numerosos cambios y modificaciones pueden realizarse a las incorporaciones preferidas de la invención y que dichos cambios y modificaciones pueden realizarse sin alejarse del espíritu de la invención. Además, se pretende que las reivindicaciones adjuntas cubran todas las variaciones

equivalentes mientras estén dentro del espíritu y alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

Se reivindica lo siguiente:

1. Un compuesto de la Fórmula I:



caracterizado porque:

R¹ es hidrógeno, hidroxí, halo, ciano, carboxamida, carboalcoxi de 2 a 6 átomos de carbono, trifluorometilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcanoiloxi de 2 a 6 átomos de carbono, amino, mono - o di- alquilamino en la cual cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono, alcanamida de 2 a 6 átomos de carbono, o alcanosulfonamida de 1 a 6 átomos de carbono;

R² es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 carbonos;

El grupo X-Y es $-N=C(R^3)-C(R^4)=N-$, $-N=C(R^3)-C(R^5)=CH-$, $-N=C(R^3)-N=CH-$, $-N=C(R^3)-O-$, $-NH-C(R^6)=N-$ ó $-NH-C(R^7)=CH-$;

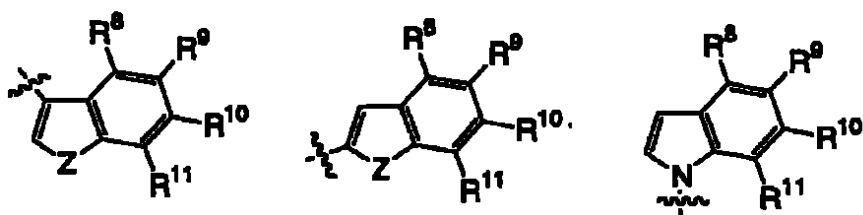
R^3 y R^4 son, independientemente, hidrógeno, halo, amino, mono- o di-alquilamino en el cual cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^5 es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^6 es hidrógeno, halo, trifluorometilo, pentafluoroetilo, amino, mono- o di- alquilamino en el cual cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^7 es hidrógeno, halo, trifluorometilo, pentafluoroetilo o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

Q es porción de heteroarilo seleccionado de lo siguiente:



caracterizado porque Z es NR^{12} , S , u O ;

R^8 , R^9 , R^{10} , y R^{11} son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halo, ciano, carboxamida, carboalcoxi de 2 a 6 átomos de carbono, trifluoremetilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcanoiloxi de 2 a 6 átomos de carbono, amino, mono- o di-alquilamino en el cual cada grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono, alcanamida de 2 a 6 átomos de carbono, o alcanosulfonamida de 1 a 6 átomos de carbono;

R^{12} es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

M es 1 a 3

N es 1 a 2; y

P es 0 a 3;

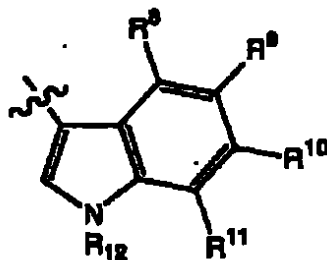
0 sales farmacéuticamente aceptadas del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque n es 2 y m es 1 o sales farmacéuticamente aceptadas del mismo.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizado porque p es 0 o sales farmacéuticamente aceptadas del mismo.

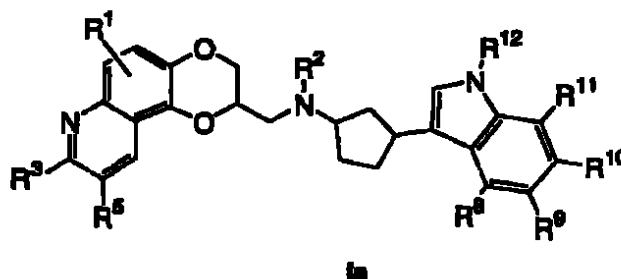
4. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el grupo X-Y es $-N=C(R^3)-C(R^5)=CH-$ ó $-N=C(R^3)-O-$, o sales farmacéuticamente aceptadas del mismo.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque Q es una porción heteroarilo de la fórmula



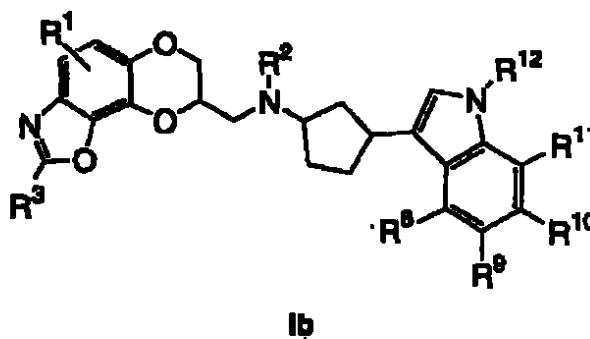
o sales farmacéuticamente aceptadas del mismo.

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la Fórmula Ia:



o sales farmacéuticamente aceptadas del mismo.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la Fórmula Ib:



o sales farmacéuticamente aceptadas del mismo.

8. El compuesto de la reivindicación 1 la cual es N-[(cis)-3-(1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-([(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil)amino o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo.

9. El compuesto de la reivindicación 1 que es N-[(trans)-3-(1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-([(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil)amino o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo.

10. El compuesto de la reivindicación 1 que es N-[(cis)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-([(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil)amino o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo.

11. El compuesto de la reivindicación 1 que es N-[(1R,3S)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-([(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metilo)amino o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo.

12. El compuesto de la reivindicación 1 que es N-[(1S,3R)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-([(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil)amino o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo.

13. El compuesto de la reivindicación 1 que es N-[(trans)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amino o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo.

14. El compuesto de la reivindicación 1 que es N-[(1R,3R)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-{[(2S)-8-metilo-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amino o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo.

15. El compuesto de la reivindicación 1 que es N-[(1S, 3S)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amino o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo.

16. El compuesto de la reivindicación 1 que es N-[(cis)-3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)ciclopentil]-N-metil-N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amino o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo.

17. El compuesto de la reivindicación 1 que es N-[(cis)-3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)ciclopentil] -N-[[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil]amino o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo.

18. El compuesto de la reivindicación 1 que es N-[(1R,3S)-3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)ciclopentil] -N-[[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil]amino o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo.

19. El compuesto de una reivindicación 1 que es N-[(1S,3R)-3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)ciclopentil] -N-[[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil]amino o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo.

20. El compuesto de la reivindicación 1 que es N-[(trans)-3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)ciclopentil] -N-[[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil]amino o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo.

21. El compuesto de la reivindicación 1 que es N-[(cis)-4-(5-fluoro -1H- indol-3- il)ciclohexil] -N-([(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil)amino o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo.

22. El compuesto de la reivindicación 1 que es N-[(trans)-4-(5-fluoro -1H- indol-3- il)ciclohexil] -N-([(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil)amino o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo.

23. El compuesto de la reivindicación 1 que es N-[(trans)-3-(5-fluoro -1H- indol-3- il)ciclopentil] -N-([(8S)-2-metil-7,8-dihidro[1,4]dioxina[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-il]metil)amino o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo.

24. El compuesto de la reivindicaciones 1 que es N-[(cis)-3-(5-fluoro -1H- indol-3- il)ciclopentil] -N-([(8S)-2-metil-7,8-dihidro[1,4]dioxina[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-il]metil)amino o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo.

25. El compuesto de la reivindicación 1 que es N-[(cis)-4-(5-fluoro -1H- indol-3- il)ciclohexil] -N-([(8S)-2-metil-7,8-dihidro[1,4]dioxina[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-il]metil)amino o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo.

26. El compuesto de la reivindicación 1 que es N-[(1R*,3S*)-3-(5-fluoro -1H- indol-3- il)ciclopentil] -N-metil-N-([(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxina[2,3-f]quinolin-2-il]metil)amino o una sal farmacéuticamente aceptada del mismo.

27. Un método para tratar a un paciente que sufre de una enfermedad seleccionada del grupo formado por depresión, ansiedad, pánico, estrés post traumático, trastorno disfórico premenstrual, trastorno de déficit de atención, trastorno compulsivo obsesivo, trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada, obesidad, trastornos alimenticios, adicción a la cocaína y al alcohol, disfunción sexual, que comprende proporcionar a un sujeto que sufre de dichas enfermedades, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26.

28. El método e la reivindicación 27, caracterizado porque la enfermedad es depresión.

29. El método de la reivindicación 27, caracterizado porque la enfermedad es seleccionada del grupo formado por trastorno compulsivo obsesivo, ataques de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, y trastorno de ansiedad social.

30. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad efectiva de un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 26 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

31. Un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 para ser usado como medicamento.

32. El uso de un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresión, ansiedad, ataques de pánico, trastorno post traumático, trastorno disfórico premenstrual, trastorno de déficit de atención, trastorno compulsivo obsesivo, trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada, obesidad, trastorno alimenticios, adicción a la cocaína y al alcohol, y disfunción sexual.

33. El uso de acuerdo con la reivindicación 32, caracterizado por el mal es depresión.

34. El uso de acuerdo con la reivindicación 32, caracterizado porque la enfermedad es seleccionada del grupo formado por trastorno compulsivo obsesivo, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, y trastorno de ansiedad social.

RESUMEN

Los compuestos de la Fórmula I son eficaces en el tratamiento de depresión (incluyendo pero sin limitar depresión aguda, depresión en la niñez, y distimia), ansiedad, pánico, estrés post traumático, trastorno disfórico premenstrual (también conocido como síndrome premenstrual), trastorno de déficit de atención (con o sin hiperactividad), trastorno compulsivo obsesivo, trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada, obesidad, trastornos alimenticios, adicción a la cocaína y al alcohol, disfunción sexual y enfermedades relacionadas.

189
290

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US03/028459

A. CLASIFICACIÓN DE LA MATERIA:

CIP(7) : C07D491/04, C07D498/04, A61K 31/4741, A61P25/25,
A61P25/24

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o
con la clasificación nacional y CIP.

B. CAMPOS DE BÚSQUEDA:

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

CIP 7 C07D A61K 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 resultara
práctico, términos de búsqueda usados)

190
291

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría	Cita de documento, indicando, si corresponde, los pasajes relevantes	Relevante para la reivindicación No.
A	WO 97 17343 A (American Home Prod) 15 de Mayo de 1997 (1997-05-15) Resumen: página 6, reivindicación 1	1-34
A	WO 98 40386 A (Knoll AG; Birch Alan Martin (GB); Bradley Paul Anthony (GB)) 17 de septiembre de 1998 (17-09-1998) Resumen: página 13; página 24, tabla 1, reivindicación 1.	1-34
A	WO 98 40386 A (Knoll AG; Birch Alan Martin (GB); Bradley Paul	1-34

	Anthony (GB)). 9 de julio de 1998 (09-07-1998) Resumen: página 23; tabla 1, reivindicación 1.	
P, A	WO 02 072587 A (WYETH) 19 de septiembre de 2002 (19-09-2002) Resumen, páginas 21-22, reivindicación 1.	1-34
☒ Se mencionan otros ☒ Véase el anexo de la documentos en la continuación familia de patentes del Casillero C.		

* Categorías especiales de los documentos citados:	"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.
"A": documento que define el estado general del arte que no se considera de particular relevancia	"X": documento de particular relevancia; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que implica un paso inventivo cuando el documento se toma solo.
"E": documento anterior pero publicado en la fecha de presentación internacional o con posterioridad a ella.	"Y": documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que implica un paso inventivo cuando el documento se combina con otro u otros documentos, dicha
"L": documento que puede dar lugar a dudas sobre la reivindicación de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra cita o por otra razón especial (especificada).	
"O": documento que refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otro medio.	
"P": documento	

143
2001

Fecha de la finalización efectiva de la búsqueda internacional: 20 de enero de 2004	Fecha de envío del informe de búsqueda internacional: 05/02/2004
Nombre y domicilio postal de la ISA Oficina de Patentes Europea, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijwijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado: Weisbrod, T

Formulario PCT/ISA/210 (segunda página) (julio de 1992)

Página 1 de 2

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US03/028459

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Cita de documento, indicando, si corresponde, los pasajes relevantes	Relevante para la reivindica- ción No.
A	EO 02 088135 A (WYETH) 7 de noviembre 2002 (07-11-2002) Resumen; página 15; reivindicación 1 ---	1-34

Formulario PCT/ISA/210 (continuación de la segunda página) (julio de 1992)

Página 2 de 2

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US03/028459

Casillero I. Observaciones cuando ciertas reivindicaciones se consideraron no susceptibles de búsqueda (Continuación del punto 1 de la primera página).

Este Informe de Búsqueda Internacional no se ha establecido con respecto a ciertas reivindicaciones conforme a la Cláusula 17(2)(a) por los siguientes motivos:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un objeto que esta Autoridad no exige que sea buscado, a saber:

Aunque las reivindicaciones 27-29 se refieren a un método de tratamiento del cuerpo humano/ animal, la búsqueda se realizó y se basó en los supuestos efectos del compuesto/ 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 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 Protesta:

☐ Los aranceles de búsqueda adicionales fueron acompañados por la protesta del solicitante

☐ Ninguna protesta acompañó el pago de aranceles de búsqueda adicionales.

Formulario PCT/ISA/210 (continuación de la primera página (1))
(Julio de 1998)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información sobre los miembros de la familia de patentes.

Solicitud Internacional N° PCT/US 03/28459

Documento de patente citado en el informe de búsqueda		Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes			Fecha de publica- ción
WO 9717343	A	05-15-1993	AT	210659	T	15-12-2001
			AU	704216	B2	15-04-1999
			AU	7524596	A	29-05-1997
			BR	9611406	A	05-01-1999
			CA	2236678	AL	15-05-1997
			CN	1205700	A, B	20-01-1999
			DE	69617995	D1	24-01-2002
			DE	69617995	T2	16-05-2002
			DK	861248	T3	08-04-2002
			EP	0861248	A1	02-09-1998
			ES	2166470	T3	16-04-2002
			HK	1015366	A1	28-03-2002
			HU	9902091	A2	28-02-2000

		IL	124095	A	31-10-2001
		JP	2000500136	T	11-01-2000
		NZ	321821	A	29-07-1999
		PT	861248	T	31-05-2002
		TW	498075	B	11-08-2002
		WO	9717343	A1	15-05-1997
		US	5750724	A	12-05-1998
		ZA	9609221	A	04-05-1998
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 9829415	A	09-07-1998	AU	5856898	A 31-07-1998
			WO	9829415	A1 09-07-1998
			EP	0948499	A1 13-10-1999
			JP	2001508420	T 26-06-2001
			US	6218405	B1 17-04-2001

100
301

WO 02072587	A	19-09-2002	WO	02072587	A1	19-09-2002
			US	2002165245	A1	07-11-2002
			US	2003045542	A1	06-03-2003

WO 02085911	A	07-11-2002	WO	02088135	A1	31-10-2002
			US	2002183353	A1	05-12-2002
			US	2003162805	A1	28-08-2003

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

PATENT COOPERATION TREATY

C. 5/13/04

FIR 16
JL/WAC
302

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

RECEIVED

PCT

To:

MAY 08 2004

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

Woodcock Washburn

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing
(day/month/year)

05.05.2004

Applicant's or agent's file reference

WYINC-0314

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US 03/28459

International filing date (day/month/year)

11.09.2003

Priority date (day/month/year)

12.09.2002

Applicant

WYETH et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

RECEIVED

MAY 10 2004

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 apmu d
Fax: +49 89 2399 - 4485

Authorized Officer

Ulrich, J

Tel. +49 89 2399-8048

DOCKET DEPT
WWKMN



INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT
(PCT Article 36 and Rule 70)202
303

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA16)	
International application No. PCT/US 03/28459	International filing date (day/month/year) 11.09.2003	Priority date (day/month/year) 12.09.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D491/04, C07D491/04		
Applicant WYETH et al.		
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 807 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of sheets.		
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the opinion II ☐ Priority III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application		
Date of submission of the demand 06.04.2004	Date of completion of this report 05.05.2004	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Weisbrod, T Telephone No. +49 89 2399-8931 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US 03/28459**

203
304

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

1-56 as originally filed

Claims, Numbers

1-34 as originally filed

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
☐ filed together with the international application in computer readable form.
☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
☐ the claims, Nos.:
☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

204
305

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US 03/28459**

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, Inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application,

☒ claims Nos. 27-29

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 27-29 relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

☐ no international search report has been established for the said claims Nos.

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the Standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the Standard.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, Inventive step or Industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-34
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	1-34
	No: Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-26,30-34
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US 03/28459

Re Item I

Basis of the opinion

The application is directed to

- (i) tricyclic benzodioxans (I) (claims 1-26),
- (ii) therapeutic methods (claims 27-29),
- (iii) a pharmaceutical composition comprising compounds (I) (claim 30), and
- (iv) the medical use of compounds (I) (claims 31-34).

Re Item III

N n-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 27-29 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V

Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Reference is made to the following documents.

- D1: WO-A-9717343, 15.05.1997.
- D2: WO-A-9840386, 17.09.1998.
- D3: WO-A-9829415, 09.07.1998.
- D4: WO-A-02072587, 19.09.2002.
- D5: WO-A-02088135, 07.11.2002.

D4 and D5 were published after the priority date. Under the presumption that the priority is valid for the claimed matter these documents are not considered as prior art under Rule 64.1 PCT.

2 Novelty

2.1 D1 relates to indolealkyl derivatives of benzodioxan-methylamine as combined serotonin reuptake inhibitors (SSRI's) and 5-HT_{1A} receptor antagonists (cf. page

6). The present claimed matter is novel vis-à-vis D1 through the tricyclic benzodioxan and the central carbocyclic moieties of the present compounds (I).

D2 discloses tricyclic benzodioxans as ligands for 5-HT_{1A} and D2-like receptors, and their use in the treatment of depression and related conditions. In view of D2 the present claimed matter is novel insofar as the present compounds (I) comprise a central carbocyclic ring rather than a central nitrogen-containing ring (cf. D2, claim 1; structure IIa).

D3 discloses similar 5-HT_{1A} and D2-like receptor ligands over which the present compounds (I) are novel through the central carbocyclic ring and the absence of the sulfo group present in the compounds of D3.

In view of D1-D3 the application complies with the criterion of novelty according to Article 33(2) PCT.

- 2.2 D4 and D5 relate to tricyclic benzodioxans as combined serotonin reuptake inhibitors and 5-HT_{1A} receptor antagonists over which the present compounds (I) are novel through their -NR²-carbocyclyl moiety. The documents will thus not become relevant to the question of novelty of the present application.

3 Inventive Step

- 3.1 The application describes the synthesis of certain compounds (I). These compounds are combined serotonin reuptake inhibitors and 5-HT_{1A} receptor antagonists (the application, test results on page 30). Such combined activity is expected to speed up the antidepressant effect of a serotonin reuptake inhibitor (the application, page 2) and would thus represent an improvement over current antidepressant therapies. D1 discloses already compounds of the desired activity from which the present compounds differ in having a tricyclic benzodioxan moiety and an additional central carbocyclic ring. D2, furthermore discloses tricyclic benzodioxans as ligands for 5-HT_{1A} and D2-like receptors from which the present compounds differ in having a central carbocyclic ring rather than a central nitrogen-containing ring. In view of D1 as most relevant state of the art, the problem to be solved is seen in the provision of further compounds which act as combined serotonin reuptake inhibitors and 5-HT_{1A} receptor antagonists. Although starting from D1 in combination with D2, the skilled person could have expected that the replacement of the benzodioxan moiety of the compounds of D1 with a

tricyclic benzodioxan moiety would lead to further compounds of the desired activity, the cited documents do not give any unambiguous indication that the two structural modifications of the compounds of D1 that lead to the present compounds (I) (i.e. the replacement of the benzodioxan moiety and the introduction of an additional carbocyclic ring moiety) would be possible without loss of the desired activity. Hence, the claims 1-34 appear to meet the requirements of Article 33(3) PCT.

4 Industrial Applicability

For the assessment of the present claims 27-29 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

5 Further Deficiencies of the Application

Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in D1 and D2 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES**PCT****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 AMÉRICA

RECIBIDO, 8 de mayo de 2004, Woodcock Washburn

Fecha de envío: (día/ mes/ año): 05.05.2004

NOTIFICACION IMPORTANTE

Referencia de archivo del solicitante o agente: WYNC-0314

Solicitud internacional No.: PCT/US03/28459

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

11.09.2003

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

Solicitante: **WYTEH et al.**

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. RECORDATORIO:

El solicitante debe ingresar en la fase nacional en cada una de las Oficinas elegidas mediante la realización de ciertos actos (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).

Cuando deba presentarse una traducción ante una Oficina elegida, dicha traducción deberá incluir la traducción de todos los anexos del informe de examen preliminar internacional. La preparación y presentación de la traducción directamente ante cada Oficina elegida es responsabilidad del solicitante.

Para obtener más detalles sobre los plazos aplicables y requisitos de las Oficinas elegidas, véase el Volumen II de la Guía para el Solicitante por PCT.

Se llama la atención del solicitante a la Sección 33(5), que establece que los criterios de novedad, actividad inventiva y aplicación industrial descritos en las Secciones 33(2) a (4) tienen el único fin de la realización del examen preliminar internacional y que "todo Estado Firmante puede aplicar otros criterios o más criterios para decidir si, en ese estado, la invención que se reivindica es patentable o no". (véase además la Sección 27(5)). Dicho criterio adicional puede estar relacionado con, por ejemplo, excepciones de patentabilidad, requisitos que permitan la revelación, claridad y fundamento de las reivindicaciones.

Nombre y domicilio de la autoridad de examen preliminar internacional:

Oficina de Patentes Europea

D-80298 Munich

Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 empu d

Fax: +49 89 2399- 4465

Funcionario Autorizado:

Ullrich, J

Tel. + 49 89 2399- 8048

Formulario PCT/IPEA/416 (Enero de 2004)

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:

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

Solicitud Internacional No.: PCT/US 03/28459

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, C07D491/04

Solicitante: **WYETH et al.**

1. Este informe de examen preliminar internacional ha sido preparado por la Autoridad de Examen Preliminar Internacional y se transmite al solicitante conforme a la Sección 36.

2. Este INFORME se compone de un total de 6 páginas, incluyendo la carátula.

[] Este informe se encuentra acompañado también de ANEXOS, es decir, páginas de la memoria descriptiva, reivindicaciones y/o figuras que se han modificado y constituyen la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (véase la Norma 70.16 y el Artículo 607 de las Instrucciones Administrativas conforme al PCT).

Estos anexos tienen un total de páginas.

3. Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes puntos: .

I. ☒ Fundamento 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

VIII. ☐ Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Fecha de presentación de la petición: 06.04.2004

Fecha de finalización del informe: 05.05.2004

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

Oficina de Patentes Europea

D-80298 Munich

Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 empu d

Fax: +49 89 2399- 4465

Funcionario Autorizado:

Weisbrod, T

Tel. No: +49 89 2399-8931

Formulario PCT/IPEA/409 (carátula) (Enero de 2004)

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL**Solicitud Internacional No.PCT/US 03/28459****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

1-56 originalmente presentadas

Reivindicaciones, números

1-34 originalmente presentadas

2. Con respecto al idioma, todos los elementos marcados anteriormente estuvieron disponibles o fueron presentados ante esta Autoridad en el idioma en el cual se presentó la solicitud internacional, a menos que se indique lo contrario a continuación de este punto.

Estos elementos estuvieron disponibles o fueron presentados ante esta Autoridad en el siguiente idioma: , que es:

[] 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 solicitud internacional como fue depositada ha sido presentada.

☐ La declaración de que la información registrada en forma legible por computadora es idéntica al listado de secuencias escrito ha sido presentada.

4. Las enmiendas han dado lugar a la cancelación de:

☐ la memoria descriptiva, páginas:

☐ las reivindicaciones, Nos:

☐ los dibujos, láminas:

5. ☐ Este informe se ha establecido como si (algunas de) las enmiendas no se hubieran introducido, ya que se ha considerado que éstas exceden la invención presentada (Norma 70.2(c)).

(Todas las páginas de reemplazo que contengan dichas enmiendas deben ser citadas en el punto 1 y anexadas a este informe.)

6. Observaciones adicionales, si fuera necesario:

Formulario PCT/IPEA/409 (Enero de 2004)

INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional N°: PCT/US 03/2849

III. No se establece opinión con respecto a la novedad, actividad inventiva y aplicación industrial.

1. Los asuntos sobre novedad, actividad inventiva (no obviedad), o aplicación industrial de la invención reivindicada no fueron examinados con respecto a:

☐ la solicitud internacional en su totalidad

☒ las reivindicaciones Nos. 27-29

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones 27-29 se relacionan con el siguiente objeto que no requiere examen preliminar internacional (especificar): véase hoja aparte

☐ la memoria descriptiva, las reivindicaciones o los dibujos (indicar los elementos particulares abajo). o las reivindicaciones Nos. son tan poco claras que no se puede formar ninguna opinión significativa (especificar):

☐ las reivindicaciones, o las reivindicaciones Nos. están tan inadecuadamente sustentadas por la memoria descriptiva que no se puede formar ninguna opinión significativa.

24
331
30

☐ no se ha establecido ningún informe de búsqueda internacional para las reivindicaciones Nos.

2. No se puede emitir un informe de examen preliminar internacional significativo debido a que el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos no cumple con la norma establecida en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

☐ la forma escrita no ha sido presentada o no cumple con la norma

☐ la forma legible por computadora no ha sido presentada o no cumple con la norma.

V. Declaración fundamentada conforme a la Sección 35(2) sobre la novedad, paso inventivo o aplicación industrial; citas y explicaciones que fundamentan dicha declaración.

1. DECLARACIÓN

Novedad (N)	Sí: Reivindicaciones 1-34
	No: Reivindicaciones
Paso Inventivo (IS)	Sí: Reivindicaciones 1-34
	No: Reivindicaciones
Aplicación (IA)	Sí: Reivindicaciones 1-26, 30-34
Industrial	No: Reivindicaciones

2. CITAS Y EXPLICACIONES

Véase la hoja aparte

Formulario PCT/IPEA/409 (Enero de 2004)

124
333
322**INFORME DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL****HOJA APARTE****Solicitud Internacional No. PCT/US 03/28459****Ref. al punto I****Bases de la Opinión****La solicitud se dirige:**

- (i) benzodioxanos tricíclicos (I) (reivindicaciones 1-26)
- (ii) métodos terapéuticos (I) (reivindicaciones 1-26)
- (iii) una composición farmacéutica que comprende compuestos (I) (reivindicación 30), y
- (iv) el uso médico de compuestos (I) (reivindicaciones 31-34).

Ref. al punto III**No declaración de opinión con respecto a novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial**

Las reivindicaciones 27-29 se relacionan con el objeto considerado por la Autoridad respaldado por las cláusulas de la Norma 67.1(iv) PCT. Consecuentemente, no se formulará

224
33
323

ninguna opinión con respecto a la aplicabilidad industrial del objeto de estas reivindicaciones (Inciso 34(4)(a)(i) PCT).

Ref. al punto V

Declaración razonada conforme con el Inciso 35(2) con respecto a novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial, citas y explicaciones que respaldan dicha declaración

,

1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO-A-9717343, 15.05.1997

D2: WO-A-9840386, 17.09.1998

D3: WO-A-9829415, 09.07.1998

D4: WO-A-02072587, 19.09.2002

D5: WO-A-02088135, 07.11.2002

D4 y D5 fueron publicados luego de la fecha de prioridad. Conforme con la presunción de que la prioridad es válida para el objeto reivindicado, estos documentos no son considerados como arte previo conforme con la Norma 64.1 PCT.

2. Novedad

2.1 D1 Se relaciona con derivados indolealquilo de benzodioxan-metilamina como inhibidores de toma de serotonina combinados

283
305
324

(SSIR'S) y antagonistas del receptor $5HT_{1A}$ (cd. Página 6). El presente objeto reivindicado es novedoso vis-a-vis D1 a través de benzodioxan tricíclico y partes carboxílicas centrales de los presentes compuestos (I).

D2 revela benzodioxanos tricíclicos como ligandos para $5-HT_{1A}$ y receptores como D2, y su uso en el tratamiento de depresión y males similares. En vista de D2 el presente objeto reivindicado es novedoso en la medida en que los compuestos de la presente (I) comprendan un anillo carboxílico central antes que un anillo central que contenga nitrógeno (cf. D2, reivindicación 1; estructura Ia).

D3 revela $5-HT_{1A}$ y ligandos de receptores tipo D2 sobre los cuales los compuestos de la presente (I) son novedosos a través de anillo carboxílico central y de la ausencia del grupo sulfo presente en los compuestos de D3.

En vista de D1-DE la solicitud cumple con el criterio de novedad de acuerdo con el Inciso 33(2) PCT.

2.2 D4 y D5 se relacionan con benzodioxanos tricíclicos como inhibidores de toma de serotonina combinados y antagonistas receptores $5-HT_{1A}$ por los cuales los compuestos de la presente (I) son novedosos a través de la porción NR^2 -carbociclilo. Los

documentos, de esta manera, no serán relevantes con respecto a la novedad de la presente invención.

3. Paso Inventivo

3.1 La solicitud describe la síntesis de ciertos compuestos (I). Estos compuestos son inhibidores de toma de serotonina combinados y antagonistas receptores 5-HT_{1A} (solicitud, resultados de la prueba en la página 30). Esta actividad combinada se espera que acelera el efecto antidepresivo del inhibidor de toma de serotonina (solicitud, página 2) y, de esta manera, representa una mejora sobre las actuales terapias contra la depresión. D1 revela compuestos de la actividad deseada de la cual los compuestos difieren en tener una parte de benzodioxan tricíclico y un anillo central carbocíclico. D2, además revela benzodioxanos tricíclico como ligandos para 5-HT_{1A} y receptores tipo D2 desde los cuales los compuestos difieren en tener un anillo carbocíclico central antes que un anillo central que contiene nitrógeno. En vista de D1 como el estado más importante del arte, el problema a solucionarse se evidencia en los compuestos que actúan como inhibidores de toma de serotonina combinados y antagonistas receptores 5-HT_{1A}. Aunque comience por D1 en combinación con D2, un experto en la materia podría esperar que el reemplazo de la parte de benzodioxan de los compuestos de D1 con una parte de

288
337
326

benzodioxan tricíclico conduciría a los compuestos de la actividad deseada, los documentos citados no generan indicación ambigua de que las dos modificaciones estructurales de los compuestos de D1 que conducen a los presentes compuestos (I) (es decir, el reemplazo de la porción benzodioxan y la introducción de una parte de anillo carbocíclico central) sería posible sin perder la actividad deseada. Por lo tanto, las reivindicaciones 1-34 parecen reunir los requisitos del Inciso 33(3) PCT.

Formulario PCT/ Hoja aparte/409 (hoja 2) (EPO-Abril de 1997)

4. Aplicabilidad Industrial

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 27-29 en cuestión, ya sea si son aplicables industrialmente, no existe criterio unificado en las Estados Parte de PCT. La patentabilidad también puede depender en la formulación de las reivindicaciones. EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente el objeto de las reivindicaciones para el uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, las reivindicaciones para un compuesto conocido para el primer uso en el tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

246
330
327**5. Otras deficiencias de la Solicitud**

Contrario a los requisitos de la Norma 5.1 (a) (ii) de PCT, el arte antecedente relevante revelado en D1 y D2 no se menciona en la memoria descriptiva, no tampoco los documentos identificados en la presente.

Formulario PCT/ Hoja aparte/409 (hoja 3) (EPO-Abril de 1997)

Formulario PCT/página aparte/409 (página 5) (EPO-Abril de 1997)

RECEIVED

PATENT COOPERATION TREATY

JUN 03 2004

DOCKET DEPT
WWKMN

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED
OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

RECEIVED

LUCCI, Joseph
Woodcock Washburn LLP JUN 03 2004
46th Floor
One Liberty Place
Philadelphia, PA 19103
United States of America

Date of mailing (day/month/year)

24 May 2004 (24.05.2004)

Applicant's or agent's file reference

WYNC-0314

IMPORTANT INFORMATION

International application No.

PCT/US2003/028459

International filing date (day/month/year)

11 September 2003 (11.09.2003)

Priority date (day/month/year)

12 September 2002 (12.09.2002)

Applicant

WYETH et al

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

EP : AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE,
SI, SK, TR
National : BG, CA, CN, DE, GB, IL, JP, KP, KR, MN, NO, PL, RO, RU, SK, US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

AP : GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW
EA : AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM
OA : BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG
National : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CH, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC,
EE, EG, ES, FI, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MW, MX, MZ, NI, 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 38(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 38(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

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

Authorized officer:

Kishan SINGH RAM

Facsimile No. (41-22) 338.87.40

Telephone No. (41-22) 338 8450

258
240
329

PCT/US2003/028459

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES**PCT****INFORMACIÓN SOBRE LA NOTIFICACIÓN DE LAS OFICINAS ELEGIDAS DE SU
ELECCIÓN****(Norma PCT 61.3)**

RECIBIDO, 3 DE JUNIO DE 2004,

Woodcock Washburn

De la OFICINA INTERNACIONAL

A: LUCCI, Joseph

Woodcock Washburn LLP

One Liberty Place

Piso 46

Filadelfia, PA 19103

Estados Unidos de América

INFORMACION IMPORTANTE

Fecha de envío: (día/ mes/ año) : 24 de mayo de 2004 (24.05.2004)

Referencia de archivo del agente o solicitante: WYNC-0314

Solicitud internacional N°: PCT/US2003/028459

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

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

Solicitante: **WYETH et al**

1. Por la presente se informa al solicitante que la Oficina Internacional ha notificado de su elección, como lo prevé el Artículo 31(7), a cada oficina que se menciona a continuación:

EP: AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, 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 Oficinas que se mencionan a continuación han renunciado al requerimiento de notificación de su elección; dicha notificación les será enviada por la Oficina internacional sólo por pedido:

230
342
301

AP: GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW

EA: AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM

OA: BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GO, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG

Nacional: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BR, BY, BZ, CH,
CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IN, IS, KE, KG, KZ, LC, LK, LR, LT, LU, LV,
MA, MD, MG, MK, MW, MX, MZ, NI, NZ, OM, PG, PH, PT, SC, SD,
SE, SG, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN,
YU, ZA, ZM, ZW

3. Se recuerda al solicitante que debe ingresar en "fase nacional" antes del vencimiento de los 30 meses contados a partir de la fecha de prioridad ante cada una de las Oficinas indicadas arriba. El ingreso debe realizarse mediante el pago de el/ los arancel(es) nacional(es) y la presentación, si se requiere, de una traducción de la solicitud internacional (Artículo 39(1)(a)), y, cuando fuera aplicable, de la presentación de una traducción de todo anexo al informe de examen preliminar internacional (Artículo 36(3)(b) y norma 74.1).

231
343
332

Algunas oficinas tienen plazos fijados que vencen con posterioridad al plazo antes mencionado. Para obtener información detallada sobre los plazos aplicables y los trámites por realizar al ingresar en la fase nacional ante una Oficina en particular, véase el Volumen II de la Guía del Solicitante por PCT.

El ingreso en la fase regional europea se posterga hasta 31 meses contados a partir de la fecha de prioridad para todos los estados designados con el fin de obtener una patente europea.

La Oficina Internacional de la OMPI

34, chemin des Colombettes

1211 Ginebra 20, Suiza

Fax N°: (41-22) 338.87.40

Funcionario autorizado:

Kishan SING. RAM

Teléfono N°: (41-22) 338 8450

Formulario PCT/IB/332 (Septiembre de 1997)

6264512