TM TAMAYO & ASOCIADOS
INTERNATIONAL PATENT AND TRADEMARK OFFICE

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

309
201

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

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05022418 00000003 Folios: 309
Fecha (AMD): 2005-04-26 15:26:12
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REF: EXPEDIENTE: 05-022418
PATENTE DE INVENCION PCT: "ANTIDEPRESIVOS DERIVADOS DE INDOLALQUILO DE BENZODIOXAN METILAMINAS DE..."

Estimados señores:

Damos alcance a la solicitud de patente PCT Fase nacional, presentada ante su Despacho y radicada el día 23 de marzo del año en curso según expediente citado en la referencia, con el fin de presentar copias de los siguientes documentos expedidos según el Tratado en Materia de Cooperación de Patentes:

1. Copia de la publicación internacional No. WO 2004/024734 A1 de la patente PCT/US2003/028524, con su respectiva traducción al español.

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

3. Copia del formulario de notificación de la transmisión del informe del examen preliminar Internacional, con su traducción al español, Formulario PCT/IPEA/416 y copia del formulario del informe del examen preliminar, con su traducción al español, Formulario PCT/IPEA/409.

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

5. 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.

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

TM TAMAYO & ASOCIADOS
INTERNATIONAL PATENT AND TRADEMARK OFFICE

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

202

6. Carta remisoria y formulario de solicitud internacional PCT, con su traducción al español

7. Copia del formulario de notificación sobre la presentación o transmisión del documento de prioridad, con su traducción al español, Formulario PCT/IB/304.

8. Carta y Formulario de corrección de la reivindicación de prioridad, para la solicitud de patente Internacional, donde se adjunta la copia corregida de la página 04 del pedido.

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.

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

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

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

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/024734 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 491/04, 498/04, A61K 31/436, A61P 25/00

(21) International Application Number:
PCT/US2003/028524

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/410,347	12 September 2002 (12.09.2002)	US
Not furnished	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). WEBB, Michael, Byron [US/US]; Apartment 2401, 9071 Mill Creek Road, Levittown, PA 19054 (US). EVRARD, Deborah, Ann [US/US]; 12 Cranbrook Road, Hamilton Square, NJ 08690 (US). ZHOU, Dahui [US/US]; 27 Christian Drive, East Brunswick, NJ 08816 (US).

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

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

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

Published:

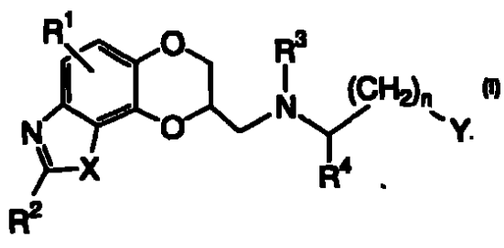
— *with international search report*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

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

WO 2004/024734 A1

(54) Title: ANTIDEPRESSANT INDOLEALKYL DERIVATIVES OF HETEROCYCLE-FUSED BENZODIOXAN METHYLAMINES



(57) Abstract: Compounds of the Formula: are useful for the treatment of depression (including but not limited to major depressive disorder, childhood depression and dysthymia). Anxiety, panic disorder, post-traumatic stress disorder, premenstrual dysphoric disorder (also known as premenstrual syndrome), attention deficit disorder (with and without hyperactivity), obsessive compulsive disorder, social anxiety disorder, generalized anxiety disorder, obesity, eating disorders such as anorexia nervosa, bulimia nervosa, vasomotor flushing, cocaine and alcohol addiction, sexual dysfunction and related illnesses.

ANTIDEPRESSANT INDOLEALKYL DERIVATIVES OF HETEROCYCLE-FUSED BENZODIOXAN METHYLAMINES

Cross-Reference to Related Applications

[0001] This application is a continuation-in-part application of U.S. Application Serial No. 60/410,347, filed September 12, 2002, the disclosure of which is incorporated herein by reference in its entirety.

Background of the Invention

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

[0003] Selective serotonin reuptake inhibitors have produced success in treating depression and related illnesses and have become among the most prescribed drugs. They nonetheless have a slow onset of action, often taking several weeks to produce their full therapeutic effect. Furthermore, they are effective in less than two-thirds of patients.

[0004] Serotonin selective reuptake inhibitors (SSRIs) are well known for the treatment of depression and other conditions. SSRIs work by blocking the neuronal reuptake of serotonin, thereby increasing the concentration of serotonin in the synaptic space, and thus increasing the activation of postsynaptic serotonin receptors.

[0005] However, although a single dose of an SSRI can inhibit the neuronal serotonin transporter which would be expected to increase synaptic serotonin, long-term treatment is required before clinical improvement is achieved.

[0006] It has been suggested that the SSRIs increase the serotonin levels in the vicinity of the serotonergic cell bodies and that the excess serotonin activates somatodendritic autoreceptors, $5HT_{1A}$ receptors, causing a decrease in serotonin

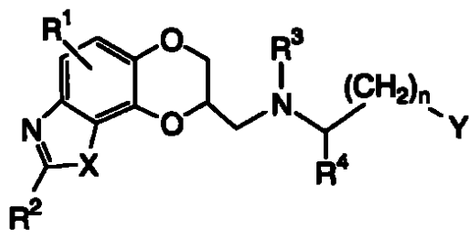
release in major forebrain areas. This negative feedback limits the increment of synaptic serotonin that can be induced by antidepressants.

[0007] A $5HT_{1A}$ antagonist would limit the negative feedback and should improve the efficacy of the serotonin reuptake mechanism (Perez, V., *et al.*, *The Lancet*, 349:1594-1597 (1997)). Such a combination therapy would be expected to speed up the effect of the serotonin reuptake inhibitor.

[0008] Thus, it is highly desirable to provide improved compounds which both inhibit serotonin reuptake and which are antagonists of the $5HT_{1A}$ receptor.

Description of the Invention

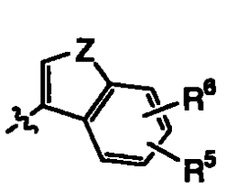
[0009] In accordance with this invention, there is provided a group of novel compounds of Formula I:



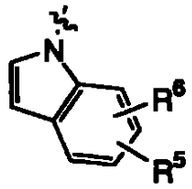
I

wherein

Y is



or



X is O, N=CH, CR^7=CH or CR^7=N, in which R^7 is hydrogen or alkyl of 1 to 6 carbon atoms;

Z is O, S or NR^8, in which R^8 is hydrogen or alkyl of 1 to 6 carbon atoms;

R^1, R^5 and R^6 are, independently, hydrogen, hydroxy, halo, cyano, carboxamido, carboalkoxy of two to six carbon atoms, trifluoromethyl, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, alkoxy of 1 to 6 carbon atoms, alkanoyl of 2 to 6 carbon atoms, alkanoyloxy of 2 to 6 carbon atoms, amino, mono- or di-alkylamino in which each alkyl group has 1 to 6 carbon atoms, alkanamido of 2 to 6 carbon atoms, alkanesulfonyl of 1 to 6 carbon atoms or alkanesulfonamido of 1 to 6 carbon atoms;

R^2 is 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^3 and R^4 are, independently, hydrogen or alkyl of 1 to 6 carbon atoms;

n is 1, 2 or 3;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0010] R^1 is preferably hydrogen, halo, cyano, trifluoromethyl, alkyl of 1 to 6 carbon atoms or alkoxy of 1 to 6 carbon atoms. More preferably, R^1 is hydrogen, halo or alkoxy of 1 to 6 carbon atoms. In still more preferred embodimants of the present invention, R^1 is hydrogen.

[0011] R^2 is preferably hydrogen, amino or alkyl of 1 to 6 carbon atoms. More preferably, R^2 is hydrogen or alkyl of 1 to 3 carbon atoms.

[0012] R^3, R^4, R^7 and R^8 are preferably independently selected from hydrogen or alkyl of 1 to 3 carbon atoms. More preferably, R^3 is hydrogen or alkyl of 1 to 3 carbon atoms and R^4 is hydrogen.

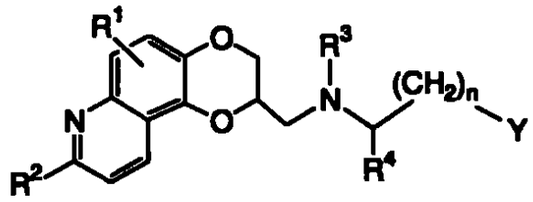
[0013] R^5 and R^6 are preferably independently selected from hydrogen, hydroxy, halo, cyano, carboxamido, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, or alkoxy of 1 to 6 carbon atoms. In still more preferred embodiments of the present invention R^5 and R^6 are preferably independently selected from hydrogen, cyano or halogen.

[0014] X is preferably O or CR^7=CH. When X is CR^7=CH, R^7 is preferably hydrogen or alkyl of 1 to 3 carbon atoms.

[0015] Z is preferably NR^6 . When Z is NR^6, R^6 is preferably hydrogen or alkyl of 1 to 3 carbon atoms.

[0016] n is preferably 2 or 3.

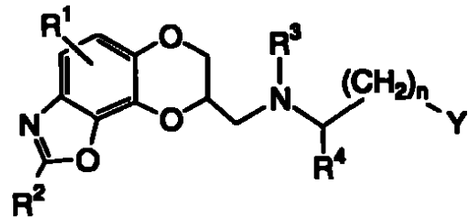
[0017] In other preferred embodiments of the invention is provided compounds of Formula Ia:



Ia

wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, n, and Y are as described above.

[0018] In still other preferred embodiments of the invention is provided compounds of Formula Ib:



Ib

wherein R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, n, and Y are as described above.

[0019] This invention relates to both the R and S stereoisomers of the aminomethyl-2,3-dihydro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolines, -quinazolines, quinoxalines and aminomethyl-7,8-dihydro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazoles as well as to mixtures of the R and S stereoisomers. Throughout this application, the name of the product of this invention, where the absolute configuration of the compounds of the

invention is not indicated, is intended to embrace the individual R and S enantiomers as well as mixtures of the two. In some embodiments of the present invention the S enantiomer is preferred. Certain of the compounds of this invention (*i.e.*, R^4 is alkyl) contain two stereogenic centers and thus may exist as diastereomers. This invention relates to both diastereomers, as well as to mixtures of diastereomers.

[0020] Where a stereoisomer is preferred, it may, in some embodiments be provided substantially free of the corresponding enantiomer. Thus, an enantiomer substantially free of the corresponding enantiomer refers to a compound which is isolated or separated via separation techniques or prepared free of the corresponding enantiomer. "Substantially free," as used herein, means that the compound is made up of a significantly greater proportion of one stereoisomer. In preferred embodiments the compound is made up of at least about 90% by weight of a preferred stereoisomer. In other embodiments of the invention, the compound is made up of at least about 99% by weight of a preferred stereoisomer. Preferred stereoisomers may be isolated from racemic mixtures by any method known to those skilled in the art, including high performance liquid chromatography (HPLC) and the formation and crystallization of chiral salts or prepared by methods described herein. See, for example, Jacques, *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

[0021] "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.

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

[0023] "Alkanoyl," as used herein, refers to the group R-C(=O)- where R is an alkyl group of 1 to 5 carbon atoms.

[0024] "Alkanoyloxy," as used herein, refers to the group R-C(=O)-O- where R is an alkyl group of 1 to 5 carbon atoms.

[0025] "Alkanesulfonamido," as used herein, refers to the group $R\text{-}S(O)_2\text{-}NH$- where R is an alkyl group of 1 to 6 carbon atoms.

[0026] "Alkanesulfonyl," as used herein, refers to the group $R\text{-}S(O)_2$- where R is an alkyl group of 1 to 6 carbon atoms.

[0027] "Alkoxy," as used herein, refers to the group R-O- where R is an alkyl group of 1 to 6 carbon atoms.

[0028] "Carboxamido," as used herein, refers to the group $NH_2\text{-}C(=O)$- .

[0029] "Carboalkoxy," as used herein, refers to the group R-O-C(=O)- where R is an alkyl group of 1 to 5 carbon atoms.

[0030] "Halogen" (or "halo"), as used herein, refers to chlorine, bromine, fluorine and iodine.

[0031] Pharmaceutically acceptable salts are those derived from such organic and inorganic acids as: acetic, lactic, citric, cinnamic, tartaric, succinic, fumaric, maleic, malonic, mandelic, malic, oxalic, propionic, hydrochloric, hydrobromic, phosphoric, nitric, sulfuric, glycolic, pyruvic, methanesulfonic, ethanesulfonic, toluenesulfonic, salicylic, benzoic, and similarly known acceptable acids.

[0032] Specific examples of compounds of Formula I are:

N-[2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)-ethyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amine;

207

N-[2-(5-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine;

N-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)propyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine;

N-[2-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine;

N-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)propyl]-N-(8-ethyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine;

N-[3-(1H-Indol-3-yl)propyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine;

N-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)propyl]-N-methyl-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine;

N-[3-(7-Fluoro-1H-indol-3-yl)propyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine;

N-[4-(1H-Indol-3-yl)butyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine;

N-[4-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)butyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine;

N-[4-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)butan-2-amine;

N-[3-(5-Fluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)propyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine;

N-[3-(5,7-Difluoro-1H-indol-3-yl)propyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine;

N-(2,3-Dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)propyl]amine;

N-(2,3-Dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)propyl]-N-methylamine;

N-[3-(5,7-Difluoro-1H-indol-3-yl)propyl]-N-methyl-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine;

N-[2-(1-Benzofuran-3-yl)ethyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine;

N-[3-(1-Benzofuran-3-yl)propyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine;

N-[3-(7-Methoxy-1-benzofuran-3-yl)propyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine;

N-[3-(1-Benzothien-3-yl)propyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine;

N-[2-(1-Benzothien-3-yl)ethyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine;

N-[3-(1-Benzothien-3-yl)propyl]-N-methyl-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine;

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

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

N-Ethyl-N-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)propyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine;

N-[3-(5,7-Difluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)propyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine;

N-[3-(5,7-Difluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)propyl]-N-methyl-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine;

N-[4-(1-Benzofuran-3-yl)butyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine;

3-{3-[(8-Methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amino]-propyl}-1H-indole-5-carbonitrile;

3-{3-[(2-Methyl-7,8-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-ylmethyl)amino]-propyl}-1H-indole-5-carbonitrile;

3-{3-[Methyl-(2-methyl-7,8-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-ylmethyl)-amino]-propyl}-1H-indole-5-carbonitrile;

3-{3-[Methyl-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amino]-propyl}-1H-indole-5-carbonitrile;

[3-(6-Fluoro-indol-1-yl)-propyl]-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amine;

[3-(6-Fluoro-indol-1-yl)-propyl]-methyl-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amine;

[4-(5-Fluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)-butyl]-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amine;

Ethyl-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)-propyl]-(2-methyl-7,8-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-ylmethyl)-amine;

1-Methyl-3-{3-[(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amino]-propyl}-1H-indole-5-carbonitrile;

[4-(6-Fluoro-indol-1-yl)-butyl]-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amine;

3-{4-[(8-Methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amino]-butyl}-1H-indole-5-carbonitrile;

1-Methyl-3-{3-[methyl-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amino]-propyl}-1H-indole-5-carbonitrile;

3-{4-[Methyl-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amino]-butyl}-1H-indole-5-carbonitrile;

[3-(5-Fluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)-propyl]-methyl-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amine;

[4-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)-butyl]-methyl-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amine;

[4-(5-Fluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)-butyl]-methyl-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amine;

[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)-propyl]-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-propyl-amine;

[3-(4-Fluoro-indol-1-yl)-propyl]-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amine;

[4-(6-Fluoro-indol-1-yl)-butyl]-methyl-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amine;

[3-(4-Fluoro-indol-1-yl)-propyl]-methyl-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amine;

N-[4[(5-Chloro-1-benzothien-3-yl)butyl]-N-{[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl};

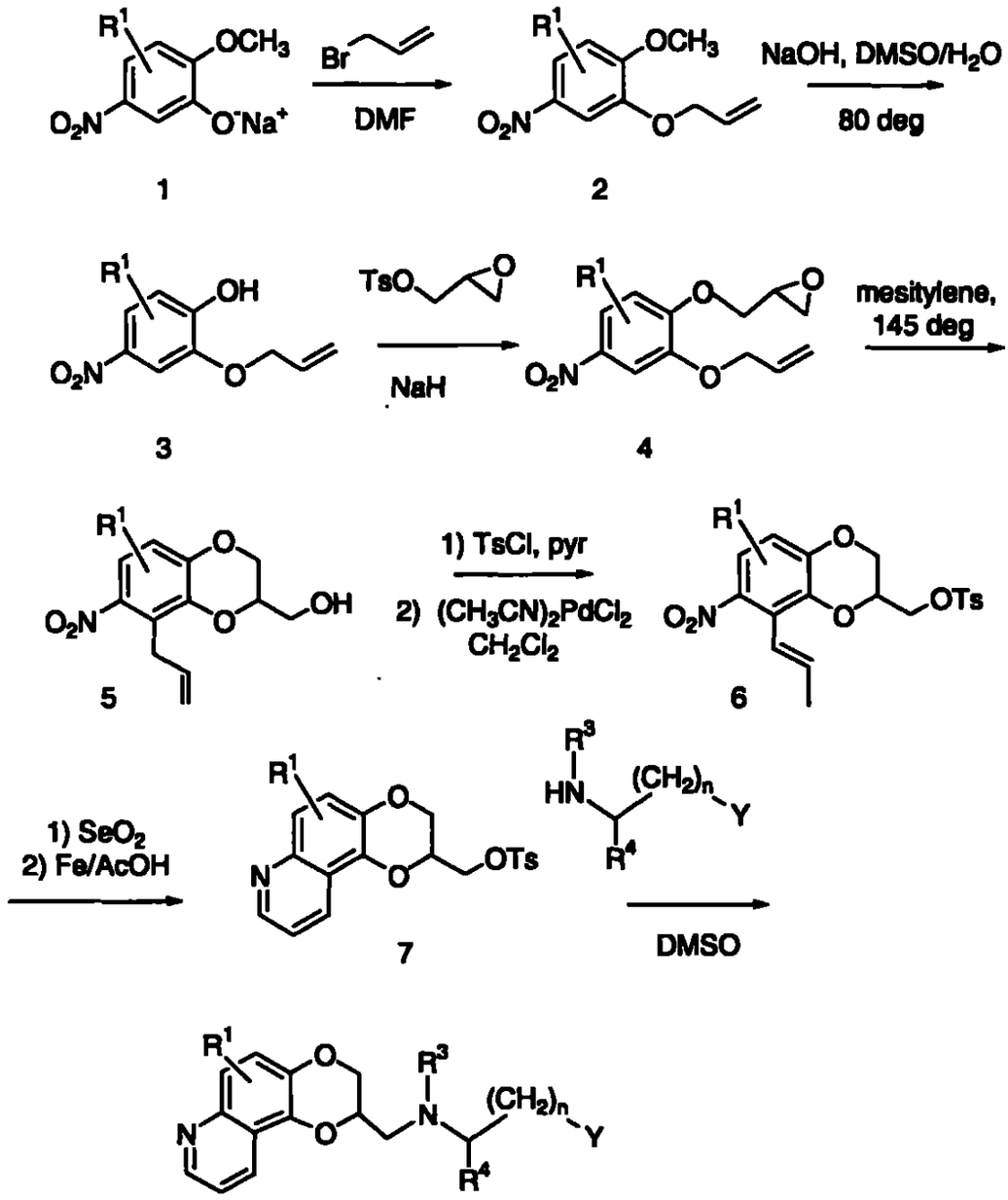
N-[3-(5-Chloro-1-benzothien-3-yl)propyl]-N-{[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl}amine;

N-[3-(5-Fluoro-1-benzothien-3-yl)propyl]-N-{[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl}amine; and

N-[4-(1-Benzofuran-3-yl)butyl]-N-ethyl-N-{[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl}amine.

[0033] Compounds of the present invention are prepared in accordance with the following general description and specific examples. Variables used are as defined for Formula I, unless otherwise noted. The 2,3-dihydro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethylamines in which R^2 is H are prepared as illustrated in Scheme 1 below. Specifically, the appropriately substituted nitroguaiacol (1) is alkylated with allyl bromide in the presence of a suitable base such as sodium hydride and then demethylated by a reagent such as sodium hydroxide. The resulting 4-nitro-2-allyloxyphenol (3) is then alkylated with glycidyl tosylate or an epihalohydrin in the presence of a base such as sodium hydride and heated in a high boiling solvent such as mesitylene or xylene to effect both rearrangement of the allyl group and cyclization of the dioxan ring. The resulting primary alcohol (5) is converted to the

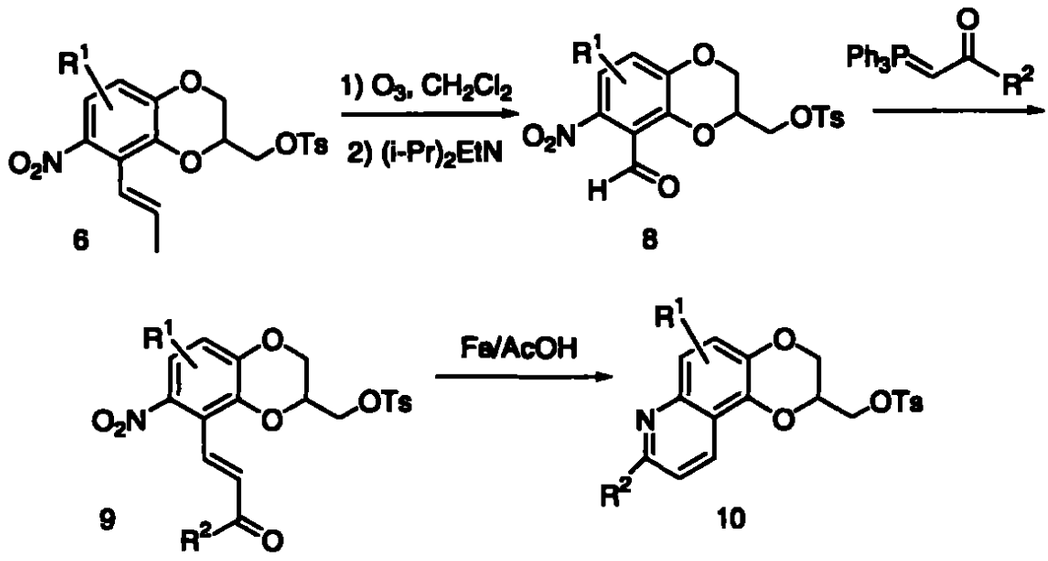
tosylate by reaction with p-toluenesulfonyl chloride in the presence of a tertiary amine or pyridine, or alternatively to a halide by reaction with carbon tetrabromide or carbon tetrachloride in combination with triphenylphosphine. The allyl side chain is then isomerized by treatment with catalytic bis-acetonitrile palladium (II) chloride in refluxing methylene chloride or benzene. Allylic oxidation of 6 with selenium dioxide in refluxing dioxane/water gives the o-nitrocinnamaldehyde, which upon reduction with iron in acetic acid cyclizes to the 2,3-dihydro-1,4-dioxino[2,3-f]quinoline-2-methyltosylate (7) or halide. Replacement of the tosylate or halide with the appropriately substituted indolealkylamine in some high boiling solvent such as dimethyl sulfoxide gives the title compounds of the invention.



Scheme 1

[0034] The 2,3-dihydro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethylamines of the invention in which R^2 is alkyl may be prepared from the nitro olefin described above in the following manner (Scheme 2). The rearranged olefin (6) is treated sequentially with ozone and a tertiary amine or with osmium tetroxide and sodium periodate to give the

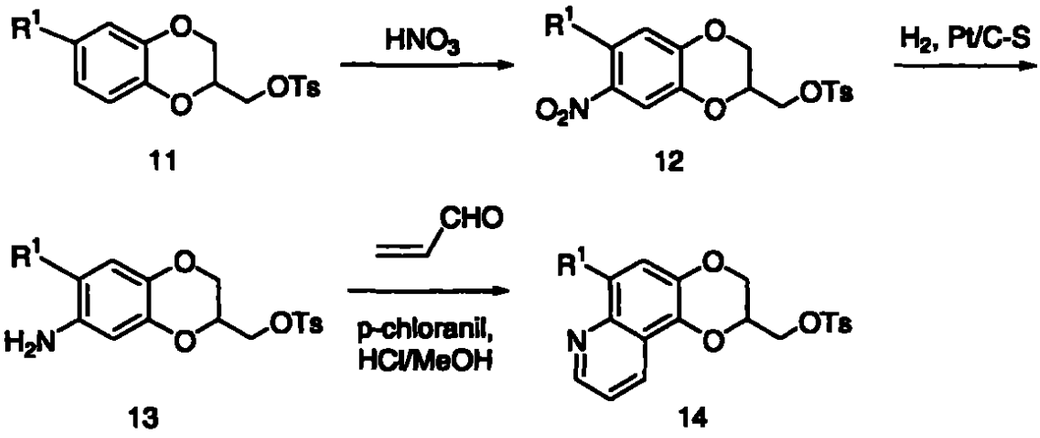
o-nitrobenzaldehyde (8). Condensation with the appropriate triphenylphosphorylidene ketone under Wittig conditions gives the o-nitrocinnamyl ketone (9), which upon reduction by iron in acetic acid, cyclizes to the corresponding 2,3-dihydro-1,4-dioxino[2,3-f]quinoline-2-methyltosylate (10). Replacement of the tosylate with the appropriately substituted indolealkylamine as above gives the title compounds of the invention. Substitution of trimethyl phosphonoacetate for the triphenylphosphorylidene ketone in the Wittig procedure above, followed by reduction of the nitro group with tin (II) chloride and cyclization in acid gives the compounds of the invention in which R^2 is hydroxy. Treatment of the hydroxy derivative with an inorganic acid chloride such as phosphoryl chloride or bromide gives the compounds of the invention in which R^2 is halo. Substitution of diethyl cyanomethylphosphonate for the triphenylphosphorylidene ketone in the Wittig procedure above, followed by reduction of the nitro group with tin (II) chloride and cyclization in acid gives the compounds of the invention in which R^2 is amino.



Scheme 2

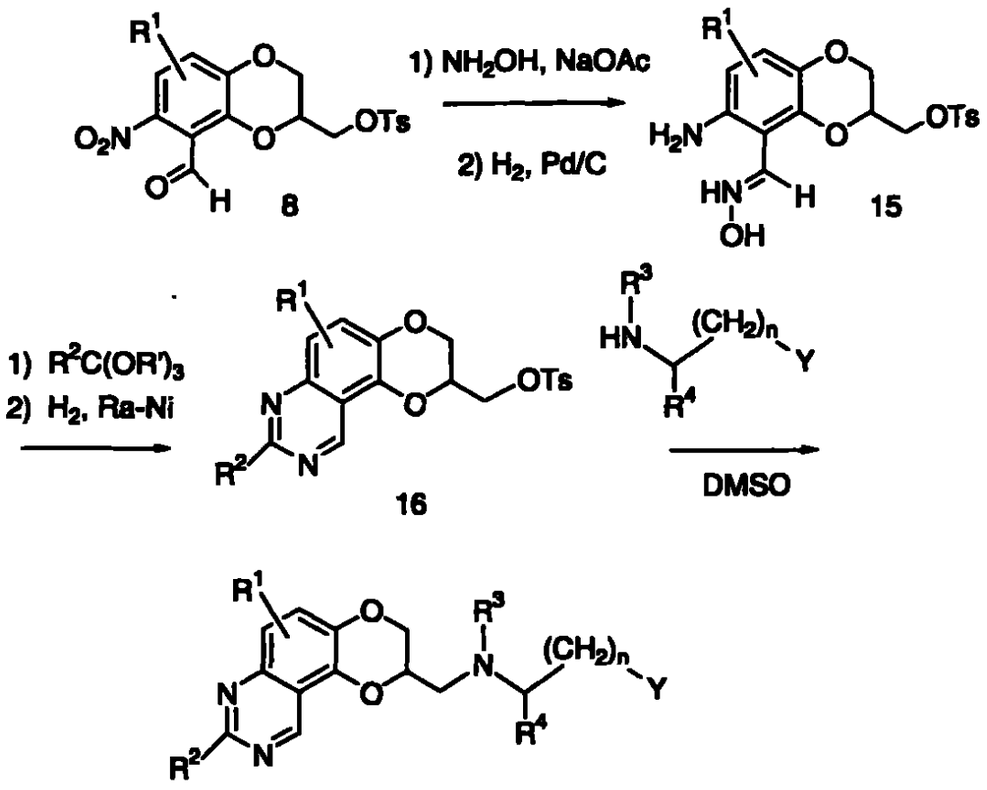
[0035] Compounds of the invention in which R^1 is attached to position 6 of the 2,3-dihydro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethylamines may be alternatively prepared by a variation of the Skraup quinoline synthesis according to Scheme 3 below. The appropriately substituted benzodioxan methyltosylate (11) is nitrated under standard conditions with nitric acid in a solvent such as dichloroethane and the resulting nitro

compound (12) reduced by treatment with hydrogen in the presence of a catalyst such as platinum on sulfide carbon. Treatment of the resulting aniline (13) with acrolein in the presence of hydrogen chloride and an oxidant such as p-chloranil or naphthoquinone gives the corresponding 2,3-dihydro-1,4-dioxino[2,3-f]quinoline (14). Replacement of the tosylate with the appropriately substituted indolealkylamine as above gives the title compounds of the invention.



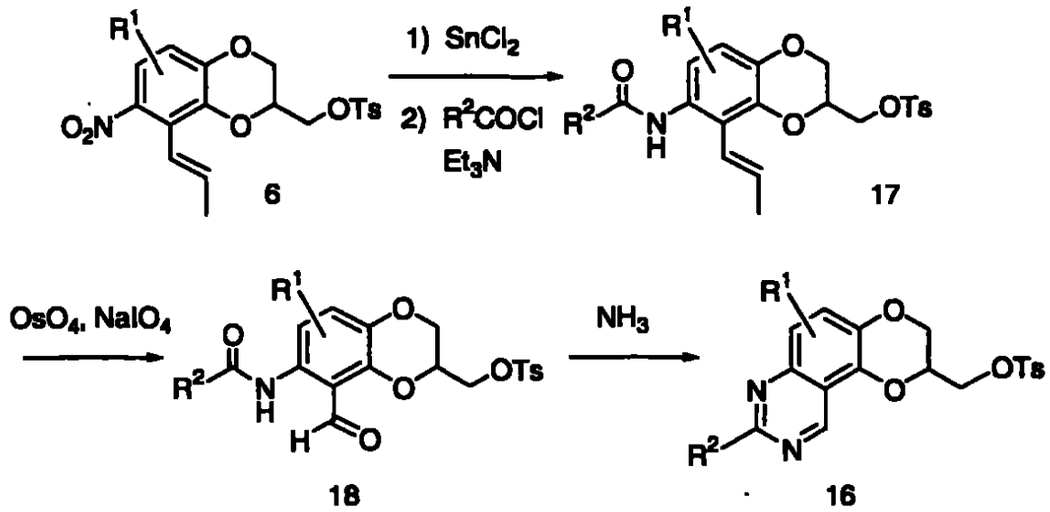
Scheme 3

[0036] The 2,3-dihydro-1,4-dioxino[2,3-f]quinazolin-2-ylmethylamines of the invention are prepared as illustrated below (Scheme 4). The o-nitrobenzaldehyde (8) described above is converted to the oxime (15) by treatment with hydroxylamine hydrochloride in the presence of a suitable base such as sodium acetate and the nitro group reduced to the amine by hydrogenation over palladium on carbon. Cyclization to the quinazoline N-oxide is effected by treatment at reflux with the appropriate ortho ester according to the method of Ostrowski (Heterocycles, vol. 43, No. 2, p. 389, 1996). The quinazoline N-oxide may be reduced to the quinazoline (16) 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 indolealkylamine in some high boiling solvent such as dimethyl sulfoxide gives the title compounds of the invention.



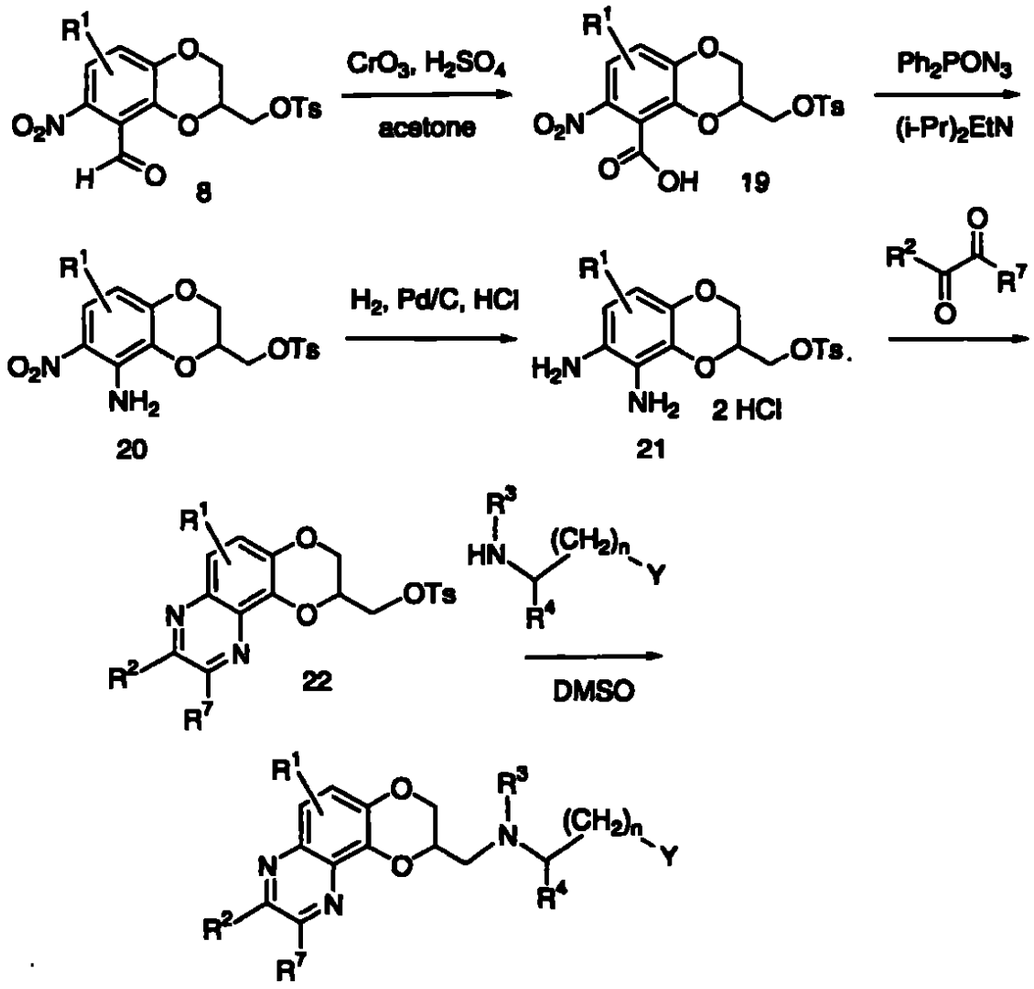
Scheme 4

[0037] The 2,3-dihydro-1,4-dioxino[2,3-f]quinazolin-2-ylmethylamines of the invention may be alternatively prepared from the rearranged olefin described above by the method outlined in Scheme 5 below. The nitro olefin (6) is first reduced to the aniline by treatment with a suitable reducing agent such as stannous chloride dihydrate in refuxing ethyl acetate and the resulting amine acylated with the appropriate acyl halide or anhydride. The olefin (17) is then converted to the aldehyde (18) by cleavage with catalytic osmium tetroxide in the presence of excess sodium periodate. Cyclization directly to the 2,3-dihydro-1,4-dioxino[2,3-f]quinazoline-2-methyltosylate (16) or halide is effected by treatment of the amido aldehyde (18) with ammonia and replacement of the tosylate or halide with the appropriately substituted indolealkylamine in some high boiling solvent such as dimethyl sulfoxide as described above gives the title compounds of the invention.



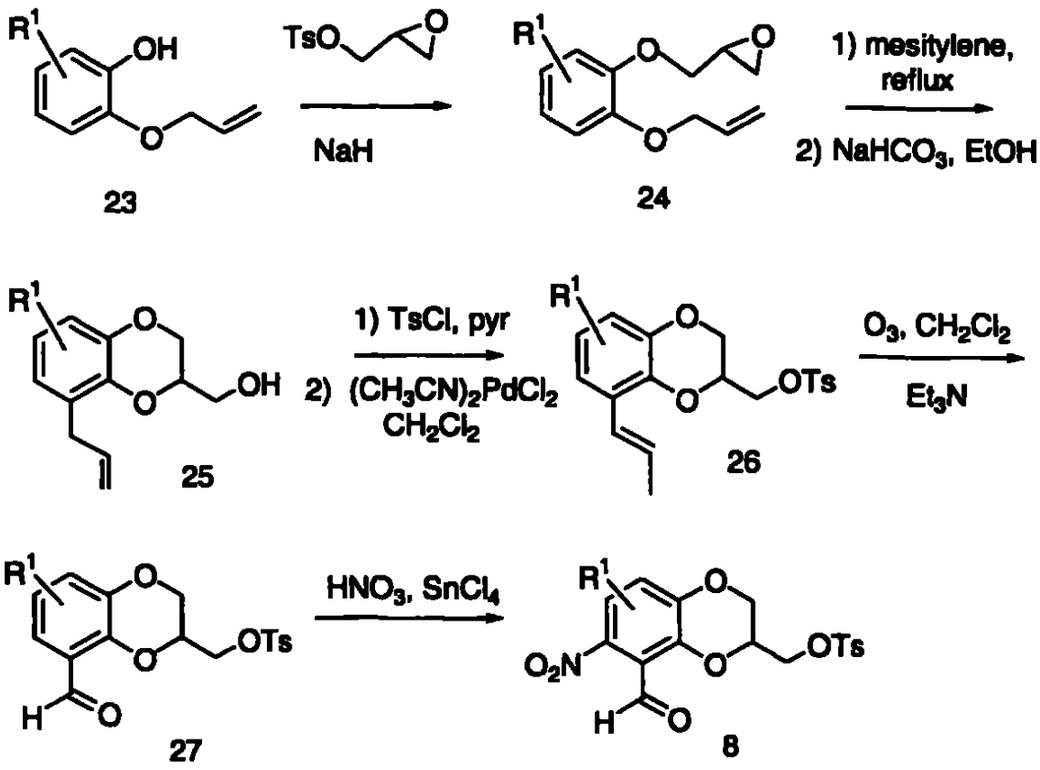
Scheme 5

[0038] The 2,3-dihydro-1,4-dioxino[2,3-f]quinoxalin-2-ylmethylamines of the invention are prepared as illustrated in Scheme 6 below. The o-nitrobenzaldehyde (8) described above is oxidized to the o-nitrobenzoic acid (19) by a suitable oxidant such as chromium trioxide (Jones' oxidation) or sodium chlorite and the acid converted to the o-nitroaniline (20) with diphenylphosphoryl azide (DPPA) in the presence of a tertiary base such as diisopropylethylamine. Reduction of the resulting nitroaniline to the diamine (21) with hydrogen and palladium on carbon and cyclization by treatment with the appropriate dicarbonyl compound (for example, glyoxal, 2,3-butanedione, 3,4-hexanedione) gives the 2,3-dihydro-1,4-dioxino[2,3-f]quinoxaline-2-methyltosylate (22) or halide. Replacement of the tosylate or halide with the appropriately substituted indolealkylamine in some high boiling solvent such as dimethyl sulfoxide gives the title compounds of the invention. ,



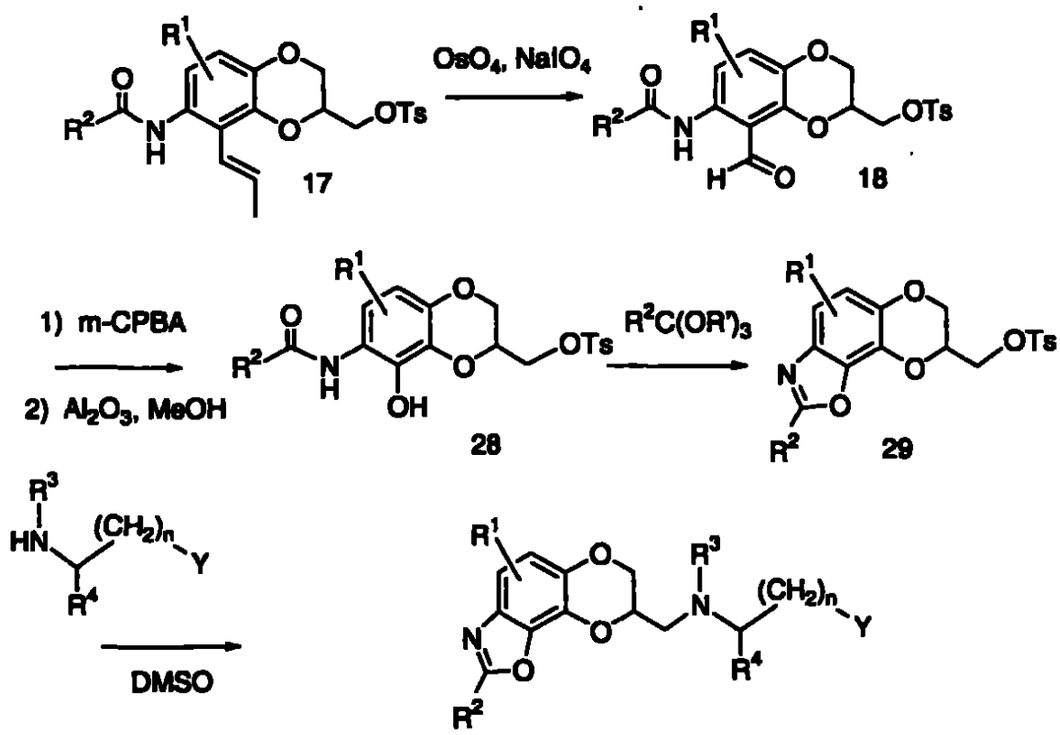
Scheme 6

[0039] The o-nitrobenzaldehyde (8) used in the chemistry described above may be alternatively prepared as shown in scheme 7 below. The appropriate mono-allylated catechol (23) is elaborated with glycidyl tosylate as described above and rearranged in refluxing mesitylene. Cyclization to the benzodioxan methanol (25) is effected by treatment with sodium bicarbonate in ethanol and the alcohol is converted to the tosylate (26) or halide as described above. After rearrangement of the double bond by treatment with catalytic bis-acetonitrile palladium (II) chloride in refluxing methylene chloride and cleavage with ozone or osmium tetroxide/sodium periodate as described above, the resulting aldehyde (27) is regioselectively nitrated with a combination of nitric acid and tin (IV) chloride.



Scheme 7

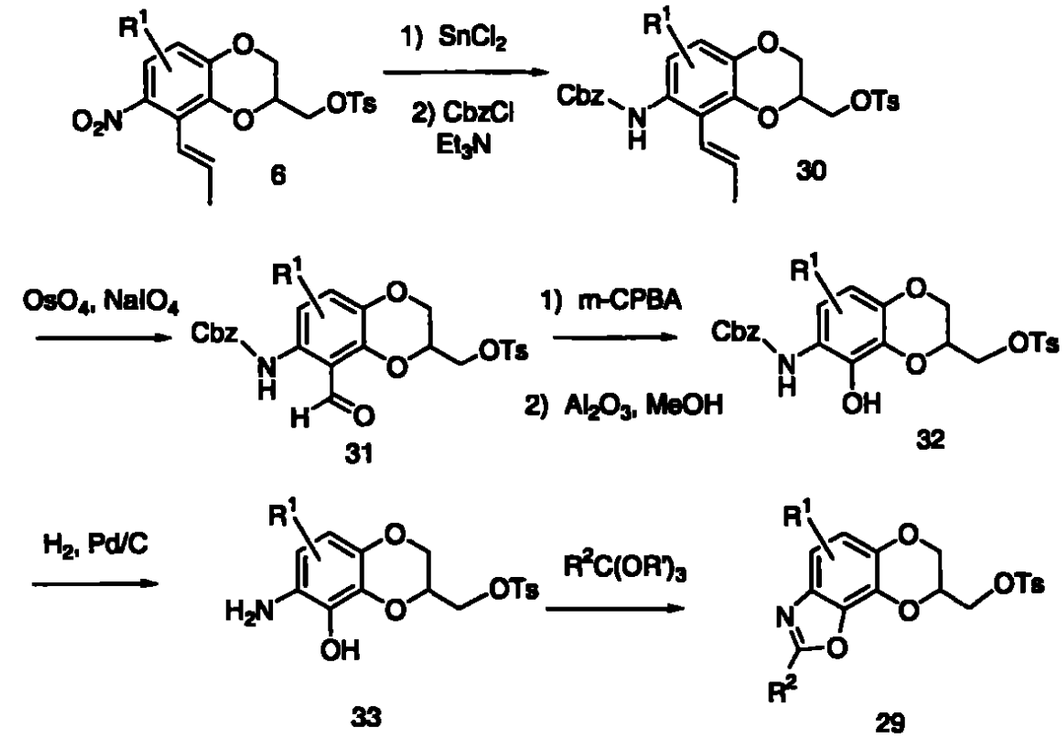
[0040] The 7,8-dihydro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-ylmethylamines of the invention are prepared as illustrated in Scheme 8 below. The amido olefin (17) described in Scheme 5 is cleaved to the corresponding o-amidobenzaldehyde (18) by treatment with catalytic osmium tetroxide in the presence of sodium periodate. The aldehyde is converted to the phenol (28) by treatment with meta-chloroperoxybenzoic acid in a Baeyer-Villager reaction and cyclization to the 7,8-dihydro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazole (29) 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 indolealkylamine in some high boiling solvent such as dimethyl sulfoxide gives the title compounds of the invention.



Scheme 8

[0041] Alternatively (Scheme 9), the nitro olefin (6) may be reduced with tin (II) chloride as described in Scheme 5 above and protected with a suitable protecting group such as carbobenzoxy (Cbz) before the olefin is cleaved to the aldehyde (31) by treatment with osmium tetroxide/sodium periodate and the aldehyde converted to a phenol (32) by the Baeyer-Villager procedure. Deprotection by treatment with hydrogen over palladium on carbon gives the o-aminophenol, (33) which is cyclized to the 7,8-dihydro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazole (29) by treatment with the appropriate ortho ester, carboxylic acid or anhydride. Treatment of the o-aminophenol

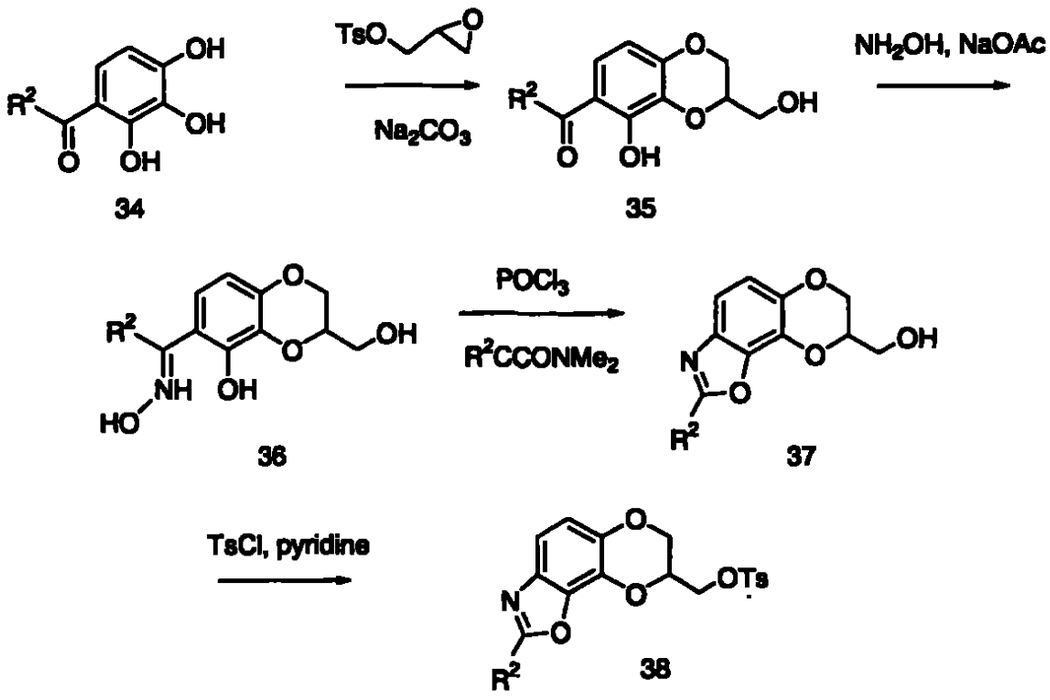
with cyanogen bromide or chloride or a suitably substituted carbamoyl chloride leads to compounds of the invention in which R^2 is amino. Treatment of the o-aminophenol with carbonyl diimidazole gives the oxazolone which leads to compounds of the invention in which R^2 is halo via treatment with an inorganic anhydride such as phosphoryl chloride or bromide. Replacement of the tosylate with the appropriately substituted indolealkylamine as above gives the title compounds of the invention.



Scheme 9

[0042] Compounds of the invention in which R^1 is hydrogen and R^2 is alkyl are most conveniently prepared according to scheme 10 below. The appropriate 2',3',4'-trihydroxyacylphenone (34) 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 (35). Following conversion of the ketone to the oxime (36) by reaction with hydroxylamine hydrochloride and sodium acetate, cyclization to the oxazole (37) is effected by treatment with phosphoryl chloride in the appropriate dimethylalkanoic acid amide. The resulting 7,8-dihydro-1,6,9-trioxa-3-aza-cyclopenta[a]naphthalene-8-methanol is converted to

the tosylate (38) by treatment with p-toluenesulfonyl chloride in pyridine and combined with the appropriate indolealkylamines as described to give the title compounds of the invention.

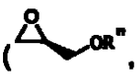


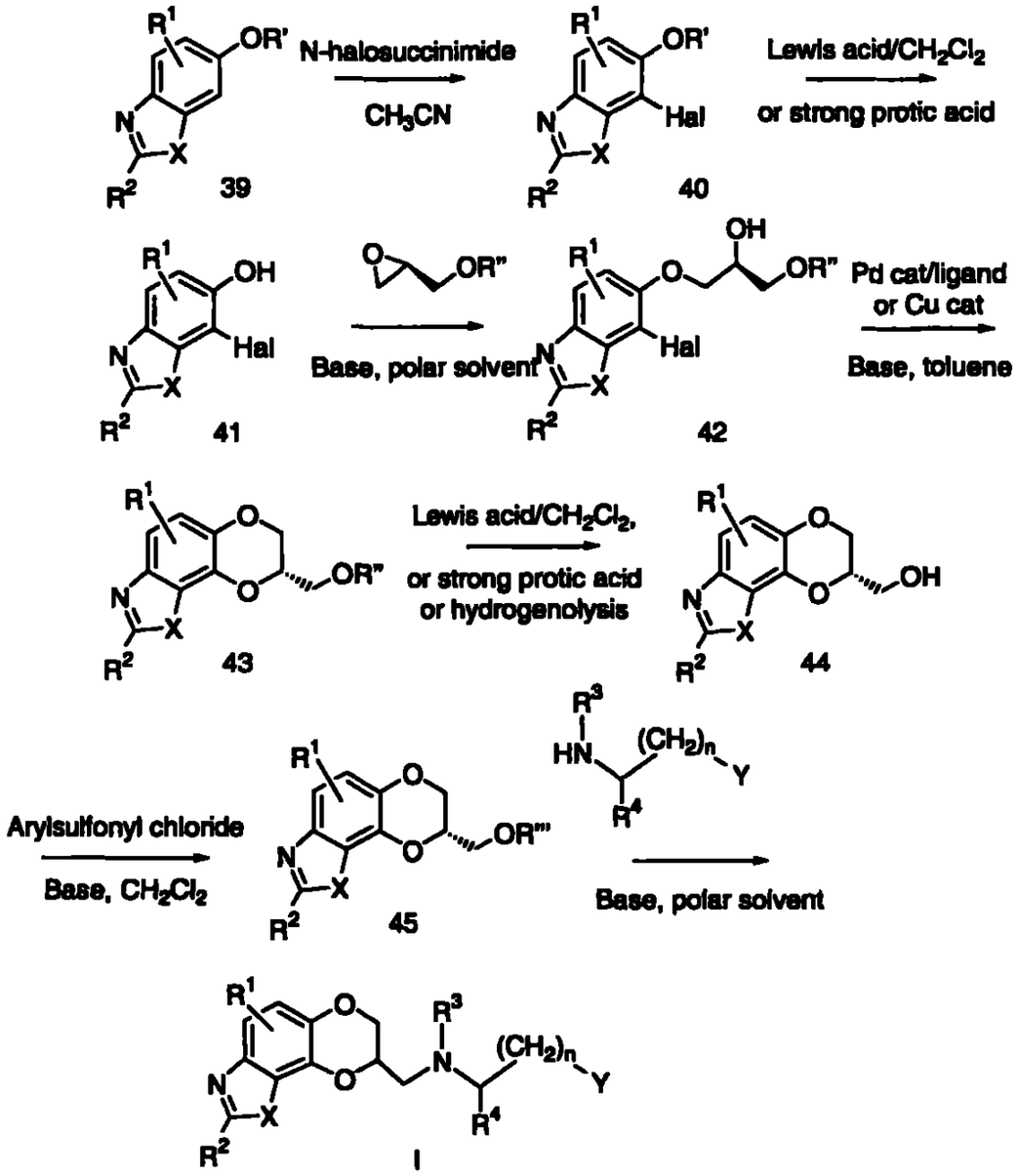
Scheme 10

[0043] The compounds of the invention may be resolved into their enantiomers by conventional methods or, preferably, the individual enantiomers may be prepared directly by substitution of (2R)-(-)-glycidyl 3-nitrobenzene-sulfonate or tosylate (for the S benzodioxan methanamine) or (2S)-(+)-glycidyl 3-nitrobenzene-sulfonate or tosylate (for the R enantiomer) in place of epihalohydrin or racemic glycidyl tosylate in the procedures above.

In yet another method, compounds of the present invention may be prepared in accordance with Scheme 11. The synthesis of compound I is comprised of steps that begin with halogenation of 39 where R' is alkyl of 1-6 carbon atoms, with reagents such as N-halosuccinimide in acetonitrile to give 40 (where Hal is halogen

such as Br, Cl or I). Deprotecting 40 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 41. Free base 41 may be obtained by neutralization with an Amberlyst A-21 resin slurry in polar solvents such as ethanol or methanol.

[0044] Alkylation of 41, either as the free base or as the salt, with benzyl or substituted benzyl protected glycidyl ethers ( , where R" is benzyl, substituted benzyl such as 4-bromobenzyl, 3,4-dimethoxybenzyl, 2- or 4-nitrobenzyl, or 4-methoxybenzyl) in suitable polar solvents such as DMSO, DMF, or DMA in the presence of bases such as sodium carbonate, potassium carbonate, or triethylamine gives 42. 42 was then cyclized using palladium catalysts such as tris(dibenzylideneacetone)dipalladium, tetrakis(triphenylphosphine)palladium, or palladium acetate with ligands from the group consisting of (±) BINAP and separate enantiomers thereof, (±) Tol-BINAP and separate enantiomers thereof; 1-1'-bis(diphenylphosphino) ferrocene, 1,3-bis(diphenylphosphino)propane, and 1,2 bis(diphenyl-phosphino)ethane in the presence of bases such as NaH, LiH, KH, potassium carbonate, sodium carbonate, titanium carbonate, cesium carbonate, potassium *t*-butoxide or potassium phosphate tribasic in suitable solvent such as toluene, or alternatively, with copper catalyst such as copper iodide in the presence of bases such NaH, LiH, KH in a suitable solvent such as toluene to afford 43.



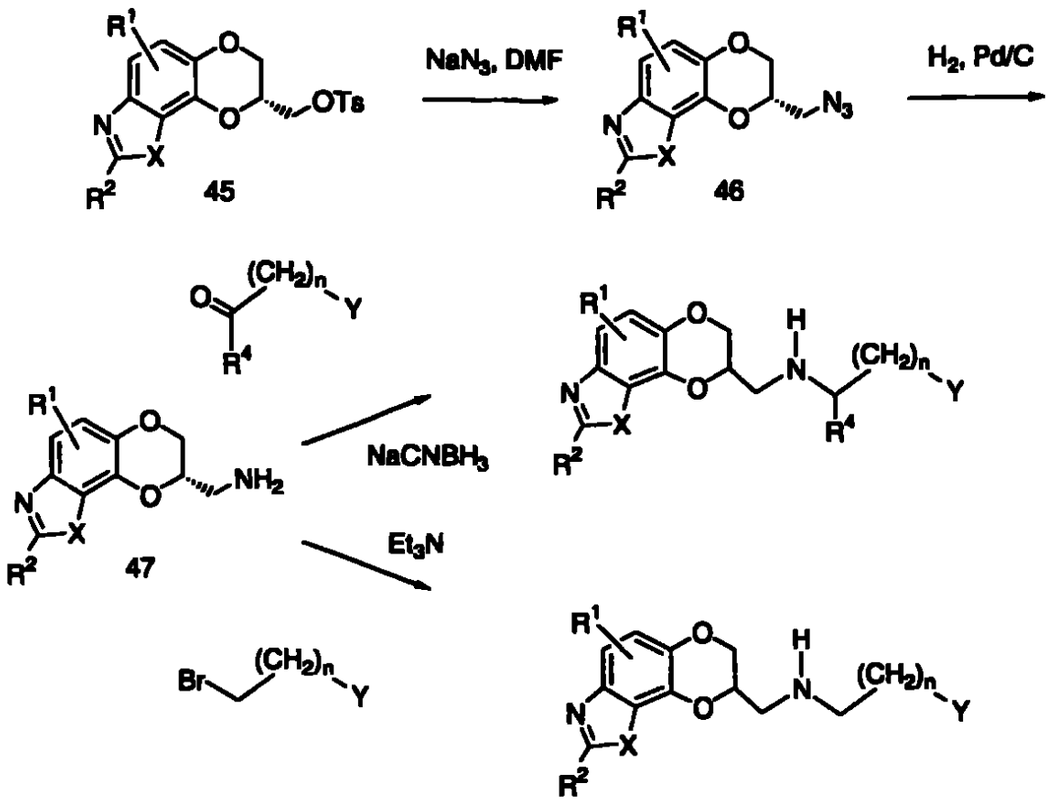
Scheme 11

[0045] Deprotection of quinoline 43 with Lewis acids such as boron tribromide, boron trichloride, aluminum trichloride, ferric chloride, trimethylsilyl iodide in a suitable solvent such as methylene chloride, or with strong protic acids such as HBr and HCl or under reductive cleavage conditions using Pd catalyst and hydrogen transfer reagents such as hydrogen, cyclohexene, methyl cyclohexene, or

ammonium formate gives the heterocycle-fused benzodioxanmethanol 44. The hydroxyl moiety of 44 can be activated with an aryl- or alkylsulfonyl chloride such as *p*-toluenesulfonyl chloride, methanesulfonyl chloride, 2-, 3- or 4-nitrobenzenesulfonyl chloride, or 2- or 4-bromobenzenesulfonyl chloride in the presence of bases such as triethylamine or pyridine in suitable solvents such as methylene chloride, THF, or toluene to afford 45 where R''' is a sulfonate such as *p*-toluenesulfonate, methanesulfonate, 2-, 3-, or 4-nitrobenzenesulfonate, or 2- or 4-bromobenzenesulfonate. The final coupling of 45 with indolealkylamines appropriate to the invention, in the presence of bases such as Hünig's base (diisopropyl ethylamine), potassium carbonate, or sodium carbonate in polar solvents such as THF, dioxane, DMSO, DMF, or DMA affords the compounds of Formula I.

[0046] The compounds of the invention may alternatively be prepared from the heterocycle-fused benzodioxan methyltosylate (45) by the method outlined below in Scheme 11. The tosylate is heated with sodium azide in

an appropriate solvent such as DMF to give the azide 46, which is then reduced to the primary amine (47) by a suitable reducing agent such as hydrogen over palladium on carbon, sodium borohydride in isopropanol or triphenylphosphine. The primary amine 47 may either be reductively alkylated by treatment with a suitably substituted aldehyde or ketone in the presence of a reducing agent such as sodium cyanoborohydride or alkylated with a suitably substituted indolealkyl halide, alkylsulfonate or arylsulfonate in the presence of a base such as triethylamine or Hunig's base to give the compounds of the invention in which R^3 is hydrogen. The secondary amines thus derived may be further alkylated if desired by treatment with the appropriate alkyl halide in the presence of a tertiary base or alkanal in the presence of a reducing agent such as sodium cyanoborohydride to give the compunds of the invention in which R^3 is alkyl.



Scheme 12

[0047] The guaiacols, catechols, 2',3',4'-trihydroxyacylphenones and benzodioxan methyltosylates appropriate to the above chemistry are known compounds or can be prepared by one schooled in the art. The indole alkyl ketones, halides, alkylsulfonates and arylsulfonates are known compounds or they can readily be prepared by one schooled in the art using the procedures outlined by Smith, Yocca, Yevich and Matson in EP 464 558 A1 or by Bathe and Tilly in WO 0035872 A1. The indolealkylamines are known compounds or can readily be prepared by one schooled in the art from the halides or sulfonates by treatment with sodium azide or sodium cyanide, followed by reduction with hydrogen over the appropriate catalyst, either palladium on carbon or rhodium on alumina. The benzofuranylalkylamines and benzothiophenylalkylamines are known compounds or can readily be prepared by one schooled in the art from the known alcohols by first converting them to the bromides by treatment with triphenylphosphine and carbon tetrabromide, then

displacing the bromide with either sodium azide or sodium cyanide and finally by reduction with hydrogen as described above for the indolealkylamines.

[0048] A protocol similar to that used by Cheetham *et al.* (*Neuropharmacol.* 32:737, 1993) was used to determine the affinity of the compounds of the invention for the serotonin transporter. The compound's ability to displace ^{3}H-paroxetine from male rat frontal cortical membranes was determined using a Tom Tech filtration device to separate bound from free ^{3}H-paroxetine and a Wallac 1205 Beta Plate® counter to quantitate bound radioactivity. 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 ^{3}H-paroxetine binding in rat frontal cortex and ^{3}H-serotonin uptake inhibition.

[0049] High affinity for the serotonin 5-HT_{1A} receptor was established by testing the claimed compound's ability to displace [^{3}H] 8-OHDPAT (dipropylaminotetralin) from the 5-HT_{1A} serotonin receptor following a modification of the procedure of Hall *et al.*, *J. Neurochem.* 44, 1685 (1985) which utilizes CHO cells stably transfected with human 5-HT_{1A} receptors. The 5-HT_{1A} affinities for the compounds of the invention are reported below as K_i's.

[0050] Antagonist activity at 5-HT_{1A} receptors was established by using a ^{35}S-GTPγS binding assay similar to that used by Lazareno and Birdsall (*Br. J. Pharmacol.* 109: 1120, 1993), in which the test compound's ability to affect the binding of ^{35}S-GTPγS to membranes containing cloned human 5-HT_{1A} receptors was determined. Agonists produce an increase in binding whereas antagonists produce no increase but rather reverse the effects of the standard agonist 8-OHDPAT. The test compound's maximum inhibitory effect is represented as the I_{max}, while its potency is defined by the IC_{50}.

[0051] The results of the three standard experimental test procedures described in the preceding three paragraphs were as follows:

Compound	5-HT Transporter Affinity KI (nM)	5-HT_{1A} Receptor Affinity KI (nM)	5-HT1A Function IC_{50} (nM) (I_{max})
Example 1	31.00	2.03	88.6 (80.3)
Example 2	34.00	19.89	49.4 (37.0)
Example 3	0.41	0.27	10.6 (98.7)
Example 4	47.00	4.19	909.1 (58.0)
Example 5	0.96	0.64	92.5 (76.8)
Example 6	3.57	0.39	31.3 (86.6)
Example 7	0.38	3.43	73.9 (100)
Example 8	2.07	0.22	25.8 (94.1)
Example 9	4.70	0.46	23.7 (95.2)
Example 10	1.29	1.78	71.1 (61.5)
Example 11	Isomer A 1.62	1.68	27.8 (78.3)
	Isomer B 0.43	4.65	
Example 12	13.00	1.55	137.6 (81.6)
Example 13	1.05	0.32	64.6 (95.0)
Example 14	1.00	1.03	507.3 (100)
Example 15	1.60	5.16	411.8 (100)
Example 16	1.80	2.51	125.1 (100)
Example 17	46.00	0.63	52.0 (78.0)
Example 18	6.60	0.35	10.4 (59.3)
Example 19	14.60	0.20	50.1 (95.4)
Example 20	2.82	0.38	188.3 (100)
Example 21	62.00	0.60	25.9 (37.5)
Example 22	4.30	7.12	878.0 (85.5)
Example 23	1.85	0.70	19.3 (85.8)
Example 24	1.40	4.45	156.9 (100)
Example 25	0.60	5.47	43.5 (94.0)
Example 26	5.90	3.26	180.4 (90.2)
Example 27	6.70	52.85	340.6 (100)
Example 28	5.50	0.28	
Example 29	0.90	1.64	55.8 (94.0)
Example 30	1.80	5.35	68.0 (73.1)
Example 31	2.40	35.30	205.4 (97.7)

18

218.

Compound	5-HT Transporter Affinity KI (nM)	5-HT$_{1A}$ Receptor Affinity KI (nM)	5-HT1A Function IC_{50} (nM) (I_{max})
Example 32	1.00	5.46	232.7 (100)
Example 33	2.20	21.21	200.1 (73.5)
Example 34	8.10	0.29	193.1 (100)
Example 35	2.40	0.56	66.6 (78.9)
Example 36	1.90	16.29	486.2 (91.9)
Example 37	2.60	1.12	21.4 (100)
Example 38	1.31	0.06	25.8 (85.5)
Example 39	0.50	0.85	263.2 (78.5)
Example 40	7.00	17.67	1980.0 (100)
Example 41	0.24	20.99	
Example 42	2.75	35.96	
Example 43	0.50	13.09	343.7 (100)
Example 44	3.40	9.99	372.3 (100)
Example 45	1.00	108.11	1086.0 (100)
Example 46	6.70	0.05	31.4 (85.6)
Exmaple 47	1.00	4.42	191.1 (75.2)
Example 48	4.20	24.66	500.0 (100)
Example 49	23.0	0.73	99 (33)
Example 50	9.7	0.45	69 (50)
Example 51	2.35	0.78	19 (82)
Example 52	nd	2.08	EC_{50}=526 (E_{max}=97)

[0052] Like the antidepressants fluoxetine, paroxetine and sertraline, the compounds of this invention have the ability to potently block the reuptake of the brain neurotransmitter serotonin. They are thus useful for the treatment of diseases commonly treated by the administration of serotonin selective reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants, such as depression (including but not limited to major depressive disorder, childhood depression and dysthymia), anxiety, panic disorder, post-traumatic stress disorder, premenstrual dysphoric disorder (also known as pre-menstrual syndrome), attention deficit disorder (with and without hyperactivity), obsessive compulsive disorders (including but not limited to trichotillomania), obsessive compulsive spectrum disorders (including but not limited to autism), social

anxiety disorder, generalized anxiety disorder, obesity, eating disorders such as anorexia nervosa, bulimia nervosa, vasomotor flushing, cocaine and alcohol addiction, sexual dysfunction (including but not limited to premature ejaculation), incontinence (including, but not limited to fecal incontinence, urge incontinence, overflow incontinence, passive incontinence, reflex incontinence, stress urinary incontinence urinary exertional incontinence and urinary incontinence), and pain (including, but not limited to migraine, chronic back pain, phantom limb pain, neuropathic pain such as diabetic neuropathy, and post herpetic neuropathy) and related illnesses. Moreover, the compounds of this invention have potent affinity for and antagonist activity at brain $5HT_{1A}$ serotonin receptors. Recent clinical trials employing drug mixtures (*e.g.*, fluoxetine and pindolol) have demonstrated a more rapid onset of antidepresaant 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.

[0053] 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.

[0054] Also encompassed by the present invention are pharmaceutical compositions for treating or controlling disease states or conditions of the central nervous system comprising at least one compound of Formula I, mixtures thereof, and or pharmaceutical salts thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier therefore. Such compositions are prepared in accordance with acceptable pharmaceutical procedures, such as described in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th edition, ed. Alfonoso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, PA (1985). Pharmaceutically acceptable carriers are those that are compatible with the other ingredients in the formulation and biologically acceptable.

[0055] The compounds of this invention may be administered orally or parenterally, neat or in combination with conventional pharmaceutical carriers. Applicable solid

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

[0056] Liquid carriers may be used in preparing solutions, suspensions, emulsions, syrups and elixirs. The active ingredient of this invention can be dissolved or suspended in a pharmaceutically acceptable liquid carrier such as water, an organic solvent, a mixture of both or pharmaceutically acceptable oils or fat. The liquid carrier can contain other suitable pharmaceutical additives such as solubilizers, emulsifiers, buffers, preservatives, sweeteners, flavoring agents, suspending agents, thickening agents, colors, viscosity regulators, stabilizers or osmo-regulators. Suitable examples of liquid carriers for oral and parenteral administration include water (particularly containing additives as above, e.g. cellulose derivatives, preferably sodium carboxymethyl cellulose solution), alcohols (including monohydric alcohols and polyhydric alcohols *e.g.* glycols) and their derivatives, and oils (*e.g.* fractionated coconut oil and arachis oil). For parenteral administration the carrier can also be an oily ester such as ethyl oleate and isopropyl myristate. Sterile liquid carriers are used in sterile liquid form compositions for parenteral administration.

[0057] 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.

[0058] 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.

[0059] 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.

[0060] 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.

[0061] The present invention includes prodrugs of compounds of Formula I, Ia and Ib. Prodrug, as used herein, means a compound which is convertible *in vivo* by metabolic means (*e.g.* by hydrolysis) to a compound of Formula I. Various forms of prodrugs are known in the art, for example, as discussed in Bundgaard, (ed.), *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985); Widder, *et al.* (ed.), *Methods in Enzymology*, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, *et al.*, (ed). *Design and Application of*

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

[0062] The following examples illustrate the production of representative compounds of this invention.

INTERMEDIATE 1

3-Allyloxy-4-methoxynitrobenzene

[0063] 97.5 g (0.51 mole) of the sodium salt of 5-nitroguaiacol was dissolved in one liter of DMF and 1.5 equivalents of allyl bromide added. The reaction was heated to 65°C for two hours, after which time much of the dark color had discharged and tlc (1:1 CH_2Cl_2/hexane) indicated loss of starting material. The solvent was concentrated in vacuum and the residue washed with water. The product was isolated by filtration and dried in a vacuum. This gave 112 g of pale yellow solid. A sample recrystallized from methanol, gave m.p. 93-94 °C.

INTERMEDIATE 2

2-Allyloxy-4-nitrophenol

[0064] To one liter of dimethyl sulfoxide was added 750 mL of 2 N aqueous sodium hydroxide and the mixture was heated to 65°C. The pale yellow solid 3-allyloxy-4-methoxynitrobenzene prepared above was added in portions over a 30 minute period and then the temperature was raised to 95°C and maintained for 3 hours, after which time the starting material had been consumed. The mixture was allowed to cool and poured into a mixture of 1 L ice and 1 L 2 N HCl. 73 Grams of crude but homogeneous (by tlc 1:1 CH_2Cl_2/hexane) desired product was isolated as a light brown solid by filtration. This material was subsequently dissolved in 1:1 hexane/methylene chloride and filtered through silica gel to give 68 g of pale yellow solid, which, when recrystallized from ethyl/acetate/hexane, gave m.p. 61-62°C. The aqueous mother liquors from the initial crystallization above were extracted with 2 L

of ethyl acetate. This was dried over sodium sulfate, filtered and evaporated to a dark oil. Column chromatography on silica with 1:1 CH_2Cl_2/hexane gave an additional 12 g of the title compound as a yellow solid. Elution with 2% MeOH in $CHCl_3$ gave 12 g of a dark oil which slowly crystallized in vacuum. This proved to be the Claisen product, 3-allyl-4-nitrocatechol.

INTERMEDIATE 3

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

[0065] 20 g (0.50 mole) of 60% NaH/mineral oil was placed in a two liter flask and washed with 500 mL of hexane. 1 L of DMF was added, followed by 77 g (0.40 mole) of the 2-allyloxy-4-nitrophenol prepared in the previous step. Addition of the phenol was performed in portions under argon. After stirring the mixture for 30 minutes at room temperature under argon, 108 g (0.48 moles) of (R)-glycidyl tosylate was added and the mixture heated at 70-75°C under nitrogen overnight. Upon cooling, the DMF was removed in vacuum and replaced with one liter of methylene chloride. This was washed with 500 mL portions of 2 N HCl, saturated sodium bicarbonate and saturated brine and dried over sodium sulfate. The mixture was filtered, concentrated to an oil in vacuum and column chromatographed on silica gel using 1:1 hexane/methylene chloride as eluant. This gave 43 g of product contaminated with traces of the two starting materials, followed by 21 g of pure product as a pale yellow solid. The impure material was recrystallized from 1.2 L of 10% ethyl acetate/hexane to give 34 g of pure (homogeneous on silica gel tlc with 1:1 hexane/methylene chloride) (R)-2-(2-allyloxy-4-nitrophenoxymethyl)-oxirane (m.p. 64°C).

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

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

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

221

INTERMEDIATE 4

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

[0066] (R)-2-(2-Allyloxy-4-nitrophenoxymethyl)-oxirane (20 g, 80 mmol) prepared as above was heated at 155°C in mesitylene for 24 hours under nitrogen. Filtration of the black solid that formed gave 1.5 g of very polar material. Evaporation of the solvent in vacuum followed by column chromatography on silica gel with methylene chloride as eluant gave 10 g of recovered starting material and 7.5 g of the desired rearranged (S)-(8-allyl-7-nitro-2,3-dihydro-benzo(1,4)dioxin-2-yl)-methanol, which slowly crystallized on standing in vacuum (m.p. 67°C). The yield based on recovered starting material is 75%.

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

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

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

INTERMEDIATE 5

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

[0067] 9.55 g (38.0 mmol) of (S)-(8-allyl-7-nitro-2,3-dihydro-benzo(1,4)dioxin-2-yl)-methanol was dissolved in 465 mL of pyridine, 29.0 g (152 mmol) of p-toluenesulfonyl chloride was added and the mixture stirred at room temperature under nitrogen overnight. Water was then added to quench the excess tosyl chloride and the solvent was removed in vacuum and replaced with methylene chloride. This solution was washed with 2 N HCl, with saturated sodium bicarbonate, and with saturated brine, and dried over magnesium sulfate. Filtration, evaporation in vacuum and column chromatography on silica gel with 1:1 hexane/methylene chloride as eluant gave 12.6 g (92%) of toluene-4-sulfonic acid (R)-allyl-7-nitro-2,3-benzo(1,4)dioxin-2-ylmethyl ester, which slowly crystallized to a tan solid (m.p. 60-62 °C) upon standing.

Elemental Analysis for: $C_{19}H_{19}NO_7S$

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

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

INTERMEDIATE 6

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

[0068] To a solution of 10.0 g (24.0 mmol) 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: $C_{19}H_{19}NO_7S$

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

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

INTERMEDIATE 7

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

[0069] {(2R)-7-nitro-8-[1-propenyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl 4-methy lbenzenesulfonate (6.15 g, 15.2 mmol) was dissolved in 180 mL of dioxane. Selenium dioxide (4.20 g, 37.9 mmol) was then added, followed by 0.70 mL of water. The heterogeneous mixture was heated at reflux under nitrogen for 5 hours. Upon cooling, the reaction was filtered and concentrated in vacuum to yield a dark yellow solid. This was dissolved in minimal ethyl acetate and column chromatographed on silica gel using 30% ethyl acetate in hexane as eluant to give 5.75 g of the (R)-enantiomer of the title compound as a light yellow solid (m.p. 138-140 °C).

Elemental Analysis for: $C_{19}H_{17}NO_8S$

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

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

INTERMEDIATE 8

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

[0070] To a solution of {(2R)-7-nitro-8-[3-oxo-1-propenyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl 4-methylbenzenesulfonate (3.50 g, 8.35 mmol) in 200 mL of acetic acid/ethanol (1:1) was added 2.35 g (42.1 mmol) of iron powder and the mixture was heated at reflux under nitrogen for 8 hours. After the reaction was complete, 150 mL of water was added and the mixture filtered through a pad of celite. The filtrate was neutralized with saturated sodium bicarbonate and extracted with ethyl acetate. The extract was dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated in vacuum. The residue was column chromatographed on silica gel using a gradient elution commencing with 20% ethyl acetate/hexane and ending with 70% ethyl acetate/hexane to give 1.85 g of the (R)-enantiomer of the title compound as a yellow oil. . ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): doublet 8.8 δ (1 H); doublet 8.2 δ (1 H); doublet 7.8 δ (2 H); doublet 7.6 δ (1 H); multiplet 7.35 δ (1 H); multiplet 7.25 δ (3 H); multiplet 4.6 δ (1 H); multiplet 4.3-4.4 δ (3 H); multiplet 4.2 δ (1 H); singlet 2.4 δ (3 H).

INTERMEDIATE 9

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

[0071] {(2R)-7-Nitro-8-[1-propenyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl 4-methy lbenzenesulfonate (10.5 g, 25.9 mmol) dissolved in 400 mL of methylene chloride was treated with excess ozone at -78°C. Diisopropylethylamine (11.5 mL, 66.0 mmol) was then added dropwise over 30 minutes and the mixture allowed to come to room temperature and stir overnight under a nitrogen atmosphere. The mixture was then diluted to 600 mL with methylene chloride, washed three times with 100 mL portions of 2N HCl (aq), twice with 200 mL portions of saturated aqueous sodium bicarbonate and with 200 mL of saturated brine. The solution was dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuum to a crude brown oil, which was column chromatographed on silica gel with 10% hexane/methylene chloride to give 7.52 g of the (R)-enantiomer of the title compound as a yellow solid. ^{1}H-NMR

($CDCl_3$): doublet 7.8 δ (2 H); doublet 7.62 δ (1 H); doublet 7.4 δ (2 H); doublet 7.0 δ (1 H); multiplet 4.4-4.6 δ (2 H); multiplet 4.2 δ (3 H); singlet 2.4 δ (3 H).

INTERMEDIATE 10

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

[0072] To a solution of 3.00 g (7.37 mmol) of [(2R)-8-formyl-7- nitro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin -2-yl]methyl 4-methylbenzenesulfonate in 250 mL of toluene was added 2.90 g (9.10 mmol) of 1-triphenylphosphorylidene-2-propanone. The mixture was stirred at room temperature under nitrogen for 5 hours, during which time some product precipitated from solution. The solvent was removed in vacuum and the crude residue was column chromatographed on silica gel with methylene chloride as eluant to give 3.0 g of the (R)-enantiomer of the title compound as a yellow solid. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): doublet 7.8 δ (2 H); doublet 7.6 δ (1 H); doublet 7.5 δ (2 H); doublet 7.4 δ (2 H); doublet 6.95 δ (1 H); doublet 6.6 δ (1 H); multiplet 4.5 δ (1 H); doublet of doublets 4.0 δ (1 H); multiplet 4.2 δ (3 H); singlet 2.45 δ (3 H); singlet 2.4 δ (3 H).

INTERMEDIATE 11

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

[0073] To a solution of {(2R)-7-nitro-8-[(E)-3-oxo-1-butenyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl 4-methylbenzenesulfonate (3.40 g, 7.83 mmol) in 200 mL of acetic acid/ethanol (3:2) was added 2.25 g (40.2 mmol) of iron powder and the mixture was heated at reflux under nitrogen for 8 hours. After the reaction was complete, 150 mL of water was added and the mixture filtered through a pad of celite. The filtrate was neutralized with saturated aqueous sodium bicarbonate and extracted with ethyl acetate. The extract was dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated in vacuum. The residue was column chromatographed on silica gel using a gradient elution commencing with 20% ethyl acetate/hexane and ending with 70% ethyl acetate/hexane to give 2.5 g of the (R)-enantiomer of the title compound as a yellow oil. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): doublet 8.1 δ (1 H); doublet 7.6 δ (2 H); doublet 7.45

δ (1 H); multiplet 7.2 δ (4 H); multiplet 4.6 δ (1 H); multiplet 4.3 δ (3 H); multiplet 4.1 δ (1 H); singlet 2.5 δ (3H); singlet 2.4 δ (3 H).

INTERMEDIATE 12

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

[0074] To a solution of 5.00 g (12.2 mmol) of [(2R)-8-formyl-7- nitro-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin -2-yl]methyl 4-methylbenzenesulfonate in 200 mL of toluene was added 5.10 g (15.3 mmol) of 1-triphenylphosphorylidene-2-butanone. The mixture was stirred at room temperature under nitrogen for 5 hours, after which time the solvent was removed in vacuum and the crude residue was column chromatographed on silica gel with methylene chloride as eluant to give 5.0 g of the (R)-enantiomer of the title compound as a yellow solid (m.p. 114 °C).

Elemental Analysis for: $C_{17}H_{15}NO_8S$

Calc'd: C, 56.37; H, 4.73; N, 3.13

Found: C, 56.81; H, 4.60; N, 3.01

INTERMEDIATE 13

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

[0075] To a solution of {(2R)-7-nitro-8-[(E)-3-oxo-1-pentenyl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl}methyl 4-methylbenzenesulfonate (1.57 g, 3.50 mmol) in 100 mL of acetic acid/ethanol (1:1) was added 1.00 g (17.9 mmol) of iron powder and the mixture was heated at reflux under nitrogen for 8 hours. After the reaction was complete, 150 mL of water was added and the mixture filtered through a pad of celite. The filtrate was neutralized with saturated aqueous sodium bicarbonate and extracted with ethyl acetate. The extract was dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated in vacuum. The residue was column chromatographed on silica gel using a gradient elution commencing with 20% ethyl acetate/hexane and ending with 70% ethyl acetate/hexane to give 0.94 g of the (R)-enantiomer of the title compound as a yellow oil. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): doublet 8.2 δ (1 H); doublet 7.8 δ (2 H); doublet

7.55 δ (1 H); 7.2-7.3 δ (4 H); multiplet 4.6 δ (1 H); multiplet 4.2-4.4 δ (3 H); multiplet 4.1 δ (1 H); quartet 3.0 δ (2 H); singlet 2.4 δ (3 H); triplet 1.4 δ (3 H).

INTERMEDIATE 14

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

[0076] To a solution of 2',3',4'-trihydroxyacetophenone (10.6 g, 63.0 mmol) in DMF (75 mL) was added potassium carbonate (17.4 g, 126 mmol). After 5 minutes (R)-glycidyl tosylate (9.67 g, 42.3 mmol) was added, then the heterogeneous mixture was heated to 70°C for 3 hours. After removal of the solvent in vacuum, the residue was taken into water (800 mL) and was then extracted with ethyl acetate (4 x 300 mL). The combined organic layers were dried over magnesium sulfate, filtered and evaporate to dryness in vacuum. The crude brown oil thus obtained was column chromatographed on silica gel with 40% hexane/ethyl acetate as eluant to give the (S)-enantiomer of the title compound as a yellow oil which solidifies upon standing (7.5 g, 78%). MS (ESI) m/z 223 (M-H)-.

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

Calc'd: C, 58.46; H, 5.44

Found: C, 58.02; H, 5.09

INTERMEDIATE 15

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

[0077] A solution of hydroxylamine hydrochloride (2.38 g, 34.2 mmol) 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 mmol) in ethanol (200 mL). It was then heated to reflux under nitrogen for 5 hours. Upon cooling, the solvent was removed and replaced with ethyl acetate. The solution was then washed with water (200 mL) and with aqueous 2N HCl (100 mL), dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated in vacuum to give 1.89 g (93%) of the (S)-enantiomer of the title compound as a gray solid, m.p. 162°C. MS (ESI) m/z 240 (M+H)+.

Elemental Analysis for: $C_{11}H_{13}NO_5 \cdot 0.35\ H_2O$
Calc'd: C, 53.81; H, 5.62; N, 5.71
Found: C, 53.51; H, 5.30; N, 5.58

INTERMEDIATE 16

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

[0078] 3.03 g (12.6 mmol) of 1-[(3S)-5-hydroxy-3-(hydroxymethyl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl]-1-ethanone oxime was dissolved in a mixture of 1:3 N,N-dimethylacetamide/acetonitrile (100 mL). The solution was cooled in an ice/water bath and a solution of phosphorus oxychloride (1.26 mL, 35 mmol) in 1:3 N,N-dimethylacetamide/acetonitrile (30 mL) was added. The reaction mixture was stirred under nitrogen over a period of 48 hours. It was then added to an ice cold, saturated solution of sodium acetate, extracted with ethyl acetate, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated in vacuum. The resulting crude oil was column chromatographed on silica gel with 60% hexane/ethyl acetate to remove impurities and the product eluted with 40% hexane/ethyl acetate. After evaporation of the solvent in vacuum, 2.08 g (75%) of the (S)-enantiomer of the title compound was obtained as a white solid, m.p. 120°C. MS (ESI) m/z 222 (M+H)+.
Elemental Analysis for: $C_{11}H_{11}NO_4 \cdot 0.20\ H_2O$
Calc'd: C, 58.77; H, 5.11; N, 6.23
Found: C, 58.93; H, 4.91; N, 6.14

INTERMEDIATE 17

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

[0079] To a solution of [(8S)-2-methyl-7,8-dihydro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-yl]methanol (1.80 g, 8.14 mmol) in methylene chloride (100 mL) was added p-toluenesulfonyl chloride (3.90 g, 20.4 mmol). The mixture was cooled in an ice bath and a solution of diisopropylethylamine (3.55 mL, 20.4 mmol) in methylene chloride (20 mL) was then added dropwise, followed by 4-dimethylaminopyridine (0.65 g, 5.30 mmol). The solution was allowed to warm to

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

Elemental Analysis for: $C_{18}H_{17}NO_6S \cdot 0.20\ H_2O$

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

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

INTERMEDIATE 18

5-Bromo-6-methoxy-2-methylquinoline

[0080] A solution of 6-methoxy-2-methylquinoline (177 g, 1.02 mol) in acetonitrile (1.77 L) was cooled to 0-3°C followed by portion-wise addition of N-bromo-succinimide (200 g, 1.12 mol) over a period of 30 minutes while maintaining the same temperature. The resulted brown slurry was warmed to ambient temperature and stirred for an additional 6 hours. The reaction was then quenched by a 10% $NaHSO_3$ solution (211 mL). The reaction mixture was concentrated to a volume of 600 mL then slowly poured into 0.1 N NaOH (2.5 L). The slurry (pH=9) was stirred at room temperature for 1 hour then filtered, washed with water (2 x 1 L) and dried in a vacuum oven to give 253 g (98.6%) of the title compound as a brown solid. R_f = 0.39 (3:7) ethyl acetate:heptane; ^1H NMR (DMSO) δ 8.30 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J=6.5 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.66 (s, 3H);

Elemental Analysis for: $C_{11}H_{10}NOBr$

Calc'd: C 52.40 H 3.97 N 5.56

Found: C 52.13 H 3.94 N 5.61

INTERMEDIATE 19

5-Bromo-2-methyl-6-quinolinol

[0081] A mixture of 5-bromo-2-methyl-6-methoxyquinoline (30 g, 0.12 mol) in 48% HBr (135 mL) was heated to reflux for 7 hours then cooled to 5°C in 1 hour to give a brown and thick slurry. The slurry was stirred at 0-5°C for 1 hour then filtered, washed with ethyl acetate (2 x 50 mL) and dried in a vacuum oven to give 34.9 g (92%) of the hydrobromide of the title compound as a brown solid. ^{1}H NMR (DMSO) δ 8.26 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.7 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H). A slurry of the hydrobromide salt of 5-bromo-2-methyl-6-quinolinol (3.4 g, 10.5 mmol) and Amberlyst A-21 ion-exchange resin (1.7 g, pre-washed with MeOH then dried in oven) in MeOH (35 mL) was stirred at room temperature for 3 h. The mixture was then filtered and concentrated *in vacuo* to give 2.5 g (100%) of a yellow solid. R_f = 0.36 (1:1) Ethyl acetate:heptane; ^{1}H NMR (DMSO) δ 8.26 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.82 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.47 (t, J=9.1 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H).

INTERMEDIATE 20

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

[0082] A solution of 5-bromo-2-methyl-6-quinolinol (30.1 g, 126 mmol), (R)-benzyl glycidyl ether (24.9 g, 152 mmol) and triethylamine (17.4 g, 172 mmol) in DMA (200 mL) was heated in a 95-98°C oil bath for 2 days. The solution was cooled and poured into water (300 mL) while stirring. The tan precipitate formed was filtered, washed with water (100 mL) and dried in a vacuum oven to give 37 g (73%) of the title compound as a tan solid. R_f = 0.35 (ethyl acetate); ^{1}H NMR (DMSO) δ 8.31 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.25-7.36 (m, 5H), 5.28 (d, J=5.1 Hz, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.22-4.29 (m, 2H), 4.08-4.15 (m, 1H), 3.61-3.73 (m, 2H), 2.66 (s, 3H); Specific rotation = +6.2 ° (c=1, CH_3OH);

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

Calc'd: C 59.66 H 4.97 N 3.48

Found: C 59.43 H 4.97 N 3.55

INTERMEDIATE 21

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

[0083] To a mixture of (2S)-1-(benzyloxy)-3-[5-bromo-2-methyl-6-quinolinyl)oxyl]-2-propanol (100 g, 0.249 mol) and copper (I) iodide (47.4 g, 0.249 mol) in toluene (2 L), NaH (10.9 g, 0.45 mol) was added in portions at 30-35°C over 20 minutes. The reaction mixture was kept at 35°C for 30 minutes then heated to 110°C slowly. After 30 minutes, the reaction was cooled to 60°C, additional NaH (10.9 g, 0.45 mol) was added. This was warmed to 110°C for an additional 2 hours then cooled to rt before dropwise addition of water (200 mL). After stirring for 15 minutes, the mixture was filtered through a bed of celite then washed with toluene (3 x 50 mL) and water (50 mL). The two layers were separated. The organic layer was extracted with water (100 mL), NH_4OH (100 mL), 25% NaCl (100 mL) and concentrated *in vacuo* to give 387.6 g of the crude product as a brown syrup. The crude product was carried through to the debenzylation step before purification.

INTERMEDIATE 22

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

[0084] To a solution of (2S)-2[(benzyloxy)methyl-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino [2,3-f]quinoline (0.16 g, 0.5 mmol) in EtOH (1 mL) was added cyclohexene (0.5 mL) then 10% Pd/C (0.016 g, 10 mol %). The mixture was heated to reflux under N_2 for 18 hours then cooled and filtered. The catalyst was rinsed with methanol and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford 0.113 g (98%) of the title alcohol as an off-white solid.

^{1}H NMR (CD_3OD) δ 8.46 (m, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 2.68 (s, 3H).

INTERMEDIATE 23

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

[0085] A solution of [(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]-methanol (4.0 g, 17.3 mmol), brosyl chloride (4.86 g, 19.0 mmol), dimethylamino pyridine (20 mg, 0.16 mmol) and triethylamine (3.62 mL, 25.8 mmol) in toluene (40 mL) was stirred at 60°C for 6 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature then water (20 mL) was added. After 30 minutes, the two layers were separated. The organic layer was extracted with 8% $NaHCO_3$ (20 mL) and H_2O (20 mL), dried over Na_2SO_4, filtered and concentrated *in vacuo*. The solid obtained was dissolved in isopropyl alcohol (50 mL) and toluene (10 mL) at 80°C, cooled to room temperature over 1 hour then filtered, washed with (5:1) IPA: toluene (2 x 5 mL) and dried in a vacuum oven to give 5.99 g (76.9%) of the title compound as an off-white solid. ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 157.9, 144.3, 138.1, 134.7, 132.9, 129.7, 129.6, 129.0, 122.4, 121.7, 121.3, 118.8, 70.7, 67.6, 64.5, 25.4

INTERMEDIATE 24

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

[0086] A mixture of [(2R)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl 4-bromobenzenesulfonate (0.45 g, 1.0 mmol) and sodium azide (0.33 g, 5.0 mmol) in 50 mL of DMF was heated at 60°C under nitrogen for 15 hours. The solvent was removed in vacuum and the residue redissolved in 300 mL of methylene chloride and washed with 300 mL portions of water and saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuum to 0.25 g of a yellow oil. The oil was redissolved in 100 mL of methanol into which 100 mg of 10% Pd/C and 0.3 mL conc. HCl had been added. The mixture was treated with hydrogen at 50 psi in a Parr apparatus for 6 hours, then filtered through celite and concentrated in vacuum. Recrystallization of the residue from ethanol gave 0.18 g of the (S)-enantiomer of the title compound as a yellow dihydrochloride, m.p. > 250 °C.

Elemental Analysis for: $C_{13}H_{14}N_2O_2 \cdot 2\ HCl \cdot H_2O$

Calc'd: C, 48.61; H, 5.65; N, 8.72
Found: C, 48.59; H, 5.51; N, 8.62

INTERMEDIATE 25

3-(3-Bromopropyl)benzofuran

[0087] To a 0°C solution of triphenylphosphine (2.07 g, 7.90 mmol) in methylene chrloride (20 mL) was added bromine (0.4 mL, 7.90 mmol) dropwise. To the resulting cloudy mixture was added a solution of 3-benzofuran-3-yl-propan-1-ol (1.16 g, 6.58 mmol) and pyridine (1.07 mL, 13.2 mmol) in methylene chloride (10 mL). The reaction was stirred at room temperature for 4 hours, then was diluted with diethyl ether (100 mL) and filtered. The ethereal solution was washed with 1 M aqueous potassium hydrogen sulfate (50 mL), then with saturated aqueous sodium bicarbonate (50 mL), and finally with brine (50 mL), then was dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated in vacuum. Flash chromatography on SiO_2 (CH_2Cl_2) afforded 1.5 g (96%) of the title compound: ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.56 (d, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.7.22-7.35 (m, 2 H), 3.45 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 2.87 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 2.25 (quint, J = 7.2 Hz, 2 H).

INTERMEDIATE 26

3-(2-Bromoethyl)-7-methoxybenzofuran

[0088] This compound was prepared by the same method as for Intermediate 25, using 4.15 g (21.6 mmol) of 2-(7-methoxybenzofuran-3-yl)-ethanol, 6.8 g (25.9 mmol) of triphenylphosphine, 1.34 mL (25.9 mmol) of bromine, and 3.5 mL (43.2 mmol) of pyridine in 70 mL of CH_2Cl_2, to afford 2.87 g (52%) of the title compound after flash chromatography on SiO_2 (25% CH_2Cl_2/hexanes to 100% CH_2Cl_2 gradient): MS (ESI) *m/z* 254 $[M]^+$.
Elemental Analysis for: $C_{11}H_{11}BrO_2$
Calc'd: C, 51.79; H, 4.35
Found: C, 52.11; H, 4.07

INTERMEDIATE 27

4-Benzo[b]thiophen-3-yl-butyronitrile

[0089] To a solution of 3-(3-bromopropyl)-benzo[b]thiophene (1.78 g, 6.97 mmol) in anhydrous DMF (7 mL) under a nitrogen atmosphere was added sodium cyanide (0.683 g, 13.9 mmol). The reaction was allowed to stir at ambient temperature for 2 days, then was poured into H_2O (100 mL) and extracted with diethyl ether (3 x 100 mL). The combined organic layers were washed with 1:1 brine/H_2O (2 x 100 mL) and brine (100 mL), then were dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered and concentrated *in vacuo*, to afford 1.27 g (91%) of the title compound as a yellow oil.

INTERMEDIATE 28

3-Benzofuran-3-yl-propionitrile

[0090] This compound was prepared by the same method as for Intermediate 27, using 1.98 g (8.8 mmol) of 3-(2-bromoethyl)benzofuran and 0.86 g (17.6 mmol) of NaCN, to afford 1.5 g (quant.) of the title compound: MS (ESI) *m/z* 171 $[M]^+$.

Elemental Analysis for: $C_{11}H_9NO$

Calc'd: C, 77.17; H, 5.30; N, 8.18

Found: C, 77.14; H, 5.45; N, 8.19

INTERMEDIATE 29

3-(7-Methoxybenzofuran-3-yl)-propionitrile

[0091] This compound was prepared by the same method as for Intermediate 27, using 2.87 g (11.25 mmol) of 3-(2-bromoethyl)-7-methoxybenzofuran and 1.1 g (22.5 mmol) of sodium cyanide, to afford 2.2 g (97%) of the title compound: MS (ESI) *m/z* 201 $[M]^+$.

Elemental Analysis for: $C_{12}H_{11}NO_2$

Calc'd: C, 71.63; H, 5.51; N, 6.96

Found: C, 71.57; H, 5.33; N, 6.62

INTERMEDIATE 30

3-Benzofuran-3-yl-propylamine

[0092] A mixture of 3-benzofuran-3-yl-propionitrile (0.87 g, 5.08 mmol) and 300 mg of 5% rhodium on alumina in concentrated ammonium hydroxide (60 mL) and ethanol (100 mL) was hydrogenated at 50 psi overnight. The catalyst was removed by vacuum filtration through celite, washing with excess ethanol. The filtrate was concentrated in vacuum. The residue was diluted with ethyl acetate, the aqueous phase was removed, and the organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate, then filtered and concentrated in vacuum. Flash chromatography on SiO_2 (1/2/97 to 3/2/95 methanol / 2M NH_3 in methanol / CH_2Cl_2 gradient) afforded 700 mg (85%) of the title compound: ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.0 Hz), 7.18-7.30 (m, 2H), 2.78 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.71 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.85 (quint, J = 7.2 Hz, 2 H).

INTERMEDIATE 31

4-Benzofuran-3-yl-butylamine

[0093] This compound was prepared by the same method as for Intermediate 30, using 4-benzofuran-3-yl-butyronitrile (1.05 g, 5.67 mmol), 420 mg of 5% rhodium on alumina, 100 mL of ammonium hydroxide, and 150 mL of ethanol, to afford 770 mg (72%) of the title compound after chromatography: ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.18-7.27 (m, 2 H), 2.72 (t, J = 7.0 Hz, 2 H), 2.67 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 1.73 (quint, J = 7.9 Hz, 2 H).

INTERMEDIATE 32

3-(7-Methoxybenzofuran-3-yl)-propylamine

[0094] This compound was prepared by the same method as for Intermediate 30, using 3-(7-methoxybenzofuran-3-yl-propionitrile (1.0 g, 4.97 mmol), 400 mg of 5% rhodium on alumina, 100 mL of ammonium hydroxide, and 150 mL of ethanol, to

afford 770 mg (76%) of the title compound after chromatography: MS (ESI) *m/z* 206 $[M+H]^+$.

Elemental Analysis for: $C_{12}H_{15}NO_2 \cdot 0.4\ H_2O$

Calc'd: C, 67.84; H, 7.50; N, 6.59

Found: C, 68.06; H, 5.42; N, 6.49

EXAMPLE 1

N-[2-(5-Methoxy-1H-indol-3-yl)-ethyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amine

[0095] To a mixture of [(2R)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl 4-bromobenzenesulfonate (0.80 g, 1.8 mmol) and 2-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-ethylamine (1.05 g, 5.50 mmol) was added 10 mL of DMSO. The mixture was stirred at 85°C for 4.5 hours. The solvent was evaporated at reduced pressure. The residue was partitioned between 500 mL each of ethyl acetate and saturated aqueous sodium bicarbonate. The ethyl acetate layer was washed with water 5 times (250 mL) and dried over anhydrous magnesium sulfate. Filtration and concentration in vacuum gave 0.87 g of oil. This was chromatographed on silica gel with gradient elution commencing with 1:1 ethyl acetate/hexane and ending with ethyl acetate to give 0.39 g of the free base as an oil. The oil was dissolved in ethanol and added to a solution of oxalic acid dihydrate (0.135 g, 1.07 mmol) in ethanol. Filtration gave 0.426 g of the (S)-enantiomer of the title compound as an off-white oxalate, m.p. dec > 240°C.

Elemental Analysis for: $C_{24}H_{25}N_3O_3 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 2/3\ H_2O$

Calc'd: C, 61.77; H, 5.65; N, 8.31

Found: C, 61.85; H, 5.41; N, 8.23

EXAMPLE 2

N-[2-(5-Chloro-1H-indol-3-yl)ethyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine

[0096] To a mixture of [(2R)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl 4-bromobenzenesulfonate (0.648 g, 1.48 mmol) and 2-(5-chloro-1H-indol-3-

yl)-ethylamine (0.956 g, 4.14 mmol) was added sodium carbonate (0.87 g, 8.2 mmol) and 10 mL of DMSO. The mixture was stirred at 85°C for 4.5 hours. The solvent was evaporated at reduced pressure. The residue was partitioned between 500 mL each of ethyl acetate and saturated aqueous sodium bicarbonate. The ethyl acetate layer was washed with water 5 times (250 mL) and dried over anhydrous magnesium sulfate. Filtration and concentration in vacuum gave 0.91 g of crude material. This was chromatographed on silica gel with gradient elution commencing with 1:1 ethyl acetate/hexane and ending with ethyl acetate to give 0.19 g of the free base as an oil. This was dissolved in ethanol and added to a solution of oxalic acid dihydrate (0.066 g, 0.520 mmol) in ethanol. Filtration gave 0.203 g of the (S)-enantiomer of the title compound as an off-white oxalate, m.p. dec > 240°C.

Elemental Analysis for: $C_{23}H_{22}ClN_3O_2 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 3/4\ H_2O$

Calc'd: C, 58.71; H, 5.03; N, 8.22

Found: C, 58.71; H, 4.60; N, 7.79

EXAMPLE 3

N-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)propyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine

[0097] To a mixture of [(2R)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl 4-bromobenzenesulfonate (6.78 g, 15.1 mmol) and 2-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)-propylamine (5.48 g, 28.5 mmol) was added sodium carbonate (5.07 g, 47.8 mmol) and 30 mL of DMSO. The mixture was stirred at 80°C for 18 hours. The solvent was evaporated at reduced pressure. The residue was partitioned between 500 mL each of ethyl acetate and water. The ethyl acetate layer was washed with water 3 times (250 mL) and dried over anhydrous magnesium sulfate. Filtration and concentration in vacuum gave 9.00 g of crude material. This was chromatographed on silica gel with gradient elution commencing with 1:1 ethyl acetate/hexane and ending with ethyl acetate to give 3.77 g of the free base as a light tan oil. The oil was dissolved in ethanol and added to a warm solution of fumaric acid (1.18 g, 10.2 mmol) in ethanol. Filtration gave 4.22 g of the (S)-enantiomer of the title compound as a white fumarate, m.p. 207-209°C.

Elemental Analysis for: $C_{24}H_{24}FN_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$

Calc'd: C, 64.48; H, 5.41; N, 8.06
Found: C, 64.37; H, 5.55; N, 7.98

EXAMPLE 4

N-[2-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine

[0098] To a mixture of [(2R)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl 4-bromobenzenesulfonate (0.71 g, 1.5 mmol) and 2-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)-ethylamine (1.06 g, 4.94 mmol) was added sodium carbonate (1.05 g, 9.91 mmol) and 10 mL of DMSO. The mixture was stirred at 85°C for 5 hours. The solvent was evaporated at reduced pressure. The residue was partitioned between 500 mL each of ethyl acetate and water. The ethyl acetate layer was washed with water twice (250 mL) and dried over anhydrous magnesium sulfate. Filtration and concentration in vacuum gave 0.75 g of oil. This was chromatographed on silica gel with 0-5% methanol/ethyl acetate to give 0.14 g of the free base as a pure oil. This was dissolved in ethanol and added to a solution of oxalic acid dihydrate (0.050 g, 0.40 mmol) in ethanol. Filtration gave 0.135 g of the (S)-enantiomer of the title compound as a light yellow oxalate, m.p. dec. >245°C.
Elemental Analysis for: $C_{23}H_{22}FN_3O_2 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 6/10\ H_2O$
Calc'd: C, 61.00; H, 5.16; N, 8.54
Found: C, 60.98; H, 5.24; N, 8.48

EXAMPLE 5

N-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)propyl]-N-(8-ethyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine

[0099] To a mixture [(2R)-8-ethyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl 4-toluenesulfonate (0.46 g, 1.2 mmol) and 2-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)-ethylamine (0.428 g, 2.23 mmol) was added sodium carbonate (0.392 g, 3.70 mmol) and 1.5 mL of DMSO. The mixture was stirred at 80°C for 18 hours. The solvent was evaporated at reduced pressure. The residue was partitioned between 500 mL each of ethyl acetate and water. The ethyl acetate layer was washed twice with water

(250 mL), once with saturated brine (250 mL) and dried over anhydrous magnesium sulfate. Filtration and concentration in vacuum gave 0.81 g of crude oil. This was chromatographed on silica gel with a gradient of ethyl acetate and methanol to give 0.26 g of the free base. This was dissolved in ethanol and added to a solution of oxalic acid dihydrate (0.076 g, 0.60 mmol) in ethanol. Filtration gave 0.256 g of the (S)-enantiomer of the title compound as a white oxalate, m.p. dec. >230°C.

Elemental Analysis for: $C_{25}H_{26}FN_3O_2 \cdot C_2H_2O_4$

Calc'd: C, 63.61; H, 5.54; N, 8.24

Found: C, 63.31; H, 5.48; N, 8.06

EXAMPLE 6

N-[3-(1H-Indol-3-yl)propyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine

[0100] To a mixture of [(2R)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl 4-bromobenzenesulfonate (1.29 g, 2.86 mmol) and 2-(1H-indol-3-yl)-propylamine (0.97 g, 5.6 mmol) was added sodium carbonate (0.96 g, 9.1 mmol) and 5 mL of DMSO. The mixture was stirred at 85°C for 18 hours and then allowed to stand at room temperature for 2 days. The solvent was evaporated at reduced pressure. The residue was partitioned between 500 mL each of ethyl acetate and water. The ethyl acetate layer was washed with water 3 times (250 mL) and dried over anhydrous magnesium sulfate. Filtration and concentration in vacuum gave 1.61 g of dark oil. This was chromatographed on silica gel with 15% methanol in ethyl acetate. The cleanest fractions were combined and evaporated to give 0.36 g of the free base compound as an oil. This was dissolved in ethanol and added to a solution of fumaric acid (0.120 g, 1.04 mmol) in ethanol. Filtration gave 0.399 g of the (S)-enantiomer of the title compound as a tan fumarate, m.p. 202-203°C.

Elemental Analysis for: $C_{24}H_{25}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$

Calc'd: C, 66.79; H, 5.80; N, 8.34

Found: C, 66,79; H, 5.91; N, 8.22

30

230

EXAMPLE 7

N-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)propyl]-N-methyl-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine

[0101] To a mixture of [(2R)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl 4-bromobenzenesulfonate (1.02 g, 2.27 mmol) and [3-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)-propyl]-methyl-amine (0.54 g, 2.6 mmol) was added sodium carbonate (0.30 g, 2.8 mmol) and 7 mL of DMSO. The mixture was stirred at 100°C for 18 hours and then at room temperature overnight. The solvent was evaporated at reduced pressure. The residue was partitioned between 500 mL each of ethyl acetate and water. The ethyl acetate layer was washed with water 4 times (250 mL) and dried over anhydrous magnesium sulfate. Evaporation of the solvent gave 2.0 g of crude material. This was chromatographed on silica gel with 0-5% methanol/ethyl acetate to give 0.38 g of the free base as an oil. This was dissolved in ethanol and added to a solution of fumaric acid (0.1173 g, 1.011 mmol) in ethanol. Filtration gave 0.374 g of the (S)-enantiomer of the title compound as light yellow fumarate, m.p. 104-120°C.

Elemental Analysis for: $C_{25}H_{26}FN_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot H_2O$

Calc'd: C, 62.92; H, 5.83; N, 7.59

Found: C, 62.71; H, 5.91; N, 7,42

EXAMPLE 8

N-[3-(7-Fluoro-1H-indol-3-yl)propyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine

[0102] To a mixture of [(2R)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl 4-bromobenzenesulfonate (1.01 g, 2.24 mmol) and 3-(7-fluoro-1H-indol-3-yl)-propylamine (0.81 g, 4.2 mmol) was added sodium carbonate (0.75 g, 7.1 mmol) and 4.5 mL of DMSO. The mixture was stirred at 108°C for 18 hours. The solvent was evaporated at reduced pressure. The residue was partitioned between 500 mL each of ethyl acetate and water. The ethyl acetate layer was washed with water 3 times (250 mL) and dried over anhydrous magnesium sulfate. Evaporation of the solvent gave 1.36 g of oil. This was chromatographed on silica gel 0-10% methanol/ethyl acetate to give 0.42 g of the free base as an oil. This was dissolved in

ethanol and added to a solution of fumaric acid (0.132 g, 1.14 mmol) in ethanol. Filtration gave 0.367 g of the (S)-enantiomer of the title compound as a white fumarate, m.p. 142-150°C.

Elemental Analysis for: $C_{24}H_{24}FN_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot H_2O$

Calc'd: C, 62.33; H, 5.60; N, 7.79

Found: C, 62.10; H, 5.55; N, 7,83

EXAMPLE 9

N-[4-(1H-Indol-3-yl)butyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine

[0103] To a mixture of [(2R)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl 4-bromobenzenesulfonate (0.87 g, 1.9 mmol) and 4-(1H-indol-3-yl)-butylamine (0.63 g, 3.3 mmol) was added sodium carbonate (0.63 g, 5.9 mmol) and 10 mL of DMSO. The mixture was stirred at 80°C for 18 hours. The solvent was evaporated at reduced pressure. The residue was partitioned between 500 mL each of ethyl acetate and water. The ethyl acetate layer was washed with water (250 mL) 3 times and dried over anhydrous magnesium sulfate. Filtration and concentration in vacuum gave 1.02 g of oil. This was chromatographed on silica gel with gradient elution commencing with 1:1 ethyl acetate/hexane and ending with ethyl acetate to give 0.38 g of the free base as an oil. This was dissolved in ethanol and added to a solution of fumaric acid (0.115 g, 0.991 mmol) in ethanol. Filtration gave 0.336 g of the (S)-enantiomer of the title compound as white solid hemifumarate, m.p. 208-210°C.

Elemental Analysis for: $C_{25}H_{27}N_3O_2 \cdot 0.5C_4H_4O_4 \cdot 0.5H_2O$

Calc'd: C, 69.21; H, 6.45; N, 8.97

Found: C, 69.53; H, 6.47; N, 8.83

EXAMPLE 10

N-[4-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)butyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine

[0104] To a mixture of [(2R)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl 4-bromobenzenesulfonate (1.63 g, 3.62 mmol) and 4-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)-butylamine (1.39 g, 6.74 mmol) was added sodium carbonate (1.18 g, 1.11 mmol) and 8 mL of DMSO. The mixture was stirred at 105°C for 8 hours. The solvent was evaporated at reduced pressure. The residue was partitioned between 500 mL each of ethyl acetate and water. The ethyl acetate layer was washed with water (250 mL) twice and dried over anhydrous magnesium sulfate. Filtration and concentration in vacuum gave 1.77 g of oil. This was chromatographed on silica gel with 0-10% methanol/ethyl acetate as eluant to give 0.42 g of the free base as an oil. This was dissolved in ethanol and added to a solution of fumaric acid (0.197 g, 1.70 mmol) in ethanol. Filtration gave 0.462 g of the (S)-enantiomer of the title compound as light yellow fumarate, m.p. 138-154°C.

Elemental Analysis for: $C_{25}H_{26}FN_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot H_2O$

Calc'd: C, 62.92; H, 5.83; N, 7.59

Found: C, 62.63; H, 5.87; N, 7.42

EXAMPLE 11

N-[4-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)butan-2-amine

ISOMER A

[0105] To a solution of 2S-C-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl)-methylamine (0.70 g, 3.0 mmol) and 4-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)-butan-2-one (0.66 g, 3.2 mmol) in 30 mL of dichloromethane was added acetic acid (0.35 mL, 0.37 g, 6.1 mmol) and sodium triacetoxyborohydride (0.97 g, 4.6 mmol). The reaction was stirred at room temperature for one day. The reaction mixture was shaken with 30 mL of 1 M NaOH. Water (30 mL) was added to this mixture and it was shaken again. The layers were separated and the aqueous layer was extracted once with 100 mL of

methylene chloride. The organic layers were combined and dried over anhydrous magnesium sulfate. Evaporation of the solvent gave 1.49 g of tan oil. A small portion of this was eluted from a Chiralcel AD column with 90% EtOH and 10% hexane which contained 0.1% diethylamine to give as an oil 0.073 g of the first diastereomer to elute. This was dissolved in ethanol and added to a solution of fumaric acid (0.022 g, 0.19 mmol) in ethanol. Filtration gave 0.073 g of the fumarate of one diastereomer of the title compound as white solid, m.p. 145-154°C.

Elemental Analysis for: $C_{25}H_{26}FN_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.3\ H_2O$

Calc'd: C, 64.39; H, 5.70; N, 7.77

Found: C, 64.38; H, 5.83; N, 7.51

ISOMER B

[0106] The separation of diastereomers in the last reaction also gave as an oil 0.042 g of the second diastereomer to elute. This was dissolved in ethanol and added to a solution of fumaric acid (0.013 g, 0.11 mmol) in ethanol. This didn't yield any crystals after prolonged standing. The residue after the solvent had been allowed to evaporate was scraped loose, stirred with EtOH and filtered to remove a lump of amorphous solid. Crystals formed in the ethanol solution. Filtration gave 0.017 g of the fumarate of the second diastereomer of the title compound as white solid, m.p. 146-156°C.

Elemental Analysis for: $C_{25}H_{26}FN_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot H_2O$

Calc'd: C, 62.92; H, 5.83; N, 7.59

Found: C, 62.81; H, 5.81; N, 7.52

EXAMPLE 12

N-[3-(5-Fluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)propyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine

[0107] To a mixture of [(2R)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl 4-bromobenzenesulfonate (2.29 g, 5.09 mmol) and 3-(5-fluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)-propylamine (1.85 g, 8.97 mmol) was added sodium carbonate (1.57 g, 14.8 mmol) and 11 mL of DMSO. The mixture was stirred at 110°C for 7 hours and

then stirred at room temperature overnight. The solvent was evaporated at reduced pressure. The residue was partitioned between 500 mL each of ethyl acetate and water. The ethyl acetate layer was washed with water (250 mL) twice and dried over anhydrous magnesium sulfate. Filtration through Celite and concentration in vacuum gave 3.7 g of oil. This was chromatographed on silica gel 0-10% methanol/ethyl acetate to give 1.32 g of the free base as a yellow oil. This was dissolved in ethanol and added to a solution of fumaric acid (0.407 g, 3.51 mmol) in ethanol. Filtration gave 1.44 g of the (S)-enantiomer of the title compound as nearly white fumarate, m.p. 156-161°C.

Elemental Analysis for: $C_{25}H_{26}FN_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.3\ H_2O$

Calc'd: C, 64.39; H, 5.70; N, 7.77

Found: C, 64.38; H, 5.73; N, 7.68

EXAMPLE 13

N-[3-(5,7-Difluoro-1H-indol-3-yl)propyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine

[0108] To a mixture of [(2R)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl 4-bromobenzenesulfonate (2.10 g, 4.66 mmol) and 3-(5,7-difluoro-1H-indol-3-yl)-propylamine (1.72 g, 8.18 mmol) was added sodium carbonate (1.43 g, 13.5 mmol) and 20 mL of DMSO. The mixture was stirred at room temperature for 4 days. The solvent was evaporated at reduced pressure. The residue was partitioned between 500 mL of ethyl acetate and water. The ethyl acetate layer was washed with water (250 mL) twice and dried over anhydrous magnesium sulfate. Filtration and concetration in vacuum gave 2.18 g of oil. This was chromatographed on silica gel with 0-10% methanol/ethyl acetate as elusant to give 1.35 g of the free base as an oil. This was dissolved in ethanol and added to a solution of fumaric acid (0.124 g, 1.07 mmol) in ethanol. Filtration gave 0.506 g of the (S)-enantiomer of the title compound as white fumarate, m.p. 188-195°C.

Elemental Analysis for: $C_{24}H_{23}F_2N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.5\ C_2H_5OH$

Calc'd: C, 61.92; H, 5.37; N, 7.47

Found: C, 61.79; H, 5.46; N, 7.39

EXAMPLE 14

N-(2,3-Dihydro-[1,4]dioxino[2,3-*f*]quinolin-2-ylmethyl)-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)propyl]amine

[0109] A solution of (2R)-toluene-4-sulfonic acid 2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-*f*]quinolin-2-ylmethyl ester (0.6 g, 1.6 mmol), 3-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)propylamine (0.62 g, 3.2 mmol) and triethylamine (0.33 g, 3.2 mmol) in dimethylsulfoxide (20 mL) was heated at 90°C under nitrogen for 9 hours. The reaction mixture was poured into water (100 mL) and extracted with methylene chloride (3 x 100 mL). The organic layer was washed with water (3 x 150 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and the solvent was removed under vacuum. The crude oil was column chromatographed on silica gel (5% methanol/ethyl acetate). The product-containing fractions were concentrated in vacuum to give 0.31 g of the (S)-enantiomer of the title compound as a brown oil. The dihydrochloride salt was prepared in ethyl acetate as a yellow solid, m.p. 196-199°C.

Elemental Analysis for: $C_{23}H_{22}FN_3O_2 \cdot 2\ HCl \cdot H_2O$

Calc'd: C, 57.27; H, 5.43; N, 8.71

Found: C, 57.32; H, 5.47; N, 8.48

EXAMPLE 15

N-(2,3-Dihydro-[1,4]dioxino[2,3-*f*]quinolin-2-ylmethyl)-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)propyl]-N-methylamine

[0110] To a solution of (2S)-(2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-*f*]quinolin-2-ylmethyl)-[3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-propyl]-amine (0.13 g, 0.33 mmol) and formaldehyde (37 wt. % in water, 0.26 g, 3.3 mmol) in methanol (20 mL) was added sodium cyanoborohydride (0.038 g, 0.59 mmol) and acetic acid (0.03g, 0.5 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature under nitrogen overnight, then quenched with 1N NaOH (5 mL). The mixture was extracted with methylene chloride (3 x 50 mL). The organic layer was washed with water (3 x 50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and the solvent was removed under vacuum. The crude oil was column chromatographed on silica gel (5% methanol-methylene chloride). The product-containing fractions were concentrated in vacuum to give 0.1

g of the (S)-enantiomer of the title compound as a brown oil. The dihydrochloride salt was prepared in ethyl acetate as a yellow solid (decomposed at 78°C).

Elemental Analysis for: $C_{24}H_{24}FN_3O_2 \cdot 2\ HCl \cdot 3.25\ H_2O$

Calc'd: C, 53.69; H, 6.10; N, 7.83

Found: C, 53.56; H, 6.16; N, 7.49

EXAMPLE 16

N-[3-(5,7-Difluoro-1H-indol-3-yl)propyl]-N-methyl-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine

[0111] To a solution of N-[3-(5,7-difluoro-1H-indol-3-yl)propyl]-N-[[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl]amine (0.94 g, 2.2 mmol) in 4.3 mL of methanol was added paraformaldehyde (0.0844 g, 2.81 mmol). 4.3 mL of a stock solution of methanol/HCl (1 drop conc HCl in 16 mL of methanol) was added to adjust the pH to approximately 5. Sodium cyanoborohydride (0.225 g, 3.58 mmol) was added. The reaction was stirred at room temperature for 18 hours. One drop of concentrated HCl was added. The solvent was evaporated at reduced pressure. The residue was partitioned between 350 mL each of ethyl acetate and saturated aqueous sodium bicarbonate. The ethyl acetate layer was washed with water (200 mL) twice and saturated brine once. It was dried over anhydrous magnesium sulfate. Filtration and concentration in vacuum gave 1.00 g of crude residue. This was chromatographed on silica gel with gradient elution commencing with 1:1 ethyl acetate/hexane and ending with ethyl acetate to give 0.35 g of the free base as an oil. This was dissolved in ethanol and added to a solution of excess HCl in methanol. Filtration gave 0.343 g of the (S)-enantiomer of the title compound as a yellow dihydrochloride, m.p. dec. >240°C.

Elemental Analysis for: $C_{25}H_{25}F_2N_3O_2 \cdot 2\ HCl \cdot 0.2\ H_2O$

Calc'd: C, 58.42; H, 5.37; N, 8.17

Found: C, 58.50; H, 5.44; N, 8.13

EXAMPLE 17

N-[2-(1-Benzofuran-3-yl)ethyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine

[0112] To a stirred solution of 2-benzofuran-3-yl-ethylamine (390 mg, 2.42 mmol) in 3 mL of anhydrous DMSO was added [(2R)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl 4-bromobenzenesulfonate (363 mg, 0.807 mmol). The reaction mixture was heated to 50°C overnight. The reaction was diluted with saturated aqueous sodium bicarbonate (10 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (3 x 30 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated in vacuum. Flash chromatography on SiO_2 (5% MeOH/CH_2Cl_2) afforded 252 mg (83%) of the (S)-enantiomer of the title compound as a yellow oil. The fumarate salt was prepared, yielding 280 mg of a yellow solid, m.p. 210–214°C; MS (ESI) *m/z* 375 $[M+H]^+$.

Elemental Analysis for: $C_{23}H_{22}N_2O_3 \cdot 1.5\ C_4H_4O_4$

Calc'd: C, 63.50; H, 5.15; N, 5.11

Found: C, 63.21; H, 5.19; N, 4.87

EXAMPLE 18

N-[3-(1-Benzofuran-3-yl)propyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine

[0113] To a stirred solution of 3-benzofuran-3-yl-propylamine (700 mg, 4.34 mmol) in 6 mL of anhydrous DMSO was added [(2R)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl 4-bromobenzenesulfonate (652 mg, 1.45 mmol). The reaction mixture was heated to 50°C overnight. The reaction was diluted with saturated aqueous sodium bicarbonate (10 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (3 x 30 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated in vacuum. Flash chromatography on SiO_2 (5% MeOH/CH_2Cl_2) afforded 510 mg (90%) of the (S)-enantiomer of the title compound as a yellow oil. The fumarate salt was prepared, yielding 93 mg of a yellow solid, m.p. 165–170°C; MS (ESI) *m/z* 389 $[M+H]^+$.

Elemental Analysis for: $C_{24}H_{24}N_2O_3 \cdot C_4H_4O_4$
Calc'd: C, 66.66; H, 5.59; N, 5.55
Found: C, 64.56; H, 5.67; N, 5.05

EXAMPLE 19

N-[3-(7-Methoxy-1-benzofuran-3-yl)propyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine

[0114] To a stirred solution of 3-(7-methoxy-benzofuran-3-yl)-propylamine (770 mg, 3.75 mmol) in 5 mL of anhydrous DMSO was added [(2R)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl 4-bromobenzenesulfonate (563 mg, 1.25 mmol). The reaction mixture was heated to 50°C overnight. The reaction was diluted with saturated aqueous sodium bicarbonate (10 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (3 x 30 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated in vacuum. Flash chromatography on SiO_2 (5% MeOH/CH_2Cl_2) afforded 120 mg (23%) of the (S)-enantiomer of the title compound as a yellow oil. The fumarate salt was prepared, yielding 132 mg of a beige solid, m.p. 155–160°C; MS (ESI) *m/z* 419 $[M+H]^+$.
Elemental Analysis for: $C_{25}H_{26}N_2O_4 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.16\ C_4H_8O_2 \cdot 0.09\ H_2O$
Calc'd: C, 64.7; H, 5.76; N, 5.09
Found: C, 64.3; H, 5.55; N, 5.04

EXAMPLE 20

N-[3-(1-Benzothien-3-yl)propyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine

[0115] To a stirred solution of 3-benzo[b]thiophen-3-yl-propylamine (382 mg, 2.0 mmol) in 1 mL of anhydrous DMSO was added [(2R)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl 4-bromo-benzenesulfonate (300 mg, 0.67 mmol). The reaction mixture was heated at 40°C for 18 hours. The reaction was diluted with H_2O (10 mL), poured into saturated aqueous sodium bicarbonate (25 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 25 mL). The combined organic layers were

washed with 1:1 H_2O/brine (40 mL) and brine (40 mL), then were dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography (2 x 20 cm SiO_2, CH_2Cl_2 to 3% MeOH/CH_2Cl_2 gradient) afforded 221 mg (81%) of the (S)-enantiomer of the title compound as a thick gum. The fumarate salt was prepared by treating the amine in ethyl acetate with a solution of fumaric acid (63 mg , 0.54 mmol) in methanol. The precipitated salt weighed 238 mg (m.p. 185-186 °C); MS (ESI) m/z 405 $[M+H]^+$.

Elemental Analysis for: $C_{24}H_{24}N_2O_2S \cdot C_4H_4O_4$

Calc'd: C, 64.60; H, 5.42; N, 5.38

Found: C 64.29; H, 5.30; N, 5.23

EXAMPLE 21

N-[2-(1-Benzothien-3-yl)ethyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine

[0116] To a stirred solution of 2-benzo[b]thiophen-3-yl-ethylamine (354 mg, 2.0 mmol) in 1 mL of anhydrous DMSO was added [(2R)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl 4-bromo-benzenesulfonate (300 mg, 0.67 mmol). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 4 days. The reaction was diluted with H_2O (10 mL), poured into saturated aqueous sodium bicarbonate (25 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 25 mL). The combined organic layers were washed with 1:1 H_2O/brine (40 mL) and brine (40 mL), then were dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated in vacuum. Flash chromatography (2 x 20 cm SiO_2, CH_2Cl_2 to 3% MeOH/CH_2Cl_2 gradient) afforded 225 mg (86%) of the (S)-enantiomer of the title compound as a thick oil. The fumarate salt was prepared by treating the amine in ethyl acetate with a solution of 66 mg (0.57 mmol) fumaric acid in methanol. The precipitated salt, a pale yellow solid, weighed 190 mg (m.p. 124-127 °C); MS (ESI) *m/z* 391 $[M+H]^+$.

Elemental Analysis for: $C_{23}H_{22}N_2O_2S \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.50\ H_2O$

Calc'd: C, 62.90; H, 5.28; N, 5.43

Found: C, 62.55; H, 5.23; N, 5.34

EXAMPLE 22

N-[3-(1-Benzothien-3-yl)propyl]-N-methyl-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine

[0117] To a stirred solution of N-[3-(1-benzothien-3-yl)propyl]-N-{[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl}amine (340 mg, 0.84 mmol) in 5 ml of anhydrous THF was added formaldehyde (484 µL), acetic acid (96 µL, 1.68 mmol), and sodium triacetoxyborohydride (1.46 g, 6.9 mmol). The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 3 days. The reaction was quenched with 1 M aqueous NaOH (10 mL), diluted with H_2O (20 mL), made basic with more 1 M aqueous NaOH, and extracted with methylene chloride (3 x 40 mL). The combined organic layers were washed with brine (3 x 120 mL), dried over magnesium sulfate, filtered, and concentrated in vacuum. Flash chromatography on SiO_2 (5% MeOH/CH_2Cl_2) afforded 270 mg (77%) of the (S)-enantiomer of the title compound as a yellow oil. The fumarate salt was prepared, yielding 189 mg of a beige solid, m.p. 123-127°C; MS (ESI) *m/z* 419 $[M+H]^+$.

Elemental Analysis for: $C_{25}H_{26}N_2O_2S \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.75\ H_2O$

Calc'd: C, 63.55; H, 5.79; N, 5.11

Found: C, 63.40; H, 5.58; N, 4.81

EXAMPLE 23

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

[0118] A solution of (2R)-toluene-4-sulfonic acid 2-methyl-7,8-dihydro-1,6,9-trioxa-3-aza-cyclopenta[*a*]-napthalen-8-ylmethyl)-ester (0.4 g, 1.1 mmol), 3-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)propylamine (0.41 g, 2.2 mmol) and triethylamine (0.29 g, 2.2 mmol) in dimethylsulfoxide (20 mL) was heated at 90°C under nitrogen for 9 hours. The reaction mixture was poured into water (100 mL) and extracted with methylene chloride (3 x 80 mL). The organic layer was washed with water (3 x 100 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and the solvent was removed under vacuum. The crude oil was column chromatographed on silica gel (5% methanol-methylene chloride). The product-containing fractions were concentrated in vacuum to give 0.14

g of the (S)-enantiomer of the title compound as a yellow oil. The hydrochloride salt was prepared in ethyl acetate as an off-white solid, m.p. 91-93°C.

Elemental Analysis for: $C_{22}H_{22}FN_3O_2 \cdot 1.5\ HCl \cdot 1.25\ H_2O$

Calc'd: C, 55.91; H, 5.54; N, 8.89

Found: C, 56.04; H, 5.74; N, 8.59

EXAMPLE 24

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

[0119] To a solution of [3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-propyl]-(2-methyl-7,8-dihydro-1,6,9-trioxa-3-aza-cyclopenta[*a*]napthalen-8-ylmethyl)-amine (0.05 g, 0.13 mmol) and formaldehyde (37 wt. % in water, 0.1 g, 1.3 mmol) in methanol (10 mL) was added sodium cyanoborohydride (0.014 g, 0.23 mmol) and acetic acid (0.01g, 0.26 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature under nitrogen overnight, then quenched with 1N NaOH (5 mL). The mixture was extracted with methylene chloride (3 x 40 mL). The organic layer was washed with water (3 x 30 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and the solvent was removed under vacuum. The crude oil was column chromatographed on silica gel (5% methanol-methylene chloride). The product-containing fractions were concentrated in vacuum to give 48 mg of the (S)-enantiomer of the title compound as a brown oil. The dihydrochloride salt was prepared in ethyl acetate as a white solid, m.p. 136-139°C.

Elemental Analysis for: $C_{23}H_{24}FN_3O_3 \cdot 2\ HCl \cdot H_2O$

Calc'd: C, 55.21; H, 5.64; N, 8.40

Found: C, 55.40; H, 5.44; N, 8.29

EXAMPLE 25

N-Ethyl-N-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)propyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine

[0120] N-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)propyl]-N-[[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl)amine (0.931 g, 2.30 mmol) was dissolved in 4.6 mL of methanol with heat. The solution was then cooled in an ice-bath. Acetaldehyde (0.20 mL, 0.16 g, 3.6 mmol) was added. 4.6 mL of a stock solution of HCl/methanol (one drop of conc HCl in 16 mL of methanol) was added to adjust the pH to approximately 5. Sodium cyanoborohydride (0.266 g, 4.23 mmol) was added. The reaction was stirred at room temperature and was complete in 4 hours. One drop of concentrated HCl was added. The solvent was evaporated at reduced pressure. The residue was partitioned between 350 mL each of ethyl acetate and saturated aqueous sodium bicarbonate. The ethyl acetate layer was washed with water (200 mL) twice and saturated brine once. It was dried over anhydrous magnesium sulfate. Filtration and concentration in vacuum gave 1.00 g of yellow oil. This was chromatographed on silica gel with gradient elution commencing with 1:1 ethyl acetate/hexane and ending with ethyl acetate to give 0.18 g of the free base as a clear colorless oil. Another 0.26 g was collected contaminated with one impurity. The pure portion was dissolved in ethanol and excess EtOH/HCl added. Filtration gave 0.075 g of the (S)-enantiomer of the title compound as a yellow dihydrochloride, m.p. 158-175 °C.

Elemental Analysis for: $C_{26}H_{28}FN_3O_2 \cdot 2\ HCl \cdot 1.5\ H_2O$

Calc'd: C, 58.54; H, 6.23; N, 7.88

Found: C, 58.55; H, 5.99; N, 7.56

EXAMPLE 26

N-[3-(5,7-Difluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)propyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine

[0121] To a mixture of [(2R)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl 4-bromobenzenesulfonate (0.645 g, 1.43 mmol) and 3-(5,7-difluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)-propylamine (1.01 g, 4.50 mmol) was added sodium carbonate

(0.66 g, 6.2 mmol) and 12 mL of DMSO. The mixture was stirred at 50°C for 21 hours. The solvent was evaporated at reduced pressure. The residue was partitioned between 500 mL each of ethyl acetate and water. The ethyl acetate layer was washed with water (300 mL) twice and dried over anhydrous magnesium sulfate. Filtration and concentration in vacuum gave 1.60 g of oil. This was chromatographed on silica gel with 0-5% methanol in ethyl acetate to give 0.83 g of the free base as an oil. A 0.23 g portion was dissolved in ethanol. Saturated HCl/ethanol was added in excess. Filtration gave 0.204 g of the (S)-enantiomer of the title compound as a white solid dihydrochloride, m.p. dec. >239°C.

Elemental Analysis for: $C_{25}H_{25}F_2N_3O_2 \cdot 2\ HCl \cdot 1/3\ H_2O$

Calc'd: C, 58.15; H, 5.40; N, 8.14

Found: C, 58.09; H, 5.28; N, 8.01

EXAMPLE 27

N-[3-(5,7-Difluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)propyl]-N-methyl-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine

[0122] To 3-(5,7-difluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)-N-[[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl]propan-1-amine (0.57 g, 1.3 mmol) was added a warm suspension of paraformaldehyde (0.0625 g, 2.08 mmol) in 2.3 mL of methanol. 2.3 mL of a stock solution of HCl/methanol (one drop conc HCl in 16 mL of methanol) was added to adjust the pH to approximately 5. Sodium triacetoxyborohydride (0.48 g, 2.3 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature till the evolution of gas ceased. There was still starting material present. Excess HCl/methanol (2.3 mL) was added. $NaBH_4$ (0.42 g, 11 mmol) was added slowly. Sufficient methanol was added to allow efficient stirring. The reaction was stirred at room temperature for 1 day. HCl was added dropwise until no more gas was evolved. The solvent was evaporated in vacuum. The residue was partitioned between 500 mL each of ethyl acetate and saturated aqueous sodium bicarbonate. The ethyl acetate portion was washed with water (350 mL) twice. Drying over magnesium sulfate, filtration and evaporation of the solvent gave 0.65 g of oil. This was chromatographed on silica gel with a gradient of ethyl acetate and methanol to give 0.53 g of the free base as a colorless oil. This was dissolved in

ethanol. An excess of saturated HCl/ethanol was added. Filtration gave 0.542 g of the (S)-enantiomer of the title compound as a yellow solid dihydrochloride, m.p. 190-204 °C.

Elemental Analysis for: $C_{26}H_{27}F_2N_3O_2 \cdot 2\ HCl \cdot 1.25\ H_2O$

Calc'd: C, 57.10; H, 5.80; N, 7.68

Found: C, 57.05; H, 5.81; N, 7.59

EXAMPLE 28

N-[4-(1-Benzofuran-3-yl)butyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine

[0123] To a stirred solution of 4-benzofuran-3-yl-butylamine (770 mg, 4.07 mmol) in 6 mL of anhydrous DMSO was added [(2R)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl 4-bromobenzenesulfonate (611 mg mg, 1.36 mmol). The reaction mixture was heated to 50°C overnight. The reaction was diluted with saturated aqueous sodium bicarbonate (10 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (3 x 30 mL), dried over anhydrous magnesium sulfate, filtered, and concentrated in vacuum. Flash chromatography on SiO_2 (5% MeOH/CH_2Cl_2) afforded 403 mg (74%) of the (S)-enantiomer of the title compound as a yellow oil. The fumarate salt was prepared, yielding 285 mg of a beige solid, m.p. 127–130°C; MS (ESI) *m/z* 403 $[M+H]^+$.

Elemental Analysis for: $C_{25}H_{26}N_2O_3 \cdot 0.8\ C_4H_4O_4$

Calc'd: C, 68.38; H, 5.94; N, 5.66

Found: C, 68.06; H, 5.95; N, 6.04

EXAMPLE 29

3-{3-[(8-Methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amino]-propyl}-1H-indole-5-carbonitrile

[0124] A solution of (2R)-4-bromobenzenesulfonic acid 2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-*f*]quinolin-2-ylmethyl ester (1.13 g, 2.5 mmol), 3-(5-cyano-1H-indol-3-yl)propylamine (0.65 g, 3.2 mmol) and triethylamine (0.7 mL, 5.0 mmol) in dimethylsulfoxide (40 mL) was heated at 90°C under nitrogen for 16 hours. The

reaction mixture was quenched with 1N sodium hydroxide and extracted with methylene chloride (3 x 100 mL). The organic layer was washed with water (3 x 150 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and the solvent was removed under vacuum. The crude oil was column chromatographed on silica gel (10% methanol-ethyl acetate). The product-containing fractions were concentrated in vacuum to give 0.54 g of the (S)-enantiomer of the title compound as a brown oil. The dihydrochloride salt was prepared in ethyl acetate as a yellow solid, m.p. 170-174°C.

Elemental Analysis for: $C_{25}H_{24}N_4O_2 \cdot 2\ HCl \cdot 1.75\ H_2O$

Calc'd: C, 58.09; H, 5.75; N, 10.84

Found: C, 58.00; H, 5.91; N, 10.82

EXAMPLE 30

3-[3-[(2-Methyl-7,8-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-ylmethyl)amino]-propyl]-1H-indole-5-carbonitrile

[0125] A solution of (2R)-toluene-4-sulfonic acid 2-methyl-7,8-dihydro-1,6,9-trioxa-3-aza-cyclopenta[*a*]-napthalen-8-ylmethyl)-ester (1.0 g, 2.7 mmol), 3-(5-cyano-1H-indol-3-yl)propylamine (0.7 g, 3.5 mmol) and triethylamine (0.75 mL, 5.4 mmol) in dimethylsulfoxide (20 mL) was heated at 90°C under nitrogen for 16 hours. The reaction mixture was quenched with 1N sodium hydroxide and extracted with methylene chloride (3 x 100 mL). The organic layer was washed with water (3 x 150 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and the solvent was removed under vacuum. The crude oil was column chromatographed on silica gel (10% methanol-ethyl acetate). The product-containing fractions were concentrated in vacuum to give 0.56 g of the (S)-enantiomer of the title compound as a brown oil. The hydrochloride salt was prepared in ethyl acetate as an white solid, m.p. 148-151°C.

Elemental Analysis for: $C_{23}H_{22}N_4O_3 \cdot 1.5\ HCl \cdot 0.75\ H_2O$

Calc'd: C, 58.70; H, 5.35; N, 11.90

Found: C, 58.90; H, 5.72; N, 11.77

EXAMPLE 31

3-[3-[Methyl-(2-methyl-7,8-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-ylmethyl)-amino]-propyl]-1H-indole-5-carbonitrile

[0126] To a solution of [3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-propyl]-(2-methyl-7,8-dihydro-1,6,9-trioxa-3-aza-cyclopenta[*a*]napthalen-8-ylmethyl)-amine (0.45 g, 0.11 mmol) and formaldehyde (37 wt. % in water, 0.9 g, 1.1 mmol) in methanol (20 mL) was added sodium cyanoborohydride (0.13 g, 0.2 *mmol*) and acetic acid (0.13 mL, 2.2 *mmol*) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature under nitrogen overnight, then quenched with 1N NaOH (5 mL). The mixture was extracted with methylene chloride (3 x 60 mL). The organic layer was washed with water (3 x 60 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and the solvent was removed under vacuum. The crude oil was column chromatographed on silica gel (5% methanol-ethyl acetate). The product-containing fractions were concentrated in vacuum to give 0.23 g of the (S)-enantiomer of the title compound as a brown oil. The hydrochloride salt was prepared in ethyl acetate as a white solid, m.p. 140°C (d).
Elemental Analysis for: $C_{24}H_{24}N_4O_3 \cdot 1.5\ HCl \cdot H_2O$
Calc'd: C, 58.93; H, 5.67; N, 11.45
Found: C, 59.20; H, 5.90; N, 11.40

EXAMPLE 32

3-[3-[Methyl-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amino]-propyl]-1H-indole-5-carbonitrile

[0127] To a solution of (2S)-3-[3-[(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-*f*]quinolin-2-ylmethyl)-amino]-proyl)-1*H*-indole-5-carbonitrile (0.2 g, 0.48 mmol) and formaldehyde (37 wt. % in water, 0.39 g, 4.8 mmol) in methanol (20 mL) was added sodium cyanoborohydride (0.05 g, 0.72 mmol) and acetic acid (0.06 mL, 0.96 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature under nitrogen for 4 hours, then quenched with 1N NaOH (5 mL). The mixture was extracted with methylene chloride (3 x 60 mL). The organic layer was washed with water (3 x 50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and the solvent was removed under vacuum. The crude oil was column chromatographed on silica gel (5%

methanol-ethyl acetate). The product-containing fractions were concentrated in vacuum to give 0.18 g of the (S)-enantiomer of the title compound as a brown oil. The dihydrochloride salt was prepared in ethyl acetate as a yellow solid (decomposed at 158 °C).

Elemental Analysis for: $C_{28}H_{28}N_4O_2 \cdot 2\ HCl \cdot 3\ H_2O$

Calc'd: C, 56.42; H, 6.19; N, 10.12

Found: C, 56.15; H, 6.09; N, 9.89

EXAMPLE 33

[3-(6-Fluoro-Indol-1-yl)-propyl]-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amine

[0128] A solution of [(2R)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl 4-bromobenzenesulfonate (0.56 g, 1.2 mmol) in 35 mL of dimethyl sulfoxide and 0.35 mL of triethylamine was added to 3-(6-fluoro-indol-1-yl)-propylamine (0.6 g, 3.1 mmol). The mixture was heated under nitrogen at 90°C for 4 hours. The mixture was cooled to room temperature, made basic with 1N sodium hydroxide and then extracted with 400 mL of methylene chloride. The methylene chloride phase was washed with 300 mL each of water and saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuum. The residue was then column chromatographed on silica gel using first 3.5 L of 55% ethyl acetate/45% hexane to remove the impurities. The product was then eluted using 5% methanol in 95% methylene chloride. The product-containing fractions were then concentrated under vacuum to give 0.83 g of a light brown oil, which was dissolved in ethyl acetate and treated with excess hydrochloric acid in ether to give 0.050 g of the (S)-enantiomer of the title compound as a tan solid dihydrochloride, m.p. 154-156°C.

Elemental Analysis for: $C_{24}H_{24}FN_3O_2 \cdot 3.25\ H_2O \cdot 2\ HCl$

Calc'd: C, 53.69; H, 6.10; N, 7.83

Found: C, 53.67; H, 5.81; N, 7.73

EXAMPLE 34

[3-(6-Fluoro-indol-1-yl)-propyl]-methyl-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amine

[0129] A solution of [3-(6-fluoro-indol-1-yl)-propyl]-[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl]-amine (0.53 g, 1.3 mmol) in 1.05 mL of formaldehyde, 0.11 mL of acetic acid and 20 mL of methanol was added to 95% sodium cyanoborohydride (0.13 g, 1.9 mmole). The mixture was allowed to stir at room temperature under nitrogen overnight. The mixture was partitioned between 400 mL each of methylene chloride and water. The organic portion was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuum. The residue was then column chromatographed on silica gel using 55% ethyl acetate/44% hexane/1% methanol as eluant. The product-containing fractions were concentrated under vacuum to give a yellow oil, which was dissolved in ethyl acetate and treated with excess HCl in ether to give 0.040 g of the (S)-enantiomer of the title compound as a yellow hydrochloride, m.p. 75.9-83.7°C.

Elemental Analysis for: $C_{25}H_{28}FN_3O_2 \cdot 0.7\ H_2O \cdot 3.0\ HCl$

Calc'd: C, 55.31; H, 6.24; N, 7.74

Found: C, 55.56 H, 5.95; N, 7.30

EXAMPLE 35

[4-(5-Fluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)-butyl]-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amine

[0130] To a mixture of [(2R)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl 4-bromobenzenesulfonate (3.69 g, 8.19 mmol) and 4-(5-fluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)-butylamine (2.21 g, 10.0 mmol) was added sodium carbonate (2.47 g, 23.3 mmol) and 20 mL of DMSO. The mixture was stirred at room temperature for 4 days. The solvent was evaporated at reduced pressure. The residue was partitioned between 500 mL each of ethyl acetate and water. The ethyl acetate layer was washed with water (250 mL) 3 times and dried over anhydrous magnesium sulfate. Filtration and concentration in vacuum gave 3.49 g of oil. This was chromatographed

on silica gel with 0-10% methanol/ethyl acetate to give 1.29 g of the free base as a clear, colorless oil. A 0.49 g portion was dissolved in ethanol. An excess of saturated HCl/ethanol was added. Filtration gave 0.256 g of the (S)-enantiomer of the title compound as a yellow dihydrochloride, m.p. 229-235°C.

Elemental Analysis for: $C_{26}H_{28}FN_3O_2 \cdot 2\ HCl \cdot 0.9\ H_2O$

Calc'd: C, 59.75; H, 5.96; N, 8.04

Found: C, 59.71; H, 6.17; N, 7.93

EXAMPLE 36

Ethyl-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)-propyl]-(2-methyl-7,8-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-ylmethyl)-amine

[0131] To a solution of [3-(5-fluoro-1*H*-indol-3-yl)-propyl]-(2-methyl-7,8-dihydro-1,6,9-trioxa-3-aza-cyclopenta[*a*]napthalen-8-ylmethyl)-amine (0.13 g, 0.32 mmol) and acetaldehyde (0.18 mL, 3.2 mmol) in methanol (20 mL) was added sodium cyanoborohydride (0.07 g, 0.57 mmol) and acetic acid (0.04 mL, 0.32 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature under nitrogen overnight, then quenched with 1N NaOH (5 mL). The mixture was extracted with methylene chloride (3 x 50 mL). The organic layer was washed with water (3 x 50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and the solvent was removed under vacuum. The crude oil was column chromatographed on silica gel (5% methanol-methylene chloride). The product-containing fractions were concentrated in vacuum to give 145 mg of the (S)-enantiomer of the title compound as a yellow oil. The dihydrochloride salt was prepared in ethyl acetate as a white solid, m.p. 115°C d.

Elemental Analysis for: $C_{24}H_{24}FN_3O_3 \cdot 2\ HCl \cdot 0.25\ H_2O$

Calc'd: C, 57.55; H, 5.73; N, 8.39

Found: C, 57.83; H, 5.76; N, 8.28

EXAMPLE 37

1-Methyl-3-[3-[(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amino]-propyl]-1H-indole-5-carbonitrile

[0132] A solution of (2R)-4-bromobenzenesulfonic acid-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-*f*]quinolin-2-ylmethyl ester (0.5 g, 1.1 mmol), 3-(5-cyano-1-methyl-indol-3-yl)propylamine (0.33 g, 1.4 mmol) and triethylamine (0.23 mL, 2.2 mmol) in dimethylsulfoxide (20 mL) was heated at 90°C under nitrogen for 16 hours. The reaction mixture was quenched with 1N sodium hydroxide and extracted with methylene chloride (3 x 100 mL). The organic layer was washed with water (3 x 150 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and the solvent was removed under vacuum. The crude oil was column chromatographed on silica gel (10% methanol-ethyl acetate). The product-containing fractions were concentrated in vacuum to give 0.2 g of the (S)-enantiomer of the title compound as a brown oil. The dihydrochloride salt was prepared in ethyl acetate as a yellow solid (decomposed at 148 °C).

Elemental Analysis for: $C_{28}H_{28}N_4O_2 \cdot 2\ HCl \cdot 2.75\ H_2O$

Calc'd: C, 56.88; H, 6.15; N, 10.21

Found: C, 56.72; H, 5.93; N, 10.08

EXAMPLE 38

[4-(6-Fluoro-indol-1-yl)-butyl]-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amine

[0133] A solution of [(2R)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl 4-bromobenzenesulfonate (1.57 g, 3.5 mmol) in 105 mL of dimethyl sulfoxide and 0.97 mL of triethylamine was added to 4-(6-fluoro-indol-1-yl)-butylamine (1.8 g, 7.3 mmol). The mixture was heated under nitrogen at 90°C for 4 hours. The mixture was cooled to room temperature, made basic with 1N sodium hydroxide and then extracted with 400 mL of methylene chloride. The organic portion was washed with 300 mL each of water and saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuum. The residue was column

chromatographed on silica gel using first 55% ethyl acetate/44% hexane/1% methanol to wash off some impurities and then 5% methanol/methylene chloride to elute the product off the column. The product-containing fractions were then concentrated under vacuum to give 0.225 g of a yellow oil. The oil was dissolved in ethyl acetate and treated with excess ethereal HCl to give 0.060 g of the (S)-enantiomer of the title compound as a yellow dihydrochloride, m.p. 122-127°C.

Elemental Analysis for: $C_{25}H_{28}FN_3O_2 \cdot 2\ HCl \cdot 0.50\ H_2O$

Calc'd: C, 59.88; H, 5.83; N, 8.38

Found: C, 59.55; H, 5.87; N, 8.05

241

EXAMPLE 39

3-[4-[(8-Methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amino]-butyl]-1H-indole-5-carbonitrile

[0134] A solution of (2R)-4-bromobenzenesulfonic acid 8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-*f*]quinolin-2-ylmethyl ester (0.84 g, 1.8 mmol), 3-(5-cyano-1H-indol-3-yl)butylamine (0.6 g, 2.8 mmol) and triethylamine (0.52 mL, 3.6 mmol) in dimethylsulfoxide (40 mL) was heated at 90°C under nitrogen overnight. The reaction mixture was quenched with 1N sodium hydroxide and extracted with methylene chloride (3 x 100 mL). The organic layer was washed with water (3 x 150 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and the solvent was removed under vacuum. The crude oil was column chromatographed on silica gel (10% methanol-ethyl acetate). The product-containing fractions were concentrated in vacuum to give 0.25 g of the (S)-enantiomer of the title compound as a brown oil. The dihydrochloride salt was prepared in ethyl acetate as a yellow solid (decomposed at 105 °C).

Elemental Analysis for: $C_{28}H_{28}N_4O_2 \cdot 2\ HCl \cdot 2.25\ H_2O$

Calc'd: C, 57.83; H, 6.07; N, 10.38

Found: C, 57.81; H, 5.93; N, 10.34

EXAMPLE 40

1-Methyl-3-[3-[methyl-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amino]-propyl]-1H-indole-5-carbonitrile

[0135] To a solution of (2S)-1-methyl-3-(3-[(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-*f*]quinolin-2-ylmethyl)-amino]-proyl)-1*H*-indole-5-carbonitrile (0.1 g, 0.23 mmol) and formaldehyde (37 wt. % in water, 0.19 g, 2.3 mmol) in methanol (20 mL) was added sodium cyanoborohydride (0.026 g, 0.41 mmol) and acetic acid (0.027 mL, 0.46 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature under nitrogen for 2 hours, then quenched with 1N NaOH (5 mL). The mixture was extracted with methylene chloride (3 x 50 mL). The organic layer was washed with water (3 x 50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and the solvent was

removed under vacuum. The crude oil was column chromatographed on silica gel (5% methanol-ethyl acetate). The product-containing fractions were concentrated in vacuum to give 0.1 g of the (S)-enantiomer of the title compound as a brown oil. The dihydrochloride salt was prepared in ethyl acetate as a yellow solid (decomposed at 165°C).

Elemental Analysis for: $C_{27}H_{28}N_4O_2 \cdot 2\ HCl \cdot 4\ H_2O$

Calc'd: C, 55.39; H, 6.54; N, 9.57

Found: C, 55.51; H, 6.35; N, 9.57

EXAMPLE 41

3-{4-[Methyl-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amino]-butyl}-1H-indole-5-carbonitrile

[0136] To a solution of (2S)-3-{4-[(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-*f*]quinolin-2-ylmethyl)-amino]-butyl}-1*H*-indole-5-carbonitrile (0.13 g, 0.30 mmol) and formaldehyde (37 wt. % in water, 0.24 g, 3.0 mmol) in methanol (20 mL) was added sodium cyanoborohydride (0.35 g, 0.54 mmol) and acetic acid (0.035 mL, 0.6 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature under nitrogen for 4 hours, then quenched with 1N NaOH (5 mL). The mixture was extracted with methylene chloride (3 x 50 mL). The organic layer was washed with water (3 x 50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered and the solvent was removed under vacuum. The crude oil was column chromatographed on silica gel (5% methanol-ethyl acetate). The product-containing fractions were concentrated in vacuum to give 0.11 g of the (S)-enantiomer of the title compound as a brown oil. The dihydrochloride salt was prepared in ethyl acetate as a yellow solid (decomposed at 155 °C).

Elemental Analysis for: $C_{27}H_{28}N_4O_2 \cdot 2\ HCl \cdot 3\ H_2O$

Calc'd: C, 57.14; H, 6.39; N, 9.87

Found: C, 57.35; H, 6.37; N, 9.76

EXAMPLE 42

[3-(5-Fluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)-propyl]-methyl-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amine

[0137] To a solution of N-[3-(5-fluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)propyl]-N-{[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl}amine (1.05 g, 2.50 mmol) in 100 mL of methanol was added an aqueous 37% formaldehyde solution (2 mL, 0.8 g, 30 mmol). Acetic acid (0.2 mL, 0.2 g, 3 mmol) and then sodium cyanoborohydride (0.28 g, 4.5 mmol) were added. The reaction was stirred at room temperature for 3 hours. No amine starting material remained. One drop of concentrated HCl was added. The mixture was allowed to stir for 2 days. The solvent was evaporated at reduced pressure. The residue was partitioned between 500 mL each of ethyl acetate and water. The ethyl acetate layer was washed with water (250 mL) twice. Saturated brine was added as needed to break up the emulsion. Drying over anhydrous magnesium sulfate, filtration and evaporation of the solvent gave 1.08 g of oil. This was chromatographed on silica gel with gradient elution commencing with 1:1 ethyl acetate/hexane and ending with ethyl acetate to give 0.85 g of the free base as a colorless and almost pure oil. This was dissolved in ethanol. An excess of saturated HCl/ethanol was added. Filtration gave 0.316 g of the (S)-enantiomer of the title compound as a yellow solid dihydrochloride, m.p. 274-275 °C.

Elemental Analysis for: $C_{26}H_{28}FN_3O_2 \cdot 2\ HCl$

Calc'd: C, 61.66; H, 5.97; N, 8.30

Found: C, 62.26; H, 5.93; N, 8.21

EXAMPLE 43

[4-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)-butyl]-methyl-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amine

[0138] To a mixture of N-[4-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)butyl]-N-{[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl}amine (0.87 g, 2.1 mmol) and N-[4-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)butyl]-N-{[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl}amine dihydrochloride (0.46 g, 9.3 mmol) in 100 mL of methanol was added

an aqueous 37% formaldehyde solution (2.39 mL, 0.964 g, 32.1 mmol). Acetic acid (0.1 mL, 0.1 g, 2 mmol) and then sodium cyanoborohydride (0.25 g, 4.0 mmol) were added. The reaction was stirred at room temperature for 18 hours. The solvent was evaporated at reduced pressure. The residue was partitioned between 500 mL each of ethyl acetate and water. The ethyl acetate layer was washed with water (250 mL) 3 times. Drying over anhydrous magnesium sulfate, filtration and evaporation of the solvent gave 1.64 g of oil. This was chromatographed on silica gel with gradient elution commencing with 1:1 ethyl acetate/hexane and ending with ethyl acetate to give 0.86 g of the free base as a colorless oil. This was dissolved in ethanol. An excess of saturated HCl/ethanol was added. Filtration gave 0.771 g of the (S)-enantiomer of the title compound as a yellow solid dihydrochloride, m.p. 274-275°C.

Elemental Analysis for: $C_{26}H_{28}FN_3O_2 \cdot 2\ HCl \cdot 0.5\ H_2O$

Calc'd: C, 60.58; H, 6.06; N, 8.15

Found: C, 60.78; H, 5.84; N, 7.95

EXAMPLE 44

[4-(5-Fluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)-butyl]-methyl-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amine

[0139] To a solution of N-[4-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)butyl]-N-{[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl}amine (0.83 g, 2.0 mmol) in 79 mL of methanol was added an aqueous 37% formaldehyde solution (1.6 mL, 0.65 g, 21 mmol). Acetic acid (1.5 mL, 1.6 g, 26 mmol) and then sodium cyanoborohydride (0.22 g, 3.5 mmol) were added. The reaction was stirred at room temperature for 5 days. Only a trace of amine starting material remained. The solvent was evaporated at reduced pressure. The residue was partitioned between 500 mL each of ethyl acetate and water. The ethyl acetate layer was washed with water (250 mL) twice. Drying over anhydrous magnesium sulfate, filtration and evaporation of the solvent gave 0.79 g of oil. This was chromatographed on silica gel with ethyl acetate and then 2.5% methanol in ethyl acetate to give 0.74 g of the free base as an oil. This was dissolved in ethanol. An excess of saturated HCl/ethanol was added. Filtration gave 0.760 g of the (S)-enantiomer of the title compound as a yellow solid dihydrochloride, m.p. 275-276 °C.

Elemental Analysis for: $C_{27}H_{30}FN_3O_2 \cdot 2$ HCl

Calc'd: C, 62.31; H, 6.20; N, 8.07

Found: C, 62.11; H, 6.04; N, 7.93

EXAMPLE 45

[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)-propyl]-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-propyl-amine

[0140] To a solution of N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)propyl]-N-{[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl}amine (0.39 g, 0.96 mmol) in 4.9 mL of methanol was added propionaldehyde (0.15 mL, 0.12 g, 2.1 mmol). 4.9 mL of a stock solution of HCl/methanol (one drop conc HCl in 16 mL of methanol) was added to adjust the pH to approximately 5. Sodium cyanoborohydride (0.12 g, 1.9 mmol) was added. The reaction was stirred at room temperature and was complete in 3 hours. One drop of concentrated HCl was added. The mixture was stirred overnight. The solvent was evaporated at reduced pressure. The residue was partitioned between 500 mL each of ethyl acetate and water. The ethyl acetate layer was washed with water (250 mL) twice. Saturated brine was added as needed to break up the emulsion. Drying over anhydrous magnesium sulfate, filtration and evaporation of the solvent gave 0.39 g of yellow oil. This was chromatographed on silica gel with gradient elution commencing with 1:1 ethyl acetate/hexane and ending with ethyl acetate to give 0.27 g of the free base as a clear oil. This was dissolved in ethanol. An excess of saturated HCl/ethanol was added. Filtration gave 0.234 g of the (S)-enantiomer of the title compound as a yellow solid dihydrochloride, m.p. 164-170°C.

Elemental Analysis for: $C_{27}H_{30}FN_3O_2 \cdot 2$ HCl $\cdot 2.75$ H_2O

Calc'd: C, 56.89; H, 6.63; N, 7.37

Found: C, 56.81; H, 6.35; N, 7.29

EXAMPLE 46

[3-(4-Fluoro-indol-1-yl)-propyl]-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amine

[0141] A solution of [(2R)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl 4-bromobenzenesulfonate_(1.56 g, 3.5 mmol) in 97.5 mL of dimethyl sulfoxide and 0.97 mL of triethylamine was added to 3-(4-fluoro-indol-1-yl)-propylamine (1.67 g, 8.7 mmol). The mixture was heated under nitrogen at 90°C for 5 hours. The mixture was cooled to room temperature, made basic with 1N sodium hydroxide and then diluted with 400 mL of methylene chloride. The mixture was washed with 300 mL portions of water and saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuum. The residue was column chromatographed on silica gel using 70% ethyl acetate/25% hexane/5% methanol to elute the product off the column. The product-containing fractions were then combined and concentrated under vacuum to give a clear oil. The oil was dissolved in ethyl acetate and treated with excess ethereal HCl to give 0.088 g of the (S)-enantiomer of the title compound as a white hydrochloride, m.p. 203-206°C.

Elemental Analysis for: $C_{24}H_{24}FN_3O_2 \cdot HCl \cdot 0.25\ H_2O$

Calc'd: C, 53.66; H, 5.43; N, 7.45

Found: C, 53.67; H, 5.81; N, 7.73

EXAMPLE 47

[4-(6-Fluoro-indol-1-yl)-butyl]-methyl-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amine

[0142] A solution of [4-(6-fluoro-indol-1-yl)-butyl]-[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl]-amine (0.23 g, 0.5 mmol) in 0.45 mL of formaldehyde, 0.05 mL of acetic acid and 10 mL of methanol was added to 95% sodium cyanoborohydride (0.05 g, 0.5 mmol). The mixture was allowed to stir at room temperature under nitrogen for 4.5 hours. The mixture was partitioned between 400 mL each of ethyl acetate and water. The organic portion was washed with saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuum.

The residue was column chromatographed on silica gel using 15% methanol in ethyl acetate as eluant. The product-containing fractions were concentrated under vacuum to give a yellow oil. The oil was dissolved in ethyl acetate and treated with excess ethereal HCl to give 0.40 g of the (S)-enantiomer of the title compound as a yellow solid dihydrochloride, m.p. 182-188°C.

Elemental Analysis for: $C_{28}H_{28}FN_3O_2 \cdot 2.0\ HCl \cdot 3.0\ H_2O$

Calc'd: C, 55.72; H, 5.47; N, 7.50

Found: C, 53.67; H, 6.07; N, 7.46

EXAMPLE 48

[3-(4-Fluoro-indol-1-yl)-propyl]-methyl-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amine

[0143] A solution of [3-(4-fluoro-indol-1-yl)-propyl]-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amine (0.19 g, 0.5 mmol) in 0.71 mL of formaldehyde, 0.07 mL of acetic acid and 18 mL of methanol was added to 95% sodium cyanoborohydride (0.09 g, 1.3 mmol). The mixture was allowed to stir at room temperature under nitrogen for 4 hours. The mixture was diluted to 400 mL with methylene chloride, washed with 300 mL each of water and saturated brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated in vacuum to a yellow oil. The residue was column chromatographed on silica gel using 75% ethyl acetate and 25% hexane as eluant. The product-containing fractions were concentrated under vacuum to give a yellow oil and the oil was dissolved in ethyl acetate and treated with excess ethereal HCl to give 0.060 g of the (S)-enantiomer of the title compound as a yellow dihydrochloride, m.p. 125-137°C.

Elemental Analysis for: $C_{24}H_{24}FN_3O_2 \cdot 2.0\ HCl \cdot 1.0\ H_2O \cdot 0.2\ C_4H_8O_2$

Calc'd: C, 58.75; H, 5.98; N, 8.09

Found: C, 58.78; H, 5.91; N, 8.04

EXAMPLE 49

N-[4[(5-Chloro-1-benzothien-3-yl)butyl]-N-[[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl}amine

[0144] A mixture of [(2R)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl 4-bromobenzenesulfonate (250 mg, 0.556 mmol) and 4-(5-chloro-benzo[b]thiophen-3-yl)-butylamine (400 mg, 1.67 mmol) in anhydrous dimethylsulfoxide (3 mL) was heated at 40°C for three days. The cooled reaction was diluted 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 on silica gel (3/97 2 M ammonia in methanol/methylene chloride) did not provide clean product. Re-chromatography on silica gel (90/5/5 ethyl acetate/hexane/triethylamine) afforded 236 mg (94%) of the title compound as a yellow viscous oil, which was converted to its fumarate salt as a yellow solid: mp 140-144°C; MS (ES) *m/z* 453 $[M+H]^+$; $[\alpha]_D$ -28.9° (*c* 1.0, DMSO).

Elemental Analysis for: $C_{25}H_{25}ClN_2O_2S \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.1\ C_4H_8O_2 \cdot H_2O$

Calc'd: C, 59.26; H, 5.38; N, 4.70

Found: C, 59.05; H, 5.07; N, 4.35

EXAMPLE 50

N-[3-(5-Chloro-1-benzothien-3-yl)propyl]-N-[[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl}amine

[0145] A mixture of [(2R)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl 4-bromobenzenesulfonate (406 mg, 0.90 mmol) and 3-(5-chloro-benzo[b]thiophen-3-yl)-propylamine (610 mg, 2.7 mmol) in anhydrous dimethylsulfoxide (4 mL) was heated at 40°C overnight. The cooled reaction was diluted with saturated aqueous sodium bicarbonate (25 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 25 mL). The combined organic layers were washed with brine (40 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (3/2/95 methanol / 2 M ammonia in methanol / methylene chloride) afforded 340 mg (86%) of the title compound as a yellow viscous oil, which was converted to its

fumarate salt as a yellow solid: mp 193-196°C; MS (ES) *m/z* 439 $[M+H]^+$; $[\alpha]_D$ -26.9° (*c* 1.0, DMSO)

Elemental Analysis for: $C_{24}H_{23}ClN_2O_2S \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.7\ C_4H_8O_2 \cdot H_2O$

Calc'd: C, 58.28; H, 5.49; N, 4.41

Found: C, 57.91; H, 5.28; N, 4.44

EXAMPLE 51

N-[3-(5-Fluoro-1-benzothien-3-yl)propyl]-N-{[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl}amine

[0146] A mixture of [(2R)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl 4-bromobenzenesulfonate (151 mg, 0.669 mmol) and 3-(5-fluoro-benzo[b]thiophen-3-yl)-propylamine (140 mg, 0.335 mmol) in anhydrous dimethylsulfoxide (7 mL) was stirred at ambient temperature for three days without any apparent reaction occurring. The reaction was then heated at 40°C for two days, resulting in complete conversion. The cooled reaction was diluted with saturated aqueous sodium bicarbonate (35 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 35 mL). The combined organic layers were washed with brine (40 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (2/2/96 methanol / 2 M ammonia in methanol / methylene chloride) afforded 90 mg (63%) of the title compound as a yellow viscous oil, which was converted to its fumarate salt as a yellow solid: mp 117-120°C; MS (ES) *m/z* 423 $[M+H]^+$; $[\alpha]_D$ -29.1° (*c* 0.94, DMSO)

Elemental Analysis for: $C_{24}H_{23}FN_2O_2S \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.5\ H_2O$

Calc'd: C, 61.41; H, 5.15; N, 5.12

Found: C, 61.07; H, 5.03; N, 4.89

EXAMPLE 52

N-[4-(1-Benzofuran-3-yl)butyl]-N-ethyl-N-{[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl}amine

[0147] To a solution of N-[3-(1-benzofuran-3-yl)propyl]-N-{[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl}amine (206 mg, 0.512 mmol) in

anhydrous tetrahydrofuran (3 mL) was added acetaldehyde (206 µL, 3.67 mmol), sodium triacetoxyborohydride (445 mg, 2.1 mmol), and glacial acetic acid (41 µL, 0.716 mmol). The reaction was allowed to stir at ambient temperature overnight, then was quenched with 1 M aqueous sodium hydroxide (5 mL) and diluted with water (10 mL). The aqueous mixture was extracted with methylene chloride (3 x 25 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, filtered, and concentrated *in vacuo*. Flash chromatography on silica gel (50/45/5 ethyl acetate/hexane/triethylamine) afforded 120 mg (55%) of the title compound as an orange oil, which was converted to its fumarate salt as a brown solid: mp 87-92°C; MS (ES) *m/z* 431 $[M+H]^+$; $[\alpha]_D$ -8.58° (*c* 1.0, DMSO).

Elemental Analysis for: $C_{27}H_{30}N_2O_3 \cdot 1.3\ C_4H_4O_4 \cdot 0.7\ H_2O$

Calc'd: C, 65.10; H, 6.21; N, 4.72

Found: C, 65.56; H, 6.43; N, 4.33

[0148] When ranges are used herein for physical properties, such as molecular weight, or chemical properties, such as chemical formulae, all combinations and subcombinations of ranges specific embodiments therein are intended to be included.

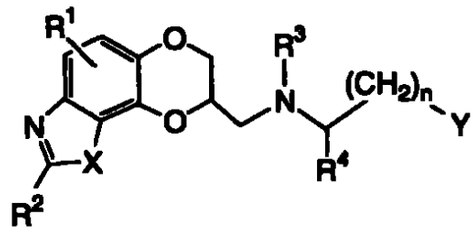
[0149] The disclosures of each patent, patent application, and publication cited or described in this document are hereby incorporated herein by reference, in their entirety.

[0150] Those skilled in the art will appreciate that numerous changes and modifications can be made to the preferred embodiments of the invention and that such changes and modifications can be made without departing from the spirit of the invention. It is, therefore, intended that the appended claims cover all such equivalent variations as fall within the true spirit and scope of the invention.

CLAIMS

What is claimed is:

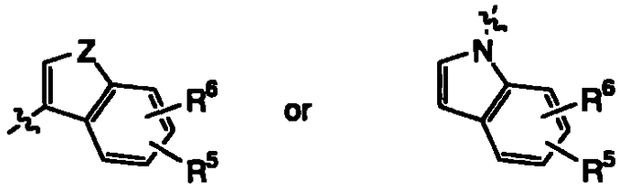
1. A compound of Formula I:



I

wherein

Y is



X is O, N=CH, CR^7=CH or CR^7=N, in which R^7 is hydrogen or alkyl of 1 to 6 carbon atoms;

Z is O, S or NR^8, in which R^8 is hydrogen or alkyl of 1 to 6 carbon atoms;

R^1, R^5 and R^6 are, independently, hydrogen, hydroxy, halo, cyano, carboxamido, carboalkoxy of two to six carbon atoms, trifluoromethyl, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, alkoxy of 1 to 6 carbon atoms, alkanoyl of 2 to 6 carbon atoms, alkanoyloxy of 2 to 6 carbon atoms, amino, mono- or di-alkylamino in which each alkyl group has 1 to 6 carbon atoms, alkanamido of 2 to 6 carbon atoms, alkanesulfonyl of 1 to 6 carbon atoms or alkanesulfonamido of 1 to 6 carbon atoms;

R^2 is 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;

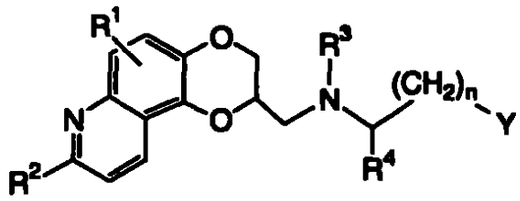
R^3 and R^4 are, independently, hydrogen or alkyl of 1 to 6 carbon atoms;

n is 1, 2 or 3;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. A compound of Formula I as claimed in claim 1, wherein X is CR^7=CH where R^7 is hydrogen or alkyl of 1 to 3 carbon atoms.

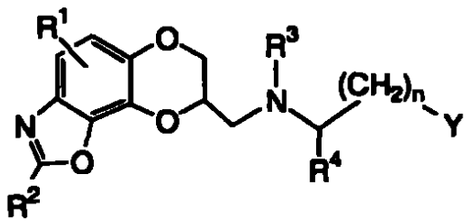
3. A compound as claimed in claim 1 of Formula Ia:



Ia

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

4. A compound as claimed in claim 1 of Formula Ib:



Ib

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. A compound as claimed in any one of claims 1 to 4, wherein R^1 is hydrogen, halo, cyano, trifluoromethyl, alkyl of 1 to 6 carbon atoms or alkoxy of 1 to 6 carbon atoms.

6. A compound as claimed in any one of claims 1 to 4, wherein R^1 is hydrogen, halo or alkoxy of 1 to 6 carbon atoms.

7. A compound as claimed in any one of claims 1 to 4, wherein R^1 is hydrogen.

8. A compound as claimed in any one of claims 1 to 7, wherein R^2 is hydrogen, amino or alkyl of 1 to 6 carbon atoms.

9. A compound as claimed in any one of claims 1 to 7, wherein R^2 is hydrogen or alkyl of 1 to 3 carbon atoms.

10. A compound as claimed in any one of claims 1 to 9, wherein R^3 and R^4 are independently selected from hydrogen or alkyl of 1 to 3 carbon atoms.

11. A compound as claimed in any one of claims 1 to 10, wherein R^4 is hydrogen.

12. A compound as claimed in any one of claims 1 to 11, wherein R^7 and R^8 are independently selected from hydrogen or alkyl of 1 to 3 carbon atoms.

13. A compound as claimed in any one of claims 1 to 12, wherein R^5 and R^6 are independently selected from hydrogen, hydroxy, halo, cyano, carboxamido, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, or alkoxy of 1 to 6 carbon atoms.

14. A compound as claimed in any one of claims 1 to 12, wherein R^5 and R^6 are independently selected from hydrogen, cyano or halogen.

15. A compound as claimed in any one of claims 1 to 14, wherein Z is NR^8

16. A compound as claimed in claim 15, wherein R^8 is hydrogen or alkyl of 1 to 3 carbon atoms.

17. A compound as claimed in any one of claims 1 to 16, wherein n is 2 or 3.

18. A compound of claim 1, wherein R^1 hydrogen, halo, cyano, trifluoromethyl, alkyl of 1 to 6 carbon atoms or alkoxy of 1 to 6 carbon atoms.

19. A compound of claim 1, wherein R^1 is hydrogen, halo or alkoxy of 1 to 6 carbon atoms, R^2, R^3, R^7 and R^8 are hydrogen or alkyl of 1 to 3 carbon atoms, R^4 is

hydrogen, R^5 and R^6 are independently hydrogen, cyano or halogen, Z is NR^5 and n is 2 or 3.

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

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

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

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

24. The compound of claim 1 which is N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)propyl]-N-(8-ethyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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

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

27. The compound of claim 1 which is N-[3-(7-fluoro-1H-indol-3-yl)propyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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

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

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

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

32. The compound of claim 1 which is N-[3-(5,7-difluoro-1H-indol-3-yl)propyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

33. The compound of claim 1 which is N-(2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)propyl]amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

34. The compound of claim 1 which is N-(2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)propyl]-N-methylamine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

35. The compound of claim 1 which is N-[3-(5,7-difluoro-1H-indol-3-yl)propyl]-N-methyl-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

36. The compound of claim 1 which is N-[2-(1-benzofuran-3-yl)ethyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

37. The compound of claim 1 which is N-[3-(1-benzofuran-3-yl)propyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

38. The compound of claim 1 which is N-[3-(7-methoxy-1-benzofuran-3-yl)propyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

39. The compound of claim 1 which is N-[3-(1-benzothien-3-yl)propyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

40. The compound of claim 1 which is N-[2-(1-benzothien-3-yl)ethyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

41. The compound of claim 1 which is N-[3-(1-benzothien-3-yl)propyl]-N-methyl-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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

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

44. The compound of claim 1 which is N-ethyl-N-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-yl)propyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

45. The compound of claim 1 which is N-[3-(5,7-difluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)propyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

46. The compound of claim 1 which is N-[3-(5,7-difluoro-1-methyl-1H-indol-3-yl)propyl]-N-methyl-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

47. The compound of claim 1 which is N-[4-(1-benzofuran-3-yl)butyl]-N-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

48. The compound of claim 1 which is 3-{3-[(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amino]-propyl}-1H-indole-5-carbonitrile or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

49. The compound of claim 1 which is 3-{3-[(2-methyl-7,8-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-ylmethyl)amino]-propyl}-1H-indole-5-carbonitrile or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

50. The compound of claim 1 which is 3-{3-[methyl-(2-methyl-7,8-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-ylmethyl)-amino]-propyl}-1H-indole-5-carbonitrile or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

51. The compound of claim 1 which is 3-{3-[methyl-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amino]-propyl}-1H-indole-5-carbonitrile or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

52. The compound of claim 1 which is [3-(6-fluoro-indol-1-yl)-propyl]-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

53. The compound of claim 1 which is [3-(6-fluoro-indol-1-yl)-propyl]-methyl-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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

55. The compound of claim 1 which is ethyl-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-yl)-propyl]-(2-methyl-7,8-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-ylmethyl)-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

56. The compound of claim 1 which is 1-methyl-3-{3-[(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amino]-propyl}-1H-indole-5-carbonitrile or a pharmaceutically acceptable slat thereof.

57. The compound of claim 1 which is [4-(6-fluoro-indol-1-yl)-butyl]-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

58. The compound of claim 1 which is 3-{4-[(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amino]-butyl}-1H-indole-5-carbonitrile or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

250

59. The compound of claim 1 which is 1-methyl-3-{3-[methyl-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amino]-propyl}-1H-indole-5-carbonitrile or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

60. The compound of claim 1 which is 3-{4-[methyl-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amino]-butyl}-1H-indole-5-carbonitrile or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

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

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

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

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

65. The compound of claim 1 which is [3-(4-fluoro-indol-1-yl)-propyl]-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

66. The compound of claim 1 which is [4-(6-fluoro-indol-1-yl)-butyl]-methyl-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

67. The compound of claim 1 which is [3-(4-fluoro-indol-1-yl)-propyl]-methyl-(8-methyl-2,3-dihydro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ylmethyl)-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

68. The compound of claim 1 which is N-[4[(5-Chloro-1-benzothien-3-yl)butyl]-N-{[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl}amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

69. The compound of claim 1 which is N-[3-(5-Chloro-1-benzothien-3-yl)propyl]-N-{[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl}amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

70. The compound of claim 1 which is N-[3-(5-Fluoro-1-benzothien-3-yl)propyl]-N-{[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl}amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

71. The compound of claim 1 which is N-[4-(1-Benzofuran-3-yl)butyl]-N-ethyl-N-{[(2S)-8-methyl-2,3-dihydro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-yl]methyl}amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

72. A compound of claim 1 which is the S enantiomer, substantially free of the R enantiomer of said compound.

73. A method of treating a subject suffering from a condition selected from depression, anxiety, panic disorder, post-traumatic stress disorder, premenstrual dysphoric disorder, attention deficit disorder, obsessive compulsive disorder, social anxiety disorder, generalized anxiety disorder, obesity, eating disorders, vasomotor flushing, cocaine and alcohol addiction, and sexual dysfunction which comprises providing to the subject suffering from said condition, a therapeutically effective amount of a compound of Formula I as claimed in any one of claims 1 to 72 or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

74. The method of claim 73, wherein the condition is depression.

75. The method of claim 73, wherein the condition is selected from the group consisting of obsessive compulsive disorder, panic attacks, generalized anxiety disorder, and social anxiety disorder.

76. A pharmaceutical composition comprising a compound of Formula I as claimed in any one of claims 1 to 72 or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

77. Use of a compound as claimed in any one of claims 1 to 72 in the preparation of a medicament for the treatment of depression, anxiety, panic disorder, post-traumatic stress disorder, premenstrual dysphoric disorder, attention deficit disorder, obsessive compulsive disorder, social anxiety disorder, generalized anxiety disorder, obesity, eating disorders, vasomotor flushing, cocaine and alcohol addiction, and sexual dysfunction.

78. Use according to claim 77, wherein the condition is depression.

79. Use according to claim 77, 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 03/28524

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D491/04 C07D498/04 A61K31/436 A61P25/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 771 800 A (AMERICAN HOME PROD) 7 May 1997 (1997-05-07) claims; examples	1-79
P,X	WO 02 088142 A (WYETH) 7 November 2002 (2002-11-07) claims; example 5	1-79

☐ 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.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
15 January 2004	29/01/2004

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

Authorized officer
Diederen, J

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

formation on patent family members

International Application No
PCT/US 03/28524

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0771800 A	07-05-1997	US 5756532 A	26-05-1998
		AU 701624 B2	04-02-1999
		AU 7055396 A	15-05-1997
		CA 2189524 A1	07-05-1997
		CN 1155546 A ,B	30-07-1997
		CZ 9603241 A3	17-12-1997
		EP 1375503 A1	02-01-2004
		EP 0771800 A2	07-05-1997
		HU 9603057 A2	28-05-1997
		IL 119565 A	10-11-2002
		JP 9249671 A	22-09-1997
		NO 964686 A	07-05-1997
		NZ 299693 A	22-09-1997
		RU 2178416 C2	20-01-2002
		SK 141496 A3	06-08-1997
		US 5962465 A	05-10-1999
		BR 9605440 A	04-08-1998
		ZA 9609018 A	25-04-1998
WO 02088142 A	07-11-2002	WO 02088142 A1	07-11-2002
		US 2003073697 A1	17-04-2003

253

(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 (25-03-04)

(10) Publicación Internacional Número: WO 2004/024734 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]: C07D 491/04, 498/04, A61K 31/436, A61P 25/00

(21) Solicitud Internacional Número: PCT/US2003/28524

(22) Fecha de Presentación Internacional: 11 de septiembre de 2003 (11/09/2003)

(25) Idioma de Presentación: inglés

(26) Idioma de Publicación: inglés

(30) Datos de la Prioridad:

60/410.347 12 de septiembre de 2002 (12-09-2002) US

No provisto 10 de septiembre de 2003 (10-09-2003) US

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

259 54

(72) Inventores; y

(75) Inventores/Solicitantes (exclusivamente para Estados Unidos): STACK, Gary Paul [Estados Unidos/Estados Unidos], 525 Brookfield Lane, Ambler, PA 19002 (Estados Unidos). WEBB, Michael Byron [Estados Unidos/Estados Unidos], Apartment 2401, 9071 Mill Creek Road, Levittown, PA 19054 (Estados Unidos). EVRARD, Devorah Ann [Estados Unidos/Estados Unidos], 12 Crambrook Road, Hamilton Square, NJ 08690 (Estados Unidos). ZHOU, Dahui [Estados Unidos/Estados Unidos], 27 Christian Drive, East Brunswick, NJ 08816 (Estados Unidos).

(74) Agente: LUCCI, Joseph et al; Woodcock Washburn LLP, One Liberty Place, 46th Floor, Philadelphia, PA (Estados Unidos).

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

(84) Estados Designados (regional): Patente ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Patente de Eurasia (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Patente Europea (AT, BE,

255 ~~155~~

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).

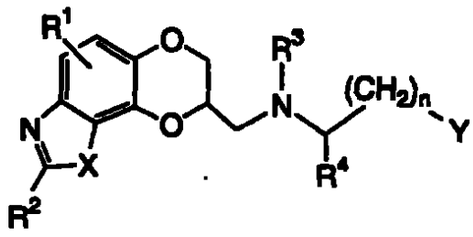
Publicado: -- con informe de búsqueda internacional

-- con anterioridad al vencimiento del plazo para enmendar las reivindicaciones y para ser republicada en el caso de la recepción de enmiendas.

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, recurra a las "Notas de Guía acerca de Códigos y Abreviaturas" que aparece al comienzo de cada emisión regular del Boletín del PCT.

(54) Título: ANTIDEPRESIVOS DERVIADOS DE INDOLALQUILO DE BENZODIOXAN METILAMINAS DE HETEROCICLO FUSIONADO

(57) Resumen: Los compuestos de la Fórmula:



I

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

257

ANTIDEPRESIVOS DERVIADOS DE INDOLALQUILO DE BENZODIOXAN METILAMINAS DE HETEROCICLO FUSIONADO

Referencia cruzada a Solicitudes Relacionadas

Esta solicitud es una continuación en parte de la Solicitud de Patente Estadounidense Acta N° 60/410.347, que se presentó el 12 de septiembre de 2002, cuya invención se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

Antecedentes de la Invención

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

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

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

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

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

Un antagonista de $5HT_{1A}$ limitaría la retroalimentación negativa y deberá mejorar la eficacia del mecanismo de asimilación de serotonina (Pérez, V. et al, The Lancet, 349:1594-1597

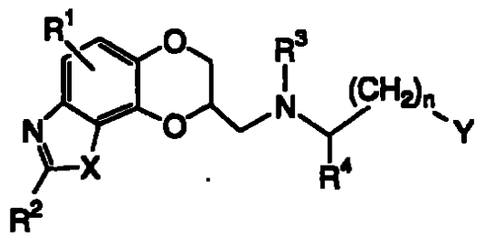
259 54

(1997)). Se esperaría que esa terapia de combinación acelere el efecto del inhibidor de la asimilación de serotonina.

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

Descripción de la Invención

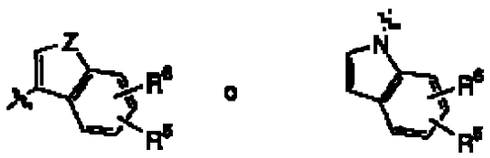
De acuerdo con esta invención, se proporciona un grupo de compuestos novedosos de la Fórmula I:



I

en donde:

Y es



X es O, N=CH, CR^7=CH o CR^7=N, en donde R^7 es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

260 60

Z es O, S o NR^8, en donde R^8 es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

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

R^2 es hidrógeno, halo, amino, mono o di-alquilamino en donde cada grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^3 y R^4 son, independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

n es 1, 2 o 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

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

251 64

R^2 es preferentemente hidrógeno, amino o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono. Más preferentemente, R^2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

R^3, R^4, R^7 y R^8 se seleccionan de preferencia independientemente de hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono. Más preferentemente, R^3 es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono y R^4 es hidrógeno.

R^5 y R^6 preferentemente se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxi, halo, ciano, carboxamido, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono. En aún realizaciones más preferidas de la presente invención, R^5 y R^6 preferentemente se seleccionan independientemente de hidrógeno, ciano o halógeno.

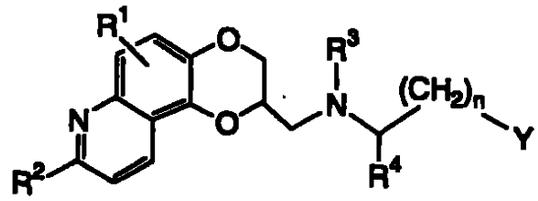
X es preferentemente O o CR^7=CH. Cuando X es CR^7=CH, R^7 es preferentemente hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

Z es preferentemente NR^8. Cuando Z es NR^8, R^8 es preferentemente hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

n es preferentemente 2 o 3.

262

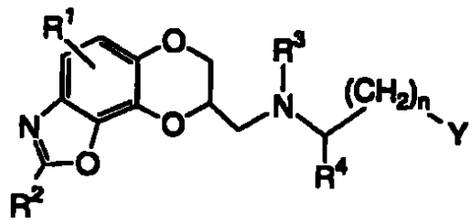
En otras realizaciones preferidas de la invención se proporcionan compuestos de la Fórmula Ia:



Ia

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^6, n e Y son lo descrito anteriormente.

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



Ib

en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, n, e Y son los descritos anteriormente.

Esta invención se relaciona con ambos estereoisómeros R y S de las aminometil-2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolinas, -quinazolinas, quinoxalinas y aminometil-7,8-dihidro[1,4]dioxino[2,3-g]benzoxazoles así como con las

263 65

mezclas de los estereoisómeros R y S. En toda esta solicitud, el nombre del producto de esta invención, donde no se indica la configuración absoluta de los compuestos de la invención, se desea abarcar los enantiómeros R y S así como las mezclas d ambos. En algunas realizaciones de la presente invención, se prefiere el enantiómero S. Ciertos compuestos de esta invención (es decir, R^4 es alquilo) contienen dos centros estereogénicos y por lo tanto pueden existir como diastereómeros. Esta invención se relaciona con ambos diastereómeros, así como con las mezclas de diastereómeros.

Cuando se prefiere un estereoisómero, puede, en algunas realizaciones proporcionarse sustancialmente libre del enantiómero correspondiente. Por lo tanto, un enantiómero sustancialmente libre del enantiómero correspondiente se refiere a un compuesto que se aísla o se separa mediante técnicas de separación o se prepara libre del enantiómero correspondiente. "Sustancialmente libre", como se usa aquí, significa que el compuesto está formado por una proporción significativamente mayor de un estereoisómero. En realizaciones preferidas el compuesto está formado por al menos un 90% en peso de une estereoisómero preferido. En otras realizaciones de la invención, el compuesto está formado por al menos un 99% en peso de un estereoisómero preferido. Los esetereoisómeros preferidos pueden aislarse de mezclas

racémicas mediante cualquier método conocido para los expertos en el arte, que incluye cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y la formación y la cristalización de sales quirales o se prepara mediante métodos descritos aquí. Véase, por ejemplo, Jacques et al, *Enantiómeros, Racematos y Resoluciones* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S.H. et al, *Tetraedro* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Composición Estereoquímica de Compuestos Carbono* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. *Tablas de Agentes de Resolución y Resoluciones Ópticas* página 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. Of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

"Alquilo", como se utiliza aquí, se refiere a una cadena de hidrocarburo alifático e incluye cadenas rectas y ramificadas tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neo-pentilo, n-hexilo, e isohexilo. Alquilo inferior se refiere al alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

66

266

Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas derivadas de aquellos ácidos orgánicos e inorgánicos como: acético, láctico, cítrico, cinámico, tartárico, succínico, fumárico, maleico, malónico, mandélico, málico, oxálico, propiónico, clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, nítrico, sulfúrico, glicólico, pirúvico, metanosulfónico, etanosulfónico, toluenosulfónico, salicílico, benzoico, y ácidos aceptables conocidos similares.

Ejemplos específicos de compuestos de la Fórmula I son:

N-[2-(5-Metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina;

N-[2-(5-Cloro-1H-indol-3-il)etil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

N-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

N-[2-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)etil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

N-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(8-etil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

N-[3-(1H-indol-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

N-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-metil-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

N-[3-(7-Fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

N-[4-(1H-indol-3-il)butil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

N-[4-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)butil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

N-[4-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)butan-2-amina;

N-[3-(5-Fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

N-[3-(5,7-Difluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

N-(2,3-Dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amina;

N-(2,3-Dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-metilamina;

N-[3-(5,7-Difluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-metil-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

N-[2-(1-Benzofuran-3-il)etil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

N-[3-(1-Benzofuran-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

N-[3-(7-Metoxi-1-benzofuran-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

N-[3-(1-Benzotien-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

N-[2-(1-Benzotien-3-il)etil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

N-[3-(1-Benzotien-3-il)propil]-N-metil-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

N-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(2-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-ilmetil)amina;

N-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-metil-N-(2-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-ilmetil)amina;

N-Etil-N-[3-(5-Fluoro-1H-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

N-[3-(5,7-Difluoro-1-metil-1H-indol-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

N-[3-(5,7-Difluoro-1-metil-1H-indol-3-il)propil]-N-metil-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

N-[4-(1-Benzofuran-3-il)metil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina;

3-{3-[(8-Metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amino]-propil}-1H-indol-5-carbonitrilo;

3-{3-[(2-Metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3g][1,3]benzoxazol-8-ilmetil)amino]-propil}-1H-indol-5-carbonitrilo;

3-{3-[Metil-(2-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-ilmetil)-amino]-propil}-1H-indol-5-carbonitrilo;

3-{3-[Metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetill)-amino]-propil}-1H-indol-5-carbonitrilo;

[3-(6-Fluoro-indol-1-il)-propil]-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina;

[3-(6-Fluoro-indol-1-il)-propil]-metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina;

[4-(5-Fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-butil]-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina;

Etil-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-(2-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-ilmetil)-amina;

1-Metil-3-{3-[(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amino]-propil}-1H-indol-5-carbonitrilo;

271 71

[4-(6-Fluoro-indol-1-il)-butil]-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina;

3-{4-[(8-Metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amino]-butil}-1H-indol-5-carbonitrilo;

1-Metil-3-{3-[metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amino]-propil}-1H-indol-5-carbonitrilo;

3-{4-[Metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amino]-butil}-1H-indol-5-carbonitrilo;

[3-(5-Fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-propil]-metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina;

[4-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)-butil]-metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina;

[4-(5-Fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-butil]-metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina;

[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-propil-amina;

[3-(4-Fluoro-indol-1-il)-propil]-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina;

[4-(6-Fluoro-indol-1-il)-butil]-metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina;

[3-(4-Fluoro-indol-1-il)-propil]-metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina;

N-[4[(5-Cloro-1-benzotien-3-il)butil]-N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amina;

N-[3-(5-Cloro-1-benzotien-3-il)propil]-N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amina;

N-[3-(5-Fluoro-1-benzotien-3-il)propil]-N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amina; y

N-[4-(1-Benzofuran-3-il)butil]-N-etil-N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amina.

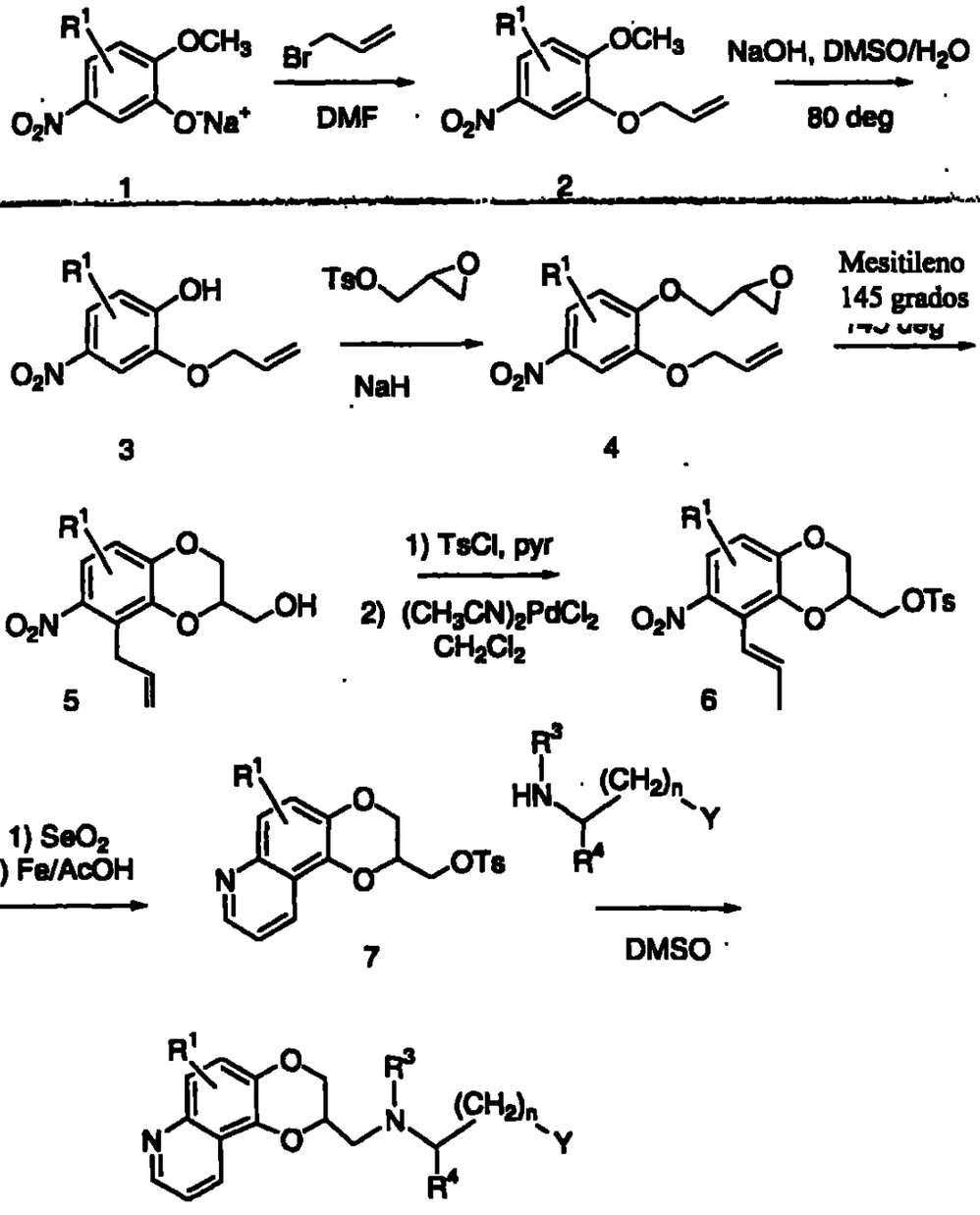
Los compuestos de la presente invención se preparan de acuerdo con la siguiente descripción general y ejemplos específicos. Las variables usadas son las definidas para la Fórmula I, a menos que se indique de otro modo. Las 2,3-dihidro-1,4-

273 75

dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetilaminas en donde R^2 es H se preparan como se ilustra en el Esquema 1 a continuación. Específicamente, el nitroguayacol (1) sustituido apropiadamente se alquila con bromuro de alilo en la presencia de una base adecuada tal como hidruro de sodio y luego se desmetila mediante un reactivo tal como hidróxido de sodio. El 4-nitro-2-aliloxifenol (2) resultante luego se alquila con tosilato de glicidilo o una epihalohidrina en la presencia de una base tal como hidruro de sodio y se calienta en un solvente de alto punto de ebullición tal como mesitileno o xileno para efectuar tanto la redisposición del grupo alilo como la ciclación del anillo de dioxano. El alcohol primario (5) resultante se convierte en el tosilato mediante la reacción con cloruro de p-toluenosulfonilo en la presencia de una amina terciaria o piridina, o alternativamente en un haluro mediante la reacción con tetrabromuro de carbono o tetracloruro de carbono en combinación con trifenilfosfina. La cadena lateral de alilo luego se isomeriza mediante el tratamiento con cloruro de bis-acetonitrilo paladio (II) catalítico en cloruro de metileno o benceno en reflujo. La oxidación alílica de 6 dióxido de selenio en dioxano/agua en reflujo da el o-nitrocinamaldehído, que al reducirse con hierro en ácido acético se cicla al 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolina-2-metiltosilato (7) o haluro. El reemplazo del tosilato o haluro con la indolalquilamina

279

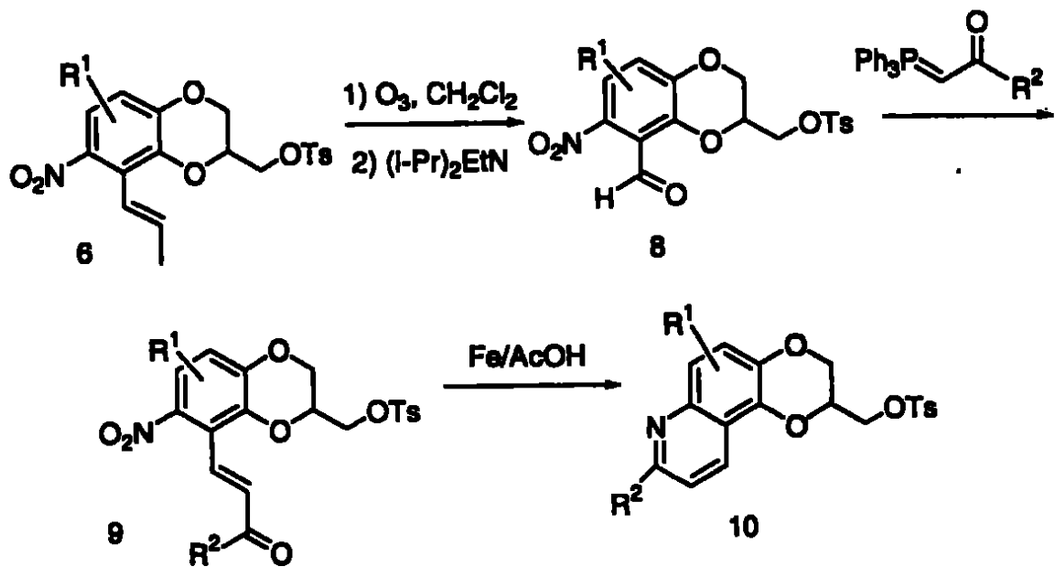
sustituida apropiadamente en algún solvente de alto punto de ebullición tal como sulfóxido de dimetilo da los compuestos del título de la invención.



Esquema 1

Las 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetilaminas de la invención en donde R^2 es alquilo pueden prepararse a partir de la nitro olefina descrita anteriormente de la siguiente manera (Esquema 2). La olefina redispuesta (6) se trata consecutivamente con ozono y una amina terciaria o con tetróxido de osmio y peryodato de sodio para dar o-nitrobenzaldehído (8). La condensación con la trifenilfosforiliden cetona en condiciones de Wittig da la o-nitrocinamil cetona (9), que al reducirse con hierro en ácido acético, se cicla hacia el 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolin-2-metiltosilato (10) correspondiente. El reemplazo del tosilato con la indolalquilamina sustituida apropiadamente como anteriormente da los compuestos del título de la invención. La sustitución del trimetil fosfonoacetato por trifenilfosforilideno cetona en el procedimiento de Wittig precedente, seguida por la reducción del grupo nitro con cloruro de estaño (II) y la ciclación en ácido da los compuestos de la invención en donde R^2 es hidroxi. El tratamiento del derivado de hidroxi con un cloruro de ácido inorgánico tal como cloruro o bromuro de fosforilo da los compuestos de la invención en donde R^2 es halo. La sustitución de dietil cianometilfosfonato por la trifenilfosforilideno cetona en el procedimiento de Wittig precedente, seguida por la reducción del grupo nitro con cloruro de estaño (II) y la

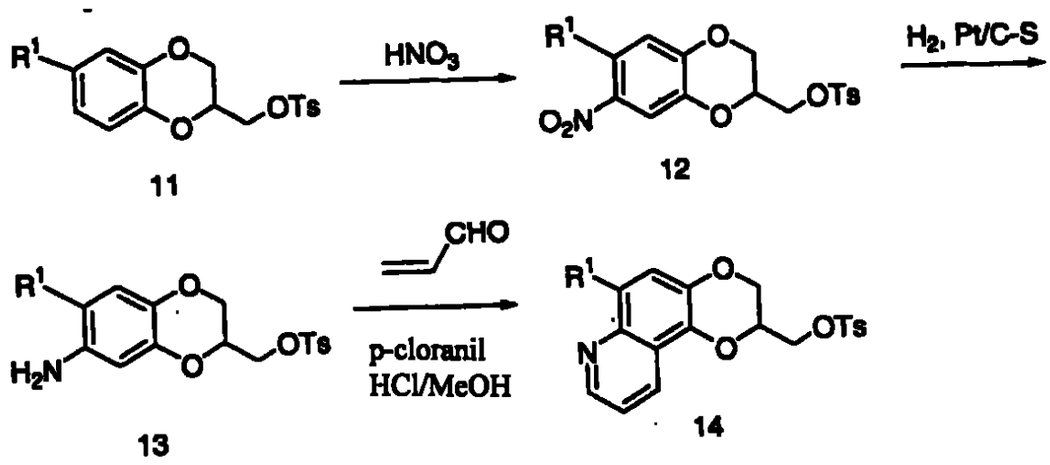
ciclación en ácido da los compuestos de la invención en donde R^2 es amino.



Esquema 2

Los compuestos de la invención en donde R^1 está unido a la posición 6 de las 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetilaminas pueden prepararse alternativamente mediante una variación de la síntesis de la quinolina de Skraup según el Esquema 3 siguiente. El metiltosilato de bezodioxano (11) sustituido apropiadamente se nitra en condiciones comunes con ácido nítrico en un solvente tal como dicloroetano y el compuesto nitro (12) resultante se reduce mediante el tratamiento con hidrógeno en la presencia de un catalizador tal como platino sobre sulfuro de carbono. El tratamiento de la anilina (13) resultante con acroleína en la presencia de cloruro de hidrógeno y un oxidante tal como p-cloranil o

naftoquinona da la 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinolina (14) correspondiente. El reemplazo del tosilato con la indolalquilamina sustituida apropiadamente como anteriormente da los compuestos del título de la invención.

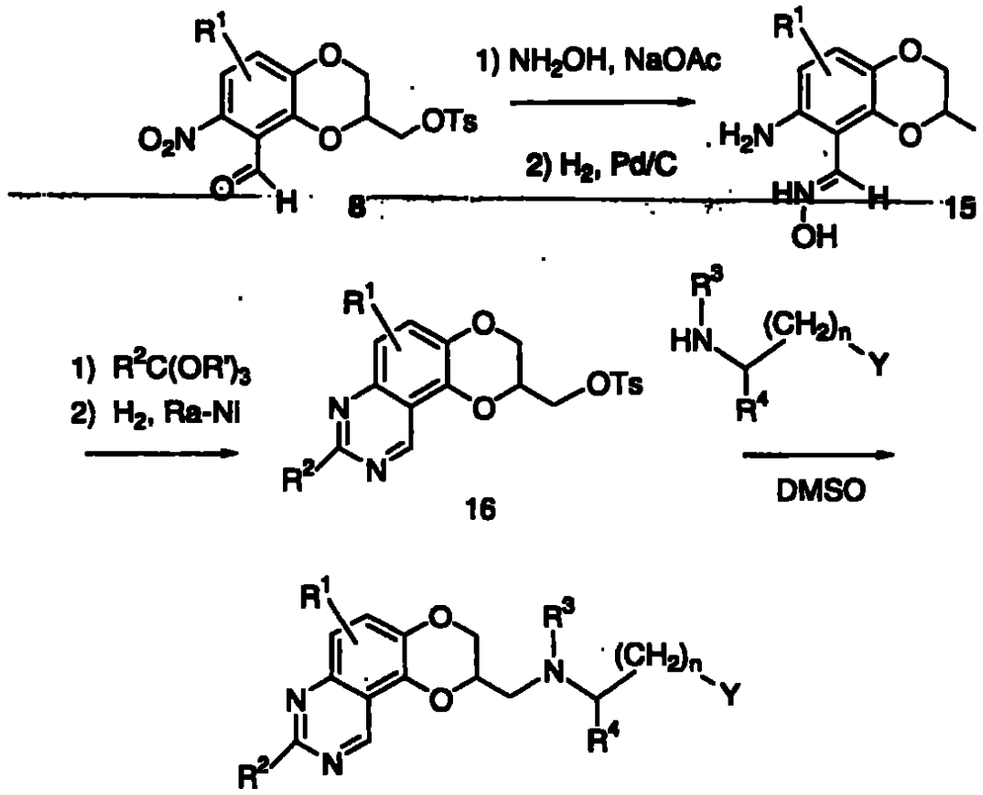


Esquema 3

Las 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f] quinazolin-2-ilmetilaminas de la invención se preparan como se ilustra a continuación (Esquema 4). El o-nitrobenzaldehído (8) descrito anteriormente se convierte en la oxima (15) mediante el tratamiento con clorhidrato de hidroxilamina en la presencia de una base adecuada tal como acetato de sodio y el grupo nitro se reduce a la amina mediante la hidrogenación sobre paladio sobre carbono. La ciclación hacia el N-óxido de quinazolina se efectúa mediante el tratamiento a reflujo con el orto éster apropiado de acuerdo con el método de Ostrowski (Heterociclos,

278

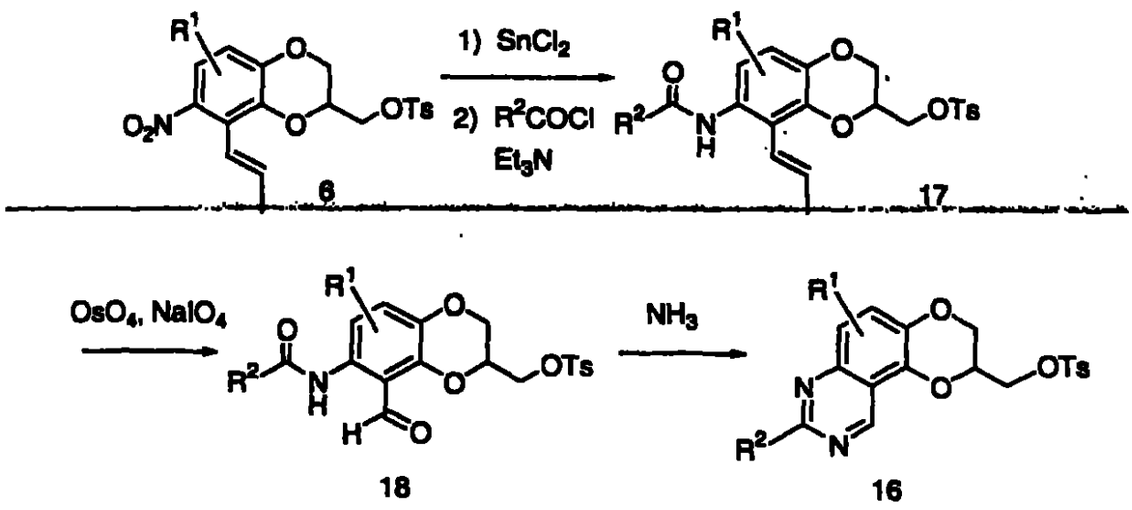
volumen 43, N° 2, página 289, 1996). El N-óxido de quinazolina puede reducirse a la quinazolina (16) con un agente de reducción adecuado tal como hidrógeno sobre níquel de Raney. Alternativamente, un período prolongado de reflujo en el orto éster da la quinazolina reducida directamente a través de la reacción de desproporción y el 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinazolina-2-metiltosilato o haluro puede aislarse mediante cromatografía de columna. El reemplazo del tosilato o haluro con la indolalquilamina sustituida apropiadamente en algún solvente de alto punto de ebullición tal como sulfóxido de dimetilo da los compuestos del título de la invención.



Esquema 4

299

Las 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinazolin-2-ilmetilaminas de la invención pueden prepararse alternativamente a partir de la olefina redispuesta precedente mediante el método descrito en el Esquema 5 siguiente. La nitro olefina (6) primero se reduce a la anilina mediante el tratamiento con un agente de reducción adecuado tal como cloruro estañoso dihidratado en acetato de etilo en reflujo y la amina resultante se acila con el haluro o anhídrido de acilo apropiado. La olefina (17) luego se convierte en el aldehído (18) mediante la ruptura con tetróxido de osmio catalítico en la presencia de exceso de peryodato de sodio. La ciclación directamente hacia el 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinazolin-2-ilmetiltosilato (16) o haluro se efectúa mediante el tratamiento del amido aldehído (18) con amoníaco y mediante el reemplazo del tosilato o haluro con la indolalquilamina sustituida apropiadamente en algún solvente de alto punto de ebullición tal como sulfóxido de dimetilo que se describió anteriormente da los compuestos del título de la invención.

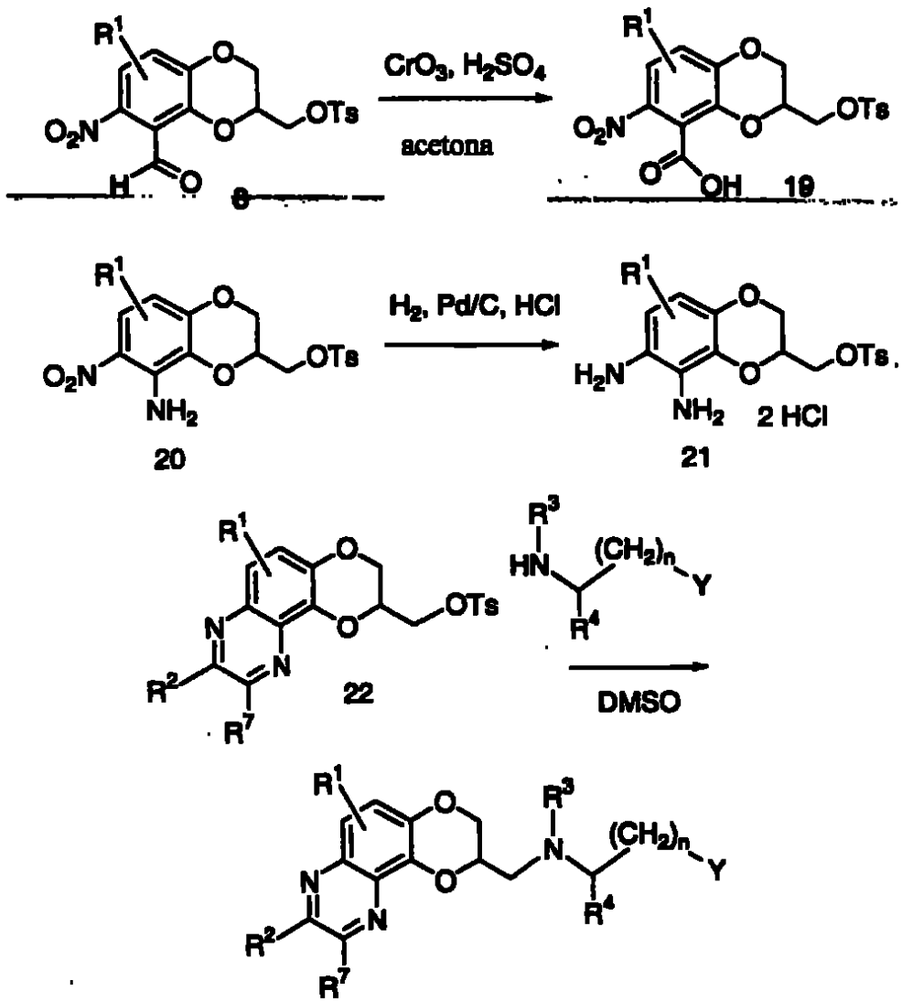


Esquema 5

Las 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinoxalin-2-ilmetilaminas de la invención se preparan como se ilustra en el Esquema 6 siguiente. El o-nitrobenzaldehído (8) descrito anteriormente se oxida hacia el ácido o-nitrobenzoico (19) con un oxidante adecuado tal como trióxido de cromo (oxidación de Jones) o clorito de sodio y el ácido se convierte a la o-nitroanilina (20) con difenilfosforil azida (DPPA) en la presencia de una base terciaria tal como diisopropiletilamina. La reducción de la nitroanilina a la diamina (21) con hidrógeno y paladio sobre carbono y la ciclación mediante el tratamiento con el compuesto dicarbonilo apropiado (por ejemplo, glioxal, 2,3-butanodiona, 3,4-hexanodiona) da el 2,3-dihidro-1,4-dioxino[2,3-f]quinaxolin-2-metiltosilato (22) o haluro. El reemplazo del tosilato o haluro con la indolalquilamina

281

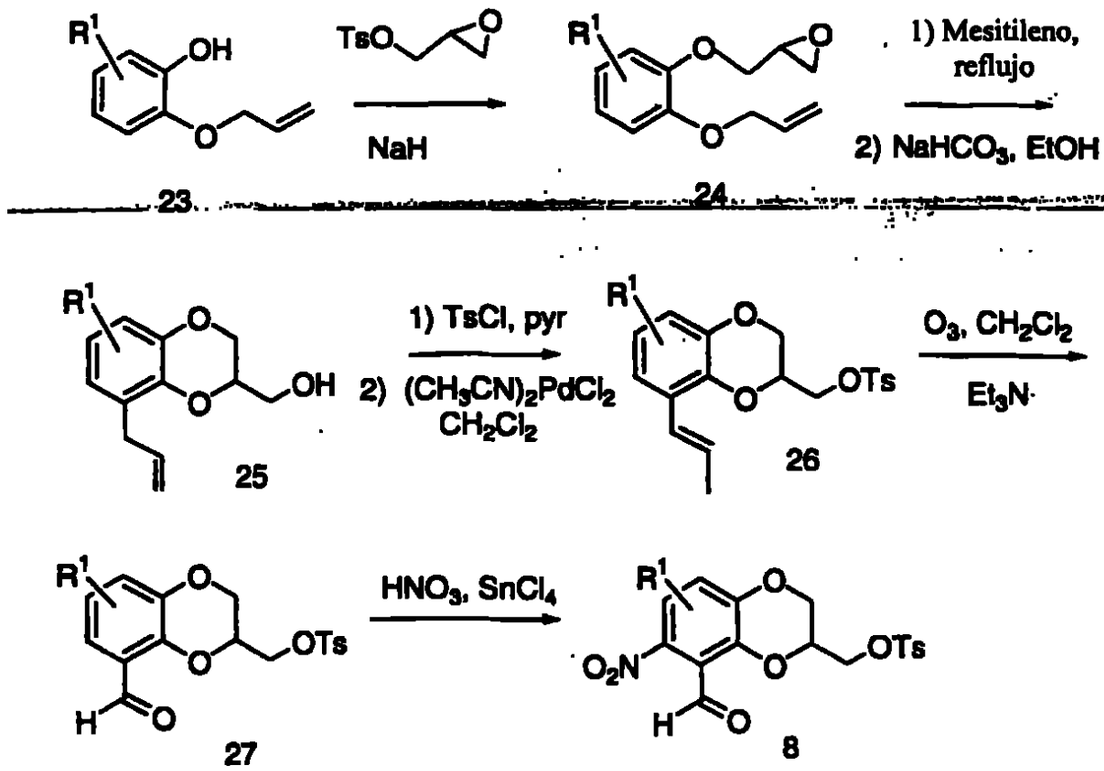
sustituida apropiadamente en algún solvente de alto punto de ebullición tal como sulfóxido de dimetilo da los compuestos del título de la invención.



Esquema 6

El o-nitrobenzaldehído (8) usado en la composición química descrita anteriormente puede prepararse alternativamente como se muestra en el Esquema 7 siguiente. El catecol mono-

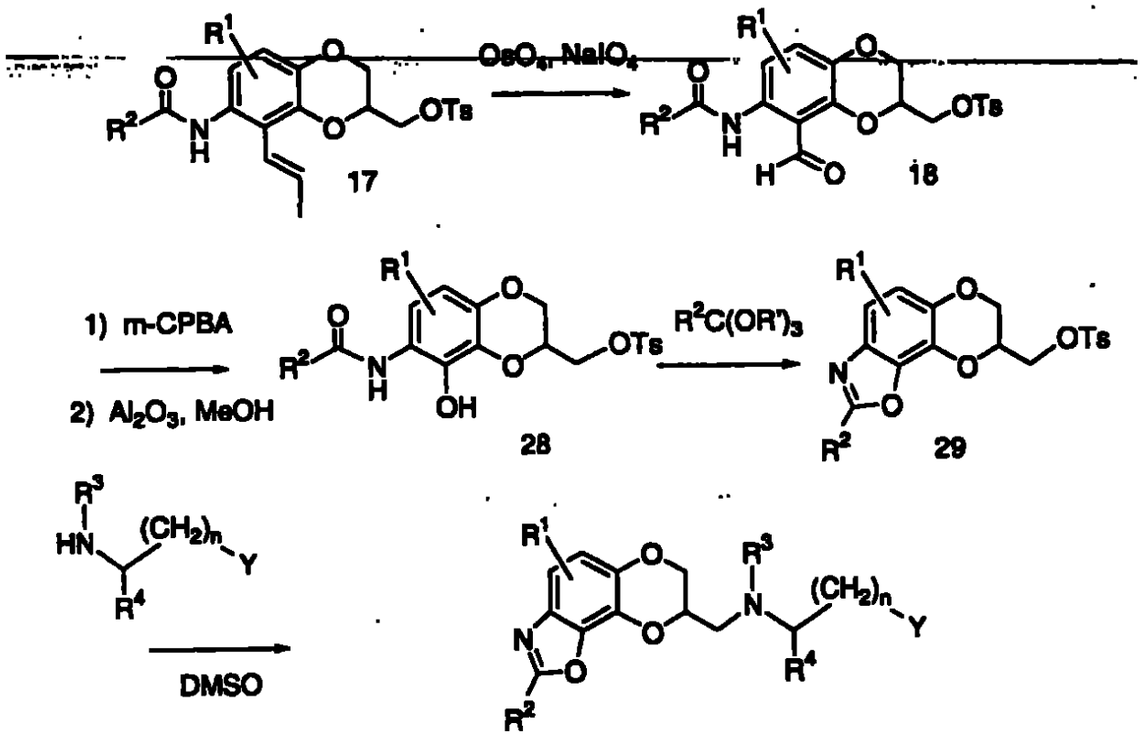
alquilado (23) apropiado se elabora con tosilato de glicidilo como se describió anteriormente y se redispone en mesitileno en reflujo. La ciclación hacia el benzodioxan metanol (25) se efectúa mediante el tratamiento con bicarbonato de sodio en etanol y el alcohol se convierte en el tosilato (26) o haluro como se describió anteriormente. Después de la redisposición del enlace doble mediante el tratamiento con cloruro de bis-acetonitrilo paladio (II) catalítico en cloruro de metileno en reflujo y la ruptura con ozono o tetróxido de osmio / peryodato de sodio como se describió anteriormente, el aldehído (27) resultante se nitra en forma regioselectiva con una combinación de ácido nítrico y cloruro de estaño (IV).



Esquema 7

Las 7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-g]benzoxazol-8-ilmetilaminas de la invención se preparan como se ilustra en el Esquema 8 siguiente. La amido olefina (17) descrita en el Esquema 5 se rompe hacia el o-amidobenzaldehído (18) correspondiente mediante el tratamiento con tetróxido de osmio catalítico en la presencia de peryodato de sodio. El aldehído se convierte en el fenol (28) mediante el tratamiento con ácido meta-cloroperoxibenzoico en la reacción de Baeyer-Villager y la ciclación hacia el 7,8-dihidro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol (29) se efectúa mediante el tratamiento a

reflujo con un agente de deshidratación apropiado tal como un orto éster o un catalizador de ácido tal como ácido p-toluenosulfónico. El reemplazo del tosilato o haluro con la indolalquilamina sustituida apropiadamente en algún solvente de punto de ebullición alto tal como sulfóxido de dimetilo da los compuestos del título de la invención.

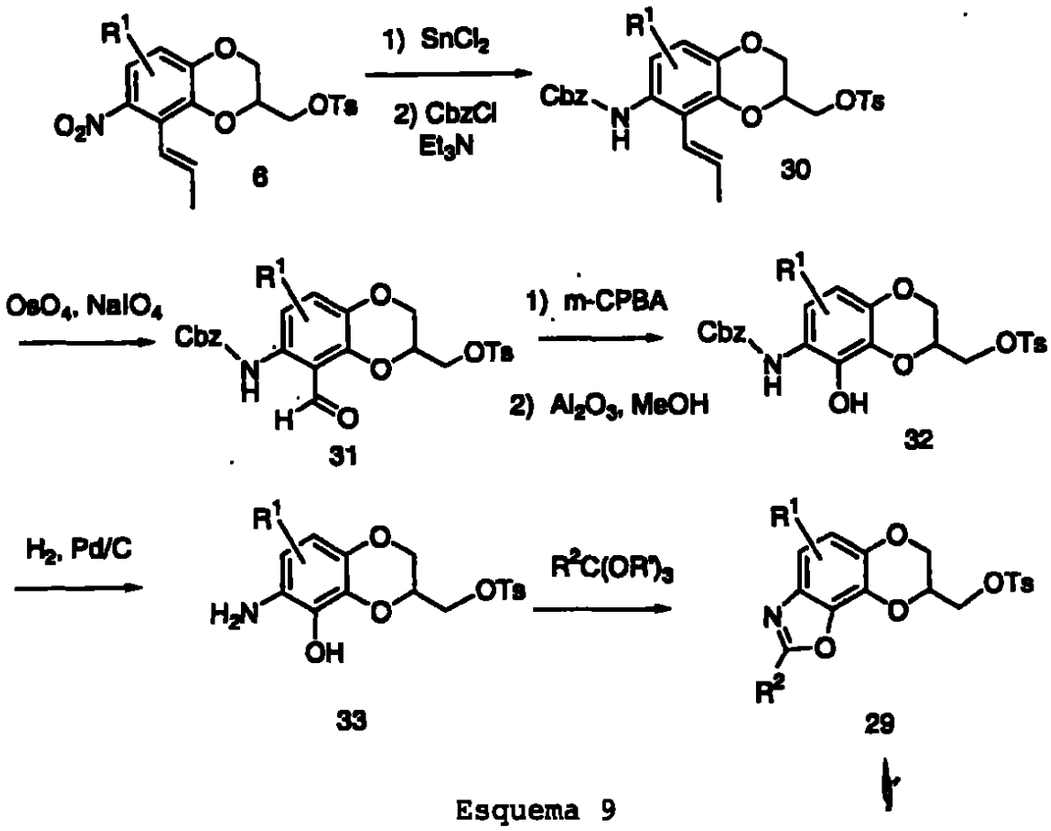


Esquema 8

Alternativamente (Esquema 9), la nitro olefina (6) puede reducirse con cloruro de estaño (II) como se describe en el Esquema 5 anterior y protegerse con un grupo protector adecuado tal como carbobenzoxi (Cbz) antes de que la olefina se rompa hacia el aldehído (31) mediante el tratamiento con

tetróxido de osmio/peryodato de sodio y el aldehído se convierte en un fenol (32) mediante el procedimiento de Baeyer-Villager. La desprotección mediante el tratamiento con hidrógeno sobre paladio sobre carbono da el o-aminofenol (33) que se cicla hacia el 7,8-dihidro[1,4]dioxino[2,3-g]benzoxazol (29) mediante el tratamiento con el orto éster, ácido carboxílico o anhídrido apropiado. El tratamiento del o-aminofenol con bromuro o cloruro de cianógeno o un cloruro de carbamoilo sustituido adecuadamente lleva a los compuestos de la invención en donde R^2 es amino. El tratamiento del o-aminofenol con carbonil diimidazol da la oxazolona que lleva a los compuestos de la invención en donde R^2 es halo a través del tratamiento con un anhídrido inorgánico tal como cloruro o bromuro de fosforilo. El reemplazo del tosilato con la indolalquilamina sustituida apropiadamente como anteriormente da los compuestos del título de la invención.

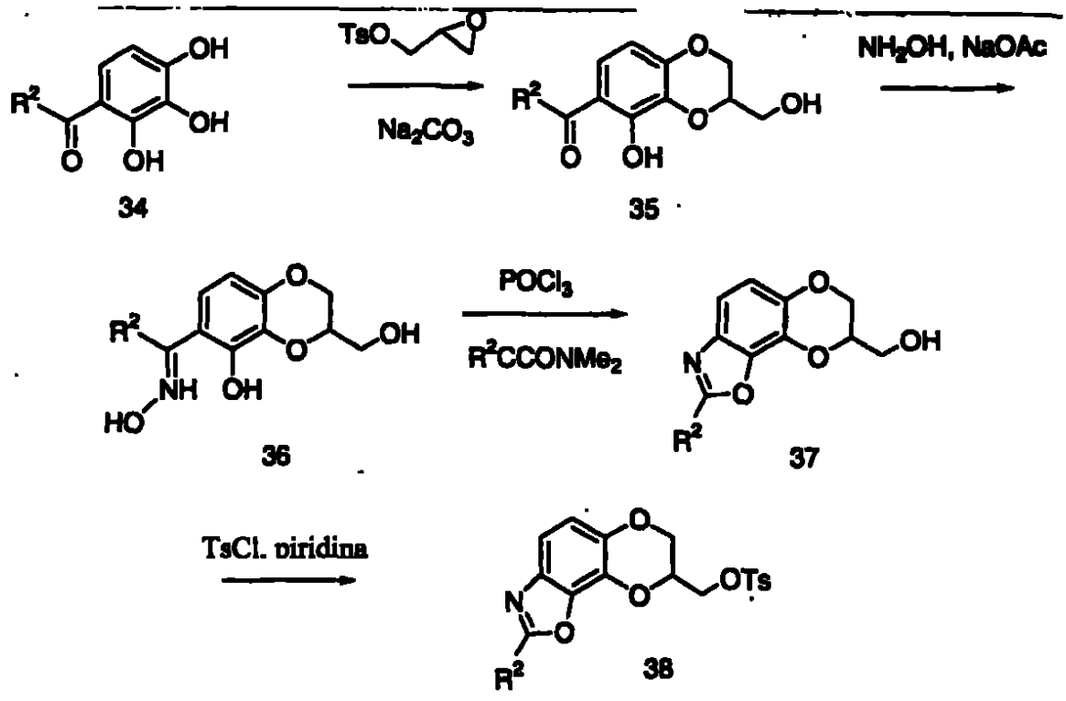
286



Esquema 9

Los compuestos de la invención en donde R^1 es hidrógeno y R^2 es alquilo se preparan más convenientemente de acuerdo con el Esquema 10 siguiente. La 2',3',4'-trihidroxiacilfenona (34) apropiada se alquila en forma regioselectiva con tosilato de glicidilo o una epihalohidrina en la presencia de una base tal como carbonato de sodio para dar el 7-acil-8-hidroxibenzodioxan-2-metanol (35) correspondiente. Después de la conversión de la cetona en la oxima (36) mediante la reacción con clorhidrato de hidroxilamina y acetato de sodio, la ciclación hacia el oxalato (37) se efectúa mediante el tratamiento con cloruro de fosforilo en la amida del ácido

dimetilalcanoico apropiado. El 7,8-dihidro-1,6,9-trioxa-3-aza-ciclopenta[a]naftalen-8-metanol resultante se convierte en el tosilato (38) mediante el tratamiento con cloruro de p-toluenosulfonilo en piridina y se combina con las indolalquilaminas apropiadas como se describió para dar los compuestos del título de la invención.



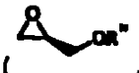
Esquema 10

Los compuestos de la invención puede resolverse en sus enantiómeros mediante métodos convencionales o, preferentemente, los enantiómeros individuales pueden prepararse directamente mediante la sustitución de 3-

nitrobenceno-sulfonato de (2R)-(-)-glicidilo o tosilato (para la S benzodioxan metanamina) o 3-nitrobenceno-sulfonato de (2S)-(+)-glicidilo o tosilato (para el enantiómero R) en lugar de epihalohidrina o tosilato de glicidilo racémico en el procedimiento precedente.

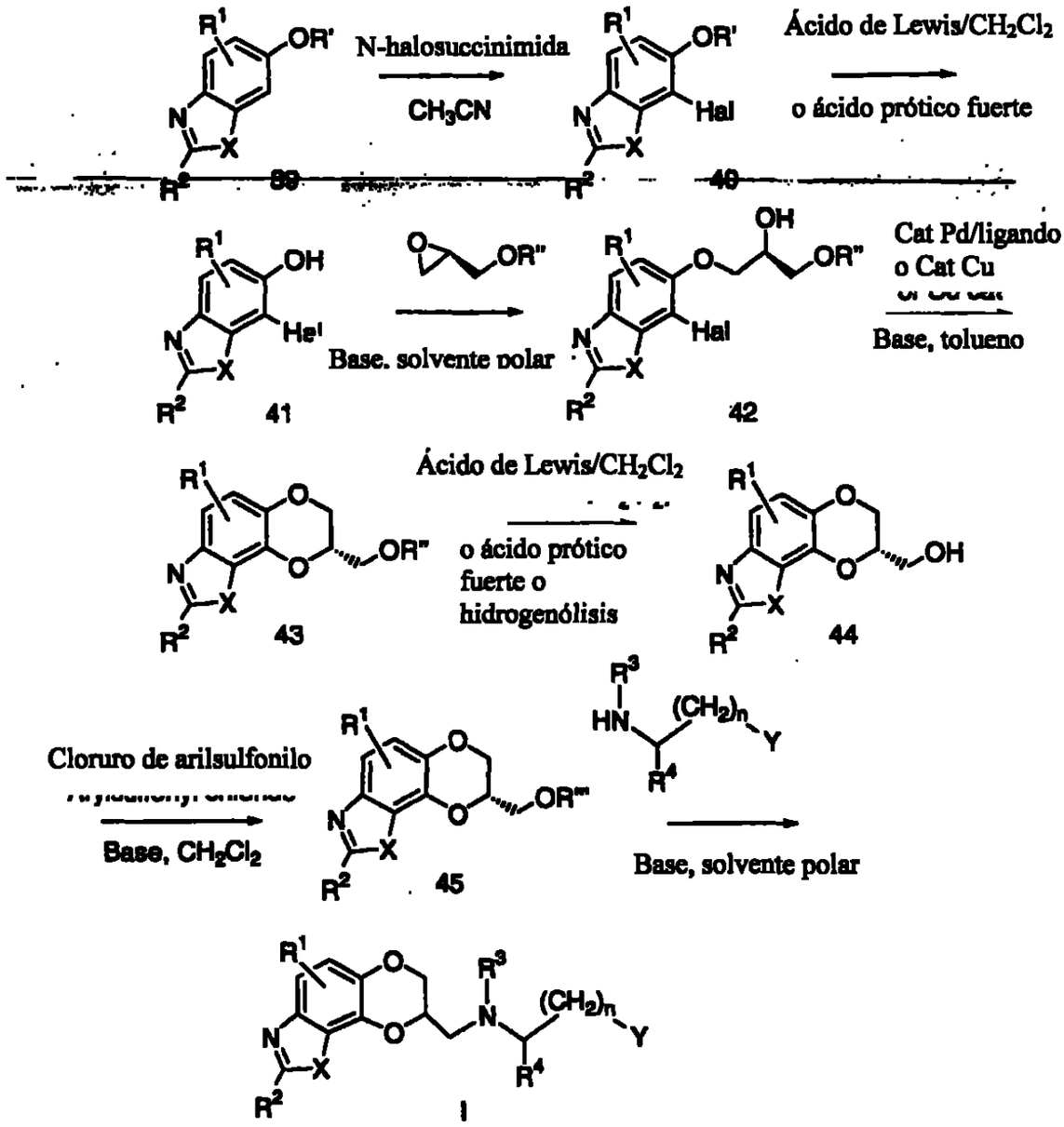
En aún otro método, los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con el Esquema 11. La síntesis del compuesto I está compuesto por pasos que empiezan con la halogenación de 39 en donde R' es alquilo de 1-6 átomos de carbono, con reactivos tales como N-halosuccinimida en acetonitrilo para dar 40 (donde Hal es un halógeno tál como Br, Cl o I). La desprotección de 40 con ácidos de Lewis tales como tribromuro de boro, tricloruro de boro, tricloruro de aluminio, cloruro férrico, o yoduro de trimetilsililo en un solvente adecuado tal como cloruro de metileno, o con ácidos próticos fuertes tales como HBr y HCl da la sal 41. La base libre 41 puede obtenerse mediante la neutralización con una suspensión de resina Amberlyst A 21 en solventes polares tales como etanol o metanol.

La alquilación de 41, ya sea como la base libre o la sal, con éteres de glicidilo protegido con bencilo o bencilo sustituido

( , donde R" es bencilo, bencilo sustituido tal como 4-

289 89

bromobencilo, 3,4-dimetoxibencilo, 2- o 4-nitrobencilo, o 4-metoxibencilo) en solventes polares adecuados tales como DMSO, DMF, o DMA en la presencia de bases tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, trietilamina da 42. Luego 42 se cicló usando catalizadores de paladio tales como tris(dibencilidenacetona)dipaladio, tetrakis(trifenilfosfina)paladio, o acetato de paladio con ligandos desde el grupo que comprende (±) BINAP y enantiómeros separados de él, (±) Tol-BINAP y enantiómeros separados de él; 1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno, 1,3-bis(difenilfosfino)propano, y 1,2-bis(difenil-fosfino)etano en la presencia de bases tales como NaH, LiH, KH, carbonato de potasio, carbonato de sodio, carbonato de titanio, carbonato de cesio, t-butóxido de potasio o fosfato de potasio tribásico en un solvente adecuado tal como tolueno, o alternativamente, con catalizador de cobre tal como yoduro de cobre en la presencia de bases tales como NaH, LiH, KH en un solvente adecuado tal como tolueno para lograr 43.



Esquema 11

La desprotección de la quinolina 43 con ácidos de Lewis tales como tribromuro de boro, tricloruro de boro, tricloruro de aluminio, yoduro de trimetilsililo en un solvente adecuado tal como cloruro de metileno, o con ácidos próticos fuertes tales

291 97

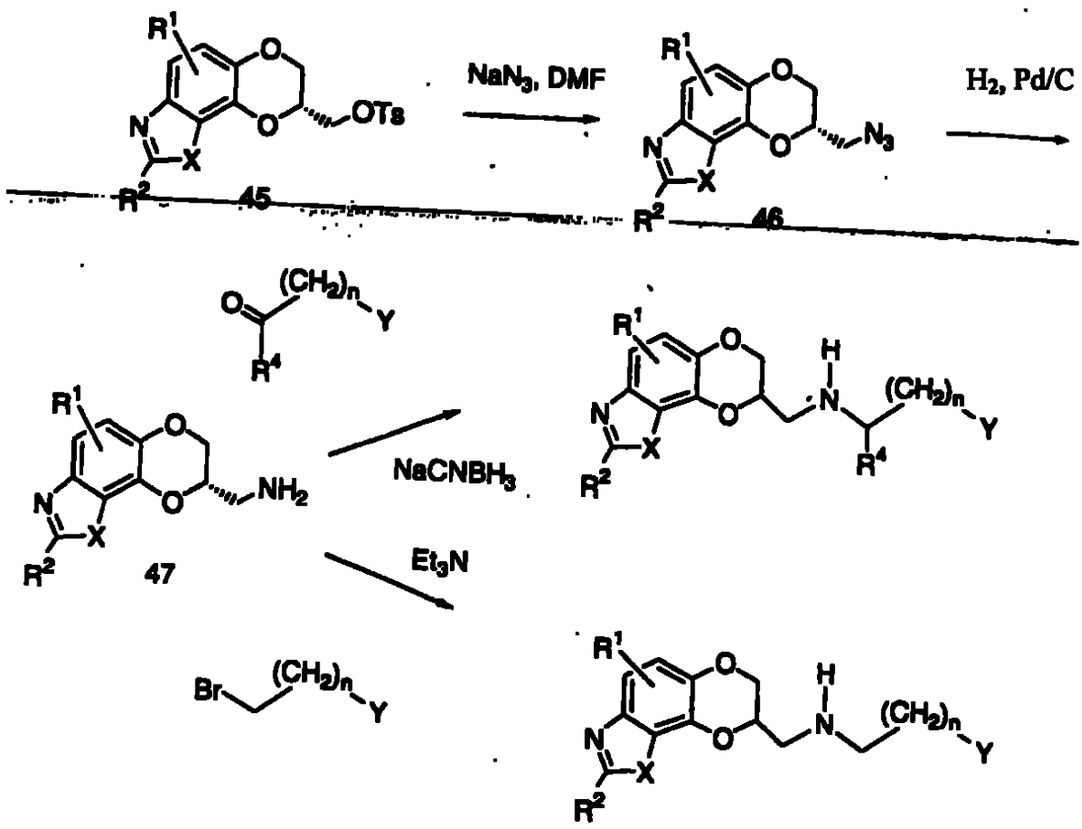
como HBr y HCl o en condiciones de ruptura reductiva usando el catalizador de Pd y reactivos de transferencia de hidrógeno tales como hidrógeno, ciclohexano, metil ciclohexano, o formato de amonio da el benzodioxanmetanol de heterociclo fusionado 44. El grupo hidroxilo 44 puede activarse con un cloruro de aril- o alquilsulfonilo tal como cloruro de p-toluenosulfonilo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de 2-, 3- o 4-nitrobencenosulfonilo, o cloruro de 2- o 4-bromobencenosulfonilo en la presencia de bases tales como trietilamina o piridina en solventes adecuados tales como cloruro de metileno, THF, o tolueno para dar 45 donde R"' es un sulfonato tal como p-toluenosulfonato, metanosulfonato, 2-, 3- o 4-nitrobencenosulfonato, o 2- o 4-bromobencenosulfonato. El acoplamiento final de 45 con indolalquilaminas apropiadas para la invención, en la presencia de bases tales como la base de Hünig (diisopropil etilamina), carbonato de potasio, o carbonato de sodio en solventes polares tales como THF, dioxano, DMSO, DMF o DMA da los compuestos de la Fórmula I.

Los compuestos de la invención pueden alternativamente prepararse a partir del benzodioxan metiltosilato de heterociclo fusionado (45) mediante el tratamiento que se describe a continuación en el Esquema 11. El tosilato se calienta con sodio azida en un solvente apropiado tal como DMF para dar la azida 46, que luego se reduce hacia la amina

292 92

primaria (47) con un agente de reducción adecuado tal como hidrógeno sobre paladio sobre carbono, borohidruro de sodio en propanol o trifenilfosfina. La amina primaria 47 puede alquilarse en forma reductiva mediante el tratamiento con un aldehído sustituido adecuadamente o cetona en la presencia de un agente de reducción tal como cianoborohidruro de sodio o alquilarse con un haluro de indolalquilo, alquilsulfonato o arilsulfonato sustituido adecuadamente en la presencia de una base tal como trietilamina o la base de Hünig para dar los compuestos de la invención en donde R^3 es hidrógeno. Las aminas secundarias así obtenidas pueden alquilarse adicionalmente si se desea mediante el tratamiento con el haluro de alquilo apropiado en la presencia de una base terciaria o alcanal en la presencia de un agente de reducción tal como cianoborohidruro de sodio para dar los compuestos de la invención en donde R^3 es alquilo.

293 93



Esquema 12

Los guayacoles, catecoles, 2',3',4'-trihidroxiacilfenonas y benzodioxan metiltosilatos apropiados para la composición química precedente son compuestos conocidos o pueden ser preparados por un experto en el arte. Las indol alquil cetonas, haluros, alquilsulfonatos y arilsulfonatos son compuestos conocidos o pueden ser fácilmente preparados por un experto en el arte usando los procedimientos descritos por Smith, Yocca, Yevich y Mattson en EP 464.558 A1 o por Bathe y Tilly en WO 0035872 A1. Las indolaqulaminas son compuestos conocidos o pueden ser preparados por un experto en el arte a

294 24

partir de haluros o sulfonatos mediante el tratamiento con sodio azida o cianuro de sodio, seguido por la reducción con hidrógeno sobre el catalizador apropiado, ya sea paladio sobre carbono o rodio sobre alúmina. Las benzofuranilalquilaminas y benzotiofenilalquilaminas son compuestos conocidos o pueden ser preparados fácilmente por un experto en el arte a partir de los alcoholes conocidos primero convirtiéndolos en los bromuros mediante el tratamiento con trifenilfosfina y tetrabromuro de carbono, luego desplazando el bromuro con sodio azida o cianuro de sodio y finalmente mediante la reducción con nitrógeno como se describió anteriormente para las indolaquilaminas.

Se utilizó un protocolo similar a aquel utilizado por Cheetham et al (*Neuropharmacol*. 32:737, 1993) para determinar la afinidad de los compuestos de la invención con el transportador de serotonina. La capacidad del compuesto de desplazar ^{3}H-paroxetina de las membranas de la corteza frontal de ratas macho se determinó usando un aparato de filtración Tom Tech para separar la unión de ^{3}H-paroxetina libre y un contador Wallac 1205 Beta Plate® para cuantificar la radioactividad de la unión. Los K_i así determinados para antidepresivos clínicos comunes son 1,96 nM para fluoxetina, 14,2 nM para imipramina y 67,6 nM para zimelidina. Se ha hallado una correlación fuerte entre la unión de ^{3}H-paroxetina

295

y la corteza frontal de rata y la inhibición de la asimilación de ^{3}H-serotonina.

Se estableció una alta afinidad con el receptor de 5-HT_{1A} de serotonina ensayando la capacidad de los compuestos reivindicados de desplazar [^{3}H] 8-OHDPAT (dipropilaminotetralina) del receptor de serotonina de 5-HT_{1A} siguiendo una modificación del procedimiento de Hall et al, *J. Neurochem.* 44, 1685 (1985) que utiliza células CHO transfectadas en forma estable con receptores de 5-HT_{1A} humanos. Las afinidades de 5-HT_{1A} con los compuestos de la invención se informan a continuación como K_i.

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

296

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

Compuesto	Afinidad de Transportador de 5-HT Ki_i (nM)	Afinidad de Receptor de 5-HT_{1A} Ki (nM)	Función de 5-HT_{1A} IC_{50} (nM) (I_{max})
Ejemplo 1	31,00	2,03	88,6 (80,3)
Ejemplo 2	34,00	19,89	49,4 (37,0)
Ejemplo 3	0,41	0,27	10,6 (98,7)
Ejemplo 4	47,00	4,19	909,1 (58,0)
Ejemplo 5	0,96	0,64	92,5 (76,8)
Ejemplo 6	3,57	0,39	31,3 (86,6)
Ejemplo 7	0,38	3,43	73,9 (100)
Ejemplo 8	2,07	0,22	25,8 (94,1)
Ejemplo 9	4,70	0,46	23,7 (95,2)
Ejemplo 10	1,29	1,78	71,1 (61,5)
Ejemplo 11	Isómero A 1,62	1,68	27,8 (78,3)
	Isómero B 0,43	4,65	
Ejemplo 12	23,00	1,55	137,6 (81,6)
Ejemplo 13	1,05	0,32	64,6 (95,0)
Ejemplo 14	1,00	1,03	507,3 (100)
Ejemplo 15	1,60	5,16	411,8 (100)

297

Compuesto	Afinidad de Transportador de 5-HT Ki (nM)	Afinidad de Receptor de 5-HT_{1A} Ki (nM)	Función de 5-HT_{1A} IC_{50} (nM) (I_{max})
Ejemplo 16	1,80	2,51	125,1 (100)
Ejemplo 17	46,00	0,63	52,0 (78,0)
Ejemplo 18	6,60	0,35	10,4 (59,3)
Ejemplo 19	14,60	0,20	50,1 (95,4)
Ejemplo 20	2,82	0,38	188,3 (100)
Ejemplo 21	62,00	0,60	25,9 (37,5)
Ejemplo 22	4,30	7,12	878,0 (85,5)
Ejemplo 23	1,85	0,70	19,3 (85,8)
Ejemplo 24	1,40	4,45	156,9 (100)
Ejemplo 25	0,60	5,47	43,5 (94,0)
Ejemplo 26	5,90	3,26	180,4 (90,2)
Ejemplo 27	6,70	52,85	340,6 (100)
Ejemplo 28	5,50	0,28	
Ejemplo 29	0,90	1,64	55,8 (94,0)
Ejemplo 30	1,80	5,35	68,0 (73,1)
Ejemplo 31	2,40	35,30	205,4 (97,7)
Ejemplo 32	1,00	5,46	232,7 (100)
Ejemplo 33	2,20	21,21	200,1 (73,5)
Ejemplo 34	8,10	0,29	193,1 (100)
Ejemplo 35	2,40	0,56	66,6 (78,9)

298

Compuesto	Afinidad de Transportador de 5-HT Ki (nM)	Afinidad de Receptor de 5-HT_{1A} Ki (nM)	Función de 5-HT_{1A} IC_{50} (nM) (I_{max})
Ejemplo 36	1,90	16,29	486,2 (91,9)
Ejemplo 37	2,60	1,12	21,4 (100)
Ejemplo 38	1,31	0,06	25,8 (85,5)
Ejemplo 39	0,50	0,85	263,2 (78,5)
Ejemplo 40	7,00	17,67	1980,0 (100)
Ejemplo 41	0,24	20,99	
Ejemplo 42	2,75	35,96	
Ejemplo 43	0,50	13,09	343,7 (100)
Ejemplo 44	3,40	9,99	372,3 (100)
Ejemplo 45	1,00	108,11	1086,0 (100)
Ejemplo 46	6,70	0,05	31,4 (85,6)
Ejemplo 47	1,00	4,42	191,1 (75,2)
Ejemplo 48	4,20	24,66	500,0 (100)
Ejemplo 49	23,0	0,73	99 (33)
Ejemplo 50	9,7	0,45	69 (50)
Ejemplo 51	2,35	0,78	19 (82)
Ejemplo 52	Nd	2,08	EC_{50}=526(E_{max}=97)

Al igual que los antidepresivos fluoxetina, paroxetina y sertralina, los compuestos de esta invención tienen la capacidad de bloquear potencialmente la asimilación del

299

neurotransmisor cerebral serotonina. Son entonces útiles para el tratamiento de enfermedades comúnmente tratadas mediante la administración de los antidepresivos inhibidores de la asimilación selectiva de serotonina (SSRI), tales como depresión (que incluye en forma no taxativa trastorno depresivo mayor, depresión infantil y distimia), ansiedad, trastorno de pánico, trastorno de estrés postrausmático, trastorno disfórico premenstrual (también denominado síndrome premenstrual), trastorno de déficit de atención (con y sin hiperactividad), trastornos obsesivos compulsivos (que incluyen en forma no taxativa tricotilomanía), trastornos de espectro obsesivo compulsivo (que incluye en forma no taxativa autismo), trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada, trastornos alimentarios tales como anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, enrojecimiento vasomotor, adicción a la cocaína y al alcohol, disfunción sexual (que incluye en forma no taxativa eyaculación precoz), incontinencia (que incluye en forma no taxativa incontinencia fecal, incontinencia de impulso, incontinencia de derrame, incontinencia pasiva, incontinencia refleja, incontinencia urinaria por estrés, incontinencia de esfuerzo urinaria e incontinencia urinaria), y dolor (que incluye, en forma no taxativa, migraña, dolor de espalda crónico, dolor de miembro fantasma, dolor neuropático tal como neuropatía diabética, y neuropatía postherpética) y enfermedades relacionadas. Además,

300 100

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

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

También están abarcadas por la presente invención las composiciones farmacéuticas para tratar o controlar estados de enfermedad o condiciones del sistema nervioso central que comprenden al menos un compuesto de la Fórmula I, mezclas de ellas, y/o sales farmacéuticas de ellas, y un portador farmacétuicamente aceptable para ellas. Esas composiciones se preparan de acuerdo con procedimientos farmacéuticamente

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

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

polivinilpirrolidona, ceras de bajo punto de fusión y resinas de intercambio de iones.

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

105
303

líquidos estériles en composiciones en la forma líquida estéril para la administración parenteral.

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

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

La cantidad provista al paciente varía según qué se está administrando, el propósito de la administración, tal como

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

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

La presente invención incluye prodrogas de compuestos de la Fórmula I, Ia y Ib. La prodroga, como se utiliza aquí, significa un compuesto que puede convertirse in vivo por

medios metabólicos (por ejemplo, hidrólisis) en un compuesto de la Fórmula I. Diferentes formas de prodrogas son conocidas en el arte, por ejemplo, como se discute en Bundgaard, (ed.), Diseño de Prodrogas, Elsevier (1985); Widder, et al (ed.), Métodos de Enzimología, volumen 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al, (ed.), "Diseño y Aplicación de Prodrogas, Manual de Diseño y Desarrollo de Drogas, Capítulo 5, 113-191 (1991), Bundgaard, et al, Revista de Revisiones de Administración de Drogas, 8:1-38 (1992), Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 y siguientes (1988); y Higuchi y Stella (eds.) Prodrogas como Sistemas de Administración de Drogas Novedosos, Sociedad Química Estadounidense (1975).

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

COMPUESTO INTERMEDIO 1

3-Aliloxi-4-metoxinitrobenceno

97,5 g (0,51 mol) de la sal de sodio de 5-nitroguayacol se disolvieron en un litro de DMF y se agregaron 1,5 equivalentes de bromuro de alilo. La reacción se calentó a 65°C durante dos horas, después de cuyo tiempo la mayor parte del color oscuro se había descargado y la tlc (1:1 CH_2Cl_2/hexano) indicó la pérdida del material inicial. El solvente se concentró en

106

306

vacío y el residuo se lavó con agua. El producto se aisló mediante filtración y se secó en un vacío. Esto dio 112 g de sólido amarillo pálido. Una muestra recristalizada a partir de metanol, dio un punto de fusión de 93°C-94°C.

COMPUESTO INTERMEDIO 2

2-Aliloxi-4-nitrofenol

A un litro de sulfóxido de dimetilo se agregaron 750 ml de hidróxido de sodio acuoso 2 N y la mezcla se calentó a 65°C. El sólido amarillo pálido 3-aliloxi-4-metoxinitrobenceno preparado anteriormente se agregó en porciones durante un período de 30 minutos y luego la temperatura se elevó a 95°C y se mantuvo durante 3 horas, después de cuyo tiempo el material inicial se había consumido. Se dejó enfriar la mezcla y se vertió en una mezcla de 1 L de hielo y 1 L de HCl 2 N. 73 gramos del producto deseado crudo pero homogéneo (mediante tlc 1:1 CH_2Cl_2/hexano) se aisló como un sólido marrón claro mediante filtración. Este material se disolvió posteriormente en 1:1 hexano/cloruro de metileno y se filtró a través de gel de sílice para dar 68 g de un sólido amarillo pálido que, cuando se recristalizó a partir de etilo/acetato/hexano, dio punto de fusión de 61°C-62°C. Los líquidos madre acuosos a partir de la cristalización inicial precedente se extrajeron con 2 L de acetato de etilo. Esto se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó hacia un aceite oscuro. La

cromatografía de columna sobre sílice con 1:1 CH_2Cl_2/hexano dio 12 g adicionales del compuesto del título como un sólido amarillo pálido. La elución con 2% MeOH en $CHCl_3$ dio 12 g de un aceite oscuro que se cristalizó lentamente en vacío. Esto demostró que era el producto de Claisen, 3-alil-4-nitrocatecol.

COMPUESTO INTERMEDIO 3

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

20 g (0,50 mol) de 60% NaH/aceite mineral se colocó en un matraz de dos litros y se lavó con 500 ml de hexano. Se agregó 1 L de DMF, seguido por 77 g (0,40 mol) del 2-aliloxi-4-nitrofenol preparado en el paso previo. El agregado del fenol se realizó en porciones bajo argón. Después de agitar la mezcla durante 30 minutos a temperatura ambiente bajo argón, se agregaron 108 g (0,48 mol) de (R)-glicidil tosilato y la mezcla se calentó a 70°C-75°C bajo nitrógeno toda la noche. Al enfriar, la DMF se removió en vacío y se reemplazó con un litro de cloruro de metileno. Esto se lavó con porciones de 500 ml de HCl 2 N, bicarbonato de sodio saturado y solución salina saturada y se secó sobre sulfato de sodio. La mezcla se filtró, se concentró hacia un aceite en vacío y se realizó la cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 1:1 hexano/cloruro de metileno como eluyente. Esto dio 43 g del

producto contaminado con vestigios de los dos materiales iniciales, seguido por 21 g del producto puro como un sólido amarillo pálido. El material impuro se recristalizó a partir de 1,2 L de 10% de acetato de etilo/hexano para dar 34 g de (R)-(2-aliloxi-4-nitrofenoximetil)-oxirano puro (homogéneo en tlc de gel de sílice con 1:1 hexano/cloruro de metileno) (punto de fusión de 64°C).

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

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

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

COMPUESTO INTERMEDIO 4

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

(R)-2-(2-Aliloxi-4-nitrofenoximetil)-oxirano (20 g, 80 mmoles) preparado como se describió anteriormente se calentó a 155°C en mesitileno durante 24 horas bajo nitrógeno. La filtración del sólido negro que se formó dio 1,5 g de un material muy polar. La evaporación del solvente en vacío seguido por la cromatografía de columna sobre gel de sílice con cloruro de metileno como eluyente dio 10 g del material inicial recuperado y 7,5 g del (S)-(8-alil-7-nitro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metanol reordenado deseado, que se cristalizó lentamente en reposo en vacío (punto de fusión

67°C). El rendimiento basado en el material inicial recuperado es del 75%.

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

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

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

COMPUESTO INTERMEDIO 5

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

9,55 g (38,0 mmol) de (S)-(8-alil-7-nitro-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-metanol se disolvió en 465 ml de piridina, se agregaron 29,0 g (152 mmol) de cloruro de p-toluenosulfonilo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno toda la noche. Luego se agregó agua para enfriar el cloruro de tosilo en exceso y el solvente se removió en vacío y se reemplazó con cloruro de metileno. Esta solución se lavó con HCl 2 N, con bicarbonato de sodio saturado, y con solución salina saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio. La filtración, evaporación en vacío y la cromatografía de columna sobre gel de sílice con 1:1 hexano/cloruro de metileno como eluyente dio 12,6 g (92%) de éster de (R)-alil-7-nitro-2,3-benzo[1,4]dioxin-2-ilmetilo del

110

3101

ácido tolueno-4-sulfónico, que se cristalizó lentamente a un sólido tostado (punto de fusión de 60°C-62°C) en reposo.

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

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

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

COMPUESTO INTERMEDIO 6

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

A una solución de 10,0 g (24,0 mmol) de (R)-[8-alil-7-nitro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato en 700 ml de benceno se agregó a 1,03 g de bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II) y la mezcla se refluyó bajo nitrógeno durante 48 horas. El catalizador luego se removió mediante filtración y el filtrado se concentró en vacío hacia un aceite marrón. La cromatografía de columna sobre gel de sílice con cloruro de metileno como eluyente dio 7,2 g del compuesto del título como una mezcla de isómeros E y Z. Una muestra de {(2R)-7-nitro-8[(E)-1-propenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il}metil 4-metilbencenosulfonato se obtuvo como un sólido amarillo (punto de fusión de 105°C-106°C) mediante la evaporación de una fracción que contiene el isómero E puro.

HT

311

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

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

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

COMPUESTO INTERMEDIO 7

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

{(2R)-7-nitro-8-[1-propenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxan-2-il}metil 4-metil bencenosulfonato (6,15 g, 15,2 mmol) se disolvió en 180 ml de dioxano. Luego se agregó dióxido de selenio (4,20 g, 37,9 mmol), seguido por 0,70 ml de agua. La mezcla heterogénea se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 5 horas. Al enfriarse, la reacción se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido amarillo oscuro. Esto se disolvió en acetato de etilo mínimo y se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 30% acetato de etilo en hexano como eluyente para dar 5,75 g del (R)-enantiómero del compuesto del título como un sólido amarillo claro (punto de fusión de 138°C-140°C).

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

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

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

312

COMPUESTO INTERMEDIO 8

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

A una solución de {(2R)-7-nitro-8-[3-oxo-1-propenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il}metil 4-emtilbencenosulfonato (3,50 g, 8,35 mmole) en 200 ml de ácido acético/etanol (1:1) se agregó 2,35 g (42,1 mmol) de polvo de hierro y la mezcla se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 8 horas. Después de que la reacción se completó, se agregaron 150 ml de agua y la mezcla se filtró a través de un tapón de celita. El filtrado se neutralizó con bicarbonato de sodio saturado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó en vacío. El residuo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice usando una elución de gradiente que comienza con 20% de acetato de etilo/hexano y termina con 70% de acetato de etilo/hexano para dar 1,85 g del (R)-enantiómero del compuesto del título como un aceite amarillo. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): doblete 8,8 δ (1 H); doblete 8,2 δ (1 H); doblete 7,8 δ (2 H); doblete 7,6 δ (1 H); multiplete 7,35 δ (1 H); multiplete 7,25 δ (3 H); multiplete 4,6 δ (1 H); multiplete 4,3-4,4 δ (3 H); multiplete 4,2 δ (1 H); singulete 2,4 δ (3 H).

1115

313

COMPUESTO INTERMEDIO 9

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

{(2R)-7-nitro-8-[1-propenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxan-2-il}metil 4-metil bencenosulfonato (10,5 g, 25,9 mmol) disuelto en 400 ml de cloruro de metileno se trató con ozono en exceso a -78°C. Diisopropiletilamina (11,5 ml, 66,0 mmol) se agrego luego gota a gota durante 30 minutos y la mezcla se dejó llegar a temperatura ambiente y agitar durante toda la noche bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla luego se diluyó a 600 ml con cloruro de metileno, se lavó tres veces con porciones de 100 ml de HCl (acuoso) 2N, dos veces con porciones de 200 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado y con 200 ml de solución salina saturada. La solución se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en vacío hacia un aceite marrón crudo, que se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice con 10% hexano/cloruro de metileno para dar 7,52 g del (R)-enantiómero del compuesto del título como un sólido amarillo. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): doblete 7,8 δ (2 H); doblete 7,62 δ (1 H); doblete 7,4 δ (2 H); doblete 7,0 δ (1 H); multiplete 4,4-4,6 δ (2 H); multiplete 4,2 δ (3 H); singulete 2,4 δ (3 H).

-114

314

COMPUESTO INTERMEDIO 10

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

A una solución de 3,00 g (7,37 mmol) de [(2R)-8-formil-7-nitro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato en 250 ml de tolueno se agregó 2,90 g (9,10 mmol) de 1-trifenilfosforilideno-2-propanona. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 5 horas, durante cuyo tiempo algo de producto precipitó desde la solución. El solvente se removió en vacío y el residuo crudo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice con cloruro de metileno como eluyente para dar 3,0 g del (R)-enantiómero del compuesto del título como un sólido amarillo. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): doblete 7,8 δ (2 H); doblete 7,6 δ (1 H); doblete 7,5 δ (2 H); doblete 7,4 δ (2 H); doblete 6,95 δ (1 H); doblete 6,6 δ (1 H); multiplete 4,5 δ (1 H); doblete de dobletes 4,0 δ (1 H); multiplete 4,2 δ (3 H); singulete 2,45 δ (3 H); singulete 2,4 δ (3 H).

COMPUESTO INTERMEDIO 11

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

A una solución de {(2R)-7-nitro-8-[(E)-3-oxo-1-butenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxan-2-il}metil 4-metilbencenosulfonato (3,40 g, 7,83 mmol) en 200 ml de ácido acético/etanol (3:2) se agregó 2,25 g (40,2 mmol) de polvo de hierro y la mezcla se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 8 horas. Después de que la reacción fue completa, 150 ml de agua se agregaron y la mezcla se filtró a través de un tapón de celita. El filtrado se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó en vacío. El residuo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice usando una elución de gradiente que comienza con 20% de acetato de etilo/hexano y termina con 70% de acetato de etilo/hexano para dar 2,5 g del (R)-enantiómero del compuesto del título como un sólido amarillo. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): doblete 8,1 δ (1 H); doblete 7,6 δ (2 H); doblete 7,45 δ (1 H); multiplete 7,2 δ (4 H); multiplete 4,6 δ (1 H); multiplete 4,3 δ (3 H); multiplete 4,1 δ (1 H); singulete 2,5 δ (3H); singulete 2,4 δ (3H).

COMPUESTO INTERMEDIO 12

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

A una solución de 5,00 g (12,2 mmol) de [(2R)-8-formil-7-nitro-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il]metil 4-metilbencenosulfonato en 200 ml de tolueno se agregaron 5,10 g (15,3 mmol) de 1-trifenilfosforiliden-2-butanona. La mezcla s agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 5 horás, después de cuyo tiempo el solvente se removió en vacío y el residuo crudo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice con cloruro de metileno como eluyente para dar 5,0 g del (R)-enantiómero del compuesto del título como un sólido amarillo (punto de fusión 114°C).

Análisis Elemental para: $C_{17}H_{15}NO_6S$

Calculado: C, 56,37; H, 4,73; N, 3,13

Hallado: C, 56,81; H, 4,60; N, 3,01

COMPUESTO INTERMEDIO 13

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

A una solución de {(2R)-7-nitro-8-[(E)-3-oxo-1-pentenil]-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-2-il}metil 4-metilbencenosulfonato (1,57 g, 3,50 mmol) en 100 ml de ácido acético/etanol (1:1) se agregó 1,00 g (17,9 mmol) de polvo de hierro y la mezcla se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 8 horas. Después de que la reacción fue completa, 150 ml de agua se agregaron y la

mezcla se filtró a través de un tapón de celita. El filtrado se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó en vacío. El residuo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice usando una elución de gradiente comenzando con 20% de acetato de etilo/hexano y terminando con 70% de acetato de etilo/hexano para dar 0,94 g del (R)-enantiómero del compuesto del título como un aceite amarillo. ^{1}H-NMR ($CDCl_3$): doblete 8,2 δ (1 H); doblete 7,8 δ (2 H); doblete 7,55 δ (1 H); 7,2-7,3 δ (4 H); multiplete 4,6 δ (1 H); multiplete 4,2-4,4 δ (3 H); multiplete 4,1 δ (1 H); cuarteto 3,0 δ (2 H); singulete 2,4 δ (3 H); triplete 1,4 δ (3 H).

COMPUESTO INTERMEDIO 14

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

A una solución de 2',3',4'-trihidroxiacetofenona (10,6 g, 63,0 mmol) en DMF (75 ml) se agregó carbonato de potasio (17,4 g, 126 mol). Después de 5 minutos se agregó (R)-glicidil tosilato (9,67 g, 42,3 mmol), luego la mezcla heterogénea se calentó a 70°C durante 3 horas. Después de la remoción del solvente en vacío, el residuo se tomó en agua (800 ml) y luego se extrajo

118
318

con acetato de etilo (4 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron hasta secarse en vacío. El aceite marrón crudo así obtenido se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice con 40% hexano/acetato de etilo como eluyente para dar el (S)-enantiómero del compuesto del título como un aceite amarillo que se solidifica al estar en reposo (7,5 g, 78%). MS (ESI) m/z 223 (M-H).

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

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

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

COMPUESTO INTERMEDIO 15

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

Una solución de clorhidrato de hidroxilamina (2,38 g, 34,2 mmol) en 1:1 etanol/piridina (100 ml) se agregó a una solución de 1-[(3S)-5-hidroxi-3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]-1-etanona (1,92 g, 8,57 mmol) en etanol (200 ml). Luego se calentó a reflujo bajo nitrógeno durante 5 horas. Al enfriar, el solvente se removió y se reemplazó con acetato de etilo. La solución luego se lavó con agua (200 ml) y con HCl 2 N acuoso (100 ml), se secó sobre sulfato de

119
319

magnesio, se filtró y se evaporó en vacío para dar 1,89 g (93%) del (S)-enantiómero del compuesto del título como un sólido gris, punto de fusión 162°C. MS (ESI) m/z 240 (M+H)+.

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

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

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

COMPUESTO INTERMEDIO 16

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

3,03 g (12,6 mmol) de 1-[(3S)-5-hidroxi-3-(hidroximetil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-6-il]-1-etanona oxima se disolvió en una mezcla de 1:3 N,N-dimetilacetamida/acetonitrilo (100 ml). La solución se enfrió en un baño de hielo/agua y se agregó una solución de oxicloruro de fósforo (1,26 ml, 35 mmol) en 1:3 N,N-dimetilacetamida/acetonitrilo (30 ml). La mezcla de la reacción se agitó bajo nitrógeno durante un período de 48 horas. Luego se agregó a una solución fría con hielo, saturada de acetato de sodio, se exrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó en vacío. El aceite crudo resultante se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice con 60% hexano/acetato de etilo para remover impurezas y el producto se eluyó con 40%

320

hexano/acetato de etilo. Después de la evaporación del solvente en vacío, 2,08 g (75%) del (S)-enantiómero del compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco, punto de fusión 120°C. MS (ESI) m/z 222 (M+H)+.

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

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

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

COMPUESTO INTERMEDIO 17

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

A una solución de [(8S)-2-metil-7,8-dihidro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-il]metanol (1,80 g, 8,14 mmol) en cloruro de metileno (100 ml) se agregó cloruro de p-toluenosulfonilo (3,90 g, 20,4 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y una solución de diisopropiletilamina (3,55 ml, 20,4 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) luego se agregó gota a gota, seguido por 4-dimetilaminopiridina (0,65 g, 5,30 mmol). La solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó bajo nitrógeno toda la noche. La reacción se diluyó a 500 ml en volumen con cloruro de metileno, luego se lavó con HCl 2 N acuoso (200 ml), con bicarbonato de sodio acuoso saturado (200 ml) y con solución salina (150 ml), se secó sobre sulfato de

321

magnesio, se filtró y se evaporó en vacío a un aceite amarillo. El aceite crudo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice usando cloruro de metileno para remover impurezas y 3% de metanol/cloruro de metileno para eluir el (R)-enantiómero del compuesto del título, que se hace un sólido blanco bajo vacío (2,56 g, 84%), punto de fusión de 123°C. MS (ESI) m/z 376 (M+H)+.

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

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

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

COMPUESTO INTERMEDIO 18

5-Bromo-6-metoxi-2-metilquinolina

Una solución de 6-metoxi-2-metilquinolina (177 g, 1,02 mol) en acetonitrilo (1,77 L) se enfrió a 0°C-3°C seguido por el agregado en porciones de N-bromo-succinimida (200 g, 1,12 mol) durante un período de 30 minutos mientras se mantenía la misma temperatura. La suspensión marrón resultante se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante otras 6 horas. La reacción luego se enfrió con una solución de $NaHSO_3$ al 10% (211 ml). La mezcla de la reacción se concentró a un volumen de 600 ml y luego se vertió lentamente en NaOH 0,1 N (2,5 L). La suspensión (pH=9) se agitó a temperatura ambiente durante 1

hora, luego se filtró, se lavó con agua (2 x 1 L) y se secó en un horno de vacío para dar 253 g (98,6%) del compuesto del título como un sólido marrón. R_f= 0,39 (3:7) EtOAc/heptano; ^{1}H-NMR (DMSO) δ 8,30 (d, J=6,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J=6,9 Hz, 1H), 7,70 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,47 (d, J=6,5 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 2,66 (s, 3H).

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

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

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

COMPUESTO INTERMEDIO 19

5-Bromo-2-metil-6-quinolinol

Una mezcla de 5-bromo-2-metil-6-metoxiquinolina (30 g, 0,12 mol) en 48% HBr (135 ml) se calentó a reflujo durante 7 horas luego se enfrió a 5°C durante 1 hora para dar una suspensión marrón y espesa. La suspensión se agitó a 0°C-5°C durante 1 hora luego se filtró, se lavó con acetato de etilo (2 x 50 ml) y se secó en un horno de vacío para dar 34,9 g (92%) del bromhidrato del compuesto del título como un sólido marrón. ^{1}H-NMR (DMSO) δ 8,26 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,56 (d, J=9,1 Hz, 1H), 7,54 (d, J=8,7 Hz, 1H), 2,54 (s, 3H). Una suspensión de la sal de bromhidrato de 5-bromo-2-metil-6-

quinolinol (3,4 g, 10,5 mmol) y una resina de intercambio de iones Amberlyst A-21 (1,7 g, prelavado con MeOH luego se secó en un horno) en MeOH (35 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla luego se filtró y se concentró en vacío para dar 2,5 g (100%) de un sólido amarillo. R_f= 0,36 (1:1) Acetato de etilo:heptano; ^{1}H-NMR (DMSO) δ 8,26 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,47 (t, J=9,1 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H).

COMPUESTO INTERMEDIO 20

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

Una solución de 5-bromo-2-metil-6-quinolinol (30,1 g, 126 mmol), (R)-bencil-glicidil éter (24,9 g, 152 mmol) y trietilamina (17,4 g, 172 mmol) en DMA (200 ml) se calentó en un baño de aceite a 95°C-98°C durante 2 días. La solución se enfrió y se vertió en agua (300 ml) mientras se agitaba. El precipitadq tostado formado se filtró, se lavó con agua (100 ml) y se secó en un horno de vacío para dar 37 g (73%) del compuesto del título como un sólido tostado. R_f= 0,35 (Acetato de etilo); ^{1}H-NMR (DMSO) δ 8,31 (d, J=8,8 Hz, 1H); 7,96 (d, J=9,2 Hz, 1H); 7,72 (d, J=9,3 Hz, 1H), 7,74 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,25-7,36 (m, 5H), 5,28 (d, J=5,1 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,22-

324

4,29 (m, 2H), 4,08-4,15 (m, 1H), 3,61-3,73 (m, 2H), 2,66 (s, 3H); rotación específica = +6,2° (c=1, CH_3OH).

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

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

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

COMPUESTO INTERMEDIO 21

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

A una mezcla de (2S)-1-(benciloxi)-3-[5-bromo-2-metil-6-quinolinil)oxi]-2-propanol (100 g, 0,249 mol) y yoduro de cobre (I) (47,4 g, 0,249 mol) en tolueno (2 L), se agregó NaH (10,9 g, 0,45 mol) en porciones a 30°C-35°C durante 20 minutos. La mezcla de la reacción se mantuvo a 35°C durante 30 minutos luego se calentó a 110°C lentamente. Después de 30 minutos, la reacción se enfrió a 60°C, se agregó NaH adicional (10,9 g, 0,45 mol). Esto se calentó a 110°C durante otras 2 horas luego se enfrió a temperatura ambiente antes del agregado gota a gota de agua (200 ml). Después de agitar durante 15 minutos, la mezcla se filtró a través de un lecho de celita luego se lavó con tolueno (3 x 50 ml) y agua (50 ml). Las dos capas se separaron. La capa orgánica se extrajo con agua (100 ml), NH_4OH (100 ml), 25% NaCl (100 ml) y se

325 325

concentró en vacío para dar 387,6 g del producto crudo como un jarabe marrón. El producto crudo se transportó al paso de desbencilación antes de la purificación.

COMPUESTO INTERMEDIO 22

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

A una solución de (2S)-2[(benciloxi)metil-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolina (0,16 g, 0,5 mmol) en EtOH (1 ml) se agregó ciclohexeno (0,5 ml) y luego 10% Pd/C (0,016 g, 10% en moles). La mezcla se calentó a reflujo bajo N_2 durante 18 horas y luego se enfrió y se filtró. El catalizador se enjuagó con metanol y el filtrado se concentró en vacío para dar 0,113 g (98%) del alcohol del título como un sólido blancuzco.

^{1}H-NMR (CD_3OD) δ 8,46 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,38-7,31 (m, 2H), 4,40 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 2,68 (s, 3H).

COMPUESTO INTERMEDIO 23

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

326

Una solución de [(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]-metanol (4,0 g, 17,3 mmol), cloruro de brosilo (4,86 g, 19,0 mmol), dimetilamino piridina (20 mg, 0,16 mmol) y trietilamina (3,62 ml, 25,8 mmol) en tolueno (40 ml) se agitó a 60°C durante 6 horas. La mezcla de la reacción se enfrió a temperatura ambiente luego se agregó agua (20 ml). Después de 30 minutos, las dos capas se separaron. La capa orgánica se extrajo con 8% $NaHCO_3$ (20 ml) y H_2O (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró en vacío. El sólido obtenido se disolvió en alcohol isopropílico (50 ml) y tolueno (10 ml) a 80°C, se enfrió a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se filtró, se lavó con (5:1) IPA:tolueno (2 x 5 ml) y se secó en un horno de vacío para dar 5,99 g (76,9%) del compuesto del título como un sólido blancuzco. ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 157,9, 144,3, 138,1, 134,7, 132,9, 129,7, 129,6, 129,0, 122,4, 121,7, 121,3, 118,8, 70,7, 67,6, 64,5, 25,4.

COMPUESTO INTERMEDIO 24

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

Una mezcla de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (0,45 g , 1,0 mmol) y sodio azida (0,33 g, 5,0 mmol) en 50 ml de DMF se calentó a 60°C bajo nitrógeno durante 15 horas. El solvente se

327

removió en vacío y el residuo se disolvió nuevamente en 300 ml de cloruro de metileno y se lavó con porciones de 300 ml de agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en vacío a 0,25 g de un aceite amarillo. El aceite se disolvió nuevamente en 100 ml de metanol en donde se habían agregado 100 mg de 10% Pd/C y 0,3 ml de HCl concentrado. La mezcla se trató con hidrógeno a 50 psi en un aparato de Parr durante 6 horas, luego se filtró a través de celita y se concentró en vacío. La recristalización del residuo desde etanol dio 0,18 g del (S)-isómero del compuesto del título como un diclorhidrato amarillo, punto de fusión >250°C.

Análisis Elemental para: $C_{13}H_{14}N_2O_2 \cdot 2\ HCl \cdot 2\ H_2O$

Calculado: C, 48,61; H, 5,65; N, 8,72

Hallado: C, 48,59; H, 5,51; N, 8,62

COMPUESTO INTERMEDIO 25

3-(3-Bromopropil)benzofurano

A una solución de trifenilfosfina (2,07 g, 7,90 mmol) en cloruro de metileno (20 ml) a 0°C se agregó bromo (0,4 ml, 7,90 mmol) gota a gota. A la mezcla turbia resultante se agregó una solución de 3-benzofuran-3-ilpropan-1-ol (1,16 g, 6,58 mmol) y piridina (1,07 ml, 13,2 mmol) en cloruro de

328

metileno (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, luego se diluyó con éter dietílico (100 ml) y se filtró. La solución etérea se lavó con sulfato de hidrógeno de potasio acuoso 1 M (50 ml), luego con bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml), y finalmente con solución salina (50 ml), luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró en vacío. La cromatografía rápida sobre SiO_2 (CH_2Cl_2) dio 1,5 g (96%) del compuesto del título: ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,56 (d, J= 7,8 Hz, 1 H), 7,47 (d, J= 8,1 Hz, 1 H), 7,46 (s, 1H), 7,22-7,35 (m, 2 H), 3,45 (t, J= 6,4 Hz, 2 H), 2,87 (t, J= 7,1 Hz, 2 H), 2,25 (quinteto, J= 7,2 Hz, 2 H).

COMPUESTO INTERMEDIO 26

3-(2-Bromoetil)-7-metoxibenzofurano

Este compuesto se preparó mediante el mismo método que para el compuesto intermedio 25, usando 4,15 g (21,6 mmol) de 2-(7-metoxibenzofuran-3-il)-etanol, 6,8 g (25,9 mmol) de treifenilfosfina, 1,34 ml (25,9 mmol) de bromo, y 3,5 ml (43,2 mmol) de piridina en 70 ml de CH_2Cl_2 apra dar 2,87 g (52%) del compuesto del título después de la cromatografía rápida sobre SiO_2 (25% CH_2Cl_2/hexanos a 100% CH_2Cl_2 gradiente): MS (ESI) m/z 254 [M]+.

329 329

Análisis Elemental para: $C_{11}H_{11}BrO_2$

Calculado: C, 51,79; H, 4,35

Hallado: 52,11; H, 4,07

COMPUESTO INTERMEDIO 27

4-Benzo[b]tiofen-3-il-butironitrilo

A una solución de 3-(3-bomropropil)-benzo[b]tiofeno (1,78 g, 6,97 mmol) en DMF anhidra (7 ml) bajo un atmósfera de nitrógeno se agregó cianuro de sodio (0,683 g, 13,9 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 días, luego se vertió en H_2O (100 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1:1 solución salina/H_2O (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1:1 solución salina/H_2O (2 x 100 ml) y solución salina (100 ml), luego se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron en vacío, para dar 1,27 g (91%) del compuesto del título como un aceite amarillo.

COMPUESTO INTERMEDIO 28

3-Benzofuran-3-il-propionitrilo

Este compuesto se preparó mediante el mismo método que para el Compuesto Intermedio 27, usando 1,98 g (8,8 mmol) de 3-(2-

bromoetil)benzofurano y 0,86 g (17,6 mmol) de NaCN, para dar 1,5 g (cuant.) del compuesto del título: MS (ESI) m/z 171 $[M]^+$.

Análisis Elemental para: $C_{11}H_9NO$

Calculado: C, 77,17; H, 5,30; N, 8,18

Hallado: C, 77,14; H, 5,45; N, 8,19

COMPUESTO INTERMEDIO 29

3-(7-Metoxibenzofuran-3-il)-propionitrilo

Este compuesto se preparó mediante el mismo método que para el Compuesto Intermedio 27, usando 2,87 g (11,25 mmol) de 3-(2-bromoetil)-7-metoxibenzofurano y 1,1 g (22,5 mmol) de cianuro de sodio, para dar 2,2 g (97%) del compuesto del título: MS (ESI) m/z 201 $[M]^+$.

Análisis Elemental para: $C_{12}H_{11}NO_2$

Calculado: C, 71,63; H, 5,51; N, 6,96

Hallado: C, 71,57; H, 5,33; N, 6,62

COMPUESTO INTERMEDIO 30

3-Benzofuran-3-il-propilamina

Una mezcla de 3-benzofuran-3-il-propionitrilo (0,87 g, 5,08 mmol) y 300 mg de 5% de rodio sobre alúmina en hidróxido de

331

amonio concentrado (60 ml) y etanol (100 ml) se hidrógeno a 50 psi toda la noche. El catalizador se removió mediante filtración al vacío a través de celita, lavando con etanol en exceso. El filtrado se concentró en vacío. El residuo se diluyo con acetato de etilo, la fase acuosa se removió, y la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, luego se filtró y se concentró en vacío. La cromatografía rápida sobre SiO_2 (1/2/97 a 3/2/95 metanol / 2M NH_3 en metanol / CH_2Cl_2 gradiente) dio 700 mg (85%) del compuesto del título: ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7,53 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 7,43 (d, J= 8,0 Hz), 7,18-7,30 (m, 2H), 2,78 (t, J= 7,0 Hz, 2H), 2,71 (t, J= 8,0 Hz, 2H), 1,8 (quint, J,= 7,2 Hz, 2 H).

COMPUESTO INTERMEDIO 31

4-Benzofuran-3-il-butilamina

Este compuesto se preparó mediante el mismo método que para el Compuesto Intermedio 30, usando 4-benzofuran-3-il-butironitrilo (1,05 g, 5,67 mmol), 420 mg de 5% de rodio sobre alúmina, 100 ml de hidróxido de amonio, y 150 ml de etanol, para dar 770 mg (72%) del compuesto del título después de la cromatografía: ^1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 7,52 (d, J= 8,2 Hz, 1 H), 7,43 (d, J= 8,1 Hz, 1 H), 7,38 (s, 1 H), 7,18-7,27 (m, 2

132

332

H), 2,72 (t, J= 7,0 Hz, 2 H), 2,67 (t, J= 7,3 Hz, 2 H), 1,73 (quint, J = 7,9 Hz, 2 H).

COMPUESTO INTERMEDIO 32

3-(7-Metoxibenzofuran-3-il)-propilamina

Este compuesto se preparó mediante el mismo método que para el Compuesto Intermedio 30, usando 3-(7-metoxibenzofuran-3-il-propionitrilo (1,0 g, 4,97 mmol), 400 mg de 5% de rodio sobre alúmina, 100 ml de hidróxido de amonio, y 150 ml de etanol, para dar 770 mg (76%) del compuesto del título después de la cromatografía: MS (ESI) m/z 206 $[M+H]^+$.

Análisis Elemental para: $C_{12}H_{15}NO_2 \cdot 0,4\ H_2O$

Calculado: C, 67,84; H, 7,50; N, 6,59

Hallado: C, 68,06; H, 5,42; N, 6,49

EJEMPLO 1

N-[2-(5-Metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina

A una mezcla de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (0,80 g, 1,8 mmol) y 2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)-etilamina (1,05 g, 5,50 mmol) se agregaron 10 ml de DMSO. La mezcla se agitó a 85°C

~~133~~

333

durante 4,5 horas. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre 500 ml cada uno de acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa de acetato de etilo se lavó con agua 5 veces (250 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y la concentración en vacío dio 0,87 g de aceite. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con una elución del gradiente que comienza con 1:1 acetato de etilo/hexano y que termina con acetato de etilo para dar 0,39 g de la base libre como un aceite. El aceite se disolvió en etanol y se agregó a una solución de ácido oxálico dihidratado (0,135 g, 1,07 mmol) en etanol. La filtración dio 0,426 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un oxalato blancuzco, punto de fusión >240°C.

Análisis Elemental para: $C_{24}H_{25}N_3O_3 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 2/3\ H_2O$

Calculado: c, 61,77; H, 5,65; N, 8,31

Hallado: C, 61,85; H, 5,41; N, 8,23

EJEMPLO 2

N-[2-(5-Cloro-1H-indol-3-il)etil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina

A una mezcla de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (0,648 g, 1,48

134

334

mmol) y 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-etilamina (0,956 g, 4,14 mmol) se agregó carbonato de sodio (0,87 g, 8,2 mmol) y 10 ml de DMSO. La mezcla se agitó a 85°C durante 4,5 horas. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre 500 ml cada uno de acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa de acetato de etilo se lavó con agua 5 veces (250 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y la concentración en vacío dio 0,91 g del material crudo. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con una elución de gradiente que comienza con 1:1 acetato de etilo/hexano y que termina con acetato de etilo para dar 0,19 g de la base libre como un aceite. Esto se disolvió en etanol y se agregó a una solución de ácido oxálico dihidratado (0,066 g, 0,520 mmol) en etanol. La filtración dio 0,203 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un oxalato blancuzco, punto de fusión > 240°C.

Análisis Elemental para: $C_{23}H_{22}ClN_3O3 \cdot C_2H_2O_4 \cdot \frac{3}{4} H_2O$

Calculado: C, 58,71; H, 5,03; N, 8,22

Hallado: C, 58,71; H, 4,60; N, 7,79

EJEMPLO 3

N-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxin [2,3-f]quinolin-2-ilmetilamina

135

335

A una mezcla de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil 4-bromobencenosulfonato (6,78 g, 15,1 mmol) y 2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propilamina (5,48 g, 28,5 mmol) se agregó carbonato de sodio (5,07 g, 47,8 mmol) y 30 ml de DMSO. La mezcla se agitó a 80°C durante 18 horas. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre 500 ml cada uno de acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua 3 veces (250 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y la concentración en vacío dio 9,00 g del material crudo. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con elución de gradiente que comienza con 1:1 acetato de etilo/hexano y que termina con acetato de etilo para dar 3,77 g de la base libre como un aceite tostado claro. El aceite se disolvió en etanol y se agregó a una solución caliente de ácido fumárico (1,18 g, 10,2 mmol) en etanol. La filtración dio 4,22 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un fumarato blanco, punto de fusión de 207°C-209°C.

Análisis Elemental para: $C_{24}H_{24}FN_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$

Calculado: C, 64,48; H, 5,41; N, 8,06

Hallado: C, 64,37; H, 5,55; N, 7,98

EJEMPLO 4

N-[2-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)etil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina

156
336

A una mezcla de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (0,71 g, 1,5 mmol) y 2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-etilamina (1,06 g, 4,94 mmol) se agregó carbonato de sodio (1,05 g, 9,91 mmol) y 10 ml de DMSO. La mezcla se agitó a 85°C durante 5 horas. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre 500 ml cada uno de acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua dos veces (250 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y concentración en vacío dio 0,75 g de aceite. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con 0%-5% metanol/acetato de etilo para dar 0,14 g de la base libre como un aceite puro. Esto se disolvió en etanol y se agregó a una solución de ácido oxálico dihidratado (0,050 g, 0,40 mmol) en etanol. La filtración dio 0,135 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un oxalato amarillo claro, punto de fusión de >245°C.

Análisis Elemental para: $C_{23}H_{22}FN_3O_2 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 6/10\ H_2O$

Calculado: C, 61,00; H, 5,16; N, 8,54

Hallado: C, 60,98; H, 5,24; N, 8,48

EJEMPLO 5

N-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(8-etil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina

137

337

A una mezcla de [(2R)-8-etil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-toluenosulfonato (0,46 g, 1,2 mmol) y 2-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-etilamina (0,428 g, 2,23 mmol) se agregó carbonato de sodio (0,392 g, 3,70 mmol) y 1,5 ml de DMSO. La mezcla se agitó a 80°C durante 18 horas. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre 500 ml cada uno de acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó dos veces con agua (250 ml), una vez con solución salina (250 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y concentración en vacío dio 0,81 g de aceite crudo. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo y metanol para dar 0,26 g de la base libre. Esto se disolvió en etanol y se agregó a una solución de ácido oxálico dihidratado (0,076 g, 0,60 mmol) en etanol. La filtración dio 0,256 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un oxalato blanco, punto de fusión de >230°C.

Análisis Elemental para: $C_{25}H_{26}FN_3O_2 \cdot C_2H_2O_4$

Calculado: C, 63,61; H, 5,54; N, 8,24

Hallado: C, 63,31; H, 5,48; N, 8,06

EJEMPLO 6

N-[3-(1H-Indol-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]di xin [2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina

138 -

338:

A una mezcla de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il)metil 4-bromobencenosulfonato (1,29 g, 2,86 mmol) y 2-(1H-indol-3-il)-propilamina (0,97 g, 5,6 mmol) se agregó carbonato de sodio (0,96 g, 9,1 mmol) y 5 ml de DMSO. La mezcla se agitó a 85°C durante 18 horas y luego se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 2 días. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre 500 ml cada uno de acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó agua 3 veces (250 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y concentración en vacío dio 1,61 g de aceite oscuro. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con 15% de metanol en acetato de etilo. Las fracciones más puras se combinaron y se evaporaron para dar 0,36 g del compuesto base libre como un aceite. Esto se disolvió en etanol y se agregó a una solución de ácido fumárico (0,120 g, 1,04 mmol) en etanol. La filtración dio 0,399 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un fumarato tostado, punto de fusión de 202°C-203°C.

Análisis Elemental para: $C_{24}H_{25}N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4$

Calculado: C, 66,79; H, 5,80; N, 8,34

Hallado: C, 66,79; H, 5,91; N, 8,22

EJEMPLO 7

N-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina

A una mezcla de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (1,02 g, 2,27 mmol) y [3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-metil-amina (0,54 g, 2,6 mmol) se agregó carbonato de sodio (0,30 g, 2,8 mmol) y 7 ml de DMSO. La mezcla se agitó a 100°C durante 18 horas y luego a temperatura ambiente toda la noche. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre 500 ml cada uno de acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua 4 veces (250 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La evaporación del solvente dio 2,0 g del material crudo. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con 0%-5% de metanol/acetato de etilo para dar 0,38 g de la base libre como un aceite. Esto se disolvió en etanol y se agregó a una solución de ácido fumárico (0,1173 g, 1,011 mmol) en etanol. La filtración dio 0,374 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un fumarato amarillo claro, punto de fusión de 104°C-120°C.

Análisis Elemental para: $C_{25}H_{26}FN_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot H_2O$

Calculado: C, 62,92; H, 5,83; N, 7,59

Hallado: C, 62,71; H, 5,91; N, 7,42

340

EJEMPLO 8

N-[3-(7-Fluoro-1H-indol-3-)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina

A una mezcla de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (1,01 g, 2,24 mmol) y 3-(7-fluoro-1H-indol-3-il)-propilamina (0,81 g, 4,2 mmol) se agregó carbonato de sodio (0,75 g, 7,1 mmol) y 4,5 ml de DMSO. La mezcla se agitó a 108°C durante 18 horas. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre 500 ml cada uno de acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua 3 veces (250 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La evaporación del solvente dio 1,36 g de aceite. Esto se sometió cromatografía sobre gel de sílice 0%-10% metanol/acetato de etilo para dar 0,42 g de la base libre como una aceite. Esto se disolvió en etanol y se agregó a una soulución de ácido fumárico (0,132 g, 1,14 mmol) en etanol. La filtración dio 0,367 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un fumarato blanco, punto de fusión de 142°C-150°C.

Análisis Elemental para: $C_{24}H_{24}FN_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot H_2O$

Calculado: C, 62,33; H, 5,60; N, 7,79

Hallado: C, 62,10; H, 5,55; N, 7,8e3

147

341

EJEMPLO 9

N-[4-(1H-indol-3-il)butil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina

A una mezcla de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (0,87 g, 1,9 mmol) y 4-(1H-indol-3-il)-butilamina (0,63 g, 3,3 mmol) se agregó carbonato de sodio (0,63, 5,9 mmol) y 10 ml de DMSO. La mezcla se agitó a 80°C durante 18 horas. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre 500 ml cada uno de acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua (250 ml) 3 veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y concentración en vacío dio 1,02 g de acetie. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con elución de gradiente empezando con 1:1 acetato de etilo/hexano y terminando con acetato de etilo para dar 0,38 g de la base libre como un aceite. Esto se disolvió en etanol y se agregó a una solución de ácido fumárico (0,115 g, 0,991 mmol) en etanol. La filtración dio 0,336 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un hemifumarato sólido blanco, punto de fusión de 208°C-210°C.

Análisis Elemental para: $C_{25}H_{27}N_3O_2 \cdot 0,5C_4H_4O_4 \cdot 0,5H_2O$

Calculado: C, 69,21; H, 6,45; N, 8,97

Hallado: C, 69,53; H, 6,47; N, 8,83

146

342

EJEMPLO 10

N-[4-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)butil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina

A una mezcla de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (1,63 g, 3,62 mmol) y 4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-butilamina (1,39 g, 6,74 mmol) se agregó carbonato de sodio (1,18 g, 1,11 mmol) y 8 ml de DMSO. La mezcla se agitó a 105°C durante 8 horas. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre 500 ml cada uno de acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua (250 ml) dos veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y concentración en vacío dio 1,77 g de aceite. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de silice con 0%-10% de metanol/acetato de etilo como eluyente para dar 0,42 g de la base libre como un aceite. Esto se disolvió en etanol y se agregó a una solución de ácido fumárico (0,197 g, 1,70 mmol) en etanol. La filtración dio 0,462 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como fumarato amarillo claro, punto de fusión de 138°C-145°C.

Análisis Elemental para: $C_{25}H_{26}FN_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot HO$

Calculado: C, 62,92; H, 5,83; N, 7,59

Hallado: C, 62,63; H, 5,87; N, 7,47

145

343

EJEMPLO 11

N-[4-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)butan-2-amina

ISÓMERO A

A una solución de 2S-C-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il)-metilamina (0,70 g, 3,0 mmol) y 4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-butan-2-ona (0,66 g, 3,2 mmol) en 30 ml de diclorometano se agregó ácido acético (0,35 ml, 0,37 g, 6,1 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (0,97 g, 4,6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante un día. La mezcla de la reacción se agitó con 30 ml de NaOH 1 M. se agregó agua (30 ml) a esta mezcla y se agitó nuevamente. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo una vez con 100 ml de cloruro de metileno. Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La evaporación del solvente dio 1,49 g de aceite tostado. Una pequeña porción de esto se eluyó desde una columna de Chiralcel AD con 90% de EtOH y 10% de hexano que contenía 0,1% de dietilamina para dar como un aceite 0,073 g del primer diastereómero que eluyó. Esto se disolvió en etanol y se agregó a una solución de ácido fumárico (0,022 g, 0,19 mmol) en etanol. La filtración dio 0,073 g del fumarato de un diastereómero del compuesto del título como un sólido blanco, punto de fusión de 145°C-154°C.

144

344

Análisis Elemntal para: $C_{25}H_{25}FN_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,3\ H_2O$

Calculado: C, 64,39; H, 5,70; N, 7,77

Hallado: C, 64,38; H, 5,83; N, 7,51

ISÓMERO B

La separación de diastereómeros en la última reacción también dio como un aceite 0,042 g del segundio diastereómero que eluyó. Esto se disolvió en etanol y se agregó a una solución de ácido fumárico (0,013 g, 0,11 mmol) en etanol. Esto no dio ningún cristal después de un reposo prolongado. El residuo después de que el solvente se había dejado evaporar se raspó, se agitó con EtOH y se filtró para remover un grumo del sólido amorfo. Se formaron cristales en la solución de etanol. La filtración dio 0,017 g del fumarato del segundo diastereómero del compuesto del título como un sólido blanco, punto de fusión de 156°C-156°C.

Análisis Elemental para: $C_{25}H_{25}FN_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot H_2O$

Calculado: C, 62,92; H, 5,83; N, 7,59

Hallado: C, 62,81; H, 5,81; N, 7,52

EJEMPLO 12

N-[3-(5-Fluoro-1-metil-1H-metil-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina

~~145~~
345

A una mezcla de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (2,29 g, 5,09 mmol) ly 3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-propilamina (1,85 g, 8,97 mmol) se agregó carbonato de sodio (1,57 g, 14,8 mmol) y 11 ml de DMSO. La mezcla se agitó a 110°C durante 7 horas y luego se agitó a temperatura ambiente toda la noche. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se rapartió entre 500 ml cada uno de acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua (250 ml) dos veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración a través de Celita y la concentración en vacío dio 3,7 g de aceite. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice 0%-10% de metanol/acetato de etilo para dar 1,32 g de la base libre como un aceite amarillo. Esto se disolvió en etanol y se agregó a una solución de ácido fumárico (0,407 g, 3,51 mmol) en etanol. La filtración dio 1,44 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como fumarato casi blanco, punto de fusión de 156°C-161°C.

Análisis Elemental para: $C_{25}H_{26}FN_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,3\ H_2O$

Calculado: C, 64,39; H, 5,70; N, 7,77

Hallado: C, 64,38; H, 5,73; N, 7,68

346

EJEMPLO 13

N-[3-(5,7-Difluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina

A una mezcla de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (2,10 g, 4,66 mmol) y 3-(5,7-difluoro-1H-indol-3-il)-propilamina (1,72 g, 8,18 mmol) se agregó carbonato de sodio (1,43 g, 13,5 mmol) y 20 ml de DMSO. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre 500 ml de acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua (250 ml) y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y la concentración en vacío dio 2,18 g de aceite. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con 0%-10% de metanol/acetato de etilo como eluyente para dar 1,35 g de la base libre como un aceite. Esto se disolvió en etanol y se agregó a una solución de ácido fumárico (0,124 g, 1,07 mmol) en etanol. La filtración dio 0,506 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como fumarato blanco, punto de fusión de 188°C-195°C.

Análisis Elemental para: $C_{24}H_{23}F_2N_3O_2 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5\ C_2H_5OH$

Calculado: C, 61,92; H, 5,37; N, 7,47

Hallado: C, 61,79; H, 5,46; N, 7,39

347

EJEMPLO 14

N-(2,3-Dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amina

Una solución de éster de 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetilo del ácido (2R)-tolueno-4-sulfónico (0,6 g, 1,6 mmol), 3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propilamina (0,62 g, 3,2 mmol) y trietilamina (0,33 g, 3,2 mmol) en sulfóxido de dimetilo (20 ml) se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante 9 horas. La mezcla de la reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 150 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se removió bajo vacío. El aceite crudo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice (5% de metanol/acetato de etilo). Las fracciones que contienen el producto se concentraron en vacío para dar 0,31 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un aceite marrón. La sal de diclorhidrato se preparó en acetato de etilo como un sólido amarillo, punto de ebullición de 196°C-199°C.

Análisis Elemental para: $C_{23}H_{22}FN_3O_2 \cdot 2\ HCl \cdot H_2O$

Calculado: C, 57,27; H, 5,43; N, 8,71

Hallado: C, 57,32; H, 5,47; N, 8,48

AF8

348

EJEMPLO 15

N-(2,3-Dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-metilamina

A una solución de (2S)-(2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-amina (0,13 g, 0,33 mmol) y formaldehído (37% en peso en agua, 0,26 g, 3,3 mmol) en metanol (20 ml) se agregó cianoborohidruro de sodio (0,038 g, 0,59 mmol) y ácido acético (0,03 g, 0,5 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno toda la noche, luego se enfrió con NaOH 1 N (5 ml). La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se removió bajo vacío. El aceite crudo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice (5% de metanol-cloruro de metileno). Las fracciones que contienen el producto se concentraron en vacío para dar 0,1 g del (S)-isómero del compuesto del título como una aceite marrón. La sal de diclorhidrato se preparó en acetato de etilo como un sólido amarillo (descompueto a 78°C).

Análisis Elemental para: $_{24}H_{24}FN_3O_2 \cdot 2\ HCl \cdot 3{,}25\ H_2O$

Calculado: C, 53,69; H, 6,10; N, 7,83

Hallado: C, 53,56; H, 6,16; N, 7,e49

EJEMPLO 16

N-[3-(5,7-Difluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-metil-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina

A una solución de N-[3-(5,7-difluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amina (0,94 g, 2,2 mmol) en 4,3 ml de metanol se agregó paraformaldehído (0,0844 g, 2,81 mmol). 4,3 ml de una solución de material de metanol/HCl (1 gota de HCl concentrado en 16 ml de metanol) se agregó para ajustar el pH a 5. Se agregó cianoborohidruro de sodio (0,225 g, 3,58 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se agregó una gota de HCl concentrado. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre 350 ml cada uno de acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa de acetato de etilo se lavó con agua (200 ml) dos veces y con solución salina saturada una vez. Se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y la concentración en vacío dieron 1,00 g de residuo crudo. Esto se sometrió a cromatografía sobre gel de sílice con elución de gradiente comenzando 1:1 acetato de etilo/hexano y terminando con acetato de etilo para dar 0,35 g de la base libre como un aceite. Esto se disolvió en etanol y se agregó a una solución de HCl en exceso en metanol. La filtración dio 0,343 g del

(S)-enantiómero del compuesto del título como un diclorhidrato amarillo, punto de fusión de >240°C.

Análisis Elemental para: $C_{25}H_{25}F_2N_3O_2 \cdot 2\ HCl \cdot 0,2\ H_2O$

Calculado: C, 58,42; H, 5,37; N, 8,17

Hallado: C, 58,50; H, 5,44; N, 8,13

EJEMPLO 17

N-[2-(1-Benzofuran-3-il)etil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina

A una solución agitada de 2-benzofuran-3-il-etilamina (390 mg, 2,42 mmol) en 3 ml de DMSO anhidro se agregó [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (1363 mg, 0,807 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 50°C toda la noche. La reacción se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (3 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron en vacío. La cromatografía rápida sobre SiO_2 (5% $MeOH/CH_2Cl_2$) dio 252 mg (83%) del (S)-enantiómero del compuesto del título como aceite amarillo. La sal de fumarato se preparó, dio 280 mg del sólido amarillo, punto de fusión de 210°C-214°C; MS (ESI) m/z 375 $[M+H]^+$.

151

351

Análisis Elemental para: $C_{23}H_{22}N_2O_3 \cdot 1,5\ C_4H_4O_4$

Calculado: C, 63,50; H, 5,15; N, 5,11

Hallado: C, 63,21; H, 5,19; N, 4,87

EJEMPLO 18

N-[3-(1-Benzofuran-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina

A una solución agitada de 3-benzofuran-3-il-propilamina (700 mg, 4,34 mmol) en 6 ml de DMSO anhidro se agregó [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (652 mg, 1,45 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 50°C toda la noche. La reacción se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (3 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron en vacío. La cromatografía rápida sobre SiO_2 (5% MeOH/CH_2Cl_2) dio 510 mg (90%) del (S)-enantiómero del compuesto del título como un aceite amarillo. La sal de fumarato se preparó, y dio 93 mg del sólido amarillo, punto de fusión de 165°C-170°C; MS (ESI) m/z 389 $[M+H]^+$..

Análisis Elemental para: $C_{24}H_{24}N_2O_3 \cdot C_4H_4O_4$

Calculado: C, 66,66; H, 5,59; N, 5,55

Hallado: C, 64,56; H, 5,67; N, 5,05

752
352

EJEMPLO 19

N-[3-(7-Metoxi-1-benzofuran-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina

A una solución agitada de 3-(7-metoxi-benzofuran-3-il)-propilamina (770 mg, 3,75 mmol) en 5 ml de DMSO anhidro se agregó [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (563 mg, 1,25 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 50°C toda la noche. La reacción se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (3 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron en vacío. La cromatografía rápida sobre SiO (5% MeOH/CH_2Cl_2) dio 120 mg (23%) del (S)-enantiómero del compuesto del título como un aceite amarillo. La sal de fumarato se preparó y dio 132 mg de un sólido beige, punto de fusión de 155°C-160°C; MS (ESI) m/z 419 $[M+H]^+$.

Análisis Elemental para: $C_{25}H_{26}N_2O_4 \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,16C_4H_8O_2 \cdot 0,09H_2O$

Calculado: C, 64,7; H, 5,76; N, 5,09

Hallado: C, 64,3; H, 5,55; N, 5,04

353

EJEMPLO 20

N-[3-(1-Benzotien-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina

A una solución agitada de 3-benzo[b]tiofen-3-il-propilamina (382 mg, 2,0 mmol) en 1 ml de DMSO anhidro se agregó [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (300 mg, 0,67 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 40°C durante 18 horas. La reacción se diluyó con H_2O (10 ml), se vertió en bicarbonato de sodio acuoso anhidro (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1:1 H_2O/solución salina (40 ml) y solución salina (40 ml), luego se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en vacío. La cromatografía rápida (2 x 20 cm SiO_2, CH_2Cl_2 a 3% MeOH/CH_2Cl_2 gradiente) dio 221 mg (81%) del (S)-enantiómero del compuesto del título como una goma espesa. La sal de fumarato se preparó tratando la amina en acetato de etilo con una solución de ácido fumárico (63 mg, 0,54 mmol) en metanol. La sal precipitada pesó 238 mg (punto de fusión de 185°C-186°C); MS (ESI) m/z 405 $[M+H]^+$.

Análisis Elemental para: $C_{24}H_{24}N_2O_2S \cdot C_4H_4O_4$

Calculado: C, 64,50; H, 5,42; N, 5,38

Hallado: C, 64,29; H, 5,30; N, 5,23

154

354

EJEMPLO 21

N-[2-(2-Benzotien-3-il)etil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina

A una solución agitada de 2-benzo[b]tiofen-3-il-etilamina (354 mg, 2,0 mmol) en 1 ml de DMSO anhidro se agregó [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (300 mg, 0,67 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La reacción se diluyó con H_2O (10 ml), se vertió en bicarbonato de sodio acuoso saturado (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 1:1 H_2O/solución salina (40 ml) y solución salina (40 ml), luego se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró en vacío. La cromatografía rápida (2 x 20 cm SiO_2, CH_2Cl_2 a 3% MeOH/CH_2Cl_2 gradiente) dio 225 mg (86%) del (S)-enantiómero del compuesto del título como un aceite espeso. La sal de fumarato se preparó tratando la amina en acetato de etilo con una solución 66 mg (0,57 mmol) de ácido fumárico en metanol. La sal que precipitó, un sólido amarillo pálido, pesó 190 mg (punto de fusión de 124°C-127°C); MS (ESI) m/z 391 $[M+H]^+$.

Análisis Elemental para: $C_{23}H_{22}N_2O_2S \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,50\ H_2O$

Calculado: C, 62,90; H, 5,28; N, 5,43

Hallado: C, 62,55; H, 5,23; N, 5,34

155

355

EJEMPLO 22

N-[3-(1-Benzotien-3-il)propil]-N-metil-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina

A una solución agitada de N-[3-(1-benzotien-3-il)propil-N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amina (340 mg, 0,84 mmol) en 5 ml de THF anhidro se agregó formaldehído (484 µL), ácido acético (96 µL, 1,58 mmol), y triacetoxiborohidruro de sodio (1,46 g, 6,9 mmol). La mezcla de la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La reacción se enfrió con NaOH acuoso 1M (10 ml), se diluyó con H_2O (20 ml), se hizo básica con NaOH acuoso 1 M adicional, y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (3 x 120 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron en vacío. La cromatografía rápida sobre SiO_2 (5% MeOH/CH_2Cl_2) dio 270 mg (77%) del (S)-enantiómero del compuesto del título como un aceite amarillo. La sal de fumarato se preparó, dio 189 mg de un sólido beige, punto de fusión de 123°C-127°C; MS (ESI) m/z 419 $[M+H]^+$.

Análisis Elemental para: $C_{25}H_{26}N_2O_2S \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,75\ H_2O$

Calculado: C, 63,55; H, 5,79; N, 5,11

Hallado: C, 63,40; H, 5,58; N, 4,81

156
356

EJEMPLO 23

N-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(2-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-ilmetil)amina

Una solución de 2-metil-7,8-dihidro-1,6,9-trioxa-3-aza-ciclopenta[a]-naftalen-8-ilmetil)éester del ácido (2R)-tolueno-4-sulfónico (0,4 g, 1,1 mmol), 3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propilamina (0,41 g, 2,2 mmol) y trietilamina (0,29 g, 2,2 mmol) en sulfóxido de dimetilo (20 ml) se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante 9 horas. La mezcla de la reacción se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 80 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y sel solvente se removió bajo vacío. El aceite crudo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice (5% metanol-cloruro de metileno). Las fracciones que contienen el producto se concentraron en vacío para dar 0,14 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un aceite amarillo. La sal de clorhidrato se preparó en acetato de etilo como un sólido blancuzco, punto de fusión de 91°C-93°C.

Análisis Elemental para: $C_{22}H_{22}FN_3O_2 \cdot 1,5\ HCl \cdot 1,25\ H_2O$

Calculado: C, 55,91; H, 5,54; N, 8,89

Hallado: C, 56,04; H, 5,74; N, 8,59

157
357

EJEMPLO 24

N-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-metil-N-(2-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-il-metil)amina

A una solución de [3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-(2-metil-7,8-dihidro-1,6,9-trioxa-3-aza-ciclopenta[a]naftalen-8-ilmetil)-amina (0,05 g, 0,13 mmol) y formaldehído (37% en peso de agua, 0,1 g, 1,3 mmol) en metanol (10 ml) se agregó cianoborohidruro de sodio (0,014 g, 0,23 mmol) y ácido acético (0,01 g, 0,26 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno toda la noche, luego se enfrió con NaOH 1N (5 ml). La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3 x 40 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 30 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se removió bajo vacío. El aceite crudo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice (5% metanol-cloruro de metileno). Las fracciones que contienen el producto se concentraron en vacío para dar 48 mg del (S)-enantiómero del compuesto del título como un aceite marrón. La sal de diclorhidrato se preparó en acetato de etilo como un sólido blanco, punto de fusión de 136°C-139°C.

Análisis Elemental para: $C_{23}H_{24}FN_3O_3 \cdot 2\ HCl \cdot H_2O$

Calculado: C, 55,21; H, 5,64; N, 8,40

Hallado: C, 55,40; H, 5,44; N, 8,29

EJEMPLO 25

N-Etil-N-[3-(5-Fluoro-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina

N-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amina (0,931 g, 2,30 mmol) se disolvió en 4,6 ml de metanol con calor. La solución luego se enfrió en un baño de hielo. Se agregó acetaldehído (0,20 ml, 0,16 g, 3,6 mmol). 4,6 ml de una solución de material de HCl/metanol (una gota de HCl concentrado en 16 ml de metanol) se agregó para ajustar el pH a 5. Se agregó cianoborohidruro de sodio (0,266 g, 4,23 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente y fue completa en 4 horas. Se agregó una gota de HCl concentrado. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre 350 ml cada uno de acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La capa de acetato de etilo se lavó con agua (200 ml) dos veces y solución salina saturada una vez. Se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y concentración en vacío dio 1,00 g de aceite amarillo. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con elución de gradiente comenzando con 1:1 acetato de etilo/hexano y terminando con acetato de etilo para dar 0,18 g de la base libre como un aceite incoloro transparente. Se recogió otros 0,26 g contaminado con una impureza. La porción pura se

159
359

disolvió en etanol y se agregó exceso de EtOH/HCl. La filtración dio 0,075 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un diclorhidrato amarillo, punto de fusión de 158°C-175°C.

Análisis Elemental para: $C_{26}H_{28}FN_3O_2 \cdot 2\ HCl \cdot 1{,}5\ H_2O$

Calculado: C, 58,54; H, 6,23; N, 7,88

Hallado: C, 58,55; H, 5,99; N, 7,56

EJEMPLO 26

N-[3-(5,7-Difluoro-1-metil-1H-indol-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina

A una mezcla de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (0,645 g, 1,43 mmol) y 3-(5,7-difluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-propilamina (1,01 g, 4,50 mmol) se agregó carbonato de sodio (0,66 g, 6,2 mmol) y 12 ml de DMSO. La mezcla se agitó a 50°C durante 21 horas. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre 500 ml cada un de acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua (300 ml) dos veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y concentración en vacío dio 1,60 g de aceite. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con 0%-5% de metanol en acetato de etilo para dar 0,83 g de la base libre

160
360

como un aceite. Luna porción de 0,23 g se disolvió en etanol. Se agregó HCl/etanol saturado en exceso. La filtración dio 0,204 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un diclorhidrato sólido blanco, punto de fusión de >239°C:

Análisis Elemental para: $C_{25}H_{25}F_2N_3O_2 \cdot 2\ HCl \cdot 1/3\ H_2O$

Calculado: C, 58,15; H, 5,40; N, 8,14

Hallado: C, 58,09; H, 5,28; N, 8,01

EJEMPLO 27

N-[3-(5,7-Difluoro-1-metil-1H-indol-3-il)propil]-N-metil-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina

A 3-(5,7-difluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil}propan-1-amina (0,57 g, 1,3 mmol) se agregó una suspensión caliente de paraformaldehído (0,0625 g, 2,08 mmol) en 2,3 ml de metanol. 2,3 ml de una solución de material de HCl/metanol (una gota de HCl concentrado en 16 ml de metanol) se agregó para ajustar el pH a 5. Se agregó triacetoxiborohidruro de sodio (0,48 g, 2,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que cesó la evolución del gas. Aún había material inicial presente. Se agregó exceso de HCl/metanol (2,3 ml). Se agregó $NaBH_4$ (0,43 g, 11 mmol) lentamente. Se agregó suficiente metanol para permitir una agitación eficiente. La reacción se

agitó a temperatura ambiente durante 1 día. Se agregó HCl gota a gota hasta no evolucionó más gas. El solvente se evaporó en vacío. El residuo se repartió entre 500 ml cada uno de acetato de etilo y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La porción de acetato de etilo se lavó con agua (350 ml) dos veces. El secado sobre sulfato de magnesio, la filtración y la evaporación del solvente dio 0,65 g de aceite. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo y metanol para dar 0,53 g de la base libre como un aceite incoloro. Esto se disolvió en etanol. Se agregó un exceso de HCl/etanol saturado. La filtración dio 0,542 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un diclorhidrato sólido amarillo, punto de fusión de 190°C-204°C.

Análisis Elemental para: $C_{26}H_{27}F_2N_3O_2 \cdot 2\ HCl \cdot 1{,}25\ H_2O$

Calculado: C, 57,10; H, 5,80; N, 7,68

Hallado: C, 57,05; H, 5,81; N, 7,59

EJEMPLO 28

N-[4-(1-Benzofuran-3-il)butil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina

A una solución agitada de 4-benzofuran-3-il-butilamina (770 mg, 4,07 mmol) en 6 ml de DMSO anhidro se agregó [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-

462

362

bromobencenosulfonato (611 mg, 1,36 mmol). La mezcla de la reacción se calentó a 50°C toda la noche. La reacción se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (3 x 30 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron en vacío. La cromatografía rápida sobre SiO_2 (5% MeOH/CH_2Cl_2) dio 403 mg (74%) del (S)-enantiómero del compuesto del título como un aceite amarillo. La sal de fumarato se preparó, y dio 285 mg de un sólido beige, punto de fusión de 127°C-130°C; MS (ESI) m/z 403 $[M+H]^+$.

Análisis Elemental para: $C_{25}H_{26}N_2O_3 \cdot 0,8\ C_4H_4O_4$

Calculado: C, 68,38; H, 5,94; N, 5,66

Hallado: C, 68,06; H, 5,95; N, 6,04

EJEMPLO 29

3-{3-[(8-Metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amino]-propil}-1H-indol-5-carbonitrilo

Una solución de éster de 2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetilo del ácido (2R)-4-bromobencenosulfónico (1,13 g, 2,5 mmol), 3-(5-ciano-1H-indol-3-il)propilamina (0,65 g, 3,2 mmol) y trietilamina (0,7 ml, 5,0 mmol) en sulfóxido de dimetilo (40 ml) se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante 16

163
363

horas. La mezcla de la reacción se enfrió con hidróxido de sodio 1N y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 100 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se removió bajo vacío. El aceite crudo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice (10% metanol-acetato de etilo). Las fracciones que contienen el producto se concentraron en vacío para dar 0,54 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un aceite marrón. La sal de diclorhidrato se preparó en acetato de etilo como un sólido amarillo, punto de fusión de 170°C-174°C.

Análisis Elemental para: $C_{25}H_{24}N_4O_2 \cdot 2\ HCl \cdot 1{,}75\ H_2O$

Calculado: C, 58,09; H, 5,75; N, 10,84

Hallado: C, 58,00; H, 5,91; N, 10,82

EJEMPLO 30

3-{3-[(2-Metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-ilmetil)amino]-propil}-1H-indol-5-carbonitril

Una solución de 2-metil-7,8-dihidro-1,6,9-trioxa-3-aza-ciclopenta[a]-naftalen-8-ilmetil)-éster del ácido (2R)-tolueno-4-sulfónico (1,0 g, 2,7 mmol), 3-(5-ciano-1H-indol-3-il)propilamina (0,7 g, 3,5 mmol) y trietilamina (0,75 ml, 5,4 mmol) en sulfóxido de dimetilo (20 ml) se calentó a 90°C bajo

nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de la reacción se enfrió con hidróxido de sodio 1N y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 150 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se removió bajo vacío. El aceite crudo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice (10% metanol-acetato de etilo). Las fracciones que contienen el producto se concentraron en vacío para dar 0,56 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un aceite marrón. La sal de clorhidrato se preparó en acetato de etilo como un sólido blanco, punto de fusión de 148°C-151°C.

Análisis Elemental para: $C_{23}H_{22}N_4O_3 \cdot 1,5\ HCl \cdot 0,75\ H_2O$

Calculado: C, 58,70; H, 5,35; N, 11,90

Hallado: C, 58,90; H, 5,72; N, 11,77

EJEMPLO 31

3-{3-[3-Metil-(2-metil-7,8-dihidro[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-ilmetil)-amino]-propil}-1H-indol-5-carbonitrilo

A una solución de [3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-(2-metil-7,8-dihidro-1,6,9-trioxa-3-aza-ciclopenta[a]naftalen-8-ilmetil)-amina (0,45 g, 0,11 mmol) y formaldehído (37% en peso en agua, 0,9 g, 1,1 mmol) en metanol (20 ml) se agregó

cianoborohidruro de sodio (0,13 g, 0,2 mmol) y ácido acético (0,13 ml, 2,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno toda la noche, luego se enfrió con NaOH 1 N (5 ml). La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3 x 60 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 60 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se removió bajo vacío. El aceite crudo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice (5% de metanol-acetato de etilo). Las fracciones que contienen el producto se concentraron en vacío para dar 0,23 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un aceite marrón. La sal de clorhidrato se preparó en acetato de etilo como un sólido blanco, punto de fusión de 140°C (d).

Análisis Elemental para: $C_{24}H_{24}N_4O_3 \cdot 1,5\ HCl \cdot H_2O$

Calculado: C, 58,93; H, 5,67; N, 11,45

Hallado: C, 59,20; H, 5,90, N, 11,40

EJEMPLO 32

3-{3-[Metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amino]-propil}-1H-indol-5-carbonitrilo

A una solución de (2S)-3-{3-[(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amino]-propil}-1H-indol-5-carbonitrilo (0,2 g, 0,48 mmol) y formaldehído (37% en

peso en agua, 0,39 g, 4,8 mmol) en metanol (20 ml) se agregó cianoborohidruro de sodio (0,05 g, 0,72 mmol) y ácido acético (0,06 ml, 0,96 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 4 horas, luego se enfrió con NaOH 1N (5 ml). La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3 x 60 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se removió bajo vacío. El aceite crudo se sometió cromatografía de columna sobre gel de sílice (5% metanol-acetato de etilo). Las fracciones que contienen el producto se concentraron en vacío para dar 0,18 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un aceite marrón. La sal de diclorhidrato se preparó en acetato de etilo como un sólido amarillo (descompuesto a 158°C).

Análisis Elemental para: $C_{26}H_{26}N_4O_2 \cdot 2\ HCl \cdot 3\ H_2O$

Calculado: C, 56,42; H, 6,19; N, 10,12

Hallado: C, 56,15; H, 6,09; N, 9,89

EJEMPLO 33

[3-(6-Fluoro-indol-1-il)-propil]-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina

Una solución de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (0,56 g, 1,2

167

367

mmol) en 35 ml de sulfóxido de dimetilo y 0,35 ml de trimetilamina se agregó a 3-(6-fluoro-indol-1-il)-propilamina (0,6 g, 3,1 mmol). La mezcla se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se hizo básica con hidróxido de sodio 1N y luego se extrajo con 400 ml de cloruro de metileno. La fase de cloruro de metileno se lavó con 300 ml cada uno de agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en vacío. El residuo luego se sometió a cromatografía de de columna sobre gel de sílice usando primero 3,5 ml de 55% de acetato de etilo/45% de hexano para remover las impurezas. El producto luego se eluyó usando 5% de metanol en 95% de cloruro de metileno. Las fracciones que contienen el producto luego se concentraron bajo vacío para dar 0,83 de un aceite marrón claro, que se disolvió en acetato de etilo y se trató con ácido clorhídrico en exceso en éter para dar 0,050 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un diclorhidrato sólido tostado, punto de fusión de 145°C-156°C.

Análisis Elemental para: $C_{24}H_{24}FN_3O_2 \cdot 3{,}25\ H_2O \cdot 2\ HCl$

Calculado: C, 53,69; H, 6,10; N, 7,83

Hallado: C, 53,67; H, 5,81; N, 7,73

168

368

EJEMPLO 34

[3-(6-Fluoro-indol-1-il)-propil]-metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina

Una solución de [3-(6-fluoro-indol-1-il)-propil]-(2S)-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil]-amina (0,53 g, 1,3 mmol) en 1,05 ml de formaldehído, 0,11 ml de ácido acético y 20 ml de metanol se agregó a 95% de cianoborohidruro de sodio (0,13 g, 1,9 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente bajo nitrógeno toda la noche. La mezcla se repartió entre 400 ml cada uno de cloruro de metileno y agua. La porción orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en vacío. El residuo luego se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 55% acetto de etilo/44% hexano/1% metanol como eluyente. Las fracciones que contienen el producto se concentraron bajo vacío para dar un aceite amarillo, que se disolvió en acetato de etilo y se trató con HCl en exceso en éter para dar 0,040 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un clorhidrato amarillo, punto de fusión de 75,9°C-83,7°C.

Análisis Elemental para: $C_{25}H_{26}FN_3O_2 \cdot 0,7\ H_2O \cdot 3,0\ HCl$

Calculado: C, 55,31; H, 6,24; N, 7,74

Hallado: C, 55,56; H, 5,95; N, 7,30

159

369

EJEMPLO 35

[4-(5-Fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-butil]-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina

A una mezcla de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (3,69 g, 8,19 mmol) y 4-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-butilamina (2,21 g, 10,0 mmol) se agregó carbonato de sodio (2,47 g, 23,3 mmol) y 20 ml de DMSO. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre 500 ml cada uno de acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua (250 ml) 3 veces y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La filtración y concentración en vacío dio 3,49 g de aceite. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con 0%10% de metanol/acetato de etilo para dar 1,29 g de la base libre como un aceite incoloro, transparente. Una porción de 0,49 g se disolvió en etanol. Se agregó un exceso de HCl/etanol saturado. La filtración dio 0,256 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un diclorhidrato amarillo, punto de fusión de 229°C-235°C.

Análisis Elemental para: $C_{26}H_{28}FN_3O_2 \cdot 2\ HCl \cdot 0,9\ H_2O$

Calculado: C, 59,75; H, 5,96; N, 8,04

Hallado: C, 59,71; H, 6,17; N, 7,93

170

375

EJEMPLO 36

Etil-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-(2-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-ilmetil)-amina

A una solución de [3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-(2-metil-7,8-dihidro-1,6,9-trioxa-3-aza-ciclopenta[a]naftalen-8-ilmetil)-amina (0,13 g, 0,32 mmol) y acetaldehído (0,18 ml, 3,2 mmol) en metanol (20 ml) se agregó cianoborohidruro de sodio (0,07 g, 0,57 mmol) y ácido acético (0,04 ml, 0,32 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno toda la noche, luego se enfrió con NaOh 1N (5 ml). La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se removió bajo vacío. El aceite crudo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice (5% de metanol-cloruro de metileno). Las fracciones que contienen el producto se concentraron en vacío para dar 145 mg del (S)-enantiómero del compuesto del título como un aceite amarillo. La sal de diclorhidrato se preparó en acetato de etilo como un sólido blanco, punto de fusión de 115°C.

Análisis Elemental para: $C_{24}H_{24}FN_3O_3 \cdot 2\ HCl \cdot 0{,}25\ H_2O$

Calculado: C, 57,55; H, 5,73; N, 8,39

Hallado: C, 57,83; H, 5,78; N, 8,28

124

371

EJEMPLO 37

1-Metil-3-{3-[(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amino]-propil}-1H-indol-5-carbonitril

Una solución de éster de 8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetilo del ácido (2R)-4-bromobencenosulfónico (0,5 g, 1,1 mmol), 3-(5-ciano-1-metil-indol-3-il)propilamina (0,33 g, 1,4 mmol) y trietilamina (0,23 ml, 2,2 mmol) en sulfóxido de dimetilo (20 ml) se calentó a 90°C bajo nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de la reacción se enfrió con hidróxido de sodio 1N y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 150 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se removió bajo vacío. El aceite crudo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice (10% de metanol-acetato de etilo). Las fracciones que contienen el producto se concentraron en vacío para dar 0,2 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un aceite marrón. La sal de diclorhidrato se preparó en acetato de etilo como un sólido amarillo (descompuesto a 148°C).

Análisis Elemental para: $C_{26}H_{26}N_4O_2 \cdot 2\ HCl \cdot 2{,}75\ H_2O$

Calculado: C, 56,88; H, 6,15; N, 10,21

Hallado: C, 56,72; H, 5,93; N, 10,08

172

372

EJEMPLO 38

[4-(6-Fluoro-indol-1-il)-butil]-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina

Una solución de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (1,57 g, 3,5 mmol) en 105 ml de sulfóxido de dimetilo y 0,97 ml de trietilamina se agregó a 4-(6-fluoro-indol-1-il)-butilamina (1,8 g, 7,3 mmol). La mezcla se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 4 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se hizo básica con hidróxido de sodio 1N y luego se extrajo con 400 ml de cloruro de metileno. La porción orgánica se lavó con 300 ml cada uno de agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 55% de acetato de etilo/44% hexano/1% metanol para lavar algunas impurezas y luego 5% metanol/cloruro de metileno para eluir el producto de la columna. Las fracciones que contienen el producto luego se concentraron sobre vacío para dar 0,225 g de un aceite amarillo. El aceite se disolvió en acetato de etilo y se trató con HCl etéreo en exceso para dar 0,060 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un diclorhidrato amarillo, punto de fusión de 122°C-127°C.

~~173~~

373

Análisis Elemental para: $C_{25}H_{26}FN_3O_2 \cdot 2\ HCl \cdot 0{,}50\ H_2O$

Calculado: C, 59,88; H, 5,83; N, 8,38

Hallado: C, 59,55; H, 5,87; N, 8,05

EJEMPLO 39

3-{4-[(8-Metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amino]-butil}-1H-indol-5-carbonitrilo

Una solución de éster de 8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetilo del ácido (2R)-4-bromobencenosulfónico (0,84 g, 1,8 mmol), 3-(5-ciano-1H-indol-3-il)butilamina (0,6 g, 2,8 mmol) y trietilamina (0,52 ml, 3,6 mmol) en sulfóxido de dimetilo (40 ml) se calentó a 90°C bajo nitrógeno toda la noche. La mezcla de la reacción se enfrió con hidróxido de sodio 1N y se extrajo con cloruro de metileno (2 x 100 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 150 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se removió bajo vacío. El aceite crudo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice (10% metanol-acetato de etilo). Las fracciones que contienen el producto se concentraron en vacío para dar 0,25 g de (S)-enantiómero del compuesto del título como un aceite marrón. La sal de diclorhidrato se preparó en acetato de etilo como un sólido amarillo (descompuesto a 105°C).

174
374

Análisis Elemental para: $C_{26}H_{26}N_4O_2 \cdot 2\ HCl \cdot 2{,}25\ H_2O$

Calculado: C, 57,83; H, 6,07; N, 10,38

Hallado: C, 57,81; H, 5,93; N, 10,34

EJEMPLO 40

1-Metil-3-{3-[metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amino]-propil}-1H-indol-5-carbonitrilo

A una solución de (2S)-1-metil-3-{3-[(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amino]-propil}-1H-indol-5-carbonitrilo (0,1 g, 0,23 mmol) y formaldehído (37% en peso en agua, 0,19 g, 2,3 mmol) en metanol (20 ml) se agregó cianoborohidruro de sodio (0,026 g, 0,41 mmol) y ácido acético (0,027 ml, 0,46 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla see agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 2 horas, luego se enfrió con NaOH 1N (5 ml). La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se removió bajo vacío. El aceite crudo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice (5% de metanol-acetato de etilo). Las fracciones que contienen el producto se concentraron en vacío para dar 0,1 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un aceite marrón. La sal de diclorhidrato se preparó en acetato de etilo como un sólido amarillo (descompuesto a 165°C).

175

375

Análisis Elemental para: $C_{27}H_{28}N_4O_2 \cdot 2\ HCl \cdot 4\ H_2O$

Calculado: C, 55,39; H, 6,54; N, 9,57

Hallado: C, 55,51; H, 6,35; N, 9,57

EJEMPLO 41

3-{4-[Metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amino]-butil}-1H-indol-5-carbonitrilo

A una solución de (2S)-3-{4-[(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amino]-butil}-1H-indol-5-carbonitrilo (0,13 g, 0,30 mmol) y formaldehído (37% en peso en agua, 0,24 g, 3,0 mmol) en metanol (20 ml) se agregó cianoborohidruro de sodio (0,35 g, 0,54 mmol) y ácido acético (0,035 ml, 0,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 4 horas, luego se enfrió con NaOH 1N (5 ml). La mezcla se extrajo con cloruro de metileno (3 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, s filtró y el solvente se removió bajo vacío. El aceite crudo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice (5% metanol-acetato de etilo). Las fracciones que contienen el producto se concentraron en vacío para dar 0,11 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un aceite marrón. La sal de diclorhidrato se preparó en acetato de etilo como un sólido amarillo (descompuesto a 155°C).

Análisis Elemental para: $C_{27}H_{28}N_4O_2 \cdot 2\ HCl \cdot 3\ H_2O$

Calculado: C, 57,17; H, 6,39; N, 9,87

Hallado: C, 57,35; H, 6,37; N, 9,76

EJEMPLO 42

[3-(5-Fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-propil]-metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina

A una solución de N[3-(5-fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)propil]-N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amina (1,05 g, 2,50 mmol) en 100 ml de metanol se agregó una solución de formaldehído acuosa al 37% (2 ml, 0,8 g, 30 mmol). Se agregaron ácido acético (0,2 ml, 0,2 g, 3 mmol) y luego cianoborohidruro de sodio (0,28 g, 4,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. No quedó ningún material inicial amina. Se agregó una gota de HCl concentrado. La mezcla se dejó agitar durante 2 días. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre 500 ml cada uno de acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua (250 ml) dos veces. Se agregó solución salina saturada que se necesitaba para romper la emulsión. El secado sobre sulfato de magnesio anhidro, la filtración y la evaporación del solvente dio 1,08 g de aceite. Esto se sometió cromatografía sobre gel de sílice con una elución de gradiente que comienza con 1:1 acetato de

177

377

etilo/hexano y que termina con acetato de etilo para dar 0,85 g de la base libre como un aceite incoloro y casi puro. Esto se disolvió en etanol. Se agregó un exceso de HCl/etanol saturado. La filtración dio 0,316 g del (S)-enantiomero del compuesto del título como un diclorhidrato sólido amarillo, punto de fusión de 274°C-275°C.

Análisis Elemental para: $C_{26}H_{28}FN_3O_2 \cdot 2\ HCl$

Calculado: C, 61,66; H, 5,97; N, 8,30

Hallado: C, 62,26; H, 5,93; N, 8,21

EJEMPLO 43

[5-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)-butil]-metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina

A una mezcla de N-[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]-N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amina (0,87 g, 2,1 mmol) y diclorhidrato de N-[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]-N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amina (0,46 g, 9,3 mmol) en 100 ml de metanol se agregó una solución de formaldehído al 37% acuosa (2,39 ml, 0,904 g, 32,1 mmol). Se agregaron ácido acético (0,1 ml, 0,1 g, 2 mmol) y luego cianoborohidruro de sodio (0,25 g, 4,0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El solvente se

evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre 500 ml cada uno de acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua (250 ml) 3 veces. El secado sobre sulfato de magnesio anhidro, la filtración y la evaporación del solvente dio 1,64 g de aceite. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con una elución de gradiente que comienza con 1:1 acetato de etilo/hexano y termina con acetato de etilo para dar 0,86 g de la base libre como un aceite incoloro. Esto se disolvió en etanol. Se agregó un exceso de HCl/etanol saturado. La filtración dio 0,771 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un diclorhidrato sólido amarillo, punto de fusión de 274°C-275°C.

Análisis Elemental para: $C_{26}H_{28}FN_3O_2 \cdot 2\ HCl \cdot 0,5\ H_2O$

Calculado: C, 60,58; H, 6,06; N, 8,15

Hallado: C, 60,78; H, 5,84; N, 7,95

EJEMPLO 44

[4-(5-Fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-butil]-metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina

A una solución de N-[4-(5-fluoro-1H-indol-3-il)butil]-N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amina (0,83 g, 2,0 mmol) en 79 ml de metanol se agregó una solución acuosa de formaldehído al 37% (1,6 ml,

0,65 g, 21 mmol). Se agregaron ácido acético (1,5 ml, 1,6 g, 26 mmol) y luego cianoborohidruro de sodio (0,22 g, 3,5 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 días. Quedó solamente un vestigio de material inicial de amina. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre 500 ml cada uno de acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua (250 ml) dos veces. El secado sobre sulfato de magnesio anhidro, la filtración y evaporación del solvente dio 0,79 g de aceite. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo y luego 2,5% metanol en acetato de etilo para dar 0,74 g de la base libre como un aceite. Esto se disolvió en etanol. Se agregó un exceso de HCl/etanol saturado. La filtración dio 0,760 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un diclorhidrato sólido amarillo, punto de fusión de 275°C-276°C.

Análisis Elemental para: $C_{27}H_{30}FN_3O_2 \cdot 2\ HCl$

Calculado: C, 62,31; H, 6,20; N, 8,07

Hallado: C, 62,11; H, 6,04; N, 7,93

EJEMPLO 45

[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-propil-amina

180

380

A una solución de N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amina (0,39 g, 0,96 mmol) en 4,9 ml de metanol se agregó propionaldehído (0,15 ml, 0,12 g, 2,1 mmol). Se agregó 4,9 ml de una solución de material de HCl/metanol (una gota de HCl concentrado en 16 ml de metanol) para ajustar el pH a 5. Se agregó cianoborohidruro de sodio (0,12 g, 1,9 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente y se completó en 3 horas. Se agregó una gota de HCl concentrado. La mezcla se agitó toda la noche. El solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se repartió entre 500 ml cada uno de acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se lavó con agua (250 ml) dos veces. Se agregó solución salina saturada según fue necesario para romper la emulsión. El secado sobre sulfato de magnesio anhidro, la filtración y la evaporación del solvente dio 0,39 g de aceite amarillo. Esto se sometió a cromatografía sobre gel de sílice con una elución de gradiente que comienza con 1:1 acetato de etilo/hexano y que terminó con acetato de etilo para dar 0,27 g de la base libre como un aceite incoloro. Esto se disolvió en etanol. Se agregó un exceso de HCl/etanol saturado. La filtración dio 0,234 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un diclorhidrato sólido amarillo, punto de fusión de 164°C-170°C.

381

Análisis Elemental para: $C_{27}H_{30}FN_3O_2 \cdot 2\ HCl \cdot 2{,}75\ H_2O$

Calculado: C, 56,89; H, 6,63; N, 7,37

Hallado: C, 56,81; H, 6,35, N, 7,29

EJEMPLO 46

[3-(4-Fluoro-indol-1-il)-propil]-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina

Una solución de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il] metil 4-bromobencenosulfonato (1,56 g, 3,5 mmo) en 97,5 ml de sulfóxido de dimetilo y 0,97 ml de trietilamina se agregó a 3-(4-fluoro-indol-1-il)-propilamina (1,67 g, 8,7 mmol). La mezcla se calentó bajo nitrógeno a 90°C durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se hizo básica con hidróxido de sodio 1N y luego se diluyó con 400 ml de cloruro de metileno. La mezcla se lavó con porciones de 300 ml de agua y solución salina, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 70% acetato de etilo/25% hexano/5% metanol para eluir el producto de la columna. Las fracciones que contienen el producto luego se combinaron y se concentraron bajo vacío para dar un aceite transparente. El aceite se disolvió en acetato de etilo y se trató con HCl etéreo en exceso para dar 0,088 g

181

382

del (S)-enantiómero del compuesto del título como un clorhidrato blanco, punto de fusión de 203°C-206°C.

Análisis Elemental para: $C_{24}H_{24}FN_3O_2 \cdot HCl \cdot 0,25\ H_2O$

Calculado: C, 53,66; H, 5,43; N, 7,45

Hallado: C, 53,67; H, 5,81; N, 7,73

EJEMPLO 47

[4-(6-Fluoro-indol-1-il)-butil]-metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina

Una solución de [4-(6-fluoro-indol-1-il)-butil]-[(2S)-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil]-amina (0,23 g, 0,5 mmol) en 0,45 ml de formaldehído, 0,05 ml de ácido acético y 10 ml de metanol se agregó a 95% de cianoborohidruro de sodio (0,05 g, 0,5 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 4,5 horas. La mezcla se repartió entre 400 ml cada uno de acetato de etilo y agua. La porción orgánica se lavó con solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en vacío. El residuo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 15% de metanol en acetato de etilo como eluyente. Las fracciones que contienen el producto se concentraron bajo vacío para dar un aceite amarillo. El aceite se disolvió en acetato de etilo y se trató

con exceso de HCl etéreo para dar 0,40 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un diclorhidrato sólido amarillo, punto de fusión de 182°C-188°C.

Análisis Elemental para: $C_{26}H_{28}FN_3O_2 \cdot 2,0\ HCl \cdot 3,0\ H_2O$

Calculado: C, 55,72; H, 5,47, N, 7,50

Hallado: C, 53,67; H, 6,07; N, 7,46

EJEMPLO 48

[3-(4-Fluoro-indol-1-il)-propil]-metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina

Una solución de [3-(4-fluoro-indol-1-il)-propil]-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina (0,19 g, 0,5 mmol) en 0,71 ml de formaldehído, 0,07 ml de ácido acético y 18 ml de metanol se agregó a 95% de cianoborohidruro de sodio (0,09 g, 1,3 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 4 horas. La mezcla se diluyó a 400 ml con cloruro de metileno, se lavó con 300 ml cada uno de agua y solución salina saturada, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró en vacío a un aceite amarillo. El residuo se sometió a cromatografía de columna sobre gel de sílice usando 75% de acetato de etilo y 25% de hexano como eluyente. Las fracciones que contienen el producto se concentraron bajo vacío para dar un aceite

184

384

amarillo y el aceite se disolvió en acetato de etilo y se trató con HCl etéreo en exceso para dar 0,060 g del (S)-enantiómero del compuesto del título como un un diclorhidrato amarillo, punto de fusión de 125°C-137°C.

Análisis elemental para: $C_{24}H_{24}FN_3O_2 \cdot 2,0\ HCl \cdot 1,0\ H_2O \cdot 0,2\ C_4H_8O_2$

Calculado: C, 58,75; H, 5,98; N, 8,09

Hallado: C, 58,78; H, 5,91; N, 8,04

EJEMPLO 49

N-[4[(5-Cloro-1-benzotien-3-il)butil]-N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amina

Una mezcla de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (250 mg, 0,556 mmol) y 4-(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-butilamina (400 mg, 1,67 mmol) en sulfóxido de dimetilo anhidro (3 ml) se calentó a 40°C durante tres días. La reacción enfriada se diluyó 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 con solución salina (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron en vacío. La cromatografía rápida sobre gel de sílice (3/97 2 M amoníaco en metanol/cloruro de metileno) no proprcionó un

185

385

producto puro. La nueva cromatografía sobre gel de sílice (90/5/5 acetato de etilo/hexano/trietilamina) dio 236 mg (94%) del compuesto del título como un aceite viscoso amarillo, que se convirtió en su sal de fumarato como un sólido amarillo: punto de fusión de 140°C-142°C; MS (ES) m/z 453 $[M+H]^+$; $[\alpha]_D$ - 28,9° (c 1,0, DMSO).

Análisis Elemental para: $C_{25}H_{25}ClN_2O_2S \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,1\ C_4H_8O_2 \cdot H_2O$

Calculado: C, 59,26; H, 5,38; N, 4,70

Hallado: C, 59,05; H, 5,07; N, 4,35

EJEMPLO 50

N-[3-(5-Cloro-1-benzotien-3-il)propil]-N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolinn-2-il]metil}amina

Una mezcla de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (406 mg, 0,90 mmol) y 3-(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-propilamina (610 mg, 2,7 mmol) en sulfóxido de dimetilo anhidro (4 ml) se calentó a 40°C toda la noche. La reacción enfriada se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron en vacío. La cromatografía rápida sobre gel de sílice (3/2/95

186

386

metnaol / 2M amoníaco en metanol / cloruro de metileno) dio 340 mg (86%) del compuesto del título como un aceite viscoso amarillo, que se convirtió en su sal de fumarato como un sólido amarillo: punto de fusión de 193°C-196°C; MS (ES) m/z 439 $[M+H]^+$; $[\alpha]_D$ -26,9° (c 1,0, DMSO).

Análisis Elemental para: $C_{24}H_{23}ClN_2O_2S \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,7\ C_4H_8O_2 \cdot H_2O$

Calculado: C, 58,28; H, 5,49; N, 4,41

Hallado: C, 57,91; H, 5,28; N, 4,44

EJEMPLO 51

N-[3-(5-Fluoro-1-benzotien-3-il)propil]-N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amina

Una mezcla de [(2R)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil 4-bromobencenosulfonato (151 mg, 0,669 mmol) y 3-(5-fluoro-benzo[b]tiofen-3-il)-propilamina (140 mg, 0,335 mmol) en sulfóxido de dimetilo anhidro (7 ml) se agitó a temperatura ambiente durante tres días sin que ocurriera ninguna reacción aparente. La reacción luego se calentó a 40°C durante dos días, y derivó en la conversión completa. La reacción enfriada se diluyó con bicarbonato de sodio acuoso sastuirado (35 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 35 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (40 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se

filtraron y se concentraron en vacío. La cromatografía rápida sobre gel de sílice (2/2/06 metanol / 2 M amoníaco en metanol / cloruro de metileno) dio 90 mg (63%) del compuesto del título como un aceite viscoso amarillo, que se convirtió en su sal de fumarato como un sólido amarillo: punto de fusión de 117°C-120°C; MS (ES) m/z 423 $[M+H]^+$; $[\alpha]_D$ -29,1° (c 0,94, DMSO).

Análisis Elemental para: $C_{24}H_{23}FN_2O_2S \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0,5\ H_2O$

Calculado: C, 61,41; H, 5,15; N, 5,12

Hallado: C, 61,07; H, 5,03; N, 4,89

EJEMPLO 52

N-[4-(1-Benzofuran-3-il)butil]-N-etil-N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amina

A una solución de N-[3-(1-benzofuran-3-il)propil]-N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amina (206 mg, 0,512 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3 ml) se agregó acetaldehído (206 µl, 3,67 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (445 mg, 2,1 mmol) y ácido acético glacial (41 µl, 0,716 mmol). La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente toda la noche, luego se enfrió con hidróxido de sodio acuoso 1 M (5 ml) y se diluyó con agua (10 ml). La mezcla acuosa se

388

extrajo con cloruro de metileno (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución salina (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron en vacío. La cromatografía rápida sobre gel de sílice (50/45/5 acetato de etilo/hexano/trietilamina) dio 120 mg (55%) del compuesto del título como un aceite naranja, que se convirtió en su sal de fumarato como un sólido marrón: punto de fusión de 87°C-92°C; MS (ES) m/z 431 $[M+H]^+$; $[\alpha]_D$ - 8,58° (c 1,0, DMSO).

Análisis Elemental para: $C_{27}H_{30}N_2O_3 \cdot 1,3\ C_4H_4O_4 \cdot 0,7\ H_2O$

Calculado: C, 65,10; H, 6,21; N, 4,72

Hallado: C, 65,56; H, 6,43; N, 4,33

Cuando aquí se usan gamas para propiedades físicas, tales como peso molecular, o propiedades químicas, tales como fórmulas químicas, se desea que estén incluidas todas las combinaciones y subcombinaciones de realizaciones específicas de gamas de aquí.

Las invenciones de cada paente, solicitud de patente y publicación citada o descrita en este documento se incorporan aquí como referencia, en su totalidad.

389

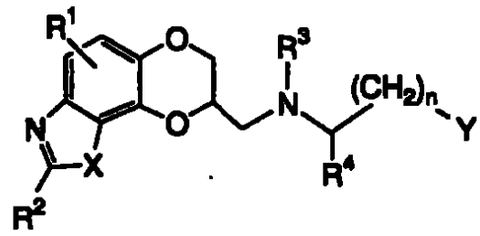
Los expertos en el arte aprecian que se pueden hacer numerosos cambios y modificaciones en las realizaciones preferidas d ela invención y que esos cambios y modificaciones se pueden hacer sin apartarse del espíritu de la invención. En consecuencia, se desea que las reivindicaciones anexas cubren todas aquellas variaciones que están dentro del verdadero espíritu y alcance de la invención.

140

390

REIVINDICACIONES

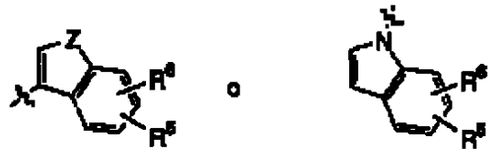
1. Un compuesto de la Fórmula I



I

en donde:

Y es



X es O, N=CH, CR^7=CH o CR^7=N, en donde R^7 es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

Z es O, S o NR^8, en donde R^8 es hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

R^1, R^5 y R^6 son, independientemente, hidrógeno, hidroxi, halo, ciano, carboxamido, carboalcoxi de dos a seis átomos de carbono, trifluorometilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alcanoilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcanoiloxi de 2 a 6 átomos de carbono, amino, mono o di-alquilamino en donde cada grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono, alcanamido de 2 a 6 átomos de carbono,

alcanosulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcanosulfonamido de 1 a 6 átomos de carbono;

R^2 es hidrógeno, halo, amino, mono o di-alquilamino en donde cada grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

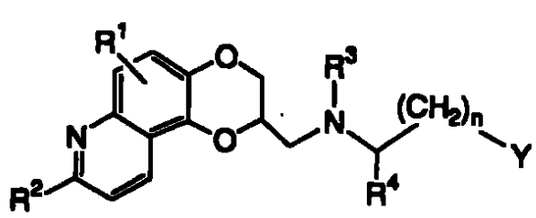
R^3 y R^4 son, independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

n es 1, 2 o 3;

o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

2. Un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde X es CR^7=CH donde R^7 es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de la Fórmula Ia:



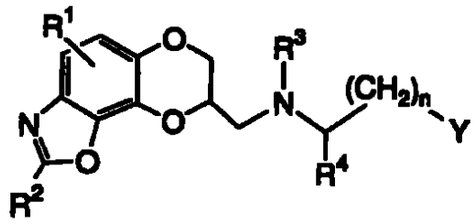
Ia

o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, de la Fórmula Ib:

142

392



Ib

o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

5. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^1 es hidrógeno, halo, ciano, trifluorometilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono.

6. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^1 es hidrógeno, halo o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono.

7. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde R^1 es hidrógeno.

8. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R^2 es hidrógeno, amino o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

143

393

9. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde R^2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

10. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde R^4 es hidrógeno.

12. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, hidroxi, halo, ciano, carboxamido, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono.

144
394

14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde R^5 y R^6 se seleccionan independientemente de hidrógeno, ciano o halógeno.

15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, en donde Z es NR^8.

16. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 15, en donde R^8 es hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono.

17. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaiones 1 a 16, en donde n es 2 o 3.

18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 ese hidrógeno, halo, ciano, trifluorometilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono o alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono.

19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R^1 es hidrógeno, halo, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, R^2, R^3, R^7 y R^8 son hidrógeno o alquilo de 1 a 3 átomos de carbono, R^4 es hidrógeno, R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, ciano o halógeno, Z es NR^8 y n es 2 o 3.

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[2-(5-Metoxi-1H-indol-3-il)-etil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-

[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[2-(5-Cloro-1H-indol-3-il)etil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[2-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)etil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(8-etil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[3-(1H-indol-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-

[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-metil-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[3-(7-Fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[4-(1H-indol-3-il)butil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[4-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)butil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[4-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)-N-(8-metil-2,3-dihidro-

197
397

[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)butan-2-amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[3-(5-Fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[3-(5,7-Difluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-(2,3-Dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

34. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-(2,3-Dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-N-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-metilamina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

35. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[3-(5,7-Difluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-metil-N-(8-metil-2,3-

198

dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

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

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

38. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[3-(7-Metoxi-1-benzofuran-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

39. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[3-(1-Benzotien-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

40. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[2-(1-Benzotien-3-il)etil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-

199

399

[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

41. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[3-(1-Benzotien-3-il)propil]-N-metil-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

42. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-(2-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-ilmetil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

43. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[3-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)propil]-N-metil-N-(2-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-ilmetil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

44. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-Etil-N-[3-(5-Fluoro-1H-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

45. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[3-(5,7-Difluoro-1-metil-1H-indol-3-il)propil]-N-(8-metil-2,3-

dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

46. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[3-(5,7-Difluoro-1-metil-1H-indol-3-il)propil]-N-metil-N-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

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

48. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 3-{3-[(8-Metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amino]-propil}-1H-indol-5-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de él..

49. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 3-{3-[(2-Metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3g][1,3]benzoxazol-8-ilmetil)amino]-propil}-1H-indol-5-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

50. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 3-{3-[Metil-(2-metil-7,8-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-

401

g][1,3]benzoxazol-8-ilmetil)-amino]-propil}-1H-indol-5-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

51. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 3-{3-[Metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amino]-propil}-1H-indol-5-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

52. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es [3-(6-Fluoro-indol-1-il)-propil]-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

53. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es [3-(6-Fluoro-indol-1-il)-propil]-metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

54. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es [4-(5-Fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-butil]-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

55. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es Etil-[3-(5-fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-(2-metil-7,8-dihidro-

202
402

[1,4]dioxino[2,3-g][1,3]benzoxazol-8-ilmetil)-amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

56. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 1-Metil-3-{3-[(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amino]-propil}-1H-indol-5-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

57. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es [4-(6-Fluoro-indol-1-il)-butil]-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

58. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 3-{4-[(8-Metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amino]-butil}-1H-indol-5-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

59. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 1-Metil-3-{3-[metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amino]-propil}-1H-indol-5-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

60. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 3-{4-[Metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-

ilmetil)-amino]-butil}-1H-indol-5-carbonitrilo o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

61. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es [3-(5-Fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-propil]-metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

62. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es [4-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)-butil]-metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

63. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es [4-(5-Fluoro-1-metil-1H-indol-3-il)-butil]-metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

64. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es [3-(5-Fluoro-1H-indol-3-il)-propil]-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-propil-amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

65. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es [3-(4-Fluoro-indol-1-il)-propil]-(8-metil-2,3-dihidro-

[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

66. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es [4-(6-Fluoro-indol-1-il)-butil]-metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

67. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es [3-(4-Fluoro-indol-1-il)-propil]-metil-(8-metil-2,3-dihidro-[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-ilmetil)-amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

68. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[4[(5-Cloro-1-benzotien-3-il)butil]-N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

69. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[3-(5-Cloro-1-benzotien-3-il)propil]-N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

70. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[3-(5-Fluoro-1-benzotien-3-il)propil]-N-{[(2S)-8-metil-2,3-

dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

71. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[4-(1-Benzofuran-3-il)butil]-N-etil-N-{[(2S)-8-metil-2,3-dihidro[1,4]dioxino[2,3-f]quinolin-2-il]metil}amina o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

72. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es el isómero S, sustancialmente libre del isómero R del compueto mencionado.

73. Un método de tratamiento de un sujeto que sufre una condición que se selecciona de depresión, ansiedad, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático, trastorno disfórico premenstrual, trastorno de déficit de atención, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada, obesidad, trastornos alimentarios, enrojecimiento vasomotor, adicción a la cocaína y al alcohol, y disfunción sexual que comprende proporcionar al sujeto que sufre la condición mencionada, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 72 o una sal farmacéuticamente aceptable de él.

74. El método de acuerdo con la reivindicación 73, en donde la condición es depresión.

75. El método de acuerdo con la reivindicación 73, en donde la condición se selecciona del grupo formado por trastorno obsesivo compulsivo, ataques de pánico, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de ansiedad social.

76. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 72 o una sal farmacéuticamente aceptable de él, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

77. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 72 en la preparación de un medicamento para el tratamiento de depresión, ansiedad, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático, trastorno disfórico premenstrual, trastorno de déficit de atención, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad generalizada, obesidad, trastornos alimentarios, enrojecimiento vasomotor, adicción a la cocaína y al alcohol, y disfunción sexual.

78. El uso de acuerdo con la reivindicación 77, en donde la condición es depresión.

79. El uso de acuerdo con la reivindicación 77, en donde la condición se selecciona del grupo formado por trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, y trastorno de ansiedad social.

~~408~~

408

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/US 03/28524

A. Clasificación de la Materia:

IPC 7 C07D491/04, C07D498/04, A61K31/436, A61P25/00

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

B. Campos de Búsqueda:

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

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentación buscada además de la documentación mínima en la medida en que tales documentos están incluidos en los campos de búsqueda:

--

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda usados):

CHEM ABS Data, EPO-Internal, WPI Data

209

209

C. Documentos Considerados Relevantes

Categoría*	Cita de documento, indicando, si corresponde, los pasajes relevantes	Relevante para la reivindicación N°
X	EP0 771 800 A (AMERICAN HOME PROD) 7 de mayo de 1997 (7-05-1997) reivindicaciones; ejemplos	1-79
P,X	WO 02 088142 A (WYETH) 7 de noviembre de 2002 (7-11-2002) reivindicaciones; ejemplo 5	1-79

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

[] Los miembros de la familia de paténtese aparecen en el anexo.

* Categorías especiales de documentos citados:

"A": documento que define el estado general del arte que no se considera de particular relevancia

"E": documento anterior pero publicado en la fecha de presentación internacional o con posterioridad a ella.

"L": documento que puede arrojar dudas sobre la reivindicación de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra cita o por otra razón especial (especificada).

"O": documento que refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otro medio.

"P": documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T": documento posterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o a la fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para comprender un principio o teoría que sustenta la invención.

"X": documento de particular relevancia: la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que implica un paso inventivo cuando el documento se toma solo.

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

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

Fecha de la finalización efectiva de la búsqueda internacional: 15 de enero de 2004

Fecha de envío del informe de búsqueda internacional: 29-01-2004

Nombre y domicilio para correspondencia de la ISA:

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

NL - 2280 HV Rijswijk

Tel: (31-70)340-2040

Télex: 31 651 apo nl

Fax: (31-70)340-3016

Funcionario autorizado: Diederen, J

212

412

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional Nº PCT/US 03/28524

Documento de Patente Citado en informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de familia de patentes	Fecha de Publicación
EP 0771800 A	7-05-1997	US 5756532 A	26-05-1998
		AU 701624 B2	4-02-1999
		AU 7055396 A	15-05-1997
		CA 2189524 A1	7-05-1997
		CN 1155546 A,B	30-07-1997
		CZ 9603241 A3	17-12-1997
		EP 1375503 A1	2-01-2004
		EP 0771800 A2	7-05-1997
		HU 9603057 A2	28-05-1997
		IL 1195565 A	10-11-2002
		JP 9249671 A	22-09-1997
		NO 964686 A	7-05-1997
		NZ 299693 A	22-09-1997
		RU 2178416 C2	20-01-2002
		SK 141496 A3	6-08-1997
		US 5962465 A	5-10-1999
		BR 9605440 A	4-08-1998
		ZA 9609018 A	25-04-1998

~~213~~

413

Documento de Patente Citado en informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de familia de patentes	Fecha de Publicación
WO 02088142 A	7-11-2002	WO 02088142 A1	7-11-2002
		US2003073697 A1	17-04-2003

Wyeth Pharmaceuticals
Huntercombe Lane South
Taplow, Maidenhead
Berkshire, SL6 0PH

Patents & Trade Marks Department
Tel: +44 (0)1628 604377
Fax: +44 (0)1628 799098

2/8
2/9
4/4

Wyeth

DFW/aja
2 April 2004

BY FAX

The European Patent Office
D-80298
Munich
Germany

Dear Sirs

RE: Chapter II
International Application No PCT US03/028524
Filed 11 September 2003
Wyeth Case AM-101203

I file herewith the Demand under Article 31 of the Patent Co-operation Treaty requesting that the International Preliminary Examination be carried out on PCT/US03/028524.

The Preliminary Examination Fee and the handling fee amounting to EUR 1659 are to be debited from our EPO deposit account number 2805.0053 in the name of Wyeth Laboratories Patent Department.

The Applicants hereby request a proper, detailed form of international preliminary examination.

A form 1037 is enclosed with the confirmatory copy for acknowledging receipt.

Yours faithfully

DFW

Dr D F Wileman
European Patent Attorney

cc: Woodcock & Washburn USA

415 275

CHAPTER II

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No. PCT/US03/028524	For International Preliminary Examining Authority use only
Applicant's or agent's file reference AM101203	Date stamp of the IPEA

Applicant
Wyeth

CALCULATION OF PRESCRIBED FEES

1. Preliminary examination fee	EUR 1530 P	
2. Handling fee *(Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.)*	EUR 129 H	
3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box	EUR 1659 TOTAL	

MODE OF PAYMENT

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

AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT
(This mode of payment may not be available at all IPEAs)

IPEA/ EPA

☒ Authorization to charge the total fees indicated above.

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

Deposit Account No.: 2805.0053

Date: 2 April 2004

Name: Dr D F Wileman

Signature: DFW

See Notes to the fee calculation sheet

416 ~~2/6~~

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ EP

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:
The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty.

For International Preliminary Examining Authority use only	
Identification of IPEA	Date of receipt of DEMAND

Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference
		WYNC-0317 (AM101203)
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2003/028524	11 September 2003 (11/09/2003)	12 September 2002 (12/09/2002)

Title of invention
ANTIDEPRESSANT INDOLEALKYL DERIVATIVES OF HETEROCYCLE-FUSED BENZODIOXAN METHYLAMINES

Box No. II APPLICANT(S)

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*	Telephone No.
Wyeth a corporation of the State of Delaware Five Giralda farms Madison, New Jersey 07940 United States of America	Facsimile No. Teleprinter No. Applicant's registration No. with the Office

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
US	US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

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

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
US	US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

WEBB, Michael Byron
9071 Mill Creek Road, Apt. 2401
Levittown, Pennsylvania 19054
United States of America

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
US	US

[X] Further applicants are indicated on a continuation sheet.

International application No.
PCT/US2003/028524

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

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

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

EVRARD, Deborah Ann
12 Cranbrook Road
Hamilton Square, New Jersey 08690
United States of America

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:
US	US

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

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

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

State *(that is, country)* of nationality:	State *(that is, country)* of residence:

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

International application No.
PCT/US2003/028524

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

The following person is ☒ agent ☐ common representative

and ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.

☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.

☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.

Name and address: *(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)*

LUCCI, Joseph; CHOI, Wendy A.
WOODCOCK WASHBURN LLP
One Liberty Place - 46th Floor
Philadelphia, Pennsylvania 19103
United States of America

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

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

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

Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filed

the description ☒ as originally filed
☐ as amended under Article 34

the claims ☒ as originally filed
☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)
☐ as amended under Article 34

the drawings ☐ as originally filed
☐ as amended under Article 34

2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.

3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of the applicable time limit under Rule 69.1(d).

4. ☐ The applicant expressly wishes the international preliminary examination to start earlier than at the expiration of the applicable time limit under Rule 54*bis*.1(a).

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English

☒ which is the language in which the international application was filed.

☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.

☐ which is the language of publication of the international application.

☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.

Box No. V ELECTION OF STATES

The filing of this demand constitutes the election of all Contracting States which are designated and are bound by Chapter II of the PCT.

Box No. VI. CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:			For International Preliminary Examining Authority use only: received	not received
1. translation of international application	:	sheets	☐	☐
2. amendments under Article 34	:	sheets	☐	☐
3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19	:	sheets	☐	☐
4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19	:	sheets	☐	☐
5. letter	:	sheets	☐	☐
6. other *(specify)*	:	sheets	☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

1. ☒ fee calculation sheet
2. ☐ original separate power of attorney
3. ☐ original general power of attorney
4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any:
5. ☐ statement explaining lack of signature
6. ☐ sequence listing in computer readable form
7. ☐ tables in computer readable form related to a sequence listing
8. ☒ other *(specify)*: Transmittal letter

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

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

Wendy A. Choi

Wendy A. Choi

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.
   ☐ The applicant has been informed accordingly.
4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5.
5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.
6. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of the time limit under Rule 54*bis*.1(a) and item 7 or 8, below, does not apply.
7. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit under Rule 54*bis*.1(a) as extended by virtue of Rule 80.5.
8. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of the time limit under Rule 54*bis*.1(a), the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82.

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

420 320

Wyeth

Wyeth Pharmaceuticals, Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire, SL6 0PH

Departamento de Patentes y Marcas

Tel: 44 (0)1628 604377

Fax: 44 (0)1628 799098

DFW/aja

2 de abril de 2004

POR FAX

La Oficina de Patentes Europea

D-80298

Munich

Alemania

Estimados Señores:

Ref: Capítulo II

Solicitud Internacional N° PCT US03/028524

Presentada el 11 de septiembre de 2003

Caso Wyeth AM-101203

Presento adjunto a la presente el "Pedido conforme a la Cláusula 31 del Tratado de Cooperación en materia de patentes que solicita que se el Examen Preliminar Internacional se lleve a cabo en PCT/US03/028524.

221

421

El Arancel del Examen Preliminar Internacional y el arancel de tratamiento que ascienden a 1659 euros deberán debitarse de nuestra cuenta de depósito de la Oficina de Patentes Europea número 2805.0053 a nombre del Departamento de Patentes de Wyeth Laboratories.

Los Solicitantes por la presente solicitan un formulario detallado correcto del examen preliminar internacional.

Se adjunta un formulario 1037con la copia confirmatoria para acusar recibo.

Atentamente,

Dr. D.F. Wileman

Apoderado de Patentes Europeas

Cc: Woodcock & Washburn USA

Inversor en Personas

John Wyeth & Brother Limited, Inscripción en Inglaterra N° 135937. Sede Social: Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire, SL6 0PH

422 222

PCT

CAPITULO II

PLANILLA DE CALCULO DE ARANCELES

Anexo al Pedido de Examen Preliminar Internacional

Para uso exclusivo de la Autoridad del Examen Preliminar Internacional

Sello fechador de la IPEA.

Solicitud Internacional No: PCT/US03/028524

Referencia de archivo del solicitante o agente: AM101203

Solicitante: Wyeth

Cálculo de aranceles previstos:

1. Arancel de examen preliminar	750,00 Euros [P]
2. Arancel por trámite	137,00 Euros [H]

(Los solicitantes de ciertos Estados tienen derecho a un descuento del 75% del arancel del arancel por trámite. Cuando el solicitante tenga (o todos los solicitantes tengan) ese derecho, la cantidad para colocar en H será el 25% del arancel por trámite).

3. Total de aranceles previstos Sume los importes ingresados en P y H y coloque el total en el casillero	
TOTAL	1659,00 Euros

TOTAL

423 425

Forma de Pago

[x] autorización para debitar de cuenta de depósito (ver más abajo)

[ ] efectivo [ ]cheque [ ] estampillas [ ] giro postal

[ ] bonos [ ] giro bancario [ ] otra: (especifique):

AUTORIZACIÓN PARA DÉBITO DE CUENTA DE DEPÓSITO

(Esta forma de pago no está disponible en todas las IPEA)

[x] Autorización para debitar los aranceles totales indicados anteriormente

[X] *(Este casillero podrá marcarse solamente si las condiciones para cuentas de depósito de la IPEA así lo permiten)* Autorización para debitar toda deuda o acreditar todo excedente de pago en los aranceles totales indicados anteriormente.

IPEA/EPA

Cuenta de Depósito N° 2805.0053

Fecha: 2 de abril de 2004

Nombre: Dr D.F. Wileman

Firma: [firma ilegible]

PCT/IPEA/401 (Anexo) (enero de 2004)

Ver las Notas a la planilla de cálculo de aranceles

424 224

El pedido deberá presentarse directamente ante la Autoridad del Examen Preliminar Internacional competente o, si dos o más Autoridades fueran competentes, ante la elegida por el solicitante. El solicitante deberá indicar el nombre completo o el código de dos letras de esa Autoridad en la línea siguiente:

IPEA/US

PCT

CAPITULO II

PEDIDO

conforme a la Cláusula 31 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes:

El abajofirmante solicita que la solicitud internacional especificada más abajo sea sometida a examen preliminar internacional conforme al Tratado de Cooperación en materia de Patentes.

Para uso exclusivo de la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional:

Identificación de IPEA: [en blanco]. Fecha de Recepción del Pedido: [en blanco]

Casillero No.I: IDENTIFICACION DE LA SOLICITUD INTERNACIONAL
Referencia de archivo de Solicitante o agente: WYNC-0317 (AM101203)

425 225

Solicitud Internacional Número: PCT/US2003/028524

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

Fecha de la Prioridad (más antigua) (día/mes/año): 12 de septiembre de 2002 (12/09/2002)

Título de la Invención: ANTIDEPRESIVOS DERVIADOS DE INDOLALQUILO DE BENZODIOXAN METILAMINAS DE HETEROCICLO FUSIONADO

Casillero N°II: SOLICITANTE(S):

Nombre y domicilio: (*Apellido seguido del nombre; para empresas, razón social completa. El domicilio debe incluir código postal y el nombre del país)*

Wyeth

Una sociedad anónima del Estado de Delaware

Madison, New Jersey 07940

Estados Unidos

N° telefónico:

N° de fax:

Telex:

N° de Inscripción del Solicitante ante la Oficina

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

Estado (*es decir, país*) de domicilio: Estados Unidos

426 226

Nombre y domicilio: (*Apellido seguido del nombre; para empresas, razón social completa. El domicilio debe incluir código postal y el nombre del país*)

STACK, Gary Paul

525 Brookfield Lane

Ambler, Pennsylvania 19002

Estados Unidos

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

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

Nombre y domicilio: (*Apellido seguido del nombre; para empresas, razón social completa. El domicilio debe incluir código postal y el nombre del país*)

WEBB, Michael Byron

9071 Mill Creek Road, Apt. 2401

Levittown, Pennsylvania 19054

Estados Unidos

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

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

[x] Se indican otros solicitantes y/o (otros) inventores en una página continuación

427 227

Página 2

Solicitud Internacional N° PCT/US2003/028524

Continuación del Casillero N° II. SOLICITANTE(S)

Si no se utiliza ninguno de los siguientes casilleros de verificación, no se deberá incluir esta página.

Nombre y Domicilio (Apellido seguido por el nombre; para empresas, razón social completa. El domicilio deberá incluir el código postal y el nombre del país)

EVRARD, Devorah Ann

12 Cranbrook Road

Hamilton Square, New Jersey 08690

Estados Unidos

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

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

Nombre y Domicilio (Apellido seguido por el nombre; para empresas, razón social completa. El domicilio deberá incluir el código postal y el nombre del país)

ZHOU, Dahui

27 Christian Drive

East Brunswick, New Jersey 08816

Estados Unidos

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

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

426 328

Nombre y Domicilio (Apellido seguido por el nombre; para empresas, razón social completa. El domicilio deberá incluir el código postal y el nombre del país)

--

Estado (es decir, país) de nacionalidad:

Estado (es decir, país) de nacionalidad:

Nombre y Domicilio (Apellido seguido por el nombre; para empresas, razón social completa. El domicilio deberá incluir el código postal y el nombre del país)

--

Estado (es decir, país) de nacionalidad:

Estado (es decir, país) de nacionalidad:

[] Se indican otros solicitantes en otra página continuación

Casillero N°III: AGENTE O REPRESENTANTE: O DOMICILIO PARA CORRESPONDENCIA

La siguiente persona es: [x] agente [] representante

y:

[X] ha sido designada con anterioridad y representa al(os) Solicitante(s) también para el examen preliminar internacional

429 429

[ ] por la presente es designado y toda designación anterior de (un) agente(s)/representante queda por la presente revocada

[ ] por la presente es designado específicamente para los trámites ante la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional, además del(os) agente(s)/representante(s) designados con anterioridad.

Nombre y domicilio: *(Apellido seguido del nombre; para empresas, razón social completa. El domicilio debe incluir código postal y el nombre del país)*

LUCCI, Joseph; CHOI, Wendy A.

WOODCOCK WASHBURN LLP

One Liberty Place - 48th Floor

Philadelphia, Pennsylvania 19103

Estados Unidos

N° telefónico:

N° de fax:

Telex: --

N° de Inscripción del Agente ante la Oficina: 33.307; 36.697

[] Domicilio para Correspondencia: Marque este casillero de verificación cuando no se ha designado ningún agente o representante y si el espacio precedente ha sido usado en cambio para indicar un domicilio especial al cual ha de enviarse correspondencia.

430-230

Casillero No.IV: FUNDAMENTO PARA EL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Declaración relacionada con las enmiendas*

El solicitante desea que la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional se inicie sobre la base de:

[x] la solicitud internacional presentada originalmente

la memoria descriptiva [x] presentada originalmente

[ ] enmendada de acuerdo con la Cláusula 34

las reivindicaciones [x] presentadas originalmente

[ ] enmendadas de acuerdo con la Cláusula 19 (junto con todas las declaraciones juradas adjuntas)

[ ] enmendadas de acuerdo con la Cláusula 34

los dibujos [ ] presentados originalmente

[ ] enmendados de acuerdo con la Cláusula 34

2. [ ] El solicitante desea que todas las enmiendas de las reivindicaciones conforme a la Cláusula 19, se consideren anuladas.

3. [ ] El solicitante desea que se posponga el inicio del examen preliminar internacional hasta el vencimiento del plazo aplicable conforme a la Norma 69.1(d).

431

4. [] El solicitante desea expresamente que el examen preliminar internacional se inicie con anterioridad al vencimiento del plazo aplicable conforme a la Norma 54bis.1(a).

* Si no se marca ningún casillero de verificación, el examen preliminar internacional se iniciará en base a la solicitud internacional como se presentó originalmente o, cuando una copia de las reivindicaciones conforme a la Cláusula 19 y/o las enmiendas de la solicitud internacional conforme a la Cláusula 34 sean recibidas por la Autoridad del Examen Preliminar Internacional antes de que se haya comenzado a esbozar una opinión escrita o el informe del examen preliminar internacional y sus enmiendas.

Idioma para los propósitos del examen preliminar internacional: Inglés

[x] que es el idioma en el cual se presentó la solicitud internacional.

[ ] que es el idioma de una traducción presentada para los propósitos de la búsqueda internacional

[ ] que es el idioma de la publicación de la solicitud internacional

432 232

[ ] que es el idioma de la traducción (que debe ser) presentada para los propósitos del examen preliminar internacional.

Casillero N°V ELECCION DE ESTADOS

La presentación de este pedido constituye la elección de todos los Estados Firmantes que se designan y están obligados por el Capítulo II del PCT.

433/233

Página 4

Solicitud Internacional N° PCT/US2003/028524

Casillero N°VI LISTA DE VERIFICACION

Esta solicitud internacional está acompañada por los siguientes documentos para los propósitos del examen preliminar internacional:

			Para uso exclusivo por la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional: recibido	no recibido
1. traducción de la solicitud internacional	:	páginas	[]	[]
2. enmiendas conforme a la Cláusula 34	:	páginas	[]	[]
3. copia (o, cuando sea necesario, traducción) de enmiendas conforme a la Cláusula 19	:	páginas	[]	[]
4. copia (o, cuando sea necesario, traducción) de declaración jurada conforme a la Cláusula 19	:	páginas	[]	[]
5. carta	:	páginas	[]	[]
6. otros (especifique)	:	páginas	[]	[]

Este pedido está acompañado del/os item/s marcado/s a continuación:

1. [x] planilla de cálculo de aranceles
2. [] poder original firmado por separado
3. [] poder general original
4. [] copia de poder general, número de referencia, si tuviera:
5. [] declaración de explicación de falta de firma
6. [] listado de secuencias en forma legible por computadora
7. [] tablas en forma legible por computadora relacionadas con el listado de secuencias
8. [x] otros (especifique): TARJETA DE REMISIÓN

Casillero N°VII FIRMA DEL SOLICITANTE, AGENTE O REPRESENTANTE

Junto a la firma, indique el nombre del firmante y el carácter con el que firma (*si el mismo no se deduce de la lectura de la solicitud*): [firma ilegible] Wendy A. Choi

Para uso exclusivo de la Autoridad Examinadora Preliminar Internacional

1. Fecha de recepción efectiva del pedido: ---
2. Corrección de fecha de recepción del pedido debido a correcciones conforme a la Norma 60.1(b):----
3. [ ] La fecha de recepción del pedido es POSTERIOR al vencimiento del plazo de 19 meses desde la fecha de prioridad y el punto 4 o 5 siguientes no son aplicables

435 235

[ ] El solicitante ha sido informado en consecuencia

4. [ ] La fecha de recepción del pedido está dentro del plazo de 19 meses desde la fecha de prioridad prorrogada en virtud de la Norma 80.5.

5. [ ] Aunque la fecha de recepción del pedido es posterior al vencimiento del plazo de 19 meses desde la fecha de prioridad, la demora en la llegada está excusada conforme a la Norma 82.

6. [] La fecha de recepción del pedido es posterior al vencimiento del plazo conforme a la Norma 54bis.1(a) y el punto 7 u 8, a continuación, no es aplicable.

7. [] La fecha de recepción del pedido está dentro del plazo conforme a la Norma 54bis.1(a) prorrogaddo en virtud de la Norma 80.5.

8. [] Aunque la fecha de recepción del pedido es posterior al vencimiento del plazo conforme a la Norma 54bis.18(a), la demora en la llegada se excusa conforme a la Norma 82.

----------Para uso exclusivo de la Oficina Internacional---

Fecha de recepción del pedido desde la IPEA: --

PATENT COOPERATION TREATY

COPY SENT TO CLIENT
CX 7/20/04 Atty 01203

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

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

RECEIVED
JUL 19 2004

JUL 13 2004

PCT

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

Applicant's or agent's file reference	Date of mailing (day/month/year) 25.06.2004
	IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/US 03/28524	11.09.2003	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
JUL 13 2004

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:	Authorized Officer
European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Lafitte-de Jong, S Tel. +31 70 340-4827

DOCKET DEPT
WWKMN

Form PCT/IPEA/416 (January 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

437

237

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/US 03/28524	International filing date *(day/month/year)* 11.09.2003	Priority date *(day/month/year)* 12.09.2002
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC C07D491/04		
Applicant WYETH et al		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

   ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

   These annexes consist of a total of sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

   - I ☒ Basis of the opinion
   - II ☐ Priority
   - III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
   - IV ☐ Lack of unity of invention
   - V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
   - VI ☐ Certain documents cited
   - VII ☐ Certain defects in the international application
   - VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
02.04.2004	25.06.2004
Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized Officer Diederen, J Telephone No. +31 70 340-1097

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/US 03/28524

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

1-84 as originally filed

Claims, Numbers

1-79 as originally filed

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language: , which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of the international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)).

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

6. Additional observations, if necessary:

INTERNATI NAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT International application No. PCT/US 03/28524

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. 73-75

   because:

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

   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	1-79
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-79
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-72, 76-79
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

   see separate sheet

Re Item III

N n-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 73-75 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 with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

N velty and Inventive Step (Article 33(2) and 33(3) PCT)

The subject-matter of the present application is novel and inventive with respect to Article 33(2) and 33(3) PCT.

Reference is made to the following document:

D1: EP-A-0 771 800 (AMERICAN HOME PROD) 7 May 1997 (1997-05-07)

The closest prior art is document D1, which discloses compounds which are structurally related to the compounds of the present application and which are used to selectively bind dopamine receptors, and are therefore useful in the treatment of depression and related diseases (same therapeutical use, different mechanism because compounds of the present application are 5HT1a antagonists).

The difference of the compounds of D1 with the compounds of the present application is that the compounds of D1 have a different N-containing ring condensed to the benzoxazine ring.

The problem to be solved by the applicant was to provide alternative compounds for the treatment of depression and associated diseases.

A skilled person would, starting from the compounds of D1, not come to the solution of the present application as he had to change the specific nitrogen containing ring which is condensed to the benzoxazine, into the specific nitrogen-containing ring of the present application and he had no incentive in D1 to do so.

It is therefore concluded that the subject-matter of the present application is considered

novel and inventive over the prior art.

442 242

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT. NOTIFICACIÓN DE REMISIÓN DEL INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL (PCT, Norma 71.1)

De la: AUTORIDAD DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para: LUCCI, Joseph

Woodcock Washburn LLP

One Liberty Place

46th Floor

Philadelphia, PA 19103

Estados Unidos

Fecha de envío (día/mes/año): 25-06-2004

Referencia de archivo del Solicitante o agente:

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud Internacional número: PCT/US 03/28524

Fecha de presentación internacional (día/mes/año): 11-09-2003

Fecha de prioridad (día/mes/año): 12-09-2002

Solicitante: WYETH et al

1. Por la presente se notifica al solicitante que esta Autoridad de Examen Preliminar Internacional remite por la presente el informe del examen preliminar internacional y sus anexos, si los hubiere, establecido sobre la solicitud internacional.

443 243

2. Se remite una copia del informe y sus anexos, si hubiere, a la Oficina Internacional para su comunicación a las Oficinas elegidas.

3. Cuando las Oficinas elegidas así lo soliciten, la Oficina Internacional preparará una traducción al inglés del informe (pero no de ninguno de sus anexos) y la remitirá a dichas Oficinas.

4. RECORDAMOS:

El solicitante debe ingresar en la fase nacional ante cada una de las Oficinas elegidas realizando ciertos trámites (presentación de traducciones y pago de aranceles nacionales) dentro de los 30 meses de la fecha de prioridad (o más tarde en algunas Oficinas) (Cláusula 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 del examen preliminar internacional. La preparación y presentación de la traducción directamente ante cada Oficina elegida es responsabilidad del solicitante.

444 -244

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 hacia la Cláusula 33(5), que establece que los criterios de novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial descritos en la Cláusula 33(2) a (4) solamente tienen los propósitos del examen preliminar internacional y que "cualquier Estado Firmante podrá aplicar criterios adicionales o diferentes con los fines de decidir si, en ese Estado, las invenciones reivindicadas es patentable o no" (véase también la Cláusula 27(5)). Esos criterios adicionales podrán relacionarse, por ejemplo, con exenciones de patentabilidad, requisitos para permitir la invención, claridad y soporte para las reivindicaciones.

Nombre y domicilio de la autoridad del examen preliminar internacional:

Oficina de Patentes Europea
P.B 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Países Bajos
Tel: 31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl
Fax: 31 70 340 - 3016
Funcionario autorizado: Lafitte-de Jong, S
Teléfono: 31 70 340-4827

[Sello] Oficina de Patentes Europea

445 245

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

(PCT, Cláusula 36 y Norma 70)

Referencia de archivo del Solicitante o agente:

PARA OTROS TRAMITES: Véase la Notificación de Remisión del Informe de Examen Preliminar Internacional (Formulario PCT/IPEA/416)

Solicitud Internacional No.: PCT/US 03/28524

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

Fecha de prioridad (día/mes/año): 12-11-2002

Clase de Patente Internacional (IPC) o clase nacional e IPC: 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 remite al solicitante conforme a la Cláusula 36.

2. El INFORME se compone de un total de 5 páginas, incluyendo esta carátula.

[ ] Este informe va acompañado también de ANEXOS, es decir, páginas de la memoria descriptiva, reivindicaciones y/o dibujos que se han modificado y constituyen la base de este informe y/o páginas que contienen rectificaciones hechas ante esta Autoridad (véase la Norma 70.6 y el Artículo 607 de las Instrucciones Administrativas conforme al PCT).

Estos anexos constan de ____ páginas.

446-246

3. Este informe contiene indicaciones y páginas correspondientes relacionadas con los siguientes puntos:

I. [x] Fundamento de la opinión

II.[] Prioridad

III.[] No establecimiento de opinión sobre la novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial

IV. [] Falta de unidad de invención

V. [x] Declaración fundamentada conforme a la Cláusula 35(2) sobre la novedad, paso inventivo o aplicabilidad 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 del pedido: 2/04/2004

Fecha de finalización del informe: 25/06/2004

Nombre y domicilio de la Autoridad del Examen Preliminar Internacional

Oficina de Patentes Europea

PB 5818 Patentlaan 2

NL-2280 HV Rijswijk - Países Bajos

Tel: 31 70 340-2040. Tx: 31 651 epo d

Fax: 31 70 340-3016

Funcionario autorizado: Diederen, J

Teléfono: 31 70 340-1097

[Sello] Oficina de Patentes Europea

447-247

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.PCT/US03/28524

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 esta opinión "originalmente presentadas" y no se anexan a este informe ya que no contienen modificaciones (Normas 70.16 y 70.17):

Memoria Descriptiva, páginas

1-84 originalmente presentadas

Reivindicaciones, Números:

1-79 originalmente presentadas

2. Con respecto al **idioma**, todas las modificaciones marcadas anteriormente estuvieron disponibles o fueron presentadas ante esta Autoridad en el idioma en el cual se presentó la solicitud internacional, a menos que se indique lo contrario en 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)).

448 248

[ ] el idioma de la publicación de la solicitud internacional (conforme a la Norma 48.3(b)).

[ ] el idioma de la traducción presentada para los propósitos del examen preliminar internacional (conforme a la Norma 55.2 y/o 55.3).

3. Con respecto a cualquier **secuencia de nucleótidos y/o aminoácidos** revelada en la solicitud internacional, el examen preliminar internacional se realizó sobre la base del listado de secuencias:

[ ] contenido en la solicitud internacional en forma escrita

[ ] presentado junto con la solicitud internacional en forma legible por computadora

[ ] presentado con posterioridad ante esta Autoridad en forma escrita

[ ] presentado con posterioridad ante esta Autoridad en forma legible por computadora

[ ] La declaración de que el listado de secuencias escrito presentado con posterioridad no va más allá de la revelación de la solicitud internacional presentada 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:

249

449

[ ] la memoria descriptiva, pags:

[ ] reivindicaciones Nos:

[ ] los dibujos, páginas:

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 fueran necesarias:

250
450

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.PCT/US03/28524

III. No establecimiento de opinión en cuanto a la novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las cuestiones sobre si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar un paso inventivo (no ser obvia), o aplicable industrialmente no se han examinado con respecto a:

[] la solicitud internacional completa,

[x] reivindicaciones N° 73-75

porque

[x] la solicitud internacional, o las reivindicaciones mencionadas N° se relacionan con el siguiente objeto que no requiere un examen preliminar internacional (especificar):

véase la página por separado

[] la memoria descriptiva, las reivindicaciones o los dibujos (indicar los elementos particulares a continuación) o las reivindicaciones N° mencionadas son tan poco claras que no se puede formar una opinión sensata (especificar):

[] las reivindicaciones, o las reivindicaciones N° mencionadas, están sustentadas tan inadecuadamente por la memoria descriptiva que no se puede formar ninguna opinión sensata.

254

451

[] no se ha establecido ningún informe de búsqueda interncional para las reivindicaciones N° mencionadas

2. No se puede realizar un examen preliminar internacional sensato debido al incumplimiento del listado de secencias nucleótidos y/o aminoácidos con la norma establecidad en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas:

[] la forma escrita no se ha provisto o no cumple con la Norma

[] la forma legible por computadora no se ha provisto o no cumple con la Norma

V. Declaración fundamentada conforme a la Norma 66.2(a)(ii) sobre la novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que fundamentan dicha declaración.

1. Declaración

Novedad (N)	Sí: Reivindicaciones 1-79
	No: Reivindicaciones
Paso Inventivo (IS)	Sí: Reivindicaciones 1-79
	No: Reivindicaciones
Aplicabilidad industrial (IA)	Sí: Reivindicaciones 1-72, 76-79
	No: Reivindicaciones

2. Citas y Explicaciones:

ver página aparte

252

452

INFORME DEL EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL - PÁGINA APARTE

Solicitud Internacional No.PCT/US03/28524

Referencia al Punto III

No establecimiento de opinión con respecto a la novedad, paso inventivo y aplicabilidad industrial

Las Reivindicaciones 73-75 se relacionan con el objeto consideraedo por esta Autoridad debe ser cubierto por las disposiciones de la Norma 67.1(iv) del PCT. En consecuencia, no se formulará ninguna opinión con respecto a la aplicabilidad industrial del objeto de estas reivindicaciones (Cláusula 34(4)(a)(I) del PCT).

Referencia Punto V

Declaración fundamentada con respecto a la novedad, paso inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que fundamentan dicha declaración

Novedad y Paso Inventivo (Cláusula 33(2) y 33(3) del PCT)

El objeto de la presente solicitud de patente es novedoso e inventivo con respecto a la Cláusula 33(2) y 33(3) del PCT.

Se hace referencia al siguiente documento:

D1: EP-A-0771.800 (AMERICAN HOME PROD) 7 de mayo de 1997 (7-05-1997)

El arte previo más cercano es el documento D1, que describe compuestos que están estructuralmente relacionados con los compuestos de la presente solicitud y que se usan para unir selectivamente receptores de dopamina, y en consecuencia son útiles en el tratamiento de la depresión y enfermedades relacionadas (el mismo uso terapéutico, diferente mecanismo porque los compuestos de la presente solicitud son antagonistas de 5HT1a).

La diferencia entre los compuestos de D1 y los compuestos de la presente solicitud es que los compuestos de D1 tienen un anillo que contiene N diferente condensado hacia el anillo de benzoxazina.

El problema que debía resolver el solicitante era proporcionar compuestos alternativos para el tratamiento de la depresión y enfermedades asociadas.

Un experto en el arte, partiendo desde los compuestos de D1, no habría llegado a la solución de la presente solicitud como la tuvo de cambiar el anillo que contiene nitrógeno especifico que se condensa hacia la benzoxazina, por el anillo que contiene nitrógeno específico de la presente invención y no tenía ningún incentivo en D1 para hacerlo.

254

454

En consecuencia se llega a la conclusión de que el objeto de la presente solicitud se considera novedoso e inventivo con respecto al arte previo.

34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No. (41-22) 338.71.30
ALI SOLEIMAN
Telephone No. (41-22) 338 8664

455 . 9B PCT/US2003/028524
950
11.0
9K/2Wac

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

INFORMATION CONCERNING ELECTED OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

To:

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

RECEIVED
MAY 0 1 2004
Woodcock Washburn

Date of mailing (day/month/year) 16 April 2004 (16.04.2004)	
Applicant's or agent's file reference WYNC-0317	IMPORTANT INFORMATION

International application No.	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/US2003/028524	11 September 2003 (11.09.2003)	12 September 2002 (12.09.2002)

Applicant
WYETH et al

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

   EP :AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,
   SI,SK,TR
   National :BG,CA,CN,DE,GB,IL,JP,KP,KR,MN,NO,PL,RO,RU,SK,US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

   AP :GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW
   EA :AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM
   OA :BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG
   National :AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BR,BY,BZ,CH,CO,CR,CU,CZ,DK,DM,DZ,EC,
   EE,EG,ES,FI,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IN,IS,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,
   MD,MG,MK,MW,MX,MZ,NZ,OM,PG,PH,PT,SC,SD,SE,SG,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,
   UG,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing , if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any *annexes of the international preliminary examination report* (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

   Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

   The entry into the European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

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

Facsimile No. (41-22) 338.71.30

Authorized officer:
ALI SOLEIMAN

Telephone No. (41-22) 338 8564

456 -256

TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORMACION CONCERNIENTE A LAS OFICINAS ELEGIDAS NOTIFICADAS DE SU ELECCION

(PCT, Norma 61.3)

[Sello] Recibido. 1 de mayo de 2004. Woodcock Washburn

De: Oficina Internacional

Para: LUCCI, Joseph. Woodcock Washburn LLP, One Liberty Place, 46th Floor, Philadelphia, PA 19103, Estados Unidos.

NOTIFICACION IMPORTANTE

Fecha de remisión: 16 de abril de 2004 (16-04-2004)

Referencia de archivo de Solicitante o agente: WYNC-0317

Solicitud Internacional No: PCT/US2003/028524

Fecha de Presentación Internacional: 11 de septiembre de 2003 (11-09-2003)

Fecha de prioridad: 12 de septiembre de 2003 (12-09-2003)

Solicitante: WYETH et al

1. Por la presente se informa al solicitante que la Oficina Internacional ha notificado, conforme al Art.31(7), a cada una de las siguientes Oficinas de su elección:

EP:AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC, NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR

Nacional: BG,CA,CN,DE,GB,IL,JP,KP,KR,MN,NO,PL,RO,RU,SK,US

457 457

2. Las siguientes Oficinas han renunciado al requisito de notificación de su elección; la notificación les será remitida por la Oficina Internacional sólo a su pedido:

AP: GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW

EA:AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM

OA: BF,GJ,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, LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MW,MX,MZ,NZ,OM,PG,PH,PT,SC,SD,SE,SG, SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VC,YU,ZA,ZM,ZW

3. Se recuerda al solicitante que ingresar en la "fase nacional" **con anterioridad al vencimiento del plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad** ante cada una de las Oficinas mencionadas anteriormente. Esto debe llevarse a cabo mediante el pago de los aranceles fase nacional y la presentación, si así está establecido, de una traducción de la Solicitud Internacional (Art.39(1)(a)), al igual que, si fuera aplicable, una traducción de los anexos del informe del examen preliminar internacional (Art.36(b) y Norma 74.1).

Algunas Oficinas han fijado plazos que vencen con posterioridad al plazo mencionado más arriba. Para obtener información detallada sobre los plazos aplicables y los trámites a realizarse una vez que se ha ingresado en la fase

458 -258

nacional ante una Oficina en particular, véas Volumen II de la Guía para el Solicitante de PCT.

El ingreso en la fase regional europea se pospone hasta 31 meses desde la fecha de prioridad para todos los Estados designados con el propósito de obtener una patente europea que incluya, si correspondiere, a ES y GR que no pueden elegirse dado que éstos no se rigen por el Capítulo II.

La Oficina Internacional de WIPO, 34, chemin des Colombettes, 1211 Ginebra 20, Suiza. Fax: (41-22)338-7130

Firma autorizada: Ali Soleman. Tel.(41-22)338 8554

Formulario PCT/IB/332 (septiembre 1997)

applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

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

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Gijsbertus Beijer - Carlos Roy
Facsimile No.(41-22) 740.14.35	Telephone No.(41-22) 338.91.11

Form PCT/IB/308 (April 2002)

PATENT COOPERATION TREATY

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 RECEIVED (ABC)
LUCCI, Joseph
Woodcock Washburn LLP
One Liberty Place
46th Floor
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-0317	DOCKET DEPT WWKMN
IMPORTANT NOTICE	

International application No.	International filing date (day/month/year)	Priority date (day/month/year)
PCT/US2003/028524	11 September 2003 (11.09.2003)	12 September 2002 (12.09.2002)

Applicant
WYETH et al

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

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

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

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

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

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

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 25 March 2004 (25.03.2004) under No. WO 2004/024734

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

   The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be **30 MONTHS** from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

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

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

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

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Gijsbertus Beijer - Carlos Roy
Facsimile No.(41-22) 740.14.35	Telephone No.(41-22) 338.91.11

Form PCT/IB/308 (April 2002)

460 260

PCT/US2003/28524

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

(Norma PCT 47.1(c), primera oración)

De la OFICINA INTERNACIONAL

Para: LUCCI, Joseph

Woodcock Washburn LLP

One Liberty Place

46th Floor

Philadelphia, PA 19103

ESTADOS UNIDOS

Fecha de envío (día, mes, año): 25 de marzo de 2004 (25/03/04)

Referencia de archivo del Solicitante o agente: WYNC-0317

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Solicitud Internacional N° PCT/US2003/28524

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 (11-09-2002)

Solicitante: WYETH et al

1. Por la presente se notifica que la Oficina Internacional ha comunicado, conforme al Artículo 20, la solicitud

265.

461

internacional a las siguientes oficinas designadas en la fecha indicada más arriba como la fecha de envío de esta Notificación:

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

Conforme a la Norma 47.01(c), tercera oración, cada Oficina designada aceptará esta Notificación como prueba definitiva de que la comunicación de la solicitud internacional se ha realizado debidamente en la fecha de envío indicada más arriba y que no es necesario que el solicitante presente copia de la solicitud internacional ante las Oficinas designadas.

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

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

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

262

462

3. Se adjunta a esta Notificación, copia de la solicitud internacional publicada por la Oficina Internacional el 25 de marzo de 2004 (25-03-2004) como WO 2004/024734

4. PLAZOS para presentar un pedido de examen preliminar internacional y para el ingreso en la fase nacional.

El plazo aplicable para ingresar en la fase nacional, conforme a las disposiciones del siguiente párrafo, será de 30 MESES desde la fecha de prioridad, no solamente con respecto a la Oficina elegida si el pedido de examen preliminar se presenta con anterioridad al vencimiento del plazo de 19 meses desde la fecha de prioridad, sino también con respecto a la Oficina designada, en ausencia de la presentación de ese pedido, donde la Cláusula 22(1) y sus modificaciones con vigencia a partir del 1 de abril de 2002 es aplicable con respecto a esa Oficina designada. Para mayores detalles, véase el Boletín de PCT N° 44/2001 del 1 de noviembre de 2001, páginas 19926, 19932, y 19934, así como el Boletín de PCT, publicaciones de octubre y noviembre de 2001 y febrero de 2002.

En la práctica, los plazos excepto el plazo de 30 meses seguirán siendo aplicables, durante diferentes períodos de tiempo, con respecto a ciertas Oficinas designadas o elegidas. Para actualizaciones regulares de los plazos aplicables (20, 21, 30 o 31 meses, u otro plazo), Oficina por Oficina, vea el Boletín de PCT, el Boletín de PCT y la Guía del Solicitante de

263

463

PCT, Volumen II, Capítulos Nacionales, todos disponibles en el sitio de Internet de la WIPO, en http://www.wipo.int/pct/en/index.html.

Para la presentación de un pedido de examen preliminar internacional, véase la Guía del Solicitante de PCT, Volumen I/A, Capítulo IX. Solamente un solicitante que es nativo o residente de un Estado Firmante del PCT que está obligado por el Capítulo II tendrá derecho a presentar un pedido de examen preliminar internacional (en la actualidad, todos los Estados Firmantes del PCT están obligados por el Capítulo II).

Es la responsabilidad del solicitante controlar todos estos plazos.

La Oficina Internacional de la WIPO, 34, chemin des Colombettes, 1211 Ginebra 20, Suiza, Fax: (41-22)740.14.35.

Funcionario Autorizado: Gijsbertus Beijer - Carlos Roy

Tel. (41-22)338.91.11

Formulario PCT/IB/308 (abril de 2002)

PCT INTERNATIONAL APPLICATION TRANSMITTAL LETTER	Date: September 11, 2003
Regarding The International Application Of: WYETH, ET AL.	Docket or Reference Number: WYNC-0317
Entitled: ANTIDEPRESSANT INDOLEALKYL DERIVATIVES OF HETEROCYCLE-FUSED BENZODIOXAN METHYLAMINES	

EV321476399US
"Express Mail" mailing number

September 11, 2003
Date of Deposit

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

The following requests are made of the RO/US:

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

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

   ☒ a (check) (money order) in the amount of $ SEE FEE SHEET is attached to this transmittal letter.
   ☐ the RO/US is hereby authorized to charge the following deposit account no.:

2. ☒ CHOICE OF INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY -- It is requested that the International Search be performed by the following International Searching Authority:

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

   The appropriate Search fee for the above-named Authority is indicated on the Fee Calculation Sheet (PCT/RO/101 Annex).

3. ☐ SUPPLEMENTAL SEARCH FEES (ONLY WHEN ISA/US CONDUCTS THE INTERNATIONAL SEARCH.) -- Please charge any Supplemental Search fees that may be required by the United States International Searching Authority (ISA/US) to deposit account no.: 23-3050.

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

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

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

   A. ☐ There is no prior filed application relating to this invention.
   B. ☒ There is a prior application, application number USSN 60/410,347 filed on September 12, 2002 which contains subject matter that is

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

   C. ☐ Disclosure information cannot be covered by the language of Points 4A or 4B above due to the involvement of several prior applications or for other reasons. A separate sheet on which the disclosure information is explained is attached to this transmittal letter.

5. ☒ REQUEST FOR FOREIGN TRANSMITTAL LICENSE -- According to the provisions of 35 U.S.C. 184 and 37 CFR 5.11, a license to transmit the accompanying International application to foreign agencies or international authorities is hereby requested.

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

465 465

PCT
REQUEST

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

For receiving Office use only
International Application No.
International Filing Date
Name of receiving Office and "PCT International Application"
Applicant's or agent's file reference *(if desired) (12 characters maximum)* WYNC-0317

Box No. I TITLE OF INVENTION: ANTIDEPRESSANT INDOLEALKYL DERIVATIVES OF HETEROCYCLE-FUSED BENZODIOXAN METHYLAMINES

Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor.

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

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

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

Applicant's registration No. with the Office:

State (*that is, country*) of nationality: US

State (*that is, country*) of residence: US

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

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

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

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

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

Applicant's registration No. with the Office:

State (*that is, country*) of nationality: US

State (*that is, country*) of residence: US

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

☒ 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.

466 - 366

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.)*

WEBB, Michael Byron
9071 Mill Creek Road, Apt. 2401
Levittown, Pennsylvania 19054
United States of America

This person is:
☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*
Applicant's registration No. with the Office:

State *(that is, country)* of nationality: US

State *(that is, country)* of residence: US

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

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

EVRARD, Deborah Ann
12 Cranbrook Road
Hamilton Square, New Jersey 08690
United States of America

This person is:
☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*
Applicant's registration No. with the Office:

State *(that is, country)* of nationality: US

State *(that is, country)* of residence: US

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

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

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

This person is:
☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only *(If this check-box is marked, do not fill in below.)*
Applicant's registration No. with the Office:

State *(that is, country)* of nationality: US

State *(that is, country)* of residence: US

This person is applicant 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.

Box No. V **DESIGNATION OF STATES** *Mark the applicable check-boxes below; at least one must be marked.*

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

Regional Patent

☒ **AP** **ARIPO Patent:** GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZW Zimbabwe and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT

☒ **EA** **Eurasian Patent:** AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT

☒ **EP** **European Patent:** AT Austria, BE Belgium, BG Bulgaria, CH & LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, CZ Czech Republic, DE Germany, DK Denmark, EE Estonia, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, HU Hungary, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, RO Romania, SE Sweden, SI Slovenia, SK Slovakia, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT

☒ **OA** **OAPI Patent:** BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GQ Equatorial Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member of OAPI and a Contracting State of the PCT (*if other kind of protection or treatment desired, specify on line*) _____

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

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

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

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

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

468

Box No. VI PRIORITY CLAIM

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

	Filing Date of earlier application (*day/month/year*)	Number of earlier application	Where earlier application is: national application: country	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1)	12 September 2002 (12.09.2002)	60/410,347	US		
item (2)	10 September 2003 (10.09.2003)		US		
item (3)					
item (4)					
item (5)					

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

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

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

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

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

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

ISA/EP

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

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

Box No. VIII DECLARATIONS

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

☐ Box No. VIII (i) Declaration as to the identity of the inventor :

☐ Box No. VIII (ii) Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for an be granted a patent :

☐ Box No. VIII (iii) Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application :

☐ Box No. VIII (iv) Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) :

☐ Box No. VIII (v) Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty :

469 269

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)	: 84
	claims	: 11
	abstract	: 01
	drawings	: 00
	Sub-total number of sheets	: 101
	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	: 101

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

Number of items

1.	☒	Fee calculation sheet	:
2.	☐	Original separate power of attorney	:
3.	☐	Original general power of attorney	:
4.	☐	Copy of general power of attorney; reference number, if any:	:
5.	☐	Statement explaining lack of signature	:
6.	☐	Priority document(s) identified in Box No. VI as item(s)	:
7.	☐	Translation of international application into (language)	:
8.	☐	Separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	:
9.	☐	Sequence listing in computer readable form (indicate also type and number of carriers (diskette, CR-ROM, CD-R or other))	:
		(i) ☐ Copy submitted for the purpose of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)	:
		(ii) ☐ *(Only where check-boxes (b)(i) or (b)(ii) is marked in left column)* additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13*ter*	:
		(iii) ☐ Together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing part mentioned in left column	:
10.	☒	Other (*specify*): Transmittal letter; return card; check	

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 K. Choi

Wendy K. 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:

:

470

This sheet is no[illegible] ...t of and does not count as a sheet of the inter[illegible]nal application.

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Request

For Receiving Office use only

International application No.

Date stamp of the receiving Office

Applicant's or agent's file reference: WYNC-0317

Applicant: WYETH, et al.

CALCULATION OF PRESCRIBED FEES

1. TRANSMITTAL FEE ..... 240.00 T

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

International search to be carried out by EP

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

3. INTERNATIONAL FEE

Basic Fee

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

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

b1 first 30 sheets 476.00 b1

b2 71 (number of sheets in excess of 30) x 12.00 (fee per sheet) = 852.00 b2

b3 additional component (only if sequence listing part of description is filed in computer readable form under Section 801(a)(I), or both in that form and on paper, under Section 801(a)(ii)):

400 x _____ = _____ b3

Add amounts entered at b1, b2 and b3 and enter total at B 1,328.00 B

Designation Fee

International application contains Greater than 5 designations.

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

Add amounts entered at B and D and enter total at I. 1,848.00 I

(Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the international fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the total to be entered at I is 25% of the sum of the amounts entered at B and D.)

4. FEE FOR PRIORITY DOCUMENT ..... 40.00 P

5. TOTAL FEES PAYABLE 3,247.00

Add amounts entered at T, S, I and P, and enter total in the TOTAL box TOTAL

☐ The designation fee is not paid at this time.

MODE OF PAYMENT

☒ authorization to charge deposit account (see below) ☐ postal money order ☐ cash ☐ coupons

☒ cheque ☐ bank draft ☐ revenue stamps ☐ other (specify):

AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT

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

Receiving Office: RO/US

☐ Authorization to charge the total fees indicated above.

Deposit Account No.: 23-3050

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

Date: September 11, 2003

Name: Wendy A. Choi

☐ Authorization to charge the fee for priority document.

Signature: Wendy A. Choi

471

CARTA DE REMISIÓN DE SOLICITUD INTERNACIONAL PCT

Fecha: 11 de septiembre de 2003

Archivo o Referencia Número: WYNC-0317

Con respecto a la Solicitud Internacional de: WYETH ET AL

Titulada: ANTIDEPRESIVOS DERVIADOS DE INDOLALQUILO DE BENZODIOXAN METILAMINAS DE HETEROCICLO FUSIONADO

Etiqueta de remisión por "Correo Expreso" No. EV321476399US

Fecha del depósito: 11 de septiembre de 2003

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

Se adjunta a la presente carta de remisión, la solicitud internacional identificada anteriormente, que incluye un formulario de Pedido completo (PCT/RO/101). Rogamos procesar esta solicitud de acuerdo con las disposiciones del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes:

Se efectúan las siguientes solicitudes a la RO/US:

1. [x] PREPARACIÓN Y REMISIÓN DE COPIA CERTIFICADA DE LOS DOCUMENTOS DE PRIORIDAD - Rogamos preparar y remitir a la Oficina Internacional una copia certificada de los documentos de prioridad de origen estadounidense identificados en el Casillero VI del formulario de Pedido (Título 37, artículo 1.451 del Código de Normas Federales).

472

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

[x] un (cheque) (orden de pago) por un importe $ VER LA PLANILLA DE ARANCELES, se adjunta a la presente carta de remisión.

[] por la presente se autoriza a la RO/US a debitar de la siguiente cuenta de depósito N°:

2. [x] ELECCIÓN DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL - Se solicita que la Búsqueda Internacional sea realizada por siguiente la Autoridad de Búsqueda Internacional:

[] Oficina de Patentes y Marcas de Estados Unidos (ISA/US)

[x] Oficina de Patentes Europea (ISA/EP)

El arancel de Búsqueda apropiado para la Autoridad mencionada anteriormente se indica en la Planilla de Cálculo de Aranceles (PCT/RO/101 Anexo)

3. [] ARANCELES DE BÚSQUEDA SUPLEMENTARIOS (SOLAMENTE CUANDO LA ISA/US REALIZA LA BÚSQUEDA INTERNACIONAL) - Rogamos debitar todos los aranceles de Búsqueda Suplementaria que requiera la Autoridad de Búsqueda Internacional de Estados Unidos (ISA/US) de la cuenta de depósito N°: 23-3050.

495
493

Entiendo que esta autorización está sujeta a mi ratificación verbal en cada caso y que de ninguna manera limita mi derecho de presentar un protesto contra el pago de los aranceles de Búsqueda Suplementaria, sino que es simplemente una ayuda administrativa para garantizar que la RO/US realice oportunamente el Informe de Búsqueda.

NOTA: LOS ARANCELES DE BÚSQUEDA SUPLEMENTARIA PARA LA ISA/EP SE ABONAN DIRECTAMENTE A LA OFICINA DE PATENTES EUROPEA

4. [x] INFORMACIÓN SOBRE REVELACIÓN - Para ayudar a evaluar la solicitud internacional adjunta con el fin de determinar si se debe o se puede otorgar una licencia para la remisión al exterior y con otros fines, se proporciona la siguiente información:

A. [] No se presentó ninguna solicitud anterior relacionada con esta invención

B. [x] Se presentó una solicitud anterior, solicitud número ACTA ESTADOUNIDENSE N° 60/410.347, presentada el 12 de septiembre de 2002, que contiene el objeto que es

1. [] sustancialmente idéntico a aquel de la solicitud Internacional adjunta
2. [x] menor que aquel de la solicitud internacional que se adjunta. El objeto adicional de la solicitud

479

internacional aparece en la página(s) y línea(s) generalmente en toda la solicitud.

3. [] mayor que aquel de la solicitud internacional que se adjunta.

C. [] La información de revelación no puede ser cubierta por los Puntos 4 A o 4B precedentes debido a que están involucradas varias solicitudes anteriores o por otros motivos. Se adjunta a la presente carta de remisión una página aparte en la cual se explica la información de la revelación.

5. [x] PEDIDO DE LICENCIA PARA REMISIÓN AL EXTERIOR - De acuerdo con las disposiciones del Título 35, artículo 184 del Código de Estados Unidos y al Título 37, artículo 5.11 del Código de Normas Federales, por la presente se solicita una licencia para remitir la solicitud internacional adjunta a oficinas extranjeras o autoridades internacionales.

EL FIRMANTE ES EL

[] SOLICITANTE

[] REPRESENTANTE

[X] (APODERADO) (AGENTE) MAT. N° 36.697

ACLARACIÓN DE FIRMA (impresa): Wendy A. Choi

FIRMA: [firma ilegible]

475

PCT. PEDIDO

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

Para uso exclusivo de la Oficina receptora

Solicitud Internacional N°

Fecha de Presentación Internacional

Nombre de la Oficina Receptora y "Solicitud Internacional PCT"

Referencia de Archivo del Solicitante o Agente: WYNC-0317

(Si se desea) (máximo: 12 caracteres)

Casillero N°I: TITULO DE LA INVENCIÓN

ANTIDEPRESIVOS DERVIADOS DE INDOLALQUILO DE BENZODIOXAN METILAMINAS DE HETEROCICLO FUSIONADO

Casillero N°II: SOLICITANTE

[] Esta persona es también inventor

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

WYETH

Una sociedad anónima del Estado de Delaware, Estados Unidos

Five Giralda Farms

Madison, New Jersey 07940-0874

476

Estados Unidos de América

N° telefónico:

N° de fax:

N° de télex:

Número de inscripción del Solicitante ante la Oficina:

Estado (*es decir, país)* de nacionalidad: ESTADOS UNIDOS

Estado (*es decir, país*) de domicilio: ESTADOS UNIDOS

Esta persona es solicitante para los propósitos de:

[] todos los Estados designados [X] todos los Estados designados salvo Estados Unidos de América [ ] sólo Estados Unidos de América

[] los Estados indicados en el casillero complementario

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

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

STACK, Gary Paul

525 Brookfield Lane

Ambler, Pennsylvania 19002

Estados Unidos

Esta persona: [] sólo solicitante [x] solicitante e inventor

[] sólo inventor. (*Si marca este casillero, no complete la información de más abajo)*

Número de inscripción del Solicitante ante la Oficina:--

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

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

Esta persona es solicitante para los propósitos de:

[ ] todos los Estados designados [] todos los Estados designados salvo Estados Unidos de América [x] sólo Estados Unidos de América

[] los Estados indicados en el casillero complementario

[x] Se indican otros solicitantes y/o (otros) inventores en una página continuación

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

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

Nombre y domicilio: *(Apellido seguido del nombre; para empresas, razón social completa. El domicilio debe incluir código postal y nombre del país)*

LUCCI, Joseph; CHOI, Wendy A.

WOODCOCK WASHBURN LLP

One Liberty Place - 46th Floor

478

Philadelphia, Pennsylvania 19103

Estados Unidos

N° telefónico: (215) 568-3100

N° de fax: (215) 568-3439

N° de télex: -----

Número de Inscripción del Agente ante la Oficina: 33.307; 36.697

[] Domicilio para Correspondencia: Marque este casillero si no se ha designado ningún agente o representante y si el espacio de precedente ha sido usado en cambio para indicar un domicilio especial al cual ha de enviarse correspondencia.

Formulario PCT/RO/101 (página uno) (marzo de 2001; reimpreso en enero de 2003)

Ver *Notas al formulario de pedido*

479

Página N° 2

Continuación del Casillero N° III. OTROS SOLICITANTES Y/O (OTROS) INVENTORES

Si no se usa ninguno de los siguientes subcasilleros, esta página no deberá incluirse en el pedido.

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

WEBB, Michael Byron

9071 Mill Creek Road, Apt. 2401

Levittown, Pennsylvania 19054

Estados Unidos

Esta persona: [] sólo solicitante [x] solicitante e inventor

[] sólo inventor. (*Si marca este casillero, no complete la información de más abajo)*

Número de inscripción del Solicitante ante la Oficina:--

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

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

Esta persona es solicitante para los propósitos de:

[ ] todos los Estados designados [] todos los Estados designados salvo Estados Unidos de América [x] sólo Estados Unidos de América

[ ] los Estados indicados en el casillero complementario

480

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

EVRARD, Devorah Ann

12 Cranbrook Road

Hamilton Square, New Jersey 08690

Estados Unidos

Esta persona: [] sólo solicitante [x] solicitante e inventor

[] sólo inventor. (*Si marca este casillero, no complete la información de más abajo)*

Número de inscripción del Solicitante ante la Oficina:--

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

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

Esta persona es solicitante para los propósitos de:

[ ] todos los Estados designados [] todos los Estados designados salvo Estados Unidos de América [x] sólo Estados Unidos de América

[ ] los Estados indicados en el casillero complementario

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

ZHOU, Dahui

27 Christian Drive

481

East Brunswick, New Jersey 08816

Estados Unidos

Esta persona: [] sólo solicitante [x] solicitante e inventor

[ ] sólo inventor. (*Si marca este casillero, no complete la información de más abajo)*

Número de inscripción del Solicitante ante la Oficina:--

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

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

Esta persona es solicitante para los propósitos de:

[ ] todos los Estados designados [] todos los Estados designados salvo Estados Unidos de América [x] sólo Estados Unidos de América

[ ] los Estados indicados en el casillero complementario

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

Esta persona: [] sólo solicitante [] solicitante e inventor

[ ] sólo inventor. (*Si marca este casillero, no complete la información de más abajo)*

Número de inscripción del Solicitante ante la Oficina:--

Estado (*es decir, país*) de nacionalidad:

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

Esta persona es solicitante para los propósitos de:

[ ] todos los Estados designados [] todos los Estados designados salvo Estados Unidos de América [] sólo Estados Unidos de América

[ ] los Estados indicados en el casillero complementario

[] Se indican otros solicitantes y/o (otros) inventores en una página continuación

Página N° 3

Casillero N°V DESIGNACIÓN DE ESTADOS

Marque los casilleros de verificación que correspondan a continuación; deberá marcar al menos uno.

Las siguientes designaciones se efectúan 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, ZM Zambia, ZW Zimbabwe y cualquier otro Estado Firmante del Protocolo de Harare y del PCT *(si desea otro tipo de protección o tratamiento, especifíquelo en la línea de puntos).....*

[x] EA Patente de Eurasia: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Bielorrusia, KG, Kyrgyzstan, KZ Kazakstan, MD República de Moldavia, RU Federación Rusa, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan y

483

todo otro Estado Firmante de la Convención de Patentes de Eurasia y del PCT.

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

[x] OA Patente OAPI: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF República Centroafricana, CG Congo, CI Costa de Marfil, CM Camerún, GA Gabón, GN Guinea, GQ Guinea Ecuatorial, GW Guinea-Bissau, ML Malí, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo y cualquier otro Estado miembro de la OAPI y Firmante del PCT (*si desea otro tipo de protección o tratamiento, especifíquela en la línea de puntos)*.....

Patente Nacional (*si desea otro tipo de protección o tratamiento, especifíquela en la línea de puntos)*:

[X] AE Emiratos Árabes Unidos
[x] AG Antigua y Barbuda
[x] AL Albania
[x] AM Armenia
[x] AT Austria
[x] AU Australia
[x] LC Santa Lucía
[x] LK Sri Lanka
[x] LR Liberia
[x] LS Lesotho
[x] LT Lituania
[x] LU Luxemburgo

484

[x] AZ Azerbaijan

[x] BA Bosnia y Herzegovina

[x] BB Barbados

[x] BG Bulgaria

[x] BR Brasil

[x] BY Bielorrusia

[x] BZ Belice

[x] CA Canadá

[x] CH y LI Suiza y Liechtenstein

[x] CN China

[x] CO Colombia

[x] CR Costa Rica

[x] CU Cuba

[x] CZ República Checa

[x] DE Alemania

[x] DK Dinamarca

[x] DM Dominica

[x] DZ Argelia

[x] EC Ecuador

[x] EE Estonia

[x] EG Egipto

[x] ES España

[x] FI Finlandia

[x] GB Reino Unido

[x] GD Grenada

[x] LV Letonia

[x] MA Marruecos

[x] MD República de Moldavia

[x] MG Madagascar

[x] MK Ex Rep. Yugoslava de de Macedonia

[x] MN Mongolia

[x] MW Malawi

[x] MX Méjico

[x] MZ Mozambique

[x] NO Noruega

[x] NZ Nueva Zelanda

[x] OM Omán

[x] PG Papúa Nueva Guinea

[x] PH Filipinas

[x] PL Polonia

[x] PT Portugal

[x] RO Rumania

[x] RU Federación Rusa

[x] SC Seychelles

[x] SD Sudán

[x] SE Suecia

[x] SG Singapur

[x] SK Eslovaquia

[x] SL Sierra Leona

485

[x] GE Georgia
[x] GH Ghana
[x] GM Gambia
[x] HR Croacia
[x] HU Hungría
[x] ID Indonesia
[x] IL Israel
[x] IN India
[x] IS Islandia
[x] JP Japón
[x] KE Kenia
[x] KG Kyrgyzstan
[x] KP República Democrática del Pueblo de Corea
[x] KR República de Corea
[x] KZ Kazakhstan
[x] SY República Arabe Siria
[x] TJ Tajikistan
[x] TM Turkmenistan
[x] TN Túnez
[x] TR Turquía
[x] TT Trinidad y Tobago
[x] TZ Rep.Unida de Tanzania
[x] UA Ucrania
[x] UG Uganda
[x] US Estados Unidos
[x] UZ Uzbekistán
[x] VC San Vicente y los Grenadinos
[x] VN Vietnam
[x] ZA Sudáfrica
[x] ZM Zambia
[x] ZW Zimbabwe

Los casilleros de verificación siguientes e stán reservados para designar Estados que han firmado el PCT con posterioridad a la emisión de esta página:

[x] CS Serbia y Montenegro [] ------- [] ------

Declaración Precautoria sobre Designaciones: Además de las designaciones efectuadas anteriormente, el solicitante también efectúa conforme a la Norma 4.9(b) todas las demás

486

designaciones que están permitidas conforme al PCT salvo cualquier designación indicada en el Casillero Suplementario como excluida del alcance de esta declaración. El solicitante declara que aquellas designaciones adicionales están sujetas a confirmación y que cualquier designación que no se confirme con anterioridad al vencimiento de los 15 meses desde la fecha de prioridad se considerará retirada por el solicitante al vencimiento de ese plazo. (*La confirmación (incluyendo los aranceles) deberá llegar a la Oficina receptora dentro del plazo de 15 meses.*)

Página N° 4

Casillero N°VI REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

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

Fecha de presentación de la solicitud anterior (día/mes/año)	Número de la solicitud anterior	Cuando la solicitud anterior es:		
		solicitud nacional: país o Miembro de WTO	solicitud regional:* Oficina regional	solicitud internacional: Oficina receptora

487

ítem (1) 12 de septiembre de 2002 (12-09-2002)	60/410.347	Estados Unidos		
ítem (2) 10 de septiembre de 2003 (10-09-2003)		Estados Unidos		
ítem (3)				
ítem (4)				
ítem (5)				

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

Se solicita a la Oficina receptora que prepare y transmita a la Oficina Internacional una copia autenticada de la solicitud(es) anterior (*solamente si la solicitud anterior se presentó ante la Oficina que para los propósitos de la presente solicitud internacional es la Oficina receptora*) identificada anteriormente como:

[x] todos los items [] item (1) [] item (2) [] item (3)

[] item (4) [] item (5) [] otro, ver Casillero Suplementario

488

** Cuando la solicitud anterior sea una solicitud ARIPO, es obligatorio indicar en el Casillero Suplementario al menos un país miembro de la Convención de París para la Protección de la Propiedad Industrial para el cual se presentó la solicitud anterior (Norma 4.10(b)(ii)).*

Casillero N°VII AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Elección de la Autoridad de Búsqueda Internacional (ISA) (*Si dos o más Autoridades de Búsqueda Internacional son competentes para realizar la búsqueda internacional, indique la Autoridad elegida; puede usarse un código de dos letras*): ISA/EP

Pedido de uso de los resultados de una búsqueda anterior; referencia a esa búsqueda (si se ha realizado una búsqueda anterior o si ésta ha sido solicitada a la Autoridad de Búsqueda Internacional):

Fecha (día/mes/año) Número País (u Oficina regional):

Casillero N°VIII DECLARACIONES JURADAS

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

declaración):

[]Casillero N°VIII(i)	Declaración sobre la identidad del inventor
[]Casillero N°VIII(ii)	Declaraciones sobre derecho del solicitante, a la fecha de presentación internacional, de presentar solicitudes y que se le conceda una patente
[]Casillero N°VIII(iii)	Declaración sobre el derecho del Solicitante, a la fecha de presentación internacional, de reivindicar prioridad de la solicitud anterior
[] Caillero N°VIII (iv)	Declaración de carácter de inventor (solamente para los propósitos de la

~~490~~

490

designación de Estados Unidos)

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

Página N° 5

Casillero IX. LISTA DE VERIFICACIÓN: IDIOMA DE LA PRESENTACIÓN

Esta solicitud internacional contiene:

(a) el siguiente número de páginas en la forma de papel:

pedido (incluyendo páginas de declaración)	5
memoria descriptiva (excluyendo la parte del listado de secuencias):	84
reivindicaciones	11
resumen	1
dibujos	10
Subtotal de número de páginas	101
Parte del listado de secuencias de la memoria descriptiva (número real de páginas si se presentan en forma de papel, sean o no	

presentadas también en
forma legible por
computadora; ver (b) abajo) _____
Número total de páginas 101
(b) parte del listado de secuencias
de la memoria descriptiva
en forma legible por computadora
(i) [] solamente (conforme al
Artículo 801(a)(i))
(ii) [] además de ser presentada
en forma de papel (conforme al
Artículo 801(a)(ii))
Escriba y numere los portadores (diskette, CD-ROM, CD-R u otro) en el cual está contenida la parte del listado de secuencias (las copias adicionales se deben indicar en el punto 9(ii), en la columna de la derecha):

Esta solicitud internacional está acompañada por el siguiente item(s) (marcar los casilleros de verificación e indicar en la columna de la derecha el número de cada item):	Número de Items
1. [x] planilla de cálculo de aranceles	
2. [] poder original por separado	
3. [] poder general original	
4. [] copia del poder general; número de referencia, si hubiera:	

492

5. [ ] declaración de explicación de falta de firma

6. [ ] documento(s) de prioridad identificado(s) en el Casillero N°VI como item(s): --

7. [ ] traducción de la solicitud internacional al (idioma):

8. [] indicaciones por separado concernientes a microorganismos u otro material biológico depositado

9. [] listado de secuencias de nuleótidos y/o aminoácidos en forma legible por computadora (indicar también el tipo y número de portadores (diskette, CD-ROM, CD-R u otro))

(i) [ ] copia presentada para los propósitos de la búsqueda internacional conforme a la Norma 13ter solamente (y no como parte de la solicitud internacional)

(ii) [] (solamente cuando ser marcó el casillero (b)(i) o (b)(ii) en la columna de la izquierda) copias adicionales que incluyen, cuando corresponde, la copia para los propósitos de la búsqueda internacional conforme a la Norma 13ter.

(iii) [] junto con la declaración relevante en cuanto a la identidad de la copia o copias con la parte de listado de secuencias mencionada en la columna de la izquierda

10. [x] otros (*especifique*): Carta de Remisión; tarjeta de devolución; cheque

Figura de los dibujos que deberá acompañar al resumen:

Idioma de presentación de la solicitud internacional: INGLÉS

~~295~~

493

Casillero N°X FIRMA DEL SOLICITANTE, AGENTE O REPRESENTANTE

Junto a la firma, indique el nombre del firmante y el carácter con el que firma (*si el mismo no se deduce de la lectura de la solicitud*): [firma ilegible] Wendy A. Choi. Apoderado del Solicitante

---------Para uso exclusivo de la Oficina Receptora--------

1. Fecha de recepción real de solicitud internacional:___

2. Dibujos: [] recibidos [] no recibidos

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

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

5. Autoridad de Búsqueda Internacional (si dos o más son competentes): ISA/--

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

----------Para uso exclusivo de la Oficina Internacional---

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

Formulario PCT/RO/101 (última página) (enero de 2003; reimpreso en julio de 2003).

Ver notas al formulario de Pedido

494 294

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

PCT. PLANILLA DE CALCULO DE ARANCELES

Anexo al Pedido

Para uso exclusivo de la Oficina Receptora

Solicitud Internacional N°

Timbre Fechador de la Oficina receptora

Referencia de Archivo del Solicitante o agente: WYNC-0317

Solicitante: WYETH et al

CALCULO DE ARANCELES ESTABLECIDOS

1. Arancel de Remisión---------- 240 [T]

2. Arancel de Búsqueda---------- 1119 [S]

Búsqueda internacional para ser realizada por EE.UU

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

3. Arancel Internacional

Arancel Básico

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

Cuando el punto (b) del Casillero N°IX es aplicable, ingresar el Total del número de páginas:

[b1] primeras 30 páginas----------476 [b_1]

495

[b2] 71 x 12,00 = 852 [b_2]

Número de páginas arancel por página
que exceden 30

[b3] componente adicional (solamente si se presenta una parte de listado de secuencias de la memoria descriptiva en forma legible por computadora conforme al Artículo 801(a)(i), o tanto en esa forma como en papel, conforme al Artículo 801(a)(ii)):

400 x _____ = [b3]

Sume los importes ingresados en b_1, b_2 y b_3
e ingrese el importe en B---------- 1238 [B]

Arancel de Designaciones

La solicitud internacional contiene 97 designaciones

5 x 104,00 = 520 [D]

número de aranceles de designaciones a pagar (máximo: 6) importe del arancel designaciones

Sume los importes de B y D
e ingrese el total en I---------- 1.848 [I]

(Los solicitantes de ciertos Estados gozan de un descuento del 75% del arancel internacional. Cuando a los solicitantes (o a todos los solicitantes) les corresponda este descuento, el total que debe ingresarse en I es el 25% de la suma de las cantidades ingresadas en B y D.)

4. Arancel por Documento de Prioridad---------- 40 [P]

(si corresponde)

5. TOTAL DE ARANCELES A PAGAR

Sume los importes de T,S,I y P

e ingrese el total en el casillero TOTAL---- 3.247

[TOTAL]

[] El arancel de designación no se paga en este momento.

FORMA DE PAGO

[x] autorización para debitar de cuenta de depósito

(véase abajo)

[ ] orden de pago postal [] efectivo [] cupones

[x] cheque [] giro bancario [] estampillas de ganancias

[] otros (especifique): --

AUTORIZACIÓN PARA CUENTAS DE DEPOSITO *(esta forma de pago puede no estar disponible en la Oficina Receptora)*

[] Autorización para debitar los aranceles totales indicados anteriormente.

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

[ ] Autorización para debitar el arancel del documento de prioridad

297

497

Oficina Receptora RO/US

Cuenta de Depósito N°: 23-3050

Fecha: 11 de septiembre de 2003

Nombre: Wendy A. Choi

Firma: [firma ilegible]

Formulario PCT/RO/101 (Anexo) (enero de 2002; reimpreso en enero de 2003)

Ver Notas a la planilla de cálculo de aranceles

498 PCT/US03/28524

PATENT COOPERATION TREATY

JL/WAC

From the INTERNATIONAL BUREAU

AB2

PCT

NOTIFICATION CONCERNING SUBMISSION OR TRANSMITTAL OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

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

Date of mailing (day/month/year) 14 November 2003 (14.11.03)	
Applicant's or agent's file reference WYNC-0317	**IMPORTANT NOTIFICATION**
International application No. PCT/US03/28524	International filing date (day/month/year) 11 September 2003 (11.09.03)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 12 September 2002 (12.09.02)
Applicant WYETH et al	

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

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

3. An **asterisk(*)** appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

4. The **letters "NR"** appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
12 Sept 2002 (12.09.02)	60/410,347	US	03 Nove 2003 (03.11.03)

RECEIVED
DEC 0 1 2003
DOCKET DEPT.
WWKMN

RECEIVED
DEC 0 1 2003
Woodcock Washburn

The International Bureau of WIPO **34, chemin des Colombettes** **1211 Geneva 20, Switzerland**	Authorized officer Junko TAKEUCHI (Fax: 338 71 30)
Facsimile No. (41-22) 338.71.30	Telephone No. (41-22) 338 8446

Form PCT/IB/304 (July 1998) 005967503

499 299

PCT/US03/28524

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT. NOTIFICACIÓN SOBRE PRESENTACIÓN O REMISIÓN DE DOCUMENTOS DE PRIORIDAD

(Instrucciones Administrativas del PCT, Articulo 411)

De la OFICINA INTERNACIONAL

Para: LUCCI, Joseph

Woodcock Washburn LLP

One Liberty Place

46th Floor

Philadelphia, PA 19103

Estados Unidos

NOTIFICACIÓN IMPORTANTE

Fecha de envío (día/mes/año): 14 de noviembre de 2003 (14-11-03)

Referencia de archivo del Solicitante o Agente: WYNC-0317

Solicitud Internacional No.: PCT/US 03/28524

Fecha de Presentación Internacional: 11 de septiembre de 2003 (11-09-2003)

Fecha de Publicación Internacional: Aún no publicada

Fecha de Prioridad: 12 de septiembre de 2002 (12-09-2002)

Solicitante: WYETH et al

500 300

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

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

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

501

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

Fecha de la solicitud: 12 de septiembre de 2002 (12-09-02)

Solicitud de Prioridad N°: 60/410.347

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

Fecha de recepción del documento de prioridad: 3 de noviembre de 2003 (3-11-03)

La Oficina Internacional de la WIPO, 34, chemin des Colombettes, 1211 Ginebra 20, Suiza. Fax: (41-22) 338.71.30

Funcionario autorizado: Junko TAKEUCHI (Fax 338-71 30)

Teléfono N° (41-22) 338-8446

Formulario PCT/IB/304 (julio 1998)

502 502

CLIENT MATTER NO.: WYNC-0317

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

for the Patent Cooperation Treaty

Via Express Mail Label No. EL975570425US

In re application of:	**WYETH**
International Application No.:	**PCT/US03/28524**
International Filing Date:	**11 September 2003**
Title:	**ANTIDEPRESSANT INDOLEALKYL DERIVATIVES OF HETEROCYCLE-FUSED BENZODIOXAN METHYLAMINES**

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

Dear Sir:

RESPONSE TO INVITATION
TO CORRECT PRIORITY CLAIM

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

Priority application identified as Item (2) was filed one day prior to the subject PCT application and the serial number had not yet been assigned to that priority application. We have since received information that Serial Number 10/659,238 has been assigned to Item (2). That serial number has been inserted at the appropriate box on the enclosed Sheet 4.

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

Respectfully submitted,

Wendy A. Choi

Wendy A. Choi
Registration No. 36,697

/lw
Enc.: Sheet 4 of the Request

Date: 09 January 2004

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

Box No. VI PRIORITY CLAIM

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

	Filing Date of earlier application (*day/month/year*)	Number of earlier application	Where earlier application is: national application: country	regional application:* regional Office	international application: receiving Office
item (1)	12 September 2002 (12.09.2002)	60/410,347	US		
item (2)	10 September 2003 (10.09.2003)	10/659,238	US		
item (3)					
item (4)					
item (5)					

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

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

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

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

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

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

ISA/EP

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

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

Box No. VIII DECLARATIONS

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

☐ Box No. VIII (i) Declaration as to the identity of the inventor :

☐ Box No. VIII (ii) Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for an be granted a patent :

☐ Box No. VIII (iii) Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application :

☐ Box No. VIII (iv) Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) :

☐ Box No. VIII (v) Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty :

504

MATERIA DEL CLIENTE N°: WYNC-0317

EN LA OFICINA DE PATENTES Y MARCAS DE ESTADOS UNIDOS

Ante la Oficina Receptora de Estados Unidos (PCT/RO)

Para el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes

A través de la Etiqueta de Correo Expreso N° EL 975570425US

Con referencia a la solicitud de: WYETH

Solicitud internacional N°: PCT/US03/28524

Fecha de Presentación Internacional: 11 de septiembre de 2003

Título: ANTIDEPRESIVOS DERVIADOS DE INDOLALQUILO DE BENZODIOXAN METILAMINAS DE HETEROCICLO FUSIONADO

Subcomisario de patentes

Casillero PCT (RO/US)

Washington, DC 20231

Estimado señor:

RESPUESTA A LA INVITACIÓN A CORREGIR LA REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

En respuesta a la invitación a Corregir la Reivindicación de Prioridad remitida el 30 de octubre de 2003 para la solicitud de patente identificada anteriormente, se adjunta una copia corregida de la Página 4 del Pedido.

505

La solicitud de prioridad identificada como Item (2) se presentó un día antes de la presente solicitud de PCT y aún no se le había asignado el número de acta a la solicitud de prioridad. Desde entonces hemos recibido información de que se le ha asignado el Número de Acta 10/659.238 al Item (2). Ese número de acta se ha insertado en el casillero correspondiente en la Página 4 adjunta.

El Solicitante respetuosamente solicita que la preparación de una copia certificada de los documentos de prioridad enumerados en la Página 4 se realice y se remita a la Oficina Internacional de la WIPO antes de la fecha de vencimiento del 12 de enero de 2004. Por la presente se da autorización para debitar de la Cuenta de Depósito N° 23-3050 todos los aranceles o acreditar todos los pagos excedentes en los aranceles asociados con esta comunicación.

Respetuosamente presentado,

[Firma] Wendy A. Choi. Matrícula N° 36.697

/Iw

Documento Adjunto: Página 4 del Pedido

Fecha: 9 de enero de 2004

WOODCOCK WASHBURN LLP

One Liberty Place - 46th Floor

Philadelphia, PA 19103

(215)568-3100

506

Página N° 4

Casillero N°VI REIVINDICACIÓN DE PRIORIDAD

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

Fecha de presentación de la solicitud anterior (día/mes/año)	Número de la solicitud anterior	Cuando la solicitud anterior es:		
		solicitud nacional: país o Miembro de WTO	solicitud regional:* Oficina regional	solicitud internacional: Oficina receptora
ítem (1) 12 de septiembre de 2002 (12-09-2002)	60/410.347	Estados Unidos		
ítem (2) 10 de septiembre de 2003 (10-09-2003)	10659.238	Estados Unidos		
ítem (3)				
ítem (4)				
ítem (5)				

307
507 457

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

Se solicita a la Oficina receptora que prepare y transmita a la Oficina Internacional una copia autenticada de la solicitud(es) anterior (*solamente si la solicitud anterior se presentó ante la Oficina que para los propósitos de la presente solicitud internacional es la Oficina receptora*) identificada anteriormente como:

[x] todos los items [] item (1) [] item (2) [] item (3)

[] item (4) [] item (5) [] otro, ver Casillero Suplementario

** Cuando la solicitud anterior sea una solicitud ARIPO, es obligatorio indicar en el Casillero Suplementario al menos un país miembro de la Convención de París para la Protección de la Propiedad Industrial para el cual se presentó la solicitud anterior (Norma 4.10(b)(ii)).*

Casillero N°VII AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Elección de la Autoridad de Búsqueda Internacional (ISA) (*Si dos o más Autoridades de Búsqueda Internacional son competentes para realizar la búsqueda internacional, indique la Autoridad elegida; puede usarse un código de dos letras*): ISA/EP

Pedido de uso de los resultados de una búsqueda anterior; referencia a esa búsqueda (si se ha realizado una búsqueda

508

anterior o si ésta ha sido solicitada a la Autoridad de Búsqueda Internacional):

Fecha (día/mes/año) Número País (u Oficina regional):

Casillero N°VIII DECLARACIONES JURADAS

Las siguientes declaraciones juradas están contenidas en los Casilleros VIII(i) a (v) (*marcar los casilleros de verificación aplicables siguientes e indicar en la columna de la derecha el número de cada tipo de declaración*):		Número de declaraciones
[]Casillero N°VIII(i)	Declaración sobre la identidad del inventor	
[]Casillero N°VIII(ii)	Declaraciones sobre derecho del solicitante, a la fecha de presentación internacional, de presentar solicitudes y que se le conceda una patente	
[]Casillero N°VIII(iii)	Declaración sobre el	

509

	derecho del Solicitante, a la fecha de presentación internacional, de reivindicar prioridad de la solicitud anterior
[] Caillero N°VIII (iv)	Declaración de carácter de inventor (solamente para los propósitos de la designación de Estados Unidos)
[] Casillero N°VIII (v)	Declaración sobre revelaciones no perjudiciales o excepciones a la falta de novedad