



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

03-77389

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO Inhibidor de la captación de
Monamina.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/138, C07C 217/48

71. SOLICITANTE ELI LILLY AND COMPANY.

DOMICILIO Indianapolis, Indiana 46285. Estados
Unidos de América.

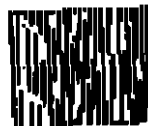
74. APODERADO Carlos R. CLARTE.

22. BOGOTÁ, D. C. 5 Septiembre, 2003.

AF

(5)

PETITORIO



03 077389 00

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 63472349 00049699 Folios: 69
Fecha (GEP): 2003-03-05 09:46:07
Problema: 001 PCT-PATENTE 379 FASE NACI 411 PRESENTACIÓN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE :

☐

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: ELI LILLY AND COMPANY.

Dirección: Indianapolis, Indiana 46285, Estados Unidos de America.

Nacionalidad o Domicilio:

Lugar de Constitución: Indianapolis, Estados Unidos de América.

Teléfono:

Fax:

E-Mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Tower C, Calle 140 No. 8A-55 Piso 10.

Teléfono: 6386200

Fax: 6386201

E-Mail: filings@olartecolback.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 78.742.747 Bn / TP 74.295

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Edward Louis Malinuz; John Michael Sauer; William Joe Wheeler; David Talwal Wong.

Dirección: 1370 Hickory Woods Drive Fishers, IN 46038 US; 11716 Tidewater Drive Indianapolis, IN 46226 US; 12030 Emerald Bluff Indianapolis, IN 46236 US; 5812 East Fall Creek Parkway North Indianapolis, IN 46226.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE.

5

PCT (84)

Solicitud Internacional No. PCT/US02/03185

Fecha Febrero 20, 2002

Publicación Internacional No. WO 02/070457

Fecha Septiembre 12, 2002

6

Título (54)

INHIBIDOR DE LA CAPTACIÓN DE MONOAMINA.

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/138; C07C 217/48. A61P 25/00

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Marzo 6, 2001

(31) Número de Solicitud

60/273.730

9

Comprobante de pago No. 61.686

Fecha 09/01/03

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

ANEXOS

2

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: BUSQUEDA INTERNACIONAL

11

FIGURA CARACTERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 74.782.717 de Bú T.P. 74.295

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página

43

SIMPONIA/BOGOTÁ : COPIA
Radiación : 03077303 00000000 Folios: 69
Fecha (AÑO): 2003-09-05 08:46:07
Trámite : 011 PET-PATENT 379 FASE NACE 411 PRESENTAR
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUESTROS CREDITOS

VIT : 000176005-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 61,665
FECHA : SEPTIEMBRE : DE 2003

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO PULAR	999-0910-6	14573066	29/09/2003	3,870,000.00

C A H C E P T O

CANT. RECIBIDO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 9003-01-01 DEBITOS	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	400,000.00

SON: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EL CLIENTE N.º

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
ELI LILLY AND COMPANY**

Bilingüe inglés- español otorgado en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos el 17 de julio de 2003 y firmado por Peter G. Stringer, Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company.

Todd Rokita Secretario de Estado

Secretario de Estado de Indiana Estado de Indiana

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1981)

1. País: Estados Unidos de América- Este documento Público
2. ha sido firmado por Catherine Michel
3. Quien ejerce funciones de Secretario de la Corte del Circuito en y para el condado Johnson
4. Lleva el sello del Secretario de la Corte del Circuito en y para el estado de Indiana

CERTIFICADO

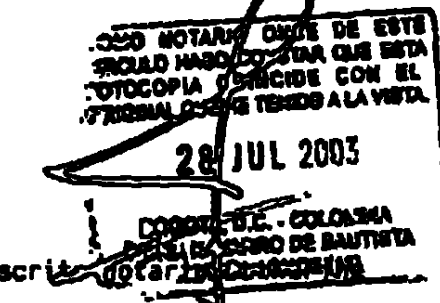
5. En Indianapolis, Indiana
6. El 22 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado de Indiana
8. No. A2003- 11279
9. Gran Sello del Estado de Indiana
10. Firma legible de Todd Rokita- Secretario de Estado de Indiana

* Vigente desde el 1 mayo de 2003, todas las apostillas del Secretario de Estado de Indiana tienen el sello impreso electrónicamente.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6533, fax (317) 233-3283

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 17 de julio de 2003 el suscrito Michel certifica que Peter G. Stringer, domiciliado en 7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana - 46256 Estados Unidos ejercía funciones de Director Ejecutivo y Patentes Internacionales de Ely Lilly & Company, con sede en Indianapolis, Indiana, Estados Unidos.



Marlén Neira Castro
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés- Español- Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

El otorgante fundamenta sus certificaciones en este documento: Delegación de Autoridad concerniente a Ciertas Materias de Patentes, suscrito el 20 de enero de 2003: conforme al poder otorgado al Asesor General de la Compañía por el Comité ejecutivo de la Junta Directiva de Eli Lilly and Company.

Firma del notario público Catherine Michel certifica

Sus funciones vencen el 21 de octubre de 2008 - residente en el condado Johnson

Sello de notario público de Indiana

--

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá 28 de julio-2003.

Marlen Neira C

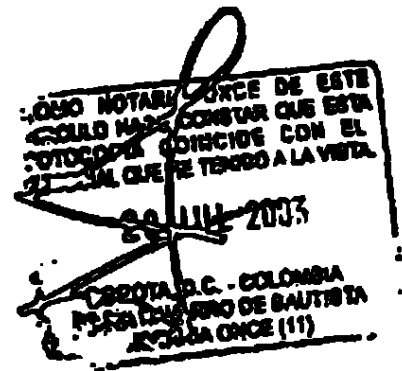
Marlen Neira C

MARLEN NEIRA CASTRO

Traductor e Intérprete Oficial

Inglés - Español - Inglés

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987



OLARTE RAISSBECK

OLARTE RAISSBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-85 PISO 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

ELI LILLY AND COMPANY

El suscrito,

domiciliado en

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285 US

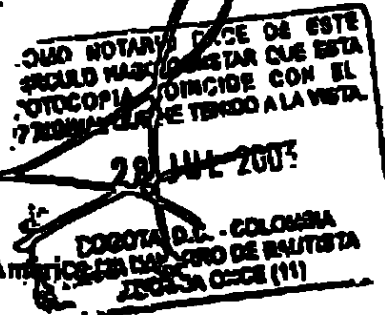
by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte, J. Ivo Ralsbeck and Ana María Frieri full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ivo Ralsbeck y Ana María Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto les faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y perjuicio. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presenten, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma

Date/Fecha: 17 July 2003

City/Country/Ciudad, País: Indianapolis, Indiana, United States of America



SECRETARY OF STATE
STATE OF INDIANA



Todd Rokita
Secretary of State

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 Octobre 1961)

1. Country: United States of America
2. This public document has been signed by *Catherine Michel*
3. acting in the capacity of circuit court clerk in & for *Johnson County*
4. and bears the seal/stamp of circuit court clerk in & for the State of Indiana

Certified

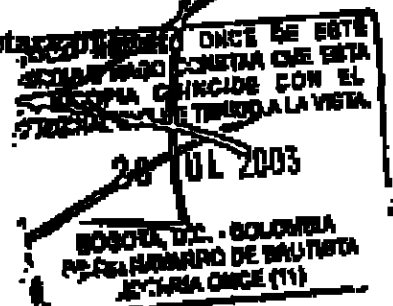
5. at Indianapolis, Indiana
6. this *Twenty-second* day of *July, 2003*
7. by Secretary of State of Indiana
8. No. A2003- 11279
9. Seal/Stamp:

10. Signature:




Todd Rokita

Indiana Secretary of State



*Effective May 1, 2003 all apostilles from the Indiana Secretary of State will have an electronically printed seal.

The Statehouse, Indianapolis, Indiana 46204, (317) 232-6531, Fax (317) 233-3283

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIEN, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-85 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-8200
Fax: +57-1 638-8201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

Certificación Notarial

On this date,

17 July 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

Peter G. Stringer

of legal age and domiciled in

7620 Castleton Farms, West Drive, Indianapolis, Indiana 46256 US

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Executive Director, International Patents of **ELI LILLY AND COMPANY**

3. That **ELI LILLY AND COMPANY** having its principal place of business located in Indianapolis, Indiana, United States of America

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Delegation of Authority Concerning Certain Patent Matters, executed January 20, 2003; pursuant to the authority granted to the General Counsel of the Company by the executive Committee of the Board of Directors of Eli Lilly and Company

NOTARY PUBLIC (Signature):

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

de

4. Que

con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentran dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

COMO NOTARIO EN DE ESTE
SOLO HAGO CONSTAR QUE ESTA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL
ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA.

28 JUL 2003

BOGOTÁ - COLOMBIA
BO. FERNANDO DE BAUTISTA
CANTON 11

Catherine Michel
Catherine Michel
My Commission Expires October 21, 2008
Resident of Johnson County



X12809

12/9

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

INTERNATIONAL PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(43) International Publication Date
12 September 2002 (12.09.2002)(10) International Publication Number
WO 02/070457 A1

PCT

(51) International Patent Classification: C07C 217/48,
A61K 31/13, A61P 25/00

(21) International Application Number: PCT/US02/03385

(22) International Filing Date: 30 February 2002 (30.02.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/273,730 6 March 2001 (05/03/2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US): ELLI
LILLY AND COMPANY (USA); Lilly Corporate
Center, Indianapolis, IN 46285 (US).

(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MATTHEW, Ed-
ward, Louis (USA); 11370 Hickory Woods Drive,
Hickory, IN 46036 (US); SAUER, John-Michael
(USA); 11718 Tinkers Drive, Indianapolis, IN 46236
(US); WHEELER, William, Joe (USA); 13800 Emerald
Bicik, Indianapolis, IN 46236 (US); WONG, David,
Tahwa (USA); 3812 East Hill Creek Parkway North,
Indianapolis, IN 46226 (US).(74) Agents: TITUS, Robert, D. et al.; Eli Lilly and Company,
Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285 (US).(81) Designated States (national): AU, AG, AL, AM, AT (utility
models), AR, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CL,
CN, CO, CU, CY, (utility models), DE (utility models),
DK (utility models), DM, DZ, EC, EE (utility models), ES,
FI (utility models), GB, GD, GI, GR, GU, HK, 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, MY, NO, NZ, OM,
PA, PE, PG, PH, PL, PT, RU, SA, SD, SG, SI, SK (utility models),
SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UK, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (CH, GM,
KE, LS, MW, NZ, SD, SI, SZ, TZ, TK, ZM, ZW).Designation patents (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LI, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NI, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

as to applicant's entitlement to apply for and be granted
a patent (Rule 4.17(a)) for the following designations: AT,
AG, AL, AU, BE, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, GU, HK, 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, MY, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, RU, SA, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MY, NI, SD, SZ, TZ, UG, ZM, ZW).
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GR, IE, IT, LI, LU,
MC, NL, PT, SE, TR). OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GN, GQ, GU,
ML, MR, NI, SN, TD, TG).

as to the applicant's entitlement to claim the priority of the
earlier application (Rule 4.17(b)) for the following designations: AT, 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, GR, GD, GE, GI, GR, GU, HK, 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, MY, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, NO, RU, SA, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MY, MW, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW).
European patent (AT, AG, AL, AR, BG, KZ, MD, RU, TJ, TM).
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GR, GR, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR). OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GN, GQ, GU, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

Published:

with international search report

For more details and other abbreviations, refer to the "Guide
Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning
of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/070457 A1

(54) Title: INHIBITOR OF MONAMINIC UPTAKE

(57) Abstract: The present invention provides compounds and methods for the inhibition of monoamine uptake in mammals.

C

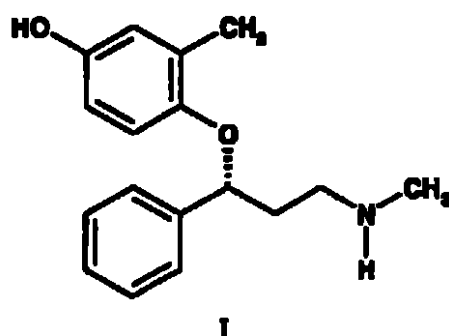
10 1/5

-1-

INHIBITOR OF MONOAMINE UPTAKE

The relationship between monoamine uptake and a number of neurological disorders in mammals has been established, and the 3-aryloxy-3-substituted-1-aminopropanes have demonstrated remarkable diversity in their ability to inhibit the uptake of monoamines. Certain members of the 3-aryloxy-3-substituted-1-aminopropane class have found utility in the treatment of neurological disorders. Fluoxetine, N-methyl 3-((4-trifluoromethylphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane hydrochloride, for example, is a selective serotonin uptake inhibitor that has found great market acceptance in the treatment of depression and has been approved for the treatment of a number of other disorders. Atomoxetine, (-)-N-methyl 3-((2-methylphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane hydrochloride, is a selective norepinephrine uptake inhibitor that is being investigated clinically for the treatment of attention deficit/hyper-activity disorder. Duloxetine, (+)-N-methyl 3-(1-naphthalenyloxy)-3-(2-thienyl)-1-aminopropane hydrochloride, inhibits the uptake of both norepinephrine and serotonin and is presently in clinical evaluation for the treatment of depression. These compounds are among many 3-aryloxy-3-substituted-1-aminopropanes taught in U.S. Patents #4,018,895, 4,194,009, 4,314,081, 4,956,388, and 5,023,269. The utility of a hydroxylated 3-phenoxy-3-phenyl-1-aminopropane, however, has heretofore not been appreciated.

The present invention provides a compound of Formula I:



or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

This invention also provides a pharmaceutical formulation that comprises, in association with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient, a compound of Formula I.

11/11/02

-2-

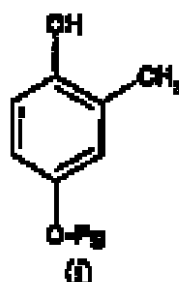
The present invention provides a method for inhibiting the uptake of norepinephrine and serotonin in mammals comprising administering to a mammal in need of such inhibition a pharmaceutically effective amount of a compound of Formula I.

A further embodiment of this invention is a method for inhibiting the uptake of norepinephrine and serotonin in mammals for treating a variety of disorders that have been linked to decreased neurotransmission of serotonin and/or norepinephrine in mammals. These disorders include: depression, migraine pain, bulimia, premenstrual syndrome or late luteal phase syndrome, alcoholism, tobacco abuse, panic disorder, anxiety, general pain, post-traumatic syndrome, memory loss, dementia of aging, social phobia, attention deficit/ hyperactivity disorder, psoriasis, oppositional defiant disorder, conduct disorder, borderline personality disorder, obsessive compulsive disorder, chronic fatigue syndrome, premature ejaculation, erectile difficulty, anorexia nervosa, disorders of sleep, autism, madism, allergic rhinitis, cold symptoms, narcolepsy, incontinence, trichotillomania, trigeminal neuralgia, dental pain or temporomandibular joint dysfunction pain. Any of these methods employ a compound of Formula I.

This invention also provides the use of a compound of Formula I for the manufacture of a medicament for the inhibition of norepinephrine and serotonin uptake. Additionally, this invention provides a pharmaceutical formulation adapted for the inhibition of norepinephrine and serotonin uptake containing a compound of Formula I or a metabolic precursor thereof.

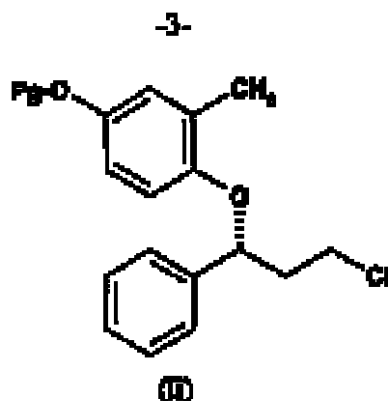
The present invention further provides a method for the preparation of a compound of Formula I comprising the steps of:

- a) coupling a compound of formula (i)



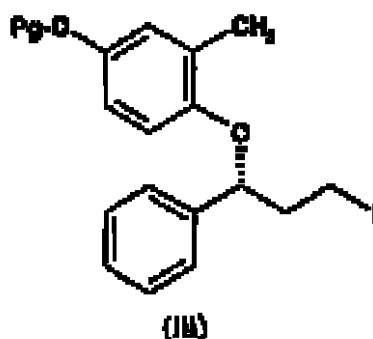
where "Pg" is an oxygen protecting group, with 1-chloro-3-phenyl-3-hydroxypropane to provide a compound of formula (ii):

12/3/10
15



where "Pg" is an oxygen protecting group;

- b) reacting a compound of formula (ii) with a source of iodide ion to provide a compound of formula (iii):



where "Pg" is an oxygen protecting group;

- c) reacting a compound of formula (iii) with methylamine to provide R-(-)-N-methyl 3-((2-methyl-4-hydroxyphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane; and

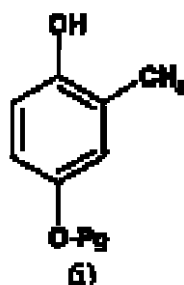
- d) optionally treating R-(-)-N-methyl 3-((2-methyl-4-hydroxyphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane with a pharmaceutically acceptable acid.

The present invention also provides a process for the preparation of a compound of Formula I comprising the steps of:

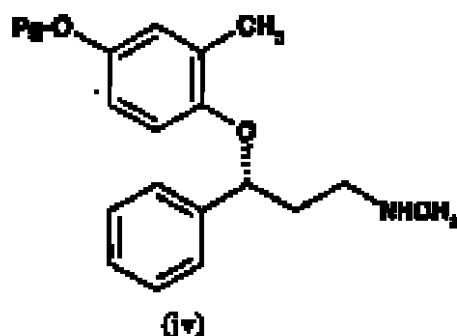
13/11/02

-4-

a) coupling a compound of formula (i)



where "Pg" is an oxygen protecting group, with (S)-1-phenyl-3-methylaminopropan-1-ol to provide a compound of formula (iv):



where "Pg" is an oxygen protecting group;

b) reacting a compound of formula (iv) with a deprotecting agent to provide R-(-)-N-methyl 3-((2-methyl-4-hydroxyphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane; and

c) optionally treating R-(-)-N-methyl 3-((2-methyl-4-hydroxyphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane with a pharmaceutically acceptable acid.

Compounds of formula (ii), (iii), and (iv) are useful intermediates for the preparation of compounds of Formula I, and represent further embodiments of the present invention.

The compound of Formula I is generally referred to as R-(-)-N-methyl 3-((2-methyl-4-hydroxyphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane. Because this compound is an amine, it is basic in nature and accordingly reacts with any of a number of inorganic and

141/12

-5-

organic acids to form pharmaceutically acceptable acid addition salts. It is preferable to convert the free amine to a pharmaceutically acceptable acid addition salt for ease of handling and administration. Acids commonly employed to form salts are inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, hydroiodic acid, sulfuric acid, phosphoric acid, and the like, and organic acids, such as p-toluenesulfonic acid, methanesulfonic acid, oxalic acid, p-bromophenylsulfonic acid, carbonic acid, succinic acid, citric acid, benzoic acid, acetic acid and the like. Examples of such pharmaceutically acceptable salts thus are the sulfate, pyrosulfate, bisulfate, sulfite, bisulfite, phosphate, monohydrogen-phosphate, dihydrogenphosphate, metaphosphate, pyrophosphate, chloride, bromide, iodide, acetate, propionate, decanoate, caprylate, acrylate, formate, isobutyrate, caproate, heptanoate, propiolate, oxalate, malonate, succinate, suberate, sebacate, fumarate, malate, butyne-1,4-dioate, hexyne-1,6-dioate, benzoate, chlorobenzoate, methylbenzoate, dinitrobenzoate, hydroxybenzoate, methoxybenzoate, phthalate, sulfonate, xylenesulfonate, phenylacetate, phenylpropionate, phenylbutyrate, citrate, lactate, α -hydroxybutyrate, glycolate, tartrate, methanesulfonate, propanesulfonate, naphthalene-1-sulfonate, naphthalene-2-sulfonate, mandelate and the like. Preferred pharmaceutically acceptable salts are those formed with hydrochloric acid and oxalic acid.

The compound of Formula I is chiral, and may be prepared by chiral chromatography of the racemate or enantiomerically enriched forms of a compound of Formula I, or fractional crystallization of salts prepared from racemate or enantiomerically enriched free amine and a chiral acid. Alternatively, the free amine may be reacted with a chiral auxiliary and the enantiomers separated by chromatography followed by removal of the chiral auxiliary to regenerate the free amine. Furthermore, separation of enantiomers may be performed at any convenient point in the synthesis of the compounds of the invention. Preferably, the compounds of the invention are prepared beginning with chiral starting material.

The present invention provides a method for the inhibition of serotonin and norepinephrine uptake. These mechanisms are operable in mammals, and the preferred mammal is human.

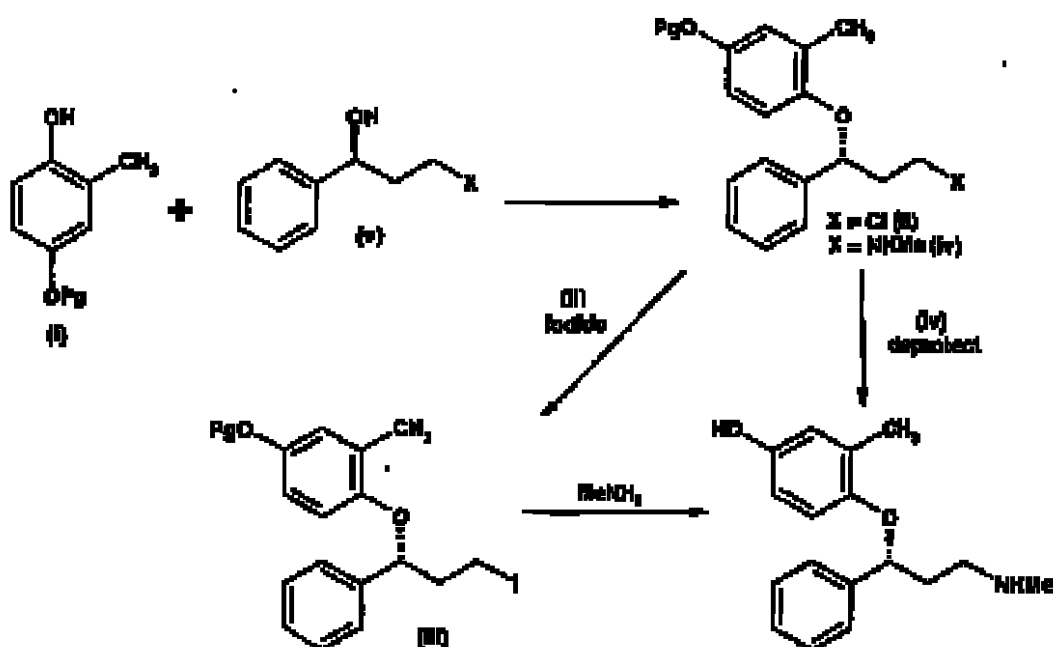
The 3-aryloxy-3-substituted-1-aminopropane structural class of compounds has historically been an attractive target for synthesis, and a number of useful syntheses have

-6-

been described in the literature. The syntheses of atomoxetine (R-(-)-N-methyl 3-(2-methylphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane, formerly known as tomoxetine) and fluoxetine, for example, are described in *Tetrahedron Letters*, 30(39), 5207 (1989); *Tetrahedron Letters*, 35(9), 1339 (1994); *Tetrahedron*, 53(20), 6739 (1997); WO 99/18947; WO 00/58262; and WO 00/61540. R-(-)-N-methyl 3-(2-methyl-4-

5 hydroxyphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane may be conveniently prepared as illustrated in the following scheme where "Pg" is an oxygen protecting group and "X" is either chloro or NHMe.

Scheme 1



10

The requisite phenols of formula (I) may be prepared from commercially available methylhydroquinone by introducing an appropriate oxygen-protecting group by standard synthetic methods. Suitable oxygen protecting groups for phenols are well known to the skilled artisan and are described in Greene and Wuts (*Protective Groups in Organic*

15 *Synthesis*, Third Edition, John Wiley and Sons, New York (1999)). Preferred protecting groups for the process of the present invention are alkamoyl esters and silyl ethers. Particularly preferred oxygen protecting groups are acetyl, *tert*-butoxycarbonyl, and *tert*-butyldimethylsilyl. The use of *tert*-butoxycarbonyl is especially preferred.

9/11/11
16

-7-

The compounds of formula (v) are well known in the art and may be prepared by standard synthetic methods. Syntheses of 1-phenyl-1-hydroxy-3-chloropropane (v, X = Cl) have been reported by Corey and Reichard (Tetrahedron Letters, 30(39), 5207-5210 (1989)); Srebnik, et al (Journal of Organic Chemistry, 53, 2916-2020 (1988)); and Schneider and Gorgens (Tetrahedron Asymmetry, 3(4), 525-528 (1992)). Syntheses of 1-phenyl-1-hydroxy-3-(methyleamino)propane (v, X = NHMe) have been reported by Koenig and Mitchell (Tetrahedron Letters, 35(9), 1339-1342 (1994)); Gao and Sharpless (Journal of Organic Chemistry, 53, 4081-4084 (1988)); and in EP 0 909 754 A1.

An appropriate phenol (i) is coupled with either 1-phenyl-1-hydroxy-3-chloropropane (v, X = Cl) or with 1-phenyl-1-hydroxy-3-(methyleamino)propane (v, X = NHMe) in the presence of a dialkyl azodicarboxylate and triphenylphosphine under standard Mitsunobu coupling conditions to provide the aryl ether (ii) or the aryl ether (iv), respectively. Typically a solution of an equivalent of phenol (i) and an equivalent of alcohol (v) are combined in a suitable solvent with from about 1.0 to about 1.1 equivalents of triphenylphosphine. Suitable solvents include any solvent that dissolves a sufficient amount of the reactants to allow the reaction to occur without significantly interfering with the desired reaction. Suitable solvents include dioxane, diethyl ether, and tetrahydrofuran. A preferred solvent is tetrahydrofuran. This solution is cooled to from about -5°C to about 5°C, preferably from about 0°C to about 5°C. The reaction mixture is maintained under an inert atmosphere of either nitrogen or argon. About 1.0 to about 1.5 equivalents, preferably about 1.1 equivalents, of a dialkyl azodicarboxylate, preferably diisopropyl azodicarboxylate, are added to the reaction mixture. The resulting mixture is then stirred for from about 1 hour to about 34 hours and then the desired aryl ether is isolated and purified by standard techniques.

A solution of aryl ether (ii) in a suitable solvent, preferably acetone, is treated with from about one molar equivalent to a large excess of a source of iodide ion. Any source of iodide ion that is compatible with the chosen solvent and aryl ether (ii) is acceptable. Preferred sources of iodide ion include sodium and potassium iodide. Sodium iodide is a preferred source of iodide ion. The resulting aryl ether (iii) is isolated and purified by standard techniques.

A solution of aryl ether (iii) in a suitable solvent, typically tetrahydrofuran, is reacted with from about an equivalent to a large excess of methyleamine. Methyleamine

20 17

-8-

may be added as a gas, condensed into the reaction mixture as a liquid, or added as an aqueous solution to the reaction mixture. Once the addition is complete, the reactants are stirred together for from about one hour to about 24 hours. The desired amine is then isolated and purified by standard techniques. The skilled artisan will appreciate that, depending on the nature of the particular oxygen protecting group (Pg) employed, either a compound of formula (iv) or R-(-)-N-methyl 3-((2-methyl-4-hydroxyphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane will be recovered by this step. For example, when Pg is acetyl, the protecting group is removed during the amination step.

When the particular protecting group (Pg) of a compound of formula (iv) must be removed in a separate step, the skilled artisan will appreciate that the specific conditions for regenerating the phenol moiety depend on the nature of the protecting group. Standard methods for the removal of oxygen-protecting groups are described in Greene and Wuts, *supra*. When Pg is *tert*-butyldimethylsilyl, for example, the protecting group is conveniently removed by treating the starting silyl ether (iv) with a source of fluoride ion in a suitable solvent. Alternatively, where Pg is *tert*-butoxycarbonyl, the protecting group is conveniently removed by treatment with acid, typically hydrochloric acid. The resulting R-(-)-N-methyl 3-((2-methyl-4-hydroxyphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane may then be isolated and purified by standard techniques.

The following preparations and examples more specifically illustrate embodiments of the present invention and the preparation of R-(-)-N-methyl 3-((2-methyl-4-hydroxyphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane.

Preparation I

4-acetoxy-2-methylphenol

Acetic anhydride (4.73 gm, 4.37 mL, 46.3 mMol) was added dropwise to a mixture of 4-hydroxy-2-methylphenol (5 gm, 46.3 mMol) and cesium carbonate (15.1 gm, 46.3 mMol) in acetonitrile (50 mL). After stirring overnight, the mixture was filtered and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was subjected to silica gel chromatography, eluting with 5:1 pentane:ethyl acetate. Fractions containing product were combined and concentrated under reduced pressure to provide 0.24 gm (3%) of the desired compound.

2x 8. 4.6

-9-

¹H-NMR(CDCl₃) δ 1.54 (1H, br), 2.18 (3H, s), 2.22 (3H, s), 6.59 (1H, m), 6.65 (1H, m), 6.82 (1H, m).

Preparation II

5 (S)-3-chloro-1-phenyl-1-propanol

To a solution of (S)-1-phenyl-1,3-propanediol (125 g, 0.822 mole) in methyl ~~tert~~-butyl ether (500 mL) was added triethylamine (135 mL). The reaction mixture was cooled to 0°C and a solution of 4-bromobenzenesulfonyl chloride (230 g, 0.92 mole) in methyl ~~tert~~-butyl ether (300 mL) and tetrahydrofuran (300 mL) was added dropwise over 3 hour.

10 After the addition, the reaction mixture was stirred at 0°C for three hours and was then warmed to ambient temperature. After stirring at ambient temperature for 18 hours, benzyltrichethylammonium chloride (210 g, 0.92 mole) was added and the resulting mixture was heated at 55°C for three hours. The reaction mixture was cooled to ambient temperature and then diluted with water. After separation of the organic phase, the

15 aqueous phase was extracted two times with diethyl ether. The combined organic extracts were washed with 1.0 N hydrochloric acid, saturated aqueous sodium bicarbonate, water, saturated aqueous sodium chloride, dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure to provide an off-white solid (160 g). This solid was subjected to silica gel chromatography, eluting with ethyl acetate/hexane (1:9) to provide 110 grams (80%)

20 of the title compound.

¹H-NMR (CDCl₃) (400 MHz) δ: 2.20 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 4.95 (m, 1H), 7.45 (m, 5H).

MS(FAB): m/z = 172.0 (10%), 170 (23%), 154 (10%), 132 (25%), 117 (5%), 107 (100%), 79 (54%), 77 (45%), 51 (19%).

25

Preparation III

4-((~~tert~~-butoxycarbonyl)oxy)-2-methylphenol

Di-~~tert~~-butoxycarbonate (52.4 g, 0.24 mol) in tetrahydrofuran (100 ml) was added dropwise to a solution of methylhydroquinone (99.2 g, 0.80 mol) and dimethylamino-

30 pyridine (4.8 g, 4.0 mmol) in diethyl ether (1.1 L) at ambient temperature. After stirring for 40 minutes, the reaction mixture was quenched with 1 N hydrochloric acid (200 ml). The organic layer was separated, washed with saturated aqueous sodium chloride (200

19
32

-10-

ml), dried over sodium sulfate and concentrated to a crude oil that solidified on standing. Purification of the crude solid by Biotage Flash 75 chromatography eluting with 94/6 hexane/ethyl acetate (94/6) yielded an off-white solid which was recrystallized from dichloromethane/hexane (15/85) to provide 28.5 (53%) of the title compound.

- 5 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: (300 MHz) 1.55 (s, 9H), 2.22 (s, 3H), 4.76 (s, 1H), 6.68 (d, J = 8.78 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.78 Hz and 2.92 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.92 Hz, 1H).
MS(FAB): m/z = 225.3, 211.3, 169.3, 155.2, 124.2.

EXAMPLE 1

- 10 R-(-)-N-methyl 3-((2-methyl-4-hydroxyphenyl)oxy)-3-phenyl-
1-aminopropane oxalate

(R)-3-chloro-1-phenyl-1-(2-methyl-4-acetoxyphenoxy)propane

- A solution of (S)-(-)-3-chloro-1-phenyl-1-propanol (0.204 gm, 1.20 mMol), 4-
15 acetoxy-2-methylphenol (0.200 gm, 1.20 mMol) and triphenylphosphine (0.346 g, 1.32 mMol) in 10 mL tetrahydrofuran was cooled to 0-5°C under argon. This mixture was treated dropwise with di-isopropylazodicarboxylate (0.26 mL, 1.32 mMol) in tetrahydrofuran (2 mL). The resulting mixture was stirred for 1 hour at 0-5°C and was then allowed to warm to room temperature. After stirring at room temperature over night
20 the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue triturated with 10% ethyl acetate in pentane and stirred until the suspended solid was crystalline. The suspension was filtered and the recovered crystalline solid washed with 10% ethyl acetate in pentane. The combined filtrates were concentrated under reduced pressure and the residue subjected to silica gel chromatography eluting with toluene. Fractions
25 containing product were combined and concentrated under reduced pressure to provide 0.205 gm (54%) of the desired compound as a pale yellow oil.
MS(FD): m/e = 318 (M⁺)

(R)-3-iodo-1-phenyl-1-(2-methyl-4-acetoxyphenoxy)propane

- 30 A mixture of (R)-3-chloro-1-phenyl-1-(2-methyl-4-acetoxyphenoxy)propane (0.200 gm, 0.63 mMol) and 15 mL acetone saturated with potassium iodide was stirred at reflux under argon overnight. The reaction mixture was poured into 50 mL diethyl ether

12/1/02
35

-11-

and the resulting suspension was filtered. The filtrate was washed with saturated aqueous sodium hydrogen sulfite followed by water. The remaining organic phase was dried over magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure to provide 0.18 gm (70%) of the desired compound as a colorless oil.

5 MS(FD): $m/e = 410 (M^+)$

Amination

A mixture of (R)-3-iodo-1-phenyl-1-(2-methyl-4-acetoxyphenoxy)propane (0.180 gm, 0.44 mMol) and 40% aqueous methylamine (5 mL, 71 mMol) in 15 mL
10 tetrahydrofuran was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the residue partitioned between water and ethyl acetate. The ethyl acetate phase was washed with water, dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate and treated with oxalic acid (0.04 gm, 0.44 mMol). The resulting white solid was recovered
15 by filtration, washed with ethyl acetate and dried under reduced pressure to provide 0.107 gm (67%) of the title compound.

MS(FD): $m/e = 271 (M^+)$

EA: Calculated for $C_{15}H_{13}NO_4$: Theory: C, 63.15; H, 6.41; N, 3.88. Found: C, 63.32; H, 6.59; N, 3.99.

20

EXAMPLE 2

R-(-)-N-methyl 3-((2-methyl-4-hydroxyphenyl)oxy)-3-phenyl-
1-aminopropane hydrochloride

25 (R)-3-chloro-1-phenyl-1-(2-methyl-4-O-~~tert~~-butoxycarboxy-phenoxy)propane

An oven dried, three-necked, 2-L, round-bottomed flask was charged with (S)-3-chloro-1-phenyl-propanol (52 g, 304 mmol), 4-((~~tert~~-butoxycarbonyl)oxy)-2-methylphenol (73.86 g, 329 mmol), triphenylphosphine (87.36 g, 333 mmol) and anhydrous tetrahydrofuran (600 ml). The reaction mixture was cooled at 0°C, and a
30 solution of diisopropylazodicarboxylate (76 ml, 365 mmol) in dry tetrahydrofuran (100 mL) was added over 6 hours. The reaction mixture was stirred for an additional two hours at 0°C and was then allowed to warm gradually to room temperature. The reaction

21 4/14/02

-12-

mixture was further stirred at room temperature for 24 hours and the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was treated with 2 L of 9:1 pentane:ethyl acetate. The resulting suspension was stored at -20°C for 24 hours and the insoluble materials were removed by filtration. The precipitate was washed with 9:1 pentane:ethyl acetate (200 mL). The combined filtrates were concentrated under reduced pressure. The crude residue (1.50 grams) was purified by 150 flash Biotage pre-packed column eluting with 3% ethyl acetate in hexane to provide (R)-3-chloro-1-phenyl-1-(2-methyl-4-((tert-butoxycarbonyl)oxy)phenoxy)propane (100 g) in 85% yield.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: (400 MHz) 1.50 (s, 9H), 2.20 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 6.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.32 (s, 4H).

¹³C-NMR (CDCl₃) δ: (75 MHz) 15.27, 16.59, 27.69, 41.25, 41.48, 83.20, 113.15, 113.71, 118.42, 118.84, 122.21, 123.42, 125.39, 125.81, 127.93, 128.17, 128.80, 140.77, 144.29, 152.46, 153.44.

MS(FAB): m/z = 376.145.

EA: Calculated for C₂₁H₂₅ClO₄: C, 66.93; H, 6.69; Cl, 9.41. Found: C, 66.94; H, 6.74; Cl, 9.67.

(R)-3-iodo-1-phenyl-1-(2-methyl-4-((tert-butoxycarbonyl)oxy)phenoxy)propane

A dry 1-L R.B. flask was charged (R)-3-chloro-1-phenyl-1-(2-methyl-4-((tert-butoxycarbonyl)oxy)phenoxy)propane (18.00 g, 47.80 mmol), sodium iodide (90.0 g, 600 mmol) and 2-butanone (550 mL). The reaction flask was protected from light. The reaction mixture was stirred at reflux temperature under nitrogen for 16 hours. The mixture was cooled to room temperature and poured into ether (1 L). The insoluble inorganic salts (white precipitate) were removed by filtration. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the crude residue was dissolved in diethyl ether (1 L). The ethereal layer was washed with cold saturated sodium bicarbonate solution (2 X 200 mL), water and saturated aqueous sodium chloride. The organic layer was dried over anhydrous magnesium sulfate and concentrated under reduced pressure. The residue was subjected to flash chromatography, eluting with 20% ethyl acetate in hexane to provide 20.5 grams (91%) of the desired compound.

25/1/20

-13-

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.56 (s, 9H), 2.30 (s, 3H), 2.40 (1H, m), 2.50 (1H, m), 3.25 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 5.21 (m, 1H), 6.55 (d, J = 8.8, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.37 (m, 4H).

MS(FAB): m/z = 468.0 (100%), 342 (10%).

5 EA: Calcd for C₂₁H₂₃IO₄: C, 53.86, H, 5.38. Found: C, 53.36, H, 4.79.

Amination/Deprotection/Salt Formation

(R)-3-iodo-1-phenyl-1-(2-methyl-4-((tert-butoxy-carbonyl)oxy)phenoxy)propane (20.0 g, 42.66 mmol) was dissolved in anhydrous tetrahydrofuran (100 mL). The solution was treated with methylamine (300 mL, 2M solution in tetrahydrofuran) under nitrogen atmosphere and the reaction stirred at ambient temperature for 15 hours at which time the reaction mixture was concentrated to dryness. The residue was treated with ethyl acetate and cold water. The two layers were separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic layers were washed thoroughly with a cold saturated sodium bisulfite solution, cold water, dried over magnesium sulfate, and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate. The solution was extracted with ice-cold 0.1 N hydrochloric acid. Lyophilization of the aqueous solution yielded a yellow solid which was dissolved in methanol, and passed through a short column of activated carbon, Norit, 100 mesh powder (2% charcoal). The solvent was removed and resulting hydrochloride salt precipitated upon trituration with a minimal amount of water. The hydrochloride salt was recrystallized from water to provide the desired product (7.22 g, 55%).

¹H-NMR (DMSO 300 MHz) δ 2.12 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.20 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.99 (m, 2H), 5.31 (m, 1H), 6.33 (dd, J = 8.7 Hz and 2.56 Hz, 1H), 6.51 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.34 (m, 5H), 8.77 (s, 1H), 8.85 (br s, 1H).

MS(FAB): m/z = 272.4.

EA: Calcd for C₁₇H₂₁NO₂·HCl: C, 66.33, H, 7.20, N, 4.55, Cl, 11.52. Found: C, 66.23, H, 7.22, N, 5.37, Cl, 11.23.

30 All of the compounds concerned are orally available and are normally administered orally, and so oral administration is preferred. However, oral administration is not the only route or even the only preferred route. For example, transdermal

E. J. H.
26

-14-

administration may be very desirable for patients who are forgetful or petulant about taking oral medicine. Compounds of Formula I may also be administered by the percutaneous, intravenous, intramuscular, intranasal or intrarectal route, in particular circumstances. The route of administration may be varied in any way, limited by the physical properties of the drugs, the convenience of the patient and the caregiver, and other relevant circumstances (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Mack Publishing Co. (1990)).

The pharmaceutical compositions are prepared in a manner well known in the pharmaceutical art. The carrier or excipient may be a solid, semi-solid, or liquid material which can serve as a vehicle or medium for the active ingredient. Suitable carriers or excipients are well known in the art. The pharmaceutical composition may be adapted for oral, inhalation, parenteral, or topical use and may be administered to the patient in the form of tablets, capsules, aerosols, inhalants, suppositories, solutions, suspensions, or the like.

The compounds of the present invention may be administered orally, for example, with an inert diluent or capsules or compressed into tablets. For the purpose of oral therapeutic administration, the compounds may be incorporated with excipients and used in the form of tablets, troches, capsules, elixirs, suspensions, syrups, wafers, chewing gums and the like. These preparations should contain at least 4% of the compound of the present invention, the active ingredient, but may be varied depending upon the particular form and may conveniently be between 4% to about 70% of the weight of the unit. The amount of the compound present in compositions is such that a suitable dosage will be obtained. Preferred compositions and preparations according to the present invention may be determined by a person skilled in the art.

The tablets, pills, capsules, troches, and the like may also contain one or more of the following adjuvants: binders such as microcrystalline cellulose, gum tragacanth or gelatin; excipients such as starch or lactose, disintegrating agents such as alginic acid, Primogel, corn starch and the like; lubricants such as magnesium stearate or Stearox; glidants such as colloidal silicon dioxide; and sweetening agents such as sucrose or saccharin may be added or a flavoring agent such as peppermint, methyl salicylate or orange flavoring. When the dosage unit form is a capsule, it may contain, in addition to materials of the above type, a liquid carrier such as polyethylene glycol or a fatty oil.

Other dosage unit forms may contain other various materials that modify the physical form of the dosage unit, for example, as coatings. Thus, tablets or pills may be coated with sugar, shellac, or other coating agents. A syrup may contain, in addition to the present compounds, sucrose as a sweetening agent and certain preservatives, dyes and colorings and flavors. Materials used in preparing these various compositions should be pharmaceutically pure and non-toxic in the amounts used.

A formulation useful for the administration of R-(-)-N-methyl 3-(2-methylphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane hydrochloride (atomoxetine), a metabolic precursor of R-(-)-N-methyl 3-(2-methyl-4-hydroxyphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane, comprises a dry mixture of R-(-)-N-methyl 3-(2-methylphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane hydrochloride with a diluent and lubricant. A starch, such as pregelatinized corn starch, is a suitable diluent and a silicone oil, such as dimethicone, a suitable lubricant for use in hard gelatin capsules. Suitable formulations are prepared containing about 0.4 to 26% R-(-)-N-methyl 3-(2-methylphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane hydrochloride, about 73 to 99% starch, and about 0.2 to 1.0% silicone oil. The following tables illustrate particularly preferred formulations:

Ingredient (%)	2.5 mg	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	25 mg	40 mg	60 mg
R-(-)-N-methyl 3-(2-methylphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane hydrochloride	1.24	2.48	4.97	8.94	9.93	12.42	19.87	22.12
Dimethicone	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Pregelatinized Starch	98.26	97.02	94.53	90.56	89.57	87.08	79.63	77.38

-16-

Ingredient (mg/capsule)	2.5 mg	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg	25 mg	40 mg	60 mg
R-(-)-N-methyl 3-((2-methoxyphenyl)oxy)-3-phenyl-1-methylpropane hydrochloride	2.86	5.71	11.43	20.57	22.85	28.57	45.71	68.56
Dibutylsebacate	1.15	1.15	1.15	1.15	1.15	1.15	1.15	1.55
Pregelatinized Starch	225.99	223.14	217.42	208.28	206.00	200.28	183.14	239.89
Capsule Fill Weight (mg)	230	230	230	230	230	230	230	310
Capsule Size	3	3	3	3	3	3	3	2

For the purpose of parenteral therapeutic administration, the compounds of the present invention may be incorporated into a solution or suspension. These preparations typically contain at least 0.1% of a compound of the invention, but may be varied to be between 0.1 and about 90% of the weight thereof. The amount of the compound of formula I present in such compositions is such that a suitable dosage will be obtained. The solutions or suspensions may also include one or more of the following adjuvants: sterile diluents such as water for injection, saline solution, fixed oils, polyethylene glycols, glycerine, propylene glycol or other synthetic solvents; antibacterial agents such as benzyl alcohol or methyl paraben; antioxidants such as ascorbic acid or sodium bisulfite; chelating agents such as ethylene diaminetetraacetic acid; buffers such as acetates, citrates or phosphates and agents for the adjustment of tonicity such as sodium chloride or dextrose. The parenteral preparation can be enclosed in ampoules, disposable syringes or multiple dose vials made of glass or plastic. Preferred compositions and preparations are able to be determined by one skilled in the art.

The compounds of the present invention may also be administered topically, and when done so the carrier may suitably comprise a solution, ointment, or gel base. The base, for example, may comprise one or more of the following: petrolatum, lanolin, polyethylene glycols, bees wax, mineral oil, diluents such as water and alcohol, and emulsifiers, and stabilizers. Topical formulations may contain a concentration of the formula I, or its pharmaceutical salt, from about 0.1 to about 10% w/v (weight per unit volume).

24 26 1/24

-17-

The skilled artisan will appreciate that R-(-)-N-methyl 3-((2-methyl-4-hydroxyphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane may be obtained by the conversion, for example by enzymatic or acid catalysis, of metabolic precursors of R-(-)-N-methyl 3-((2-methyl-4-hydroxyphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane. A metabolic precursor of R-(-)-N-methyl 3-((2-methyl-4-hydroxyphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane is a compound that is converted to R-(-)-N-methyl 3-((2-methyl-4-hydroxyphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane *in vivo* after administration of the metabolic precursor to a mammal. Therefore, in addition to the methods described in the preceding paragraphs, administration of R-(-)-N-methyl 3-((2-methyl-4-hydroxyphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane may also be accomplished by administering a metabolic precursor of R-(-)-N-methyl 3-((2-methyl-4-hydroxyphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane. Such metabolic precursor would be administered in dosage amounts that would produce effective inhibition of serotonin and norepinephrine uptake without causing harmful or untoward side effects.

Metabolic precursors of R-(-)-N-methyl 3-((2-methyl-4-hydroxyphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane include carboxylic acid esters, sulfonate esters, amino acid esters, and ethers of the hydroxy moiety of Formula I. Furthermore, it has been discovered that R-(-)-N-methyl 3-((2-methyl-4-hydroxyphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane can be obtained by the enzymatic conversion of R-(-)-N-methyl 3-((2-methyl-phenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane, atomoxetine, *in vivo*. Therefore, a preferred method of systemic administration of R-(-)-N-methyl 3-((2-methyl-4-hydroxyphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane is the oral administration to mammals of R-(-)-N-methyl 3-((2-methyl-phenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane hydrochloride, atomoxetine. That is, systemic administration of R-(-)-N-methyl 3-((2-methyl-4-hydroxyphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane may be preferably accomplished by oral administration to mammals of R-(-)-N-methyl 3-((2-methyl-phenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane hydrochloride, atomoxetine, as a metabolic precursor of R-(-)-N-methyl 3-((2-methyl-4-hydroxyphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane.

30 Microdialysis assays of monoamines

Sprague-Dawley rats (Harian or Charles River) weighing 270-300 grams are surgically implanted with microdialysis probes under chloral hydrate/pentobarbital

-18-

anesthesia (170 and 36 mg/kg i.p. in 30% propylene glycol, 14% ethanol) as described by Perry and Fuller. (Perry and Fuller, Effect of fluoxetine on serotonin and dopamine concentration in rat hypothalamus after administration of fluoxetine plus L-5-hydroxytryptophan, *Life Sci.* 50, 1683-90 (1992)). A David Kopf stereotaxic instrument is used to implant the probe unilaterally in the hypothalamus at coordinates rostral -1.5 mm, lateral -1.3 mm, and ventral -9.0 mm (Paxinos and Watson, 1986). After a 48-hour recovery period, rats are placed in a large plastic bowl with a mounted liquid swivel system (CMA/120 system for freely moving animals, Bioanalytical Systems, West Lafayette, IN). Filtered artificial cerebrospinal fluid (CSF) (150 mM NaCl, 3.0 mM KCl, 1.7 mM CaCl_2 , and 0.9 mM MgCl_2) is perfused through the probe at a rate of 1.0 ml/min. The output dialysate line is fitted to a tenport HPLC valve with a 20 μl loop. At the end of each 30 minute sampling period, dialysate collected in the loop is injected on an analytical column (Spherisorb 3 μm ODS2, ZX150 mm, Keystone Scientific).

The method used to measure monoamines is as described by Perry and Fuller (1992). Briefly, dialysate collected in the 20 μl loop is assayed for 5-HT and NE. The 20 μl injection goes onto the column with a mobile phase which resolves NE and 5-HT: 75 mM potassium acetate, 0.5 mM ethylenediaminetetraacetic acid, 1.4 mM sodium octanesulfonic acid and 8% methanol, pH 4.9. The mobile phase for the amine column is delivered with a flow programmable pump at an initial flow rate of 0.2 ml/min increasing to 0.3 ml/min at 5 min then decreasing back to 0.2 ml/min at 26 min with a total run time of 30 min. Flow programming is used to elute the 5-HT within a 25 min time period. The electrochemical detector (EG&G, Model 400) for the amine column is set at a potential of 400 mV and a sensitivity of 0.2 nA/V. Basal levels are measured for at least 90 minutes prior to drug administration. The drugs are prepared in filtered deionized water (volume 0.25-0.3 ml) for administration at the desired doses.

R-(-)-N-methyl 3-((2-methyl-4-hydroxyphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane was tested essentially as described above and was found to inhibit the uptake of both serotonin ($K_i = 43 \text{ nM}$) and norepinephrine ($K_i = 3.0 \text{ nM}$).

28 4/26
31

-19-

Metabolism of R-(-)-N-methyl 3-((2-methyl-4-phenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane to R-(-)-N-methyl 3-((2-methyl-4-hydroxyphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane in humans

An open-label study was performed in seven healthy men CYP2D6 genotype was identified as EM (extensive metabolizer) or PM (poor metabolizer) prior to study start. CYP2D6 is an enzyme with genetic polymorphism resulting in at least 2 populations of individuals with either active or poor metabolic capabilities. The majority of people are designated "extensive metabolizers" (EM) and possess "normal" CYP2D6 activity. Mutations or deletion of the CYP2D6 gene results in a minority of people (5% to 10% of Caucasians; 1% of Asians) who are known as "poor metabolizers" (PM) of CYP2D6 substrates.

Multiple 20-mg doses of R-(-)-N-methyl 3-((2-methyl-phenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane were administered twice daily over 5 days followed by a single radiolabeled tomoxetine 20-mg dose (actual dose 19.66 mg) on the morning of the 6th day. Radiolabeled [3-¹⁴C]-R-(-)-N-methyl 3-((2-methylphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane was supplied as 20-mg capsules of R-(-)-N-methyl 3-((2-methylphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane hydrochloride containing a sufficient quantity of [3-¹⁴C]-R-(-)-N-methyl 3-((2-methylphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane hydrochloride to provide a dose of approximately 3.7 Mbq (100 µCi).

Approximately 12 hours after the morning dose on Days 1 through 5, a second 20-mg capsule was administered with 240 mL of water. This evening dose was administered at least 30 minutes after a low residue evening meal. On the morning of Day 6, a capsule of 20-mg R-(-)-N-methyl 3-((2-methylphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane hydrochloride containing 100 µCi [3-¹⁴C]-R-(-)-N-methyl 3-((2-methylphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane hydrochloride was given orally with 240 mL of water 30 minutes after completion of a standardized breakfast.

Whole blood samples were collected from EM subjects 12 hours prior to and immediately before administration of [3-¹⁴C]-R-(-)-N-methyl 3-((2-methylphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane hydrochloride (predose control sample), and at approximately 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36, 48, and 72 hours after dosing. Whole blood samples were collected from PM subjects 12 hours prior to and immediately before administration of [3-¹⁴C]-R-(-)-N-methyl 3-((2-methylphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane

32 2 1/27

-20-

hydrochloride (predose control sample), and at approximately 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 192, and 216 hours after dosing. Whole blood samples (approximately 12 mL) were collected at each timepoint into glass tubes containing heparin as an anticoagulant. Whole blood samples were stored on ice until centrifuged.

- 5 For preparing plasma, the blood was centrifuged at approximately 3000 rpm for approximately 15 minutes at approximately 4°C within 1 hour of collection. Aliquots of plasma were removed for determination of radioequivalent concentrations. Remaining plasma was stored at approximately -70°C prior to assay for conjugated and unconjugated
- 10 N-methyl 3-((2-methylphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane, R-(-)-N-methyl 3-((2-methyl-4-hydroxyphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane, 3-((2-methylphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane concentrations or metabolite profiling.

- Heparinized human plasma samples were analyzed for N-methyl 3-((2-methylphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane, R-(-)-N-methyl 3-((2-methyl-4-hydroxyphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane, and using a validated APCI LC/MS/MS
- 15 (atmospheric pressure chemical ionization liquid chromatography/mass spectrometry/mass spectrometry) method over the concentration ranges 1.00 to 800.00 ng/mL for N-methyl 3-((2-methylphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane and R-(-)-N-methyl 3-((2-methyl-4-hydroxyphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane, and 2.50 to 2000.00 ng/mL for 3-((2-methylphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane. Further analysis
- 20 was conducted using a lower range validated APCI LC/MS/MS method over the concentration ranges 1.00 to 100.00 ng/mL for R-(-)-N-methyl 3-((2-methylphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane and R-(-)-N-methyl 3-((2-methyl-4-hydroxyphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane and 0.25 to 25.00 ng/mL for R-(-)-3-((2-methylphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane.

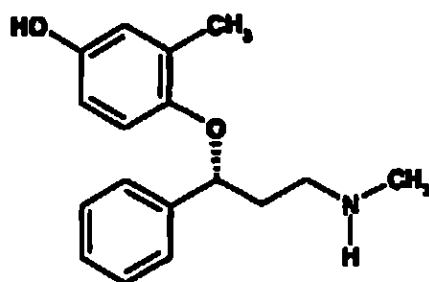
- 25 The primary metabolite of R-(-)-N-methyl 3-((2-methylphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane hydrochloride produced by both CYP2D6 EM and PM subjects is R-(-)-N-methyl 3-((2-methyl-4-hydroxyphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane. The EM subjects metabolized 86.5% of R-(-)-N-methyl 3-((2-methylphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane hydrochloride to R-(-)-N-methyl 3-((2-methyl-4-hydroxyphenyl)oxy)-3-phenyl-1-
- 30 aminopropane. The PM subjects metabolized 40% of R-(-)-N-methyl 3-((2-methylphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane hydrochloride to R-(-)-N-methyl 3-((2-methyl-4-hydroxyphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane.

D
33

-21-

WE CLAIM:

1. A compound of Formula I:

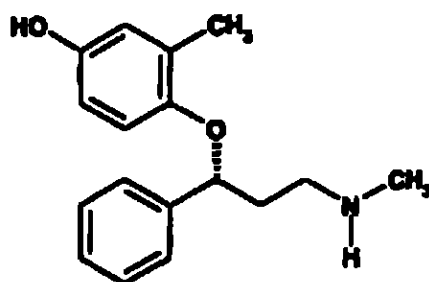


I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

2. The compound R-(-)-N-methyl 3-((2-methyl-4-hydroxyphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane hydrochloride.

3. A pharmaceutical formulation comprising a compound of Formula I:

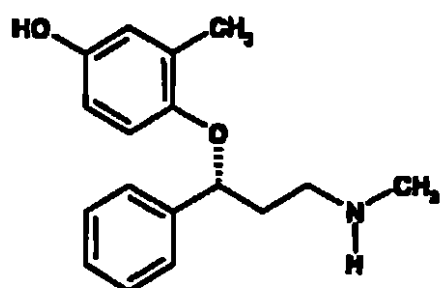


I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof, in association with a pharmaceutically acceptable carrier, diluent or excipient.

4. A pharmaceutical formulation of Claim 3 where the compound of Formula I is R-(-)-N-methyl 3-((2-methyl-4-hydroxyphenyl)oxy)-3-phenyl-1-aminopropane hydrochloride.

5. A method for inhibiting the uptake of norepinephrine and serotonin in mammals comprising administering to a mammal in need of such inhibition a pharmaceutically effective amount of a compound of Formula I:



I

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

6. A method of Claim 5 where the compound of Formula I is administered
10 systemically.

32/130
26

X-12809

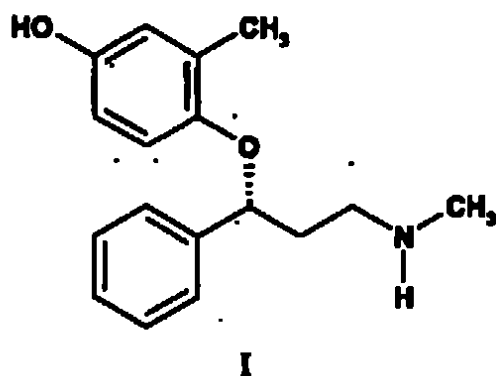
INHIBIDOR DE LA CAPTACIÓN DE MONOAMINA

Se ha establecido la relación entre la captación de la monoamina y varios trastornos neurológicos en mamíferos, y los 3-ariloxi-3-sustituidos-1-aminopropanos han demostrado tener una diversidad notable en su capacidad para inhibir la captación de las monoaminas. Se ha encontrado que ciertos miembros de la clase de los 3-ariloxi-3-sustituidos-1-aminopropanos tienen utilidad en el tratamiento de trastornos neurológicos. Por ejemplo, la fluoxetina, clorhidrato de N-metil-3-((4-trifluorometilfenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano, es un inhibidor selectivo de la captación de serotonina que ha encontrado gran aceptación en el mercado para el tratamiento de la depresión y se ha aprobado para el tratamiento de varios trastornos más. La atomoxetina, clorhidrato de (-)-N-metil-3-((2-metilfenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano, es un inhibidor selectivo de la captación de norepinefrina que se está investigando clínicamente para el tratamiento del trastorno de déficit de atención/hiperactividad. La duloxetina, clorhidrato de (+)-N-metil-3-(1-naftaleniloxi)-3-(2-ticnil)-1-aminopropano, inhibe la captación de norepinefrina y serotonina y se está evaluando actualmente para el tratamiento de la depresión. Estos compuestos están entre los muchos 3-ariloxi-3-sustituido-1-aminopropanos revelados en las patentes de Estados Unidos n° 4.018.895, 4.194.009; 4.314.081, 4.956.388 y 5.023.269. Sin embargo, hasta el presente no se ha apreciado la utilidad de un 3-fenoxi-3-fenil-1-aminopropano hidroxilado.

La presente invención proporciona un compuesto de Fórmula I:

33
2A 1/31

5



10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Esta invención también proporciona una formulación farmacéutica que comprende, junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, un compuesto de Fórmula I.

La presente invención proporciona un procedimiento para inhibir la captación de norepinefrina y serotonina en mamíferos que comprende la administración de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I a un mamífero que necesite ese tipo de inhibición.

Otra realización de esta invención es un procedimiento para inhibir la captación de norepinefrina y serotonina en mamíferos para tratar diversos trastornos que se han asociado a una disminución de la neurotransmisión de serotonina y/o norepinefrina en mamíferos. Estos trastornos incluyen: depresión, dolor migrañoso, bulimia, síndrome premenstrual o síndrome de la fase lútea tardía, alcoholismo, tabaquismo, trastorno de pánico, ansiedad, dolor generalizado, síndrome postraumático, pérdida de memoria, demencia senil, fobia social, trastorno de déficit de atención/hiperactividad, psoriasis, trastorno negativista desafiante, trastorno de conducta, trastorno de personalidad límite, trastorno obsesivo-compulsivo, síndrome de fatiga crónica, eyaculación precoz,

34
11/32
58

dificultad de la crección, anorexia nerviosa, trastornos del sueño, autismo, mutismo, rinitis alérgica, síntomas del resfriado, narcolepsia, incontinencia, tricotilomanía, neuralgia del trigémino, dolor dental o dolor por disfunción de la articulación temporomandibular. Cualquiera de estos procedimientos emplea un compuesto de

5 Fórmula I.

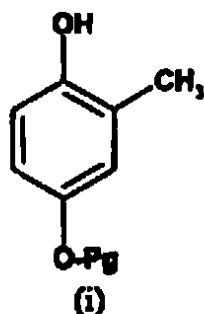
La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I para la fabricación de un medicamento para la inhibición de la captación de norepinefrina y serotonina. Además, esta invención proporciona una formulación farmacéutica adaptada a la inhibición de la captación de norepinefrina y serotonina que

10 contiene un compuesto de Fórmula I o un precursor metabólico del mismo.

La presente invención proporciona, además, un procedimiento para la preparación de un compuesto de Fórmula I que comprende los pasos siguientes:

a) acoplar un compuesto de fórmula (i)

15



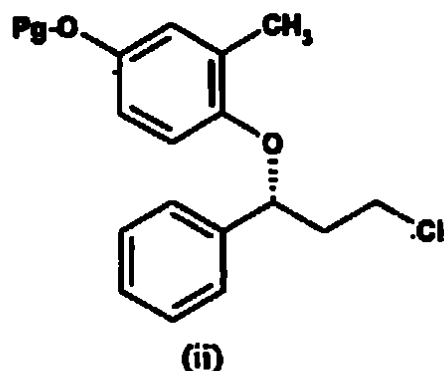
20

donde "Pg" es un grupo protector de oxígeno, con 1-cloro-3-fenil-3-hidroxipropano para proporcionar un compuesto de fórmula (ii):

25

5/1/33

5

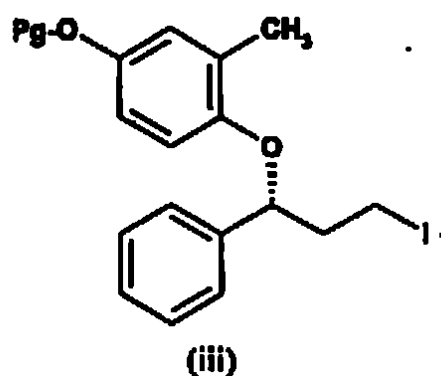


10

donde "Pg" es un grupo protector de oxígeno;

- b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (ii) con una fuente de ión yoduro para proporcionar un compuesto de fórmula (iii):

15



20

donde "Pg" es un grupo protector de oxígeno:

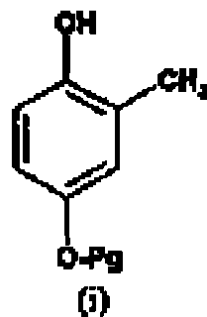
- c) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (iii) con metilamina para proporcionar R-(-)-N-metil-3-((2-metil-4-hidroxifenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano; y
- d) opcionalmente tratar el R-(-)-N-metil-3-((2-metil-4-hidroxifenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano con un ácido farmacéuticamente aceptable.

25

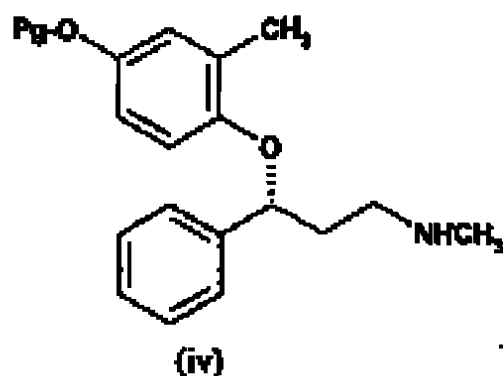
36-1134
40

La presente invención también proporciona un procedimiento de preparación de un compuesto de Fórmula I que comprende los pasos siguientes:

- a) acoplar un compuesto de fórmula (i)



donde "Pg" es un grupo protector de oxígeno, con (S)-1-fenil-3-metilaminopropan-1-ol para proporcionar un compuesto de fórmula (iv):



donde "Pg" es un grupo protector de oxígeno;

- b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula (iv) con agente desprotector para proporcionar R-(-)-N-metil-3-((2-metil-4-hidroxifenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano; y

37/138
48

c) opcionalmente tratar el R-(-)-N'-metil-3-((2-metil-4-hidroxifenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano con un ácido farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de fórmula (ii), (iii) y (iv) son intermedios útiles para la preparación de compuestos de Fórmula I y representan otras realizaciones de la presente invención.

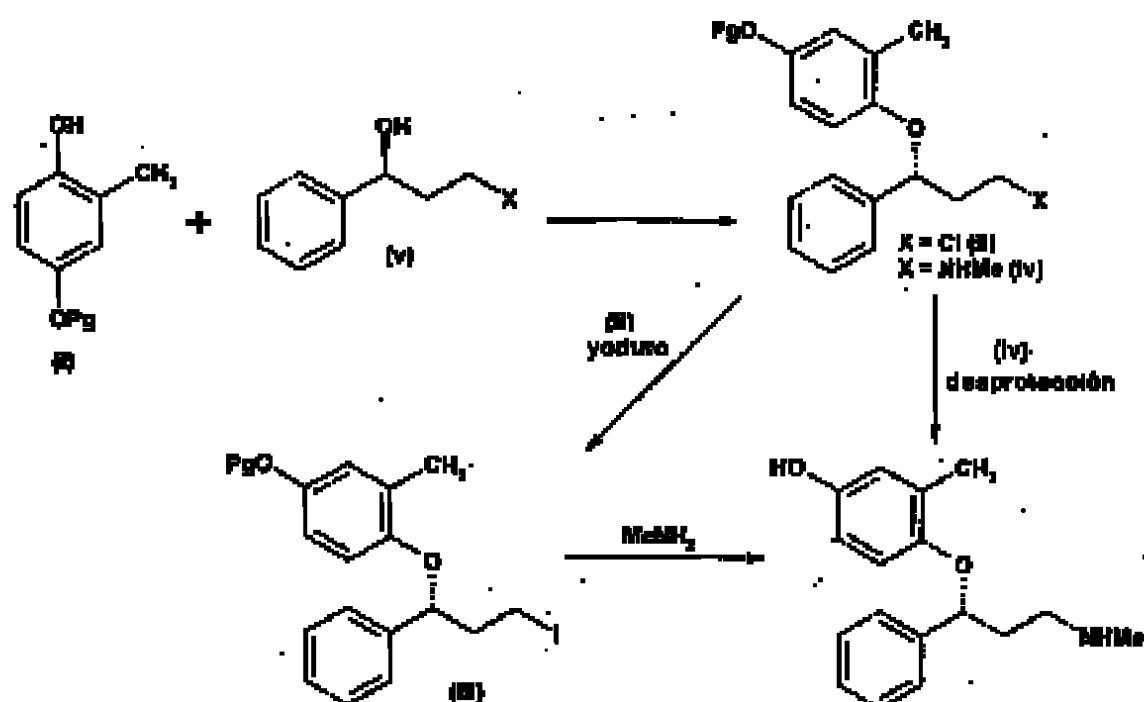
Por lo general, el compuesto de Fórmula I se denomina R-(-)-N'-metil-3-((2-metil-4-hidroxifenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano. Puesto que este compuesto es una amina, es de naturaleza básica y, por tanto, reacciona con varios ácidos inorgánicos y orgánicos para formar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Es preferible convertir la amina libre en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable para facilitar la manipulación y la administración. Los ácidos comúnmente empleados para formar sales son ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y otros similares, y ácidos orgánicos como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido p-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético y otros similares. Ejemplos de esas sales farmacéuticamente aceptables son: sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, fosfato monácido, fosfato diácido, metafosfato, pirofosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formiato, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, malcato, butin-1,4-dioato, hexin-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, dinitrobenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, italato, sulfonato, xilensulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, α -hidroxibutirato, glicolato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftalen-1-sulfonato, naftalen-2-sulfonato, mandelato y otras similares. Las sales farmacéuticamente aceptables preferidas son las formadas por el ácido clorhídrico y el ácido oxálico.

El compuesto de Fórmula I es quiral, y se puede preparar por cromatografía quiral de las formas racémica o enriquecida en uno de los enantiómeros de un compuesto de Fórmula I, o prepararse la cristalización fraccionada de sales a partir de una amina libre racémica o enriquecida en uno de los enantiómeros y un ácido quiral. Como alternativa, puede hacerse reaccionar la amina libre con un auxiliar quiral y separarse los enantiómeros por cromatografía seguida de la remoción del auxiliar quiral para regenerar la amina libre. Además, la separación de los enantiómeros se puede llevar a cabo en cualquier punto conveniente de la síntesis de los compuestos de la invención. Preferiblemente, los compuestos de la invención se preparan partiendo de una sustancia inicial quiral.

La presente invención proporciona un procedimiento de inhibición de la captación de serotonina y norcpinefrina. Estos mecanismos son aplicables a mamíferos y el mamífero preferido es un ser humano.

La clase estructural de compuestos 3-arioxi-3-sustituidos-1-aminopropanos ha sido históricamente un objetivo de síntesis interesante, y en la bibliografía se han descrito varias síntesis útiles. Por ejemplo, las síntesis de la atomoxetina (R-(-)-N-metil-3-((2-metilfenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano, conocido anteriormente como tomoxetina) y la fluoxetina están descritas en Tetrahedron Letters, 30(39), 5207 (1989); Tetrahedron Letters, 35(9), 1339 (1994); Tetrahedron, 53(20), 6739 (1997); WO 99/18947; WO 00/58262 y WO 00/61540. El R-(-)-N-metil-3-((2-metil-4-hidroxifenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano puede prepararse convenientemente como se ilustra en el siguiente esquema donde "Pg" es un grupo protector de oxígeno y "X" es cloro o NHMe.

25 Esquema I

32/1/89
45

- Los fenoles requeridos de fórmula (i) se pueden preparar a partir de una metilhidroquinona disponible comercialmente, introduciendo mediante los procedimientos convencionales de síntesis un grupo protector de oxígeno adecuado.
- Los grupos protectores de oxígeno adecuados para los fenoles son bien conocidos por los expertos de este campo técnico, y han sido descritos por Greene y Wuts [Protective Groups in Organic Synthesis, tercera edición, John Wiley and Sons, Nueva York (1999)]. Los grupos protectores preferidos para el procedimiento de preparación de la presente invención son ésteres de alcanilo y sililéteres. Grupos protectores de oxígeno particularmente preferidos son el acetilo, el terc-butoxicarbonilo y el terc-butildimetilsililo. El uso de terc-butoxicarbonilo es especialmente preferido.

- Los compuestos de fórmula (v) son bien conocidos en la técnica y se pueden preparar por los procedimientos convencionales de síntesis. Síntesis del 1-fenil-1-hidroxi-3-cloropropano (v, X = Cl) han sido descritas por Corey y Reichard [Tetrahedron Letters, 30(39), 5207-5210 (1989)], Srebnik *et al.* [Journal of Organic

40-150
44

Chemistry, 53, 2916-2920 (1988)], y Schneider y Goergens [Tetrahedron Asymmetry, 3(4), 525-528 (1992)]. Síntesis del 1-fenil-1-hidroxi-3-(metilamino)propano (v, X = NHMe) han sido descritas por Koenig y Mitchell [Tetrahedron Letters, 35(9), 1339-1342 (1994)], Gao y Sharpless [Journal of Organic Chemistry, 53, 4081-4084 (1988)] y en EP 0 909 754 A1.

Un fenol adecuado (i) se acopla a un 1-fenil-1-hidroxi-3-cloropropano (v, X = Cl) o a 1-fenil-1-hidroxi-3-(metilamino)propano (v, X = NHMe) en presencia de un azodicarboxilato de dialquilo y trifenilfosfina en condiciones de acoplamiento Mitsunobu estándar para proporcionar el ariléter (ii) o ariléter (iv), respectivamente.

10 Típicamente se combinan una solución de un equivalente de fenol (i) y un equivalente de alcohol (v) en un disolvente adecuado con aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,1 equivalentes de trifenilfosfina. Entre los disolventes adecuados se incluye cualquier disolvente que disuelva una cantidad suficiente de los reactivos como para permitir que se produzca la reacción sin interferir significativamente con la reacción deseada. Entre
15 los disolventes adecuados se incluyen el dioxano, el dietiléter y el tetrahidrofurano. Un disolvente preferido es el tetrahidrofurano. Esta solución se enfría hasta una temperatura comprendida entre aproximadamente -5 °C a aproximadamente 5 °C, preferiblemente entre aproximadamente 0 °C a aproximadamente 5 °C. La mezcla de reacción se mantiene en atmósfera inerte de nitrógeno o argón. Se añaden a la mezcla
20 de reacción aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,5 equivalentes, preferiblemente aproximadamente 1,1 equivalentes de azodicarboxilato de dialquilo, preferiblemente azodicarboxilato de diisopropilo. Luego se agita la mezcla resultante durante aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 24 horas, y posteriormente se aísla y se purifica el ariléter deseado con técnicas convencionales.

25 Una solución de ariléter (ii) en un disolvente adecuado, preferiblemente acetona, se trata con aproximadamente un equivalente molar hasta un gran exceso de una fuente

41/13
45

de ión yoduro. Cualquier fuente de ión yoduro que sea compatible con el disolvente
elegido y con el ariléter (II) es aceptable. Entre las fuentes preferidas de ión yoduro se
encuentran el yoduro de sodio y de potasio. El yoduro de sodio es una fuente preferida
de ión yoduro. El ariléter residual (iii) se aísla y se purifica mediante las técnicas
5 corrientes.

Una solución de ariléter (III) en un disolvente adecuado, típicamente
tetrahidrofurano, se hace reaccionar con aproximadamente un equivalente a un gran
exceso de metilamina. La metilamina puede añadirse como un gas, condensarse dentro
de la mezcla de reacción como un líquido o añadirse como una solución acuosa a la
10 mezcla de reacción. Una vez que se ha completado la adición, se agitan los reactivos
conjuntamente durante aproximadamente una hora hasta aproximadamente 24 horas.
Luego se aísla la amina deseada y se purifica mediante las técnicas convencionales. El
profesional especializado advertirá que con este paso se recuperará el compuesto de
fórmula (IV) o el R-(-)-N-metil-3-((2-metil-4-hidroxifenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropamo,
15 dependiendo de la naturaleza particular del grupo protector (Pg) de oxígeno empleado.
Por ejemplo, cuando el Pg es acetilo, el grupo protector se elimina durante el paso de la
aminación.

Cuando un grupo protector (Pg) particular de un compuesto de fórmula (IV) debe
eliminarse en un paso aparte, el profesional especializado advertirá que las condiciones
20 específicas para regenerar el grupo fenol dependen de la naturaleza del grupo protector.
Los procedimientos convencionales para eliminar los grupos protectores de oxígeno se
describen en la publicación de Greene y Wuts, a la que se hace referencia más arriba.
Cuando el Pg es terc-butildimetilsililo, por ejemplo, el grupo protector se elimina
molecularmente tratando el sililéter de partida (iv) con una fuente de ión fluoruro en un
25 disolvente adecuado. Alternativamente, cuando el Pg es terc-butoxicarbonilo, el grupo
protector se elimina adecuadamente mediante el tratamiento con ácido, típicamente con

42/110
46

ácido clorhídrico. Luego se puede aislar y purificar el R-(-)-N-metil-3-((2-metil-4-hidroxifenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano con las técnicas convencionales.

Las siguientes preparaciones y ejemplos ilustran más específicamente las realizaciones de la presente invención y la preparación del R-(-)-N-metil-3-((2-metil-4-hidroxifenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano.

Preparación I

4-acetoxi-2-metilfenol

Se añadió anhídrido acético (4,73 g; 4,37 ml; 46,3 mmol) gota a gota a una mezcla de 4-hidroxi-2-metilfenol (5 g; 46,3 mmol) y carbonato de cesio (15,1 g; 46,3 mmol) en acetonitrilo (50 ml). Después de agitar durante toda la noche, se filtró la mezcla y se concentró el filtrado bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con pentano: acetato de etilo en una relación de 5:1. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 0,24 g (3%) del compuesto deseado.

¹H-RMN(CDCl₃) δ 1,54 (1H, sa); 2,18 (3H, s); 2,22 (3H, s); 6,59 (1H, m); 6,65 (1H, m); 6,82 (1H, m).

Preparación II

(S)-3-cloro-1-fenil-1-propanol

A una solución de (S)-1-fenil-1,3-propanodiol (125 g; 0,822 moles) en metil-tert-butiléter (500 ml) se añadió trietilamina (135 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se le añadió gota a gota en 3 horas una solución de cloruro de 4-bromobencensulfonilo (230 g; 0,92 moles) en metil-tert-butiléter (300 ml) y tetrahidrofurano (300 ml). Después de la adición se agitó la mezcla de reacción durante tres horas a 0 °C y luego se calentó hasta la temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura

43 11/12
44

ambiente durante 18 horas, se añadió cloruro de benciltriethylamonio (210 g; 0,92 moles) y se calentó la mezcla resultante a 55 °C durante tres horas. Se enfrió la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y luego se diluyó con agua. Después de separar la fase orgánica, se extrajo la fase acuosa dos veces con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con ácido clorhídrico 1,0 N, solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, agua, cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar un sólido de color marfil (160 g). Este sólido se sometió a cromatografía en gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo/hexano (1:9) para proporcionar 110 gramos (80 %) del compuesto del título.

¹ H-RMN (CDCl₃) (400 MHz) δ: 2,20 (m, 1H); 2,45 (m, 1H); 3,60 (m, 1H); 3,75 (m, 1H); 4,95 (m, 1H); 7,45 (m, 5H)

FM(BAR): m/z → 172,0 (10%); 170 (23%); 154 (10%); 132 (25%); 117 (5%); 107 (100%); 79 (54%); 77 (45%); 51 (19%).

15

Preparación III

4-((~~tert~~-butoxicarbonil)oxi)-2-metilfenol

Se añadió di-~~tert~~-butoxicarbonato (52,4 g; 0,24 mol) en tetrahidrofurano (100 ml) gota a gota a una solución de metilhidroquinona (99,2 g; 0,80 moles) y dimetilaminopiridina (4,8 g; 4,0 mmol) en dietiléter (1,1 litros) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 40 minutos, se inactivó la mezcla de reacción con ácido clorhídrico 1 N (200 ml). Se separó la fase orgánica, se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se concentró hasta formar un aceite bruto que solidificó al reposar. La purificación del aceite bruto por cromatografía Biotage Flash 75 eluyendo con hexano/acetato de etilo (94/6) produjo un sólido de color marfil que se recristalizó desde diclorometano/hexano (15/85) para dar 28,5

44 1/42
48

(53%) del compuesto del título.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) δ : (300 MHz) 1,55 (s, 9H); 2,22 (s, 3H); 4,76 (s, 1H); 6,68 (d, $J = 8,78$ Hz, 1H); 6,85 (dd, $J = 8,78$ Hz y 2,92 Hz, 1H); 6,92 (d, $J = 2,92$ Hz, 1H).

FM(BAR): $m/z = 225,3; 211,3; 169,3; 155,2; 124,2$.

5

EJEMPLO 1

Oxalato de R-(-)-N-metil-3-((2-metil-4-hidroxifenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano

R-3-cloro-1-fenil-1-(2-metil-4-acetoxifenoxi)propano

- 10 Una solución de (S)-(-)-3-cloro-1-fenil-1-propanol (0,204 g; 1,20 mmol), 4-acetoxi-2-metilfenol (0,200 g; 1,20 mmol) y trietilfosfina (0,346 g; 1,32 mmol) en 10 ml de tetrahidrofurano se enfrió a 0-5 °C, bajo argón. Esta mezcla se trató gota a gota con azodicarboxilato de diisopropilo (0,26 ml; 1,32 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 hora a 0-5 °C y luego se dejó calentar hasta la
- 15 temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante toda la noche, se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida, y luego se trituró el residuo con acetato de etilo al 10% en pentano y se agitó hasta que el sólido en suspensión estuvo cristalino. Se filtró la suspensión y se lavó el sólido cristalino recuperado con acetato etílico al 10% en pentano. Los filtrados combinados se concentraron bajo
- 20 presión reducida, y se sometió el residuo a cromatografía en gel de sílice eluyendo con tolueno. Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 0,205 g (54%) del compuesto descado como un aceite amarillo pálido.

FM(DC): $m/c = 318$ (M^+).

25

R-3-yodo-1-fenil-1-(2-metil-4-acetoxifenoxi)propano

45/113

Una mezcla de (R)-3-cloro-1-fenil-1-(2-metil-4-acetoxifenoxi)propano (0,200 g; 0,63 mmol) y 15 ml de acetona saturada con yoduro de potasio se agitó a reflujo bajo argón durante toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en 50 ml de dietiléter y se filtró la suspensión resultante. El filtrado se lavó con bisulfito de sodio acuoso saturado
 5 seguido de agua. La fase orgánica remanente se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 0,18 g (70%) del compuesto deseado como un aceite incoloro.

EM(10C): m/e = 410 (M+)

10) Aminación

Una mezcla de (R)-3-yodo-1-fenil-1-(2-metil-4-acetoxifenoxi)propano (0,180 g; 0,44 mmol) y metilamina acuosa al 40% (5 ml, 71 mmol) en 15 ml de tetrahidrofurano se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se dividió entre agua y acetato de etilo. La
 15 fase de acetato de etilo se lavó con agua, y se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se trató con ácido oxálico (0,04 g; 0,44 mmol). El sólido blanco resultante se recuperó por filtración, se lavó con acetato de etilo y se secó bajo presión reducida para proporcionar 0,107 g (67%) del compuesto del título.

20 EM(10C): m/e = 271 (M+)

AE: calculado para $C_{19}H_{21}NO_6$. Teórico C: 63,15; H: 6,41; N: 3,88. Encontrado: C: 63,32; H: 6,59; N: 3,99.

EJEMPLO 2

25 Clorhidrato de R-(-)-N-metil-3-((2-metil-4-hidroxifenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano

50 46 4/4

(R)-3-cloro-1-fenil-1-(2-metil-4-O-terc-butoxicarboxifenoxi)propano

En un matraz de 2 litros, fondo redondo, tres bocas, secado en estufa se introdujeron (S)-3-cloro-1-fenil-propanol (52 g; 304 mmol), 4-((terc-butoxicarbonil)oxi)-2-metilfenol (73,86 g; 3,29 mmol), trisecilfosfina (87,36 g; 333 mmol) y tetrahidrofurano anhidro (600 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C, y se añadió en 6 horas una solución de azodicarboxilato de di-isopropilo (76 ml, 365 mmol) en tetrahidrofurano seco (100 ml). La mezcla de reacción se agitó durante dos horas más a 0 °C y luego se dejó calentar gradualmente hasta la temperatura ambiente. La reacción se siguió agitando a temperatura ambiente durante 24 horas y se concentró la mezcla de reacción bajo presión reducida. Se trató el residuo con 2 litros de pentano: acetato de etilo en relación 9:1. La suspensión resultante se guardó a -20 °C durante 24 horas y se eliminaron los materiales insolubles por filtración. Se lavó el precipitado con pentano: acetato de etilo en relación 9:1 (200 ml). Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida. El residuo bruto (150 gramos) se purificó en una columna Biotage 150 ultrarrápida previamente compactada eluyendo con acetato de etilo al 3% en hexano para proporcionar (R)-3-cloro-1-fenil-1-(2-metil-4-(terc-butoxicarbonil)oxi)-fenoxi)propano (110 g) con un rendimiento del 85%.

¹ H-RMN (CDCl₃) δ: (400 MHz) 1,50 (s, 9H); 2,20 (m, 1H); 2,27 (s, 3H); 2,46 (m, 1H); 3,60 (m, 1H); 3,76 (m, 1H); 5,31 (m, 1H); 6,56 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,72 (m, 1H); 7,24 (m, 1H); 7,32 (s, 4H)

¹ C-RMN (CDCl₃) δ: (75 MHz) 15,27; 16,59; 27,69; 41,25; 41,48; 83,20; 113,15; 113,71; 118,42; 118,84; 122,21; 123,42; 125,39; 125,81; 127,93; 128,17; 128,80; 140,77; 144,29; 152,46; 153,44

EM(BAR): m/z = 376,145

AE: calculado para C₂₁H₂₅ClO₄. Teórico C: 66,93; H: 6,69; Cl: 9,41. Encontrado: C: 66,94; H: 6,74; Cl: 9,67.

47/11

(R)-3-yodo-1-fenil-1-(2-metil-4-((terc-butoxicarbonil)oxi)fenoxi)propano

En un matraz seco de 1 litro y fondo redondo se introdujeron (R)-3-cloro-1-fenil-1-(2-metil-4-((terc-butoxicarbonil)oxi)fenoxi)propano (18,00 g; 47,80 mmol); yoduro de sodio (90,0 g; 600 mmol) y 2-butanona (550 ml). El matraz de reacción se protegió de la luz. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura de reflujo bajo nitrógeno durante 16 horas. Se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se vertió en éter (1 litro). Las sales inorgánicas insolubles (precipitado blanco) se retiraron por filtración. El filtrado se concentró bajo presión reducida y el residuo bruto se disolvió en dietiléter (1 litro). La fase etérea se lavó con una solución saturada de bisulfito de sodio fría (2 x 200 ml), agua y cloruro de sodio acuoso saturado. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró bajo presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetato de etilo al 20% en hexano para proporcionar 20,5 gramos (91%) del compuesto deseado.

¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) δ 1,56 (s, 9H); 2,30 (s, 3H); 2,40 (1H, m); 2,50 (1H, m), 3,25 (m, 1H); 3,35 (m, 1H); 5,21 (m, 1H); 6,55 (d, J = 8,8; 1H); 6,75 (m, 1H); 6,95 (d, J = 2,4 Hz, 1H); 7,25 (m, 1H); 7,37 (m, 4H).

FM(BAR): m/z = 468,0 (100%), 342 (10%).

AN: calculado para C₂₁H₂₃IO₄. C: 53,86; H: 5,38. Encontrado: C: 53,36; H: 4,79.

20

Aminación/desprotección/formación de sul

El (R)-3-yodo-1-fenil-1-(2-metil-4-((terc-butoxi-carbonil)oxi)fenoxi)propano (20,0 g; 42,66 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (100 ml). Se trató la solución con metilamina (300 ml, solución 2 M en tetrahidrofurano) en atmósfera nitrogenada y se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 15 horas, momento en el cual se concentró la mezcla de reacción hasta secarla. Se trató el residuo con

25

48-1110
sc

acetato de etilo y agua fría. Se separaron las dos fases. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se lavaron minuciosamente con una solución saturada de bisulfito de sodio fría y agua fría, se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró bajo presión reducida. Se disolvió el residuo en acetato de etilo. Se realizó una extracción con ácido clorhídrico 0,1 N enfriado con hielo. La liofilización de la solución acuosa produjo un sólido amarillo que se disolvió en metanol y se pasó a través de una columna corta de carbón activado, Norit, en polvo de malla 100 (2% carbón vegetal). Se eliminó el disolvente y se precipitó la sal clorhidrato después de triturar con una cantidad de agua mínima. La sal clorhidrato se recristalizó en agua para proporcionar el producto seco (7,22 g; 55%).

¹H-RMN (DMSO 300 MHz) δ 2,12 (m, 1H); 2,15 (s, 3H), 2,20 (m, 1H); 2,49 (s, 3H), 2,99 (m, 2H), 5,31 (m, 1H), 6,33 (dd, J = 8,7 Hz y 2,56 Hz, 1H); 6,51 (m, 1H); 7,29 (m, 1H); 7,34 (m, 5H); 8,77 (s, 1H); 8,85 (sa, 1H).

EM (BAR): m/z = 272,4.

15 AE: calculado para C₁₇H₂₃NO₂·HCl. C: 66,33; H: 7,20; N: 4,55; Cl: 11,52. Encontrado: C: 66,23; H: 7,22; N: 5,37; Cl: 11,23.

Todos los compuestos afectados están disponibles para la administración oral y normalmente se administran por vía oral, de modo que se prefiere esta vía de administración. Sin embargo, la administración oral no es la única vía ni la única vía preferida. Por ejemplo, la administración transdérmica puede ser muy deseable para los pacientes olvidadizos o reticentes a tomar medicamentos orales. Los compuestos de fórmula I también se pueden administrar por las vías percutáneas, intravenosa, intramuscular, intranasal o intrarrectal, en circunstancias particulares. La vía de administración puede variarse de cualquier forma, limitada por las propiedades físicas de los fármacos, la conveniencia del paciente y del cuidador y otras circunstancias

LA #17
83

pertinentes [Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición. Mack Publishing Co. (1990)].

Las composiciones farmacéuticas se preparan de una forma bien conocida en la técnica farmacéutica. El vehículo o excipiente puede ser un material sólido, semisólido o líquido que puede servir como vehículo o medio para el ingrediente activo. Los vehículos o excipientes adecuados son bien conocidos en la técnica. La composición farmacéutica puede adaptarse para el uso oral, por inhalación, parenteral o tópico, y se puede administrar al paciente en forma de comprimidos, cápsulas, aerosoles, inhaladores, supositorios, soluciones, suspensiones o formas similares.

10 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o en cápsulas, o en comprimidos. Para los fines de la administración oral terapéutica, los compuestos se pueden incorporar a los excipientes y usarse en forma de comprimidos, pastillas para disolver en la boca, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, sellos, gomas de mascar y otras formas similares. Estas preparaciones deben contener un 4% como mínimo del compuesto de la presente invención, el ingrediente activo, pero esta proporción puede variar según la forma farmacéutica particular, y puede ser convenientemente que contengan entre 4% hasta aproximadamente el 70% del peso de la unidad. La cantidad del compuesto presente en las composiciones será suficiente como para permitir una dosificación adecuada. Las composiciones y las preparaciones preferidas según la presente invención pueden ser determinados por una persona experta en la técnica.

25 Los comprimidos, píldoras, cápsulas, pastillas para disolver en la boca y otras presentaciones similares también pueden contener uno o más de los siguientes adyuvantes: aglutinantes como la celulosa microcristalina, la goma tragacanto o la gelatina; excipientes como el almidón o la lactosa, disgregantes como el ácido algínico, Primogel, el almidón de maíz y otros similares; lubricantes como el estearato de

magnesio o Sterotex; deslizantes como el dióxido de silicio coloidal; y pueden añadirse agentes edulcorantes como la sacarosa o la sacarina, o un agente aromatizante como la menta, el salicilato de metilo o el aroma de naranja. Cuando la presentación de una unidad de dosificación es la cápsula, puede contener, además de las sustancias del tipo
5 antes mencionado, un vehículo líquido como el polietilenglicol o un ácido graso.

Otras presentaciones de una unidad de dosificación pueden contener diversas sustancias distintas que modifiquen la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, los recubrimientos. Así las píldoras o los comprimidos pueden estar recubiertos por azúcar, goma laca u otros recubrimientos. Un jarabe puede contener,
10 además de los compuestos mencionados, sacarosa como agente edulcorante y ciertos conservantes, colorantes y aromas. Las sustancias usadas para preparar estas composiciones diversas deben ser farmacéuticamente puras y no tóxicas en las cantidades usadas.

Una formulación útil para la administración del clorhidrato de R-(-)-N-metil-3-
15 ((2-metilfenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano (atomoxetina), un precursor metabólico del R-(-)-N-metil-3-((2-metil-4-hidroxifenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano, comprende una mezcla seca de clorhidrato de R-(-)-N-metil-3-((2-metilfenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano con un diluyente y lubricante. Para el uso en cápsulas de gelatina dura, un almidón como el almidón de maíz pregelatinizado es un diluyente adecuado, y un
20 aceite de silicona como la dimeticona es un lubricante adecuado. Se preparan formulaciones adecuadas con aproximadamente 0,4 a 26% de clorhidrato R-(-)-N-metil-3-((2-metilfenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano, aproximadamente 73 a 99% de almidón, y aproximadamente 0,2 a 1,0% de aceite de silicona. Las tablas siguientes ilustran formulaciones particularmente preferidas:

51
55

Ingrediente (%)	2,5 mg	5 mg	10 mg	18 mg	20 mg	25 mg	40 mg	60 mg
Clorhidrato de R-(-)-N-metil-3-((2-metilfenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano	1,24	2,48	4,97	8,94	9,93	12,42	19,87	22,12
Dimeticona	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Almidón pregelatinizado	98,26	97,02	94,53	90,56	89,57	87,08	79,63	77,38

Ingrediente (mg/cápsula)	2,5 mg	5 mg	10 mg	18 mg	20 mg	25 mg	40 mg	60 mg
Clorhidrato de R-(-)-N-metil-3-((2-metilfenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano	2,86	5,71	11,43	20,57	22,85	28,57	45,71	68,56
Dimeticona	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15	1,15
Almidón pregelatinizado	225,99	223,14	217,42	208,28	206,00	200,28	183,14	239,89
Peso de llenado de cápsulas (mg)	230	230	230	230	230	230	230	310
Tamaño de las cápsulas	3	3	3	3	3	3	3	2

Con el fin de la administración terapéutica parenteral, los compuestos de la presente invención pueden incorporarse a una solución o suspensión. Estas preparaciones típicamente contienen como mínimo 0,1% de un compuesto de la

52450
SE

invención, pero este porcentaje puede variar entre 0,1 y aproximadamente el 90% del peso del mismo. La cantidad de un compuesto de Fórmula 1 presente en estas composiciones será suficiente como para proporcionar una dosis adecuada. Las soluciones o suspensiones también pueden incluir uno o más de los siguientes adyuvantes: diluyentes estériles como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos como el alcohol benílico o el metilparaben; antioxidantes como el ácido ascórbico o el bisulfito de sodio; agentes quelantes como el ácido etilendiaminotetracético; sustancias tampón como los acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad como el cloruro de sodio o la dextrosa. La preparación parenteral se puede incluir en ampollas, jeringuillas desechables, o viales de vidrio o plástico para múltiples dosis. Las composiciones y las preparaciones preferidas pueden ser determinados por los expertos en la técnica.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por vía tópica, y cuando se administran por esta vía el vehículo puede comprender adecuadamente una base de solución, ungüento o gel. Por ejemplo, la base puede comprender uno o más de los siguientes componentes: vaselina, lanolina, polietilenglicoles, cera de abejas, aceite mineral, diluyentes como agua y alcohol, y emulsionantes y estabilizantes. Las formulaciones tópicas pueden contener una concentración del compuesto de Fórmula 1, o de su sal farmacéutica, que varía entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10% p/v (peso por unidad de volumen).

El profesional experto advertirá que el R-(-)-N-metil-3-((2-metil-4-hidroxifenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano puede obtenerse por la conversión, por ejemplo por catálisis enzimática o ácida, de precursores metabólicos del R-(-)-N-metil-3-((2-metil-4-hidroxifenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano. Un precursor metabólico del R-(-)-N-metil-3-((2-metil-4-hidroxifenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano es un compuesto

53451
87

que se transforma a R-(-)-N-metil-3-((2-metil-4-hidroxifenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano *in vivo* tras la administración del precursor metabólico a un mamífero. Por tanto, además de los procedimientos descritos en los párrafos anteriores, la administración de R-(-)-N-metil-3-((2-metil-4-hidroxifenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano también puede llevarse a cabo mediante la administración de un precursor metabólico del R-(-)-N-metil-3-((2-metil-4-hidroxifenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano. Un precursor metabólico de este tipo se administraría en cantidades de dosificación que producirían una inhibición eficaz de la captación de la serotonina y la norepinefrina sin causar efectos secundarios negativos o adversos.

- 10 Los precursores metabólicos del R-(-)-N-metil-3-((2-metil-4-hidroxifenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano incluyen ésteres de ácidos carboxílicos, ésteres sulfonato, ésteres de aminoácidos y éteres del grupo hidroxil de Fórmula 1. Además, se ha descubierto que el R-(-)-N-metil-3-((2-metil-4-hidroxifenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano se puede obtener *in vivo* por la conversión enzimática del R-(-)-N-metil-3-((2-metilfenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano, atomoxetina. Por tanto, un procedimiento preferido de administración sistémica de R-(-)-N-metil-3-((2-metil-4-hidroxifenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano es la administración oral a los mamíferos del clorhidrato R-(-)-N-metil-3-((2-metilfenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano, atomoxetina. Es decir, la administración sistémica de R-(-)-N-metil-3-((2-metil-4-hidroxifenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano puede llevarse a cabo preferiblemente mediante la administración oral a los mamíferos del clorhidrato de R-(-)-N-metil-3-((2-metilfenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano, atomoxetina, como precursor metabólico del R-(-)-N-metil-3-((2-metil-4-hidroxifenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano.

25 Análisis de monoaminas por microdialisis

A ratas Sprague-Dawley (Harlan o Charles River) de 270-300 gramos de peso se

les implanta quirúrgicamente sondas de microdialísis bajo anestesia hidrato de cloral/pentobarbital (170 y 36 mg/kg por vía intraperitoneal en propilenglicol al 30%, etanol al 14%) según lo descrito por Perry y Fuller [Perry and Fuller, "Effect of fluoxetine on serotonin and dopamine concentration in rat hypothalamus after administration of fluoxetine plus L-5-hidroxytryptophan", Life Sci., 50, 1683-90 (1992)]. Se usa un instrumento estereotáctico David Kopf para implantar la sonda unilateralmente en el hipotálamo en las coordenadas: rostral -1,5 mm; lateral -1,3 mm; y ventral -9,0 mm (Paxinos y Watson, 1986). Después de un periodo de recuperación de 48 horas, se colocan las ratas en una gran cubeta de plástico con un sistema de montaje líquido rotatorio (sistema CMA/120 para animales que se mueven libremente, Bioanalytical Systems West Lafayette, Indiana, EE.UU.). El líquido cefalorraquídeo (LCR) artificial filtrado (150 mM de NaCl; 3,0 mM KCl; 1,7 mM CaCl_2 y 0,9 mM MgCl_2) se perfunde a través de la sonda a una velocidad de 1,0 ml/min. La línea de salida del dializado se ajusta a una válvula de HPLC de diez conexiones con un bucle de 20 μl . Al final de cada periodo de toma de muestras de 30 minutos, el dializado recogido en el bucle se inyecta a una columna analítica (Spherisorb 3 μ ODS2, 2X150 mm, Keystone Scientific).

El procedimiento usado para medir las monoaminas es similar al descrito por Perry y Fuller (1992). En resumen, se analiza la 5-HT y la NE del dializado recogido en el bucle de 20 μl . La inyección de 20 μl va sobre una columna con una fase móvil que separa la NE y la 5-HT: 75 mM de acetato de potasio; 0,5 mM de ácido etilendiaminotetracético; 1,4 mM de ácido octansulfónico de sodio y 8% de metanol, pH 4,9. La fase móvil para la columna de aminas se envía con una bomba de caudal programable con un flujo inicial de 0,2 ml/minuto que aumenta a 0,3 ml/minuto a los 5 minutos y luego disminuye otra vez a 0,2 ml/minuto a los 26 minutos con un tiempo total de ejecución de 30 minutos. La programación del flujo se usa para eluir la 5-HT

51/83
SA

en un periodo de 25 minutos. El detector electroquímico (EG&G, Modelo 400) para la columna de aminas se ajusta a un potencial de 400 mV y una sensibilidad de 0,2 nA/V. Los valores basales se miden durante 90 minutos como mínimo antes de la administración del fármaco. Los fármacos se preparan en agua filtrada desionizada (volumen 0,25-0,3 ml) para la administración a las dosis deseadas.

El R-(-)-N-metil-3-((2-metil-4-hidroxifenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano se ensayó esencialmente según lo descrito anteriormente y se encontró que inhibía la captación de la serotonina ($K_i = 43$ nM) y la norepinefrina ($K_i = 3,0$ nM).

10 Metabolismo del R-(-)-N-metil-3-((2-metil-4-fenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano a R-(-)-N-metil-3-((2-metil-4-hidroxifenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano en seres humanos

Se realizó un ensayo de etiqueta abierta en siete varones sanos. El genotipo CYP2D6 se identificó como metabolizador normal (EM: extensive metabolizer) o metabolizador lento (PM: poor metabolizer) antes de iniciar el estudio. La CYP2D6 es una enzima con polimorfismo genético que da como resultado al menos 2 poblaciones de personas con capacidades metabólicas activas o lentas. La mayoría de las personas se designan como "metabolizadores normales" (EM) y poseen una actividad "normal" de la CYP2D6. Las mutaciones o deleciones del gen CYP2D6 dan lugar a una minoría de personas (5% al 10% de los caucásicos; 1% de los asiáticos) que se conocen como "metabolizadores lentos" (PM) de los sustratos de la CYP2D6.

Se administraron múltiples dosis de 20 mg de R-(-)-N-metil-3-((2-metil-fenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano dos veces al día durante 5 días, seguidas de una dosis única de 20 mg de tomoxetina radiomarcada (dosis real 19,66 mg) en la mañana del 6° día. El $[3-^{14}\text{C}]$ -R-(-)-N-metil-3-((2-metil-fenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano radiomarcado fue proporcionado en cápsulas de 20 mg de clorhidrato de R-(-)-N-metil-

Se HSA
66.

3-((2-metilfenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano que contenían clorhidrato de $[3-^{14}\text{C}]\text{-R-(-)}$ -N-metil-3-((2-metilfenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano en una cantidad suficiente como para proporcionar una dosis aproximada de 3,7 Mbq (100 μCi).

Los días 1 a 5, aproximadamente 12 horas después de la dosis matinal se administró una segunda cápsula de 20 mg con 240 ml de agua. Esta dosis vespertina se administró como mínimo 30 minutos después de una comida vespertina con residuo bajo. En la mañana del Día 6, 30 minutos después de un desayuno normalizado, se administró por vía oral con 240 ml de agua una cápsula de 20 mg de clorhidrato de R-(-)-N-metil-3-((2-metilfenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano que contenía 100 μCi de clorhidrato de $[3-^{14}\text{C}]\text{-R-(-)}$ -N-metil-3-((2-metilfenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano.

Se tomaron muestras de sangre de personas EM 12 horas antes e inmediatamente antes de la administración del clorhidrato de $[3-^{14}\text{C}]\text{-R-(-)}$ -N-metil-3-((2-metilfenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano (muestra de control de predosis), y aproximadamente 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 36, 48 y 72 horas después de la administración de la dosis. Se tomaron muestras de sangre de personas PM 12 horas antes e inmediatamente antes de la administración de clorhidrato de $[3-^{14}\text{C}]\text{-R-(-)}$ -N-metil-3-((2-metilfenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano (muestra de control de predosis), y aproximadamente 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 18, 24, 48, 72, 96, 120, 144, 168, 192 y 216 horas después de la administración de la dosis. En cada uno de los momentos de evaluación se recogieron muestras de sangre (aproximadamente 12 ml) en tubos de vidrio que contenían heparina como anticoagulante. Las muestras de sangre completa se guardaron sobre hielo hasta que se centrifugaron. Para la preparación del plasma, se centrifugó la sangre completa a aproximadamente 3.000 rpm durante unos 15 minutos a una temperatura aproximada de 4 °C antes de que transcurriera 1 hora desde la extracción de la muestra. Se extrajeron alícuotas de plasma para la determinación de concentraciones radioequivalentes. El resto del plasma se guardó a aproximadamente -

57/11/25
21

70 °C: antes de analizar las concentraciones de N-metil-3-((2-metilfenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano, R-(-)-N-metil-3-((2-metil-4-hidroxifenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano , 3-((2-metilfenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano conjugados y sin conjugar, o estudiar el perfil de metabolitos.

- 5 Se analizó el N-metil-3-((2-metilfenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano y el R-(-)-N-metil-3-((2-metil-4-hidroxifenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano en las muestras de plasma humano heparinizado, usando un procedimiento validado IQPA CL/EM/EM (cromatografía líquida por ionización química a presión atmosférica/espectrometría de masas/espectrometría de masas) en los intervalos de concentración comprendidos entre
- 10 1,00 y 800,00 ng/ml para el N-metil-3-((2-metilfenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano y el R-(-)-N-metil-3-((2-metil-4-hidroxifenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano, y 2,50 a 2.000,00 ng/ml para 3-((2-metilfenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano. Se realizó otro análisis usando un procedimiento IQPA CL/EM/EM validado para un intervalo inferior, entre los intervalos de concentración 1,00 y 100,00 ng/ml para el R-(-)-N-
- 15 metil-3-((2-metilfenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano y el R-(-)-N-metil-3-((2-metil-4-hidroxifenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano, y 0,25 a 25,00 ng/ml para el R-(-)-3-((2-metilfenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano.

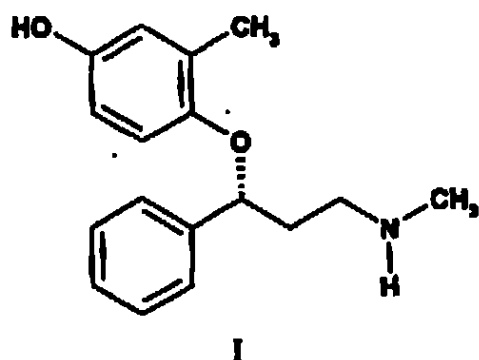
- El principal metabolito del clorhidrato de R-(-)-N-metil-3-((2-metilfenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano producido tanto por las personas CYP2D6 EM como PM es el R-
- 20 (-)-N-metil-3-((2-metil-4-hidroxifenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano. Las personas EM metabolizaron el 86,5% del clorhidrato del R-(-)-N-metil-3-((2-metilfenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano respecto a R-(-)-N-metil-3-((2-metil-4-hidroxifenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano. Las personas PM metabolizaron el 40% del clorhidrato del R-(-)-N-metil-3-((2-metilfenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano respecto a R-(-)-N-metil-3-((2-
- 25 metil-4-hidroxifenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano.

50.1/56
el

REIVINDICACIONES

Nuevo Capítulo: f 806 - 107

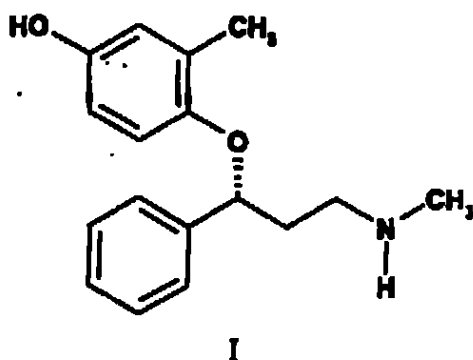
1. Un compuesto de Fórmula I:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto clorhidrato de R-(-)-N-metil-3-((2-metil-4-hidroxifenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano.

3. Una formulación farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I:



59/57
65

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 4. Una formulación farmacéutica de la Reivindicación 3, en la que el compuesto de Fórmula I es el clorhidrato de R-(-)-N-metil-3-((2-metil-4-hidroxifenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano.

- 10 5. Una formulación farmacéutica en la presentación de una cápsula de gelatina dura, que contiene una mezcla anhidra de clorhidrato de R-(-)-N-metil-3-((2-metilfenil)oxi)-3-fenil-1-aminopropano con un diluyente amiláceo y un lubricante de aceite de silicona.

60-150
64**RESUMEN**

La presente invención proporciona compuestos y procedimientos para la inhibición de la captación de la monoamina en mamíferos.

PATENT COOPERATION TREATY

61 11/94
66

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

Mr. Robert D. Cohen
Eli Lilly and Company
Lilly Corporate Center
Indianapolis, Indiana 46285
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Received
FEB 05 2003

Eli Lilly and Company
Patent Department

PCT

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

MSW

Date of mailing
(day/month/year) 31.01.2003

Applicant's or agent's file reference
X-12809

REPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US02/03385

International filing date (day/month/year)
20/02/2002

Priority date (day/month/year)
08/03/2001

Applicant
ELI LILLY AND COMPANY 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 PGT/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.

For the purpose of deciding whether the claimed invention is patentable or not, the elected Offices may apply criteria additional to or different from the criteria on which the international preliminary examination report is based (see Articles 27(5), 33(5)). Additional criteria may include e.g. exemptions from patentability and the requirements of enabling disclosure and of clarity and support of claims.

Name and mailing address of the IPEA/

European Patent Office
91-90000 Munich
Tel. +49 89 2369-0 Fax: +49 89 2369-4185

Authorized officer

Rucha, S
Tel. +49 89 2369-8081



Form PCT/IPEA/18 (July 1992)

IPER

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's reference X-12809	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/PEAA/14)	
International application No. PCT/US02/03385	International filing date (day/month/year) 20/02/2002	Priority date (day/month/year) 06/03/2001
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07C217/48		
Applicant ELI LILLY AND COMPANY 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 report - 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 Article 35(2) 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 25/07/2002	Date of completion of this report 21.01.2003	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-85399 Munich Tel. +49 89 2369 - 0 Tlx 523656 epcn d Fax +49 89 2369 - 4488	Authorizing officer Bedel, C Telephone No. +49 89 2369 2508 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US02/03385**

63 11/11/02
28

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:

1-20 as originally filed

Claims, No.:

1-6 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)).

GA 1/12

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. **PCT/US02/03385**

(Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.)

8. Additional observations, if necessary:

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. 5-6.

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 5,6 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	1-6
	No:	Claims	
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-6
	No:	Claims	
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-4

65-163
20

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/US02/03385

No. Claims

2. Citations and explanations
see separate sheet

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT - SEPARATE SHEET**

International application No. PCT/US02/03385

de 15/11
71

III

Claims 5 and 6 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).

For the assessment of the present claims 5 and 6 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

V-

D1: EP-A-0 303 961 (MERRELL DOW PHARMA) 22 February 1989 (1989-02-22)

D2: US-A-4 314 081 (B. B. MOLLOY, K. K. SCHMIEGEL) 2 February 1982 (1982-02-02) cited in the application

The present application concerns a single compound of formula (I) and its use as a serotonin and norepinephrine uptake inhibitor.

Nothing has been found in the prior art that discloses such a compound.

The closest prior art D2 (cited in the application) discloses compounds which differs by phenoxy substituents, for instance a para-methoxy in D2 instead of a p-hydroxy, o-methyl in the application. None of the documents of the prior art disclose nor suggest that a hydroxy-substituted 3-phenoxy-3-phenyl-1-aminopropane could exhibit an inhibition on the uptake of serotonin and norepinephrine (see application at bottom of page 18).

Therefore the present application should comply with the requirements of Article 33(2) and (3) PCT.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inventor's Application No.
PCT/JP 02/03385

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C217/48 A61K31/138 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 C07C A61K

Documentation searched other than minimum documentation in the areas that each document is included in the fields searched

Exemptions from prior art search: the International Search (entry of data base and, where practical, search) (article 17(2)(b))

EPD-Internal, WPI Data, PAJ, CHEN ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 303 961 A (MERRELL DOW PHARMA) 22 February 1989 (1989-02-22) claim 1	1-6
A	US 4 314 081 A (B. B. MOLLOY, K. K. SCHMIEGEL) 2 February 1982 (1982-02-02) cited in the application claim 1; table 2	1-6

☐ Forwarded documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- * document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- * earlier document on which the international filing date
- * document which may have priority (date(s) or which is cited in relation to the publication date of another document or international patent (see Appendix)
- * document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other activity
- * document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- * 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
- * document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or obvious in combination with the document or documents cited when the document is taken alone
- * document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or obvious in combination with the document or documents cited 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

19 June 2002

Date of mailing of the international search report

28/06/2002

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.O. Box 2955
CH - 8000 Zurich, Switzerland
Tel: (+41-76) 310-2044, 2045, 2046
Fax: (+41-76) 310-2048

Author's name

Bedel, C

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.1

Although claim 5 and 6 are directed to a method of treatment of the human body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound.

Continuation of Box I.1

Claims Nos.: 5,6

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

international application No.
PCT/US 02/03385

69
25

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

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

1. ☒ **Claims Nos.:** 5, 8
because they relate to subject matter not susceptible to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ **Claims Nos.:**
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ **Claims Nos.:**
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 64(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

serial application No
PL 1/US 02/03385

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0307981	A	22-02-1989	
		AT 104269 T	15-04-1994
		AU 606444 B2	07-02-1991
		AU 2057983 A	16-02-1989
		AU 624270 B2	04-06-1992
		AU 6598990 A	24-01-1991
		CA 1327796 A1	15-03-1994
		CN 1033043 A ,B	24-05-1989
		DE 3889032 G1	19-05-1994
		DE 3889032 T2	11-08-1994
		DK 454688 A	15-02-1989
		EP 0303967 A2	22-02-1989
		ES 2054747 T3	16-08-1994
		FI 883739 A ,B,	15-02-1989
		HU 51593 A2	28-05-1990
		IE 63082 B	22-03-1995
		IL 87412 A	26-05-1995
		JP 1066151 A	13-03-1989
		JP 2658045 B2	03-09-1997
		KR 128137 B1	26-12-1997
		MD 883685 A ,B,	15-02-1989
		AZ 225768 A	26-10-1990
		PT 88251 A ,B	30-06-1989
		US 6136803 A	24-10-2000
		US 5561152 A	01-10-1996
		US 6149714 A	22-08-1992
		US 5880128 A	09-03-1999
		ZA 8805824 A	26-04-1989
US 4314081	A	02-02-1982	
		KR 6001009 A	22-09-1980
		AR 205633 A1	21-05-1976
		AR 205577 A1	14-05-1976
		AR 205578 A1	14-05-1976
		AT 336000 B	12-04-1977
		AT 10275 A	15-08-1976
		AT 337161 B	10-06-1977
		AT 237076 A	18-10-1976
		AT 337162 B	10-06-1977
		AT 237176 A	15-10-1976
		AU 7683674 A	24-06-1976
		BE 824255 A1	09-07-1975
		BE 26192 A3	15-02-1979
		BE 23212 A3	12-07-1977
		BE 68761 B2	28-02-1996
		CA 1051034 A1	20-03-1979
		CH 609675 A5	15-08-1979
		CH 609331 A5	28-02-1979
		CH 609332 A5	28-02-1979
		CS 189680 B2	30-04-1979
		CS 189598 B2	30-04-1979
		CS 190397 B2	31-03-1980
		DD 118613 A8	12-03-1976
		DE 2500110 A1	17-07-1975
		DK 688974 A ,B,	01-09-1976
		ES 433720 A1	01-12-1976
		FR 2257288 A1	08-08-1975
		GB 1491961 A	07-12-1977
		HU 173723 B	28-07-1979
		IE 40346 B1	09-05-1979

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No.
PCT/US 02/03385

Patent documents cited in search report	Publication date	Patent agency number(s)	Publication date
US 4314081 A		IL 46387 A	31-08-1977
		JP 1264510 C	16-05-1985
		JP 50101333 A	11-08-1975
		JP 59039418 B	22-09-1984
		MX 4949 E	12-01-1983
		MX 4983 E	31-01-1983
		NL 7500186 A .B.	14-07-1975
		PH 11652 A	08-05-1978
		RO 69763 A1	26-02-1982
		RO 70660 A1	26-09-1983
		SE 412906 B	24-03-1980
		SE 7500215 A	11-07-1975
		SU 1005655 A3	15-03-1983
		SU 583743 A3	05-12-1977
		SU 613716 A3	30-06-1978
		US 4313896 A	02-02-1982
		US 4584404 A	22-04-1986
		US 4018895 A	19-04-1977
		US 4194009 A	18-03-1980
		US 4626549 A	02-12-1986

78.20

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒	☒	☐
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	☒	☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	☒	☐
- Descripción de la invención.	☒	☐
- Dibujos de serenos pertinentes.	☒	☐
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	☒	☐
COMPLETA ☐	INCOMPLETA ☐	☐
DISEÑO INDUSTRIAL ☐		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	☐	☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	☐	☐
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	☐	☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	☐	☐
COMPLETA ☐	INCOMPLETA ☐	☐
ESQUEMA DE TRAZADO ☐		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	☐	☐
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	☐	☐
- Representación gráfica del esquema de trazado	☐	☐
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	☐	☐
COMPLETA ☐	INCOMPLETA ☐	☐

Firma Responsable: *ANNEGA ROSSE*

Fecha:



31
B

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
CARLOS R. OLARTE
Apoderado
ELI LILLY AND COMPANY

Oficio N° 10123

ASUNTO:	Radicación N°	03-77388
	Solicitud internacional	PCT/US2002/03985
	Fecha inicio fase nacional	08/10/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA GESPEDÉS DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

21 NOV. 2003

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____